

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 26/03/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus Araraquara
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Natália Galvão de Freitas

**Desenvolvimento de tintas à base de hidrogéis biocompatíveis contendo
nanopartículas à base de zinco para impressão 3D**

Araraquara - SP

2025



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus Araraquara
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Natália Galvão de Freitas

Desenvolvimento de tintas à base de hidrogéis biocompatíveis contendo nanopartículas à base de zinco para impressão 3D

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (Unesp) para obtenção do título de Mestre em Ciências, área: Pesquisa e desenvolvimento de Fármacos e medicamentos.

Orientadora (UNESP): Prof. Dra. Leila Aparecida Chiovacci Favorin.

Coorientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli.

Tutor (UNC): Prof. Dr. Daniel Santiago Palma.

Araraquara - SP

2025

F866d Freitas, Natália Galvão de.
Desenvolvimento de tintas à base de hidrogéis biocompatíveis contendo nanopartículas à base de zinco para impressão 3D / Natália Galvão de Freitas. – Araraquara, 2023.
218 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Leila Aparecida Chiavacci Favorin.
Coorientador: Marlus Chorilli.

1. Zinco. 2. Polímeros. 3. Impressão 3D. 4. Hidrogéis. 5. Adesivos teciduais. I. Favorin, Leila Aparecida Chiavacci, orient. II. Chorilli, Marlus, coorient. III. Título.

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara
Kazumi Tomoyose - CRB 8/10904

CAPES: 33004030078P6
Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Desenvolvimento de tintas à base de hidrogéis termoresponsivos biocompatíveis contendo nanopartículas a base de zinco para impressão 3D

AUTORA: NATÁLIA GALVÃO DE FREITAS

ORIENTADORA: LEILA APARECIDA CHIAVACCI FAVORIN

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. LEILA APARECIDA CHIAVACCI FAVORIN (Participação Presencial)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciencias Farmaceuticas do
Campus de Araraquara da Unesp

Prof. Dr. JOÃO AUGUSTO OSHIRO JUNIOR (Participação Virtual)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Universidade Estadual da Paraíba

Prof. Dr. FERNANDO LUCAS PRIMO (Participação Presencial)
Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciencias
Farmaceuticas do Campus de Araraquara da Unesp

Araraquara, 26 de março de 2025

AGRADECIMENTOS

À todos que contribuíram para a conclusão deste trabalho. O apoio de vocês foi fundamental para que eu pudesse seguir em frente mesmo nos momentos de dificuldades. Pude realizar meu sonho de fazer pós-graduação em uma universidade prestigiada como a UNESP, com a oportunidade de estudar no exterior, enriquecendo minha experiência, aprimorando meu desempenho profissional e autoconhecimento durante essa trajetória.

Agradeço à minha Orientadora, Leila Aparecida Chiavacci Favorin, por sua orientação valiosa, por todo conhecimento transmitido, apoio e empatia. Sou grata ao meu Coorientador, Dr. Marlus Chorilli, por disponibilizar seu laboratório para análises essenciais ao desenvolvimento deste projeto. Agradeço também à Profa. Dra. Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues Pietro pelo auxílio nas análises microbiológicas e ao Prof. Dr. Santiago Daniel Palma e Dr. Daniel Andrés Real, que me acolheram na UNC e contribuíram para a obtenção de resultados importantes para a finalização deste projeto. Muito obrigada.

Agradeço profundamente à minha família, em especial aos meus pais, Maria Aparecida e João Alberto, e à minha irmã Daniele, por todo o amor, apoio e força incondicional. Vocês sempre foram minha base e inspiração ao longo dessa jornada.

Sou imensamente grata ao meu namorado, James Liu, por todo o companheirismo, incentivo e confiança que me proporcionou. Seu apoio constante foi essencial em cada passo dessa caminhada. Sem o amor e a compreensão de vocês, nada disso seria possível. Amo vocês!

Agradeço aos meus colegas e amigos por sempre me acompanharem, especialmente a Mariana, Thúlio, Alec, Larissa, Camila, Marina, Luciano e Ana Lígia. Também sou grata aos amigos de longa data, Hecthor, Rafael e Ana Carolina, e aos amigos que fiz na Argentina, que me acolheram e ajudaram na conclusão deste projeto.

À todas as pessoas e instituições que contribuíram para a realização deste projeto.

À Asociación de Universidades Grupo Montevideo (AUGM).

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

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Ética da Unesp. Afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude acadêmica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à utilização de referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, adquirindo, na íntegra, as responsabilidades de autoria.

RESUMO

A impressão 3D tem se destacado na área biomédica pela sua capacidade de produzir dispositivos personalizados, como implantes, próteses e sistemas de liberação controlada de fármacos. Entre os materiais utilizados, as tintas podem ser compostas por polímeros naturais e sintéticos, biomoléculas e células e desempenham um papel essencial na fabricação de estruturas biocompatíveis para aplicações médicas e farmacêuticas. No Laboratório de Ciências dos Materiais Aplicadas à Farmácia (CMAF) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, campus de Araraquara, foram desenvolvidas tintas biocompatíveis à base de hidrogéis e nanopartículas de zinco (Zn), com propriedades antimicrobianas para possíveis aplicações em adesivos orais, como por exemplo para o tratamento de mucosites induzidas por quimioterapia e radioterapia. As nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e sulfeto de zinco (ZnS) foram incorporadas em diferentes hidrogéis termoresponsíveis, como alginato, gelatina, polietilenoglicol 400 (PEG 400), polietilenoglicol 4000 (PEG 4000) e poloxamer 407 (P407), visando otimizar suas propriedades estruturais e terapêuticas. Os resultados indicaram que as formulações à base de P407 não apresentaram desempenho adequado, devido à dificuldade de manutenção da forma e à perda de integridade estrutural após a secagem. Em contrapartida, formulações contendo alginato e gelatina em concentrações otimizadas demonstraram excelente estabilidade reológica e estrutural, permitindo impressões 3D bem definidas e com boa integridade pós-secagem. Análises estatísticas (ANOVA) confirmaram que a composição do hidrogel e o tempo de secagem influenciam significativamente a estabilidade dos adesivos. As formulações contendo PEG 400 e PEG 4000, combinadas com alginato, gelatina e quitosana, foram as que apresentaram melhor desempenho mecânico, bioadesivo e antimicrobiano, especialmente quando enriquecidas com NPs de ZnO e ZnS. Em particular, as formulações A1G1Q0 e A1G1Q1 se destacaram pela resistência estrutural e potencial de aplicação como adesivos orais em terapias tópicas. A combinação otimizada dos polímeros e aditivos pode possibilitar o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada, permitindo um ajuste anatômico preciso à cavidade bucal do paciente e promover maior conforto e eficácia terapêutica.

Palavras-chave: zinco; polímeros; impressão 3D; hidrogéis; adesivos teciduais.

ABSTRACT

3D printing has stood out in the biomedical field for its ability to produce personalized devices, such as implants, prostheses, and controlled drug delivery systems. Among the materials used, inks can be composed of natural and synthetic polymers, biomolecules, and cells, playing an essential role in the fabrication of biocompatible structures for medical and pharmaceutical applications. At the Laboratory of Applied Materials Science for Pharmacy (CMAF) of the School of Pharmaceutical Sciences at UNESP, Araraquara campus, biocompatible inks based on hydrogels and zinc (Zn) nanoparticles with antimicrobial properties were developed for potential applications in oral adhesives, such as for the treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. Zinc oxide (ZnO) and zinc sulfide (ZnS) nanoparticles were incorporated into different thermoresponsive hydrogels, such as alginate, gelatin, polyethylene glycol 400 (PEG 400), polyethylene glycol 4000 (PEG 4000), and poloxamer 407 (P407), aiming to optimize their structural and therapeutic properties. The results indicated that P407-based formulations did not exhibit adequate performance due to difficulties in maintaining shape and loss of structural integrity after drying. In contrast, formulations containing alginate and gelatin at optimized concentrations demonstrated excellent rheological and structural stability, allowing well-defined 3D prints with good integrity after drying. Statistical analyses (ANOVA) confirmed that hydrogel composition and drying time significantly influence the stability of the adhesives. Formulations containing PEG 400 and PEG 4000, combined with alginate, gelatin, and chitosan, exhibited the best mechanical, bioadhesive, and antimicrobial performance, especially when enriched with ZnO and ZnS NPs. In particular, the A1G1Q0 and A1G1Q1 formulations stood out for their structural resistance and potential application as oral adhesives in topical therapies. The optimized combination of polymers and additives may enable the development of controlled-release systems, allowing for a precise anatomical fit to the patient's oral cavity and promoting greater comfort and therapeutic efficacy.

Keywords: zinc; polymers; 3D printing; hydrogels; tissue adhesives.

RESUMEN

La impresión 3D ha destacado en el ámbito biomédico por su capacidad para producir dispositivos personalizados, como implantes, prótesis y sistemas de liberación controlada de fármacos. Entre los materiales utilizados, las tintas pueden estar compuestas por polímeros naturales y sintéticos, biomoléculas y células, desempeñando un papel esencial en la fabricación de estructuras biocompatibles para aplicaciones médicas y farmacéuticas. En el Laboratorio de Ciencias de Materiales Aplicadas a la Farmacia (CMAF) de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la UNESP, campus de Araraquara, se desarrollaron tintas biocompatibles a base de hidrogeles y nanopartículas de zinc (Zn) con propiedades antimicrobianas para posibles aplicaciones en adhesivos orales, como en el tratamiento de mucositis inducida por quimioterapia y radioterapia. Las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) y sulfuro de zinc (ZnS) se incorporaron en diferentes hidrogeles termorresponsivos, como alginato, gelatina, polietilenglicol 400 (PEG 400), polietilenglicol 4000 (PEG 4000) y poloxámero 407 (P407), con el objetivo de optimizar sus propiedades estructurales y terapéuticas. Los resultados indicaron que las formulaciones a base de P407 no presentaron un desempeño adecuado debido a la dificultad para mantener la forma y la pérdida de integridad estructural después del secado. En contraste, las formulaciones que contenían alginato y gelatina en concentraciones optimizadas demostraron una excelente estabilidad reológica y estructural, permitiendo impresiones 3D bien definidas y con buena integridad después del secado. Los análisis estadísticos (ANOVA) confirmaron que la composición del hidrogel y el tiempo de secado influyen significativamente en la estabilidad de los adhesivos. Las formulaciones que contenían PEG 400 y PEG 4000, combinadas con alginato, gelatina y quitina, presentaron el mejor rendimiento mecánico, bioadhesivo y antimicrobiano, especialmente cuando se enriquecieron con nanopartículas de ZnO y ZnS. En particular, las formulaciones A1G1Q0 y A1G1Q1 se destacaron por su resistencia estructural y su potencial aplicación como adhesivos orales en terapias tópicas. La combinación optimizada de polímeros y aditivos podría permitir el desarrollo de sistemas de liberación controlada, permitiendo un ajuste anatómico preciso a la cavidad bucal del paciente y promoviendo un mayor confort y eficacia terapéutica.

Palabras clave: zinc; polímeros; impresión 3D; hidrogeles; adhesivos tisulares.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Processo de reticulação do alginato com íons cálcio..... 43
- Figura 2** - Demonstração das etapas de síntese das NPs-ZnO (1) Precursor; (2) Suspensão Coloidal e (3) Modificação..... 51
- Figura 3** - Demonstração das etapas de síntese das NPs-ZnS (1) Precursor e (2) Suspensão Coloidal. 53
- Figura 4** - Demonstrações de como os frascos foram virados, e de como era esperado o comportamento das amostras de P407 líquido e após imersão nas soluções aquosas acima de 20 °C. 57
- Figura 5** - Representação das análises de mucoadesão (1) Retirada da mucosa bucal suína; (2) mucosa bucal suína submetida à solução salina NaCl 0,9%, m/m e (3) simulação do equipamento analisador de textura, fotografia da mucosa bucal suína em um suporte de acrílico do equipamento perpendicularmente posicionado acima dos hidrogéis à base de PEG 4000 e PEG 400 fixados a uma sonda cilíndrica de 10 mm utilizando fita dupla face..... 63
- Figura 6** - (A) Fotografia da bioimpressora TissueStart™ 3D da TissueLabs, pertencente ao grupo de pesquisa CMAF, situado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual "Júlio de Mesquita Filho". (Araraquara, SP - Brasil). (B) Fotografia da impressora Helbot Hidra FDM modificada, pertencente à Universidad Nacional de Córdoba (Córdoba, CBA - Argentina). 64
- Figura 7** - (A) Representação das cadeias lineares do alginato, compostas por ácido manurônico e ácido gulurônico formado por grupos de carboxilato e hidroxila durante a reticulação. (B) Representação da estrutura da gelatina formada por grupos de amida. 65
- Figura 8** - Representação de um paquímetro com escala fixa de 1 mm e vernier com 0,05mm (1) bicos externos; (2) bicos internos; (3) medidor de profundidade; (4) escala

principal em cm; (5) escala principal em polegadas; (6) Vernier em cm; (7) Vernier em polegadas e; (8) retentor do cursor. 66

Figura 9 - (A) exemplo uma das medidas do diâmetro realizadas para os cilindros impressos após secagem; (B) exemplo uma das as medidas da espessura dos cilindros impressos após secagem. Neste exemplo o paquímetro mede a circunferência do disco impresso na concentração de P407 a 30% contendo NPs-ZnO..... 67

Figura 10 - Fotografia das formulações de hidrogéis contendo diferentes concentrações de P407: hidrogel de P407 a: (A) 5%; (B) 10%; (C) 15%; (D) 20%; (E) 25% e (F) 30%. 70

Figura 11 - Gráfico da evolução das propriedades da tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento para as formulações de P407 nas concentrações de (A) 5%; (B) 10%; (C) 15%; (D) 20%; (E) 25% e (D) 30%. 73

Figura 12 - Gráfico da evolução das propriedades da tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento para as formulações de P407 nas concentrações de (A) 20%; (B) 25% e (C) 30% contendo NPs-ZnO. 74

Figura 13 - Gráficos do comportamento de G' (módulo elástico ou de armazenamento) e G'' (módulo viscoso ou de perda) em função da variação de temperatura das amostras de P407 nas concentrações de (A) 5%; (B) 10%; (C) 15%; (D) 20%; (E) 25% e (F) 30%. 76

Figura 14 - Gráficos do comportamento de G' (módulo de elasticidade ou de armazenamento) e G'' (módulo de viscosidade ou de perda) em resposta a variação de temperatura com amostras de P407 nas concentrações de(A) 20%; (B) 25% e (C) 30. 77

Figura 15 - Gráfico da variação de G' (módulo de elasticidade) e G'' (módulo de viscosidade) em função do tempo em segundos. Transição sol-gel de amostras de P407 nas concentrações de (A) 20%; (B) 25% e (C) 30%. 78

Figura 16 - Fotografia dos cilindros impressos com hidrogel à base de P407 nas concentrações de 20%, 25% e 30% logo após a impressão: (A) Vista lateral das camadas de P407 na concentração de 20%; (B) Vista lateral das camadas de P407 na concentração de 25%; (C) Vista lateral das camadas de P407 na concentração de 30%; (D) Hidrogel de P407 na concentração de 20% visto de cima; (E) Hidrogel de P407 na concentração de 25% visto de cima e; (F) Hidrogel de P407 na concentração de 30% visto de cima. 79

Figura 17 - Fotografia dos hidrogéis de P407 depois de impressos nas concentrações de 20%, 25% e 30% respectivamente, no processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas. 81

Figura 18 - Fotografia dos cilindros impressos com hidrogéis à base de P407 nas concentrações de 20%, 25% e 30% contendo NPs-ZnO, logo após a impressão: (A) Vista lateral das camadas de P407 na concentração de 20%; (B) Vista lateral das camadas de P407 na concentração de 25%; (C) Vista lateral das camadas de P407 na concentração de 30%; (D) Hidrogel de P407 na concentração de 20% visto de cima; (E) Hidrogel de P407 na concentração de 25% visto de cima e; (F) Hidrogel de P407 na concentração de 30% visto de cima. 81

Figura 19 - Fotografia das impressões dos hidrogéis de P407 nas concentrações de 20%, 25% e 30% contendo NPs-ZnO, após processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas. 83

Figura 20 - Fotografia dos cilindros com hidrogéis à base de P407 nas concentrações de 20%, 25% e 30% contendo PVP K 30 a 0,5% e 1,0%, logo após a impressão: vista lateral das camadas de (A) P407-20/PVVK30-0,5; (B) P407-25/PVVK30-0,5 e (C) P407-30/PVVK30-0,5; vista de cima das camadas de (D) P407-20/PVVK30-0,5; (E) P407-25/PVVK30-0,5 (F) e P407-30/PVVK30-0,5; vista lateral das camadas de (G) P407-20/PVVK30-1; (H) P407-25/PVVK30-1 e (I) P407-30/PVVK30-1; vista de cima das camadas de (J) P407-20/PVVK30-1; (K) P407-25/PVVK30-1 e (L) P407-30/PVVK30-0,5. 84

Figura 21 - Fotografia dos hidrogéis de P407 depois de impressos nas concentrações de 20%, 25% e 30% respectivamente, contendo PVP K 30 na concentração de 0,5% (A) e 1,0% (B) no processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas..... 85

Figura 22 - Fotografia dos cilindros impressos com hidrogéis à base de P407 nas concentrações de 20%, 25% e 30% contendo PVP K 90 a 0,5%: vista lateral (A) P407-20/PVPK90-0,5 (B) P407-25/PVPK90-0,5 e (C) P407-30/PVPK90-0,5; vista de cima (D) P407-20/PVPK90-0,5 (E) P407-25/PVPK90-0,5 e (F) P407-30/PVPK90-0,5. Contendo PVP K 90 a 1.0 %: vista lateral (G) P407-20/PVPK90-1 (H) P407-25/PVPK90-1 e (I) P407-30/PVPK90-1; vista de cima (J) P407-20/PVPK90-1 (K) P407-25/PVPK90-1 e (L) P407-30/PVPK90-1..... 86

Figura 23 - Fotografia dos hidrogéis de P407 nas concentrações de 20%, 25% e 30% respectivamente, contendo PVP K 90 na concentração de 0,5% (A) e 1,0% (B) no processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas. 86

Figura 24 - Fotografia dos cilindros impressos com hidrogel à base de P407 nas concentrações de 25% e 30% contendo alginato a 3,85%, logo após a impressão: P407-25/A4 (A) vista lateral e (B) vista de cima; P407-30/A4: vista lateral (C) e vista de cima (D)..... 88

Figura 25 - Fotografia dos hidrogéis de P407 depois de impressos nas concentrações de 25% e 30% respectivamente, contendo alginato na concentração de 3,85% no processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas. 88

Figura 26 - Fotografia dos cilindros impressos com hidrogel à base de P407 nas concentrações de 25% e 30% contendo gelatina a 3,85%, logo após a impressão: P407-25/G4 (A) vista lateral e (B) vista de cima; P407-30/G4: vista lateral (C) e vista de cima (D)..... 89

Figura 27 - Fotografia dos hidrogéis de P407 depois de impressos nas concentrações de 25% e 30% respectivamente, contendo gelatina na concentração de 3,85% no processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas. 90

Figura 28 - Fotografia dos cilindros impressos com hidrogel à base de P407 nas concentrações de 25% e 30% contendo gelatina a 3,85%, logo após a impressão: P407-25/A4/G4 (A) vista lateral e (B) vista de cima; P407-30/A4/G4: vista lateral (C) e vista de cima (D). 91

Figura 29 - Fotografia dos hidrogéis de P407 depois de impressos nas concentrações de 25% e 30% respectivamente, contendo alginato e gelatina ambos nas concentrações de 3,85% no processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas..... 92

Figura 30 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a 24h (ΔV_{24}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com NPs-ZnO, mostrando a distribuição dos valores para os compostos P407 e P407 + ZnO. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 97

Figura 31 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a 48h (ΔV_{48}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com NPs-ZnO, mostrando a distribuição dos valores para os compostos P407 e P407 + ZnO. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 98

Figura 32 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a 72h (ΔV_{72}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com NPs-ZnO, mostrando a distribuição dos valores para os compostos P407 e P407+ZnO. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 99

Figura 33 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a 96h (ΔV_{96}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com NPs-ZnO, mostrando a distribuição dos valores para os compostos P407 e P407+ZnO. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 100

Figura 34 - Gráfico Raincloud plot referente a 24h (ΔV_{24}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com PVP K 30 a 0,5% e 1%, mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados..... 103

Figura 35 - Gráfico Raincloud plot referente a 48h (ΔV_{48}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com PVP K 30 a 0,5% e 1%, mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados..... 104

Figura 36 - Gráfico Raincloud plot referente a 72h (ΔV_{72}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com PVP K 30 a 0,5% e 1%, mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados..... 105

Figura 37 - Gráfico Raincloud plot referente a 96h (ΔV_{96}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com PVP K 30 a 0,5% e 1%, mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do hidrogel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 106

Figura 38 - Gráfico Raincloud plot referente a 24h (ΔV_{24}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com PVP K 90 a 0,5% e 1%, mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados..... 109

Figura 39 - Gráfico Raincloud plot referente a 48h (ΔV_{48}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com PVP K 90 a 0,5% e 1%, mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407

(0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados..... 109

Figura 40 - Gráfico Raincloud plot referente a 72h ($\Delta V72$), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com PVP K 90 a 0,5% e 1%, mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados..... 110

Figura 41 - Gráfico Raincloud plot referente a 96h ($\Delta V96$), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com PVP K 90 a 0,5% e 1%, mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do hidrogel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 111

Figura 42 - Gráfico Raincloud plot referente a 24h ($\Delta V24$), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com Alginato (Alg_4%), Gelatina (Gel_4%) e Alginato e Gelatina (Gel_4%+Alg_4%), mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 114

Figura 43 - Gráfico Raincloud plot referente a 48h ($\Delta V48$), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com Alginato (Alg_4%), Gelatina (Gel_4%) e Alginato e Gelatina (Gel_4%+Alg_4%), mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 114

Figura 44 - Gráfico Raincloud plot referente a 72h ($\Delta V72$), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com Alginato (Alg_4%), Gelatina (Gel_4%) e Alginato e Gelatina (Gel_4%+Alg_4%), mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico

combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 115

Figura 45 - Gráfico Raincloud plot referente a 96h (ΔV_{96}), após a impressão 3D de cilindros de P407 e P407 com Alginato (Alg_4%), Gelatina (Gel_4%) e Alginato e Gelatina (Gel_4%+Alg_4%), mostrando a distribuição dos valores para os compostos. As cores representam diferentes concentrações do gel de P407 (0.2, 0.25 e 0.3). O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 116

Figura 46 - Formulações de hidrogel de alginato e gelatina, respectivamente nas concentrações de (A) Gelatina 100% - 700mg (G7); (B) Alginato 20% - 140 mg com gelatina 80% - 560 mg (G5,6-A1,4); (C) Alginato 40% - 280 mg com gelatina 60% - 420 mg (G4,2-A2,8); (D) Alginato 60% - 420 mg com gelatina 40% - 280 mg (G2,8-A4,2); (E) Alginato 80% - 560mg com gelatina 20% - 140mg (G1,4-A5,6) e por último (F) Alginato 100% - 700mg (A7). 123

Figura 47 - Evolução da tensão em função da taxa de cisalhamento com formulações de (A) A7; (B) A5,6-G1,4 e (C) A4,8- G1,2. 124

Figura 48 - Fotografia dos cilindros impressos com hidrogel à base de alginato e com as respectivas formulações: G7; A1,4-G5,6 e A2,8-G4,2: (A) Vista lateral das camadas da formulação de G7; (B) Vista lateral das camadas da formulação de A1,4-G5,6; (C) Vista lateral das camadas da formulação de A2,8-G4,2; (D) Hidrogel da formulação de G7 visto de cima; (E) Hidrogel de P407 a formulação de A1,4-G5,6 visto de cima e; (F) Hidrogel de P407 da formulação de A2,8-G4,2 visto de cima. 126

Figura 49 - Fotografia dos hidrogéis com as concentrações de G7; A1,4-G5,6 e A2,8-G4,2 depois de impressos, no processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas. 127

Figura 50 - Fotografias dos cilindros de hidrogel com diferentes formulações de alginato e gelatina: (A) Vista lateral das camadas da formulação de A4,2-G2,8; (B) Vista lateral

das camadas da formulação de A5,6-G1,4; (C) Vista lateral das camadas da formulação de A7; (D) Hidrogel da formulação de A4,2-G2,8 visto de cima; (E) Hidrogel de P407 a formulação de A5,6-G1,4 visto de cima e; (F) Hidrogel de P407 da formulação de A7 visto de cima. 128

Figura 51 - Fotografia dos hidrogéis com as concentrações de A7; A5,6-G1,4 e A4,2-G2,8 depois de impressos, no processo de secagem no período de 24, 48, 72 e 96 horas. 129

Figura 52. Superfície da amostra de hidrogel impressa de A7 visto por meio de microscopia eletrônica de varredura. 129

Figura 53 - Superfície da amostra de hidrogel impressa de A5,6-G1,4, visto por meio de microscopia eletrônica de varredura. 130

Figura 54 - Superfície da amostra de hidrogel impressa de A4,8-G1,2, visto por meio de microscopia eletrônica de varredura. 130

Figura 55 - Gráfico Raincloud Plots da variação de volume (mm³) ao longo do tempo (0, 24, 48, 72 e 96 horas) para o hidrogel de alginato e gelatina nas concentrações A1.4-G5.6. 133

Figura 56 - Gráfico Raincloud Plots da variação de volume (mm³) ao longo do tempo (0, 24, 48, 72 e 96 horas) para o hidrogel de alginato e gelatina nas concentrações A2.8-G4.2. 133

Figura 57 - Gráfico Raincloud Plots da variação de volume (mm³) ao longo do tempo (0, 24, 48, 72 e 96 horas) para o hidrogel de alginato e gelatina nas concentrações A4.2-G2.8. 134

Figura 58 - Gráfico Raincloud Plots da variação de volume (mm³) ao longo do tempo (0, 24, 48, 72 e 96 horas) para o hidrogel de alginato e gelatina nas concentrações A5.6-G1.4. 135

Figura 59 - Gráfico Raincloud Plots da variação de volume (mm ³) ao longo do tempo (0, 24, 48, 72 e 96 horas) para o hidrogel de alginato na concentração de A7.....	135
Figura 60 - Gráfico Raincloud Plots da variação de volume (mm ³) ao longo do tempo (0, 24, 48, 72 e 96 horas) para o hidrogel de gelatina na concentração de G7.....	136
Figura 61 - Hidrogéis de PEG 4000 e PEG 400 com os respectivos aditivos à base de alginato, gelatina e quitosana. (A) A0G0Q0; (B) A1G0Q0; (C) A0G1Q0; (D) A1G1Q0; (E) A1G1Q1 e (F) A0G0Q1	142
Figura 62 - Gráfico do teste oscilatório das amostras de A0G0Q0, A1G1Q0, A0G0Q1 e A1G1Q1. G' (módulo de armazenamento) e G'' (módulo de perda) em função da taxa de deformação, definida no gráfico como “Strain” (γ).	144
Figura 63 - Gráfico reológico das amostras de A0G0Q0, A1G1Q0, A0G0Q1 e A1G1Q1. (A) G' (módulo de armazenamento) e G'' (módulo de perda) em função da frequência angular, definida no gráfico como “Angular Frequency” (ω).	145
Figura 64 - Imagens da Microscopia Eletrônica de Varredura dos hidrogéis a base de PEG 4000 e PEG 400; A0G0Q0, A1G0Q0, A0G1Q0 e A0G0Q1.....	148
Figura 65 - Gráfico dos Espectros de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) das amostras de controle de PEG 4000 e PEG 400 contendo aditivos como alginato, gelatina e quitosana em sua formulação. Além de NPs à base de Zn.....	149
Figura 66 - Gráfico dos Difractogramas de Raio-X das amostras de controle com e sem NPs à base de Zn.	150
Figura 67 - Gráfico com os valores de Potencial Zeta (ZP) e Desvio Padrão (Std Dev) das amostras de NPs de ZnO e ZnS e amostras de hidrogel a base de PEG 400 e PEG 4000	154

Figura 68 - Testes de Espessura e Resistência ao Dobramento: Avaliação do número de dobras realizadas nas amostras de hidrogel a base de PEG 400 e PEG 4000 selecionadas, contendo alginato, gelatina e quitosana em sua formulação. 156

Figura 69 - Ensaio e Intumescimento: (A) Fotografia da manta aquecedora em banho maria a aproximadamente 36°C e suporte com o filme de A0G0Q0 submerso durante o teste; (B) Fotografia do filme de hidrogel antes e após o início da realização do teste. 157

Figura 70 - Gráfico da Taxa de Degradação das Amostras ao Longo do Tempo. 159

Figura 71 - (A) e (B): análise da força mucoadesiva (N), (C) e (D): trabalho de Mucoadesão (N.s). Os Testes de Mucoadesão foram realizados respectivamente em amostras de PEG, PEG + ZnO, PEG + ZnS e PEG + ZnO + ZnS. 161

Figura 72 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a zona de inibição (mm²) ao longo do tempo para o gel (A) A0G0Q0; (B) A1G0Q0; (C) A0G1Q0; (D) A0G0Q1; (E) A1G1Q0 e (F) A1G1Q1. Os gráficos apresentam a variação da atividade antimicrobiana contra *S. aureus* após 24h, 48h e 72h de incubação. O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 167

Figura 73 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a zona de inibição (mm²) ao longo do tempo para o gel A0G0Q0 contendo ampicilina a A0G0Q0 contendo (A) Ampicilina a 25%; (B) Ampicilina a 50%; (C) NPs-ZnO e (D) NPs-ZnS em sua formulação. Os gráficos apresentam a variação da atividade antimicrobiana contra *S. aureus* após 24h, 48h e 72h de incubação. O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 168

Figura 74 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a zona de inibição (mm²) ao longo do tempo para o gel (A) A1G1Q0 contendo ampicilina a 25%; (B) A1G1Q0 contendo ampicilina a 50%; (C) A1G1Q0 com NPs-ZnO; (D) A1G1Q1 contendo ampicilina a 25%; (E) A1G1Q1 contendo ampicilina a 50% e (F) A1G1Q1 com NPs-ZnO. Os gráficos apresentam a variação da atividade antimicrobiana contra *S. aureus* após 24h, 48h e 72h

de incubação. O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados..... 169

Figura 75 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a zona de inibição (mm²) ao longo do tempo para o gel (A) A0G0Q0; (B) A1G0Q0; (C) A0G1Q0; (D) A0G0Q1; (E) A1G1Q0 e (F) A1G1Q1. Os gráficos apresentam a variação da atividade antimicrobiana contra E. coli, após 24h, 48h e 72h de incubação. O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. ... 173

Figura 76 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a zona de inibição (mm²) ao longo do tempo para o gel A0G0Q0 contendo ampicilina a A0G0Q0 contendo (A) Ampicilina a 25%; (B) Ampicilina a 50%; (C) NPs-ZnO e (D) NPs-ZnS em sua formulação. Os gráficos apresentam a variação da atividade antimicrobiana contra E. coli após 24h, 48h e 72h de incubação. O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados. 174

Figura 77 - Gráfico do tipo Raincloud plot referente a zona de inibição (mm²) ao longo do tempo para o gel (A) A1G1Q0 contendo ampicilina a 25%; (B) A1G1Q0 contendo ampicilina a 50%; (C) A1G1Q0 com NPs-ZnO; (D) A1G1Q1 contendo ampicilina a 25%; (E) A1G1Q1 contendo ampicilina a 50% e (F) A1G1Q1 com NPs-ZnO. Os gráficos apresentam a variação da atividade antimicrobiana contra E.coli após 24h, 48h e 72h de incubação. O gráfico combina boxplot, violin plot e pontos individuais para melhor visualização da dispersão e tendência dos dados..... 175

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentrações relativas de alginato e gelatina para diferentes formulações de hidrogel.....	55
Tabela 2 - Concentrações relativas de alginato e gelatina para diferentes formulações de hidrogel.....	56
Tabela 3 - Formulações de hidrogel de Poloxamer 407 (P407) com diferentes aditivos e concentrações.....	71
Tabela 4 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos de P407 nas concentrações de 20%, 25% e 30% em função do tempo de secagem em horas.	80
Tabela 5 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos de P407 contendo NPs-ZnO nas concentrações de 20%, 25% e 30% em função do tempo de secagem em horas.	82
Tabela 6 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos em função do tempo de secagem em horas para os cilindros impressos com hidrogéis de P407 contendo polivinilpirrolidona K 30.	85
Tabela 7 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos em função do tempo de secagem em horas para os cilindros impressos com hidrogéis de P407 contendo PVP K 90.	87
Tabela 8 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos em função do tempo de secagem em horas para os cilindros impressos com hidrogéis de P407 em concentrações de 25% e 30% contendo alginato em concentrações de 3,85%.	89

Tabela 9 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos em função do tempo de secagem em horas para os cilindros impressos com hidrogéis de P407 em concentrações de 25% e 30% contendo gelatina em concentrações de 3,85%.	90
Tabela 10 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos em função do tempo de secagem em horas para os cilindros impressos com hidrogéis de P407 em concentrações de 25% e 30% contendo alginato e gelatina em concentrações de 3,85%.	92
Tabela 11 - Teste de Mauchly para verificação da esfericidade e qual fator de correção caso seja necessário.	95
Tabela 12 - Teste de Levene para verificação da homoscedasticidade.	95
Tabela 13 - Resultados da ANOVA de Medidas Repetidas para P407 vs. P407 + ZnO.	96
Tabela 14 - Teste de Mauchly para verificação da esfericidade e qual fator de correção caso seja necessário.	101
Tabela 15 - Teste de Levene para verificação da homoscedasticidade.	101
Tabela 16 - Resultados da ANOVA de Medidas Repetidas para P407 + PVP K 30. .	102
Tabela 17 - Teste de Mauchly para verificação da esfericidade e qual fator de correção caso seja necessário.	107
Tabela 18 - Teste de Levene para verificação da homoscedasticidade.	107
Tabela 19 - Resultados da ANOVA de Medidas Repetidas para P407 vs. P407 + PVP K 90 a 0,5% e 1%.	108

Tabela 20 - Teste de Mauchly para verificação da esfericidade e qual fator de correção caso seja necessário.	112
Tabela 21 - Teste de Levene para verificação da homoscedasticidade.	112
Tabela 22 - Resultados da ANOVA de Medidas Repetidas para P407 vs. P407 + Alginato e Gelatina.	113
Tabela 23 - Concentrações relativas de alginato e gelatina para diferentes formulações de hidrogel.	123
Tabela 24 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos de formulações a base de alginato e gelatina variando suas concentrações em G7; A1,4-G5,6 e A2,8-G4,2 em função do tempo de secagem em horas.	126
Tabela 25 - Relação dos valores dos diâmetros e das espessuras em milímetros dos cilindros impressos de formulações a base de alginato e gelatina variando suas concentrações em A7; A5,6-G1,4 e A4,2-G2,8 em função do tempo de secagem em horas.	127
Tabela 26 - Teste de Mauchly para verificação da esfericidade e qual fator de correção caso seja necessário.	131
Tabela 27 - Teste de Levene para verificação da homoscedasticidade.	131
Tabela 28 - Resultados da ANOVA de Medidas Repetidas para Alginato vs. Gelatina.	132
Tabela 29 - Concentrações relativas de alginato e gelatina para diferentes formulações de hidrogel de PEG 4000 e PEG 400.	143

Tabela 30 - Distribuição de Tamanho e Índice de Polidispersão (PDI) das Biotintas com Diferentes Composições de Polímeros e Nanopartículas de ZnO e ZnS.	152
Tabela 31 - Valores de Potencial Zeta (ZP) e Desvio Padrão (Std Dev) das amostras de NPs de ZnO e ZnS e amostras de hidrogel a base de PEG 400 e PEG 4000.	153
Tabela 32 - Taxa de Degradação das Amostras ao Longo do Tempo.	158
Tabela 33 - Atividade antimicrobiana dos hidrogéis de PEG 4000 e PEG 400 a base de alginato, gelatina e quitosana. Diâmetro dos halos em mm.	162
Tabela 34 - Teste de Mauchly para verificação da esfericidade e qual fator de correção caso seja necessário.	165
Tabela 35 - Teste de Levene para verificação da homoscedasticidade.	165
Tabela 36 - Resultados da ANOVA de Medidas Repetidas.	166
Tabela 37 - Teste de Mauchly para verificação da esfericidade e qual fator de correção caso seja necessário.	171
Tabela 38 - Teste de Levene para verificação da homoscedasticidade.	171
Tabela 39 - Teste de Mauchly para verificação da esfericidade e qual fator de correção caso seja necessário.	172

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMC	- Concentração Micelar Crítica
CMT	- Temperatura Micelar Crítica
DLP	- Bioimpressão por Processamento Digital de Luz (Digital Light Processing)
<i>E. coli</i>	- <i>Escherichia coli</i>
EBB	- Bioimpressão por extrusão (Extrusion-Based Bioprinting)
FDM	- Bioimpressão por Fusão de Fio (Fused Deposition Modeling)
GPTMS	- 3-(glycidoxypopyl)trimethoxysilane
LIFT	- Bioimpressão por Laser (Laser-Induced Forward Transfer)
Meso-PP	- Técnica de bioimpressão de semi-sólidos que utiliza polipropileno
MIC	- Concentração Inibitória Mínima
NPs	- Nanopartículas
<i>P. aeruginosa</i>	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
P407	- Poloxamer 407
PEG	- Polietilenoglicol
PGA	- Poli (ácido α , γ , L-glutâmico)
POE	- Polioxietileno
POP	- Polioxipropileno
PP	- Polipropileno
PPG	- Polipropilenoglicol
PVA	- Poliacetato de Vinila
PVP	- Polivinilpirrolidona
ROS	- Espécies reativas de oxigênio
<i>S. aureus</i>	- <i>Staphylococcus aureus</i>
SLA	- Bioimpressão por Estereolitografia (Stereolithography Bioprinting)
SSE	- Extrusão de semi-sólidos (semi-solid extrusion)
UV	- Luz ultravioleta
ZnO	- Óxido de zinco
ZnS	- Sulfeto de zinco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. OBJETIVOS	24
CAPÍTULO I. REVISÃO DA LITERATURA	26
1. SUSPENSÕES COLOIDAIIS	26
2. MÉTODO SOL-GEL	26
3. NANOPARTÍCULAS À BASE DE ZINCO	27
3.1. NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO E NANOPARTÍCULAS DE SULFETO DE ZINCO	27
4. INTRODUÇÃO A IMPRESSÃO 3D	31
4.1. IMPRESSÃO POR EXTRUSÃO.....	34
4.2. EXTRUSÃO DE SEMI-SÓLIDOS.....	38
5. BIOPOLÍMEROS PARA IMPRESSÃO 3D	41
5.1. ALGINATO	43
5.2. GELATINA	44
5.3. POLIETILENOGLICOL.....	45
5.4. POLOXAMER 407	45
5.5. QUITOSANA.....	46
5.6. POLIVINILPIRROLIDONA	47
CAPÍTULO II. MATERIAIS E MÉTODOS	49
1. MATERIAIS	49
2. SÍNTESES DAS NANOPARTÍCULAS E PREPARO DOS HIDROGÉIS	50
2.1. SÍNTESE DAS NPS-ZNO	50
2.2. SÍNTESE DAS NPS-ZNS	52
2.3. PREPARO DO HIDROGEL DE POLOXAMER 407.....	53
2.4. PREPARO DO HIDROGEL DE ALGINATO E GELATINA	54
2.5. PREPARO DO HIDROGEL DE POLIETILENOGLICOL	55
3. CARACTERIZAÇÕES	56
3.1. TESTE VISUAL E DEMONSTRAÇÃO DE SOLIDIFICAÇÃO DAS FORMULAÇÕES DOS HIDROGÉIS	56
3.2. REOLOGIA.....	57

3.3. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (SEM).....	59
3.4. ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	59
3.5. DIFRAÇÃO DE RAIO-X (XRD)	60
3.6. ESPALHAMENTO DINÂMICO DE LUZ (DLS)	60
3.7. ESPESSURA E RESISTÊNCIA AO DOBRAMENTO	61
3.8. ENSAIO DE INTUMESCIMENTO (EI).....	61
3.9. ANÁLISE DE MUCOADESÃO	61
3.10. IMPRESSÃO 3D.....	63
3.11. SECAGEM.....	65
3.12. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	67
4. ANÁLISES BIOLÓGICAS	68
4.1. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	68

CAPÍTULO III. ESTUDO DOS HIDROGÉIS À BASE DE POLOXAMER 407 CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE ZINCO PARA IMPRESSÃO 3D..... 70

1. INTRODUÇÃO	70
2. RESULTADOS	71
2.1. TESTE VISUAL E DEMONSTRAÇÃO DE SOLIDIFICAÇÃO DAS FORMULAÇÕES DOS HIDROGÉIS	72
2.2. CARACTERIZAÇÃO REOLÓGICA.....	73
2.2.1. Ensaio de Escoamento	73
2.2.2. Ensaio de Oscilação	75
2.2.3. Avaliação da Evolução dos Módulos de Armazenamento (G') e de Perda (G'') com a Temperatura	75
2.2.4. Avaliação da Evolução dos Módulos de Armazenamento (G') e de Perda (G'') com o Tempo.....	77
2.3. IMPRESSÃO 3D.....	78
2.3.1. Secagem.....	79
2.3.2. Análise Estatística dos Dados.....	93
2.3.2.1. Análise Estatística Comparativa dos Hidrogéis de P407 em Diferentes Concentrações e dos Hidrogéis de P407 com NPs-ZnO	94
2.3.2.2. Análise Estatística Comparativa dos Hidrogéis de P407 em Diferentes Concentrações e dos Hidrogéis de P407 com PVP K 30 a 0,5% e 1%.....	100
2.3.2.3. Análise Estatística Comparativa dos Hidrogéis de P407 em Diferentes Concentrações e dos Hidrogéis de P407 com PVP K 90 a 0,5% e 1%.....	106

2.3.2.4. Análise Estatística Comparativa dos Hidrogéis de P407 em Diferentes Concentrações e dos Hidrogéis de P407 com Alginato e Gelatina	111
4. CONCLUSÃO.....	120

CAPÍTULO IV. ESTUDO DOS HIDROGÉIS À BASE DE ALGINATO E GELATINA CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE ZINCO PARA IMPRESSÃO 3D

1. INTRODUÇÃO	122
2. RESULTADOS.....	122
2.1. DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES PARA IMPRESSÃO 3D	122
2.2. CARACTERIZAÇÃO REOLÓGICA.....	124
2.2.1. Ensaio de escoamento.....	124
2.3. SECAGEM.....	125
2.4. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (SEM).....	129
3. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	130
4. DISCUSSÃO	136
5. CONCLUSÃO.....	139

CAPÍTULO V. ESTUDO DOS HIDROGÉIS À BASE DE POLIETILENOGLICOL (PEG 400 E PEG 4000) CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE ZINCO AGREGADAS AOS PARA IMPRESSÃO 3D.....

1. INTRODUÇÃO	142
2. RESULTADOS.....	143
2.1. CARACTERIZAÇÃO REOLÓGICA.....	143
2.2. IMPRESSÃO 3D.....	146
2.3. SECAGEM.....	147
2.4. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (SEM).....	147
2.5. ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	148
2. 6. DIFRAÇÃO DE RAIO-X (XRD)	150
2. 7. ESPALHAMENTO DINÂMICO DE LUZ (DLS)	151
2. 8. ESPESSURA E RESISTÊNCIA AO DOBRAMENTO.....	155
2. 9. ENSAIO DE INTUMESCIMENTO (EI).....	156
2.10. ANÁLISE DE MUCOADESÃO	160
2.11. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	162
3. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	164

3.1. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA FRENTE À BACTÉRIA GRAM-POSITIVA: <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> ATCC 25923.....	165
3.2. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA FRENTE À BACTÉRIA GRAM-NEGATIVA: <i>ESCHERICHIA COLI</i> ATCC 25922.....	170
4. DISCUSSÃO	176
5. CONCLUSÃO	177
CAPÍTULO VI. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	180
REFERÊNCIAS	182
ANEXO A - INTRODUÇÃO À REOLOGIA	196
ANEXO B - ENSAIO DE INTUMESCIMENTO (EI)	200
APÊNDICE A - ENSAIOS DE OSCILAÇÃO	201
APÊNDICE B - CARACTERIZAÇÃO REOLÓGICA DAS AMOSTRAS DE ALGINATO E GELATINA	203

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

De acordo com Aleem *et al.* (2021), a impressão 3D é uma técnica que se caracteriza pela fabricação de objetos a partir da deposição de um determinado material ou produto camada por camada, podendo ser realizada com o uso de um cabeçote ou outra tecnologia voltada a impressão. Esta técnica tem demonstrado grande potencial para aplicações em áreas como engenharia, eletrônica, aeroespacial, médica, entre outras.

O estudo realizado por Xu *et al.* (2022), citam que a impressão 3D vem sendo amplamente utilizada em aplicações biomédicas, como na fabricação de objetos por meio da impressão utilizada em biomodelagem em projetos de fabricação de implantes, próteses e até mesmo fabricação de implantes porosos (scaffolds) para engenharia de tecidos. Assim como, o desenvolvimento de instrumentos cirúrgicos específicos, fabricação de dispositivos de liberação controlada de fármacos, desenvolvimento de dispositivos médicos em microescala, incluindo restaurações e próteses dentárias como descreve Aleem. *et al.* (2021).

Os hidrogéis utilizados na técnica de impressão 3D, podem ser produzidos a partir de uma mistura de polímeros naturais como, alginato, gelatina, quitosana e ácido hialurônico ou polímeros sintéticos, como polietilenoglicol, pluronic, policaprolactona e poliuretanos biodegradáveis como citado por Fedorovich *et al.* (2008) e Boland *et al.* (2003). Bi e Jin (2013), afirmam que a técnica vem sendo notada como uma nova tecnologia para aplicações voltadas à cicatrização de feridas, podendo assim, ser usada como um curativo personalizado. Visto que, pode produzir formas e estruturas sob medida.

Perelshtein (2008), aborda o uso de biotintas com atividade antimicrobiana para impressão 3D voltadas ao uso em diferentes tipos de aplicação biomédica ou hospitalar, tornando se uma alternativa interessante de nível industrial e tecnológico. Neste aspecto, Firouzabadi (2014) afirma que o óxido zinco pode ser utilizado no combate ao crescimento microbiano. Sendo assim, seria uma vantagem usar nanopartículas de óxido de zinco (NPs-ZnO) com a possibilidade de incorporá-las em diversos materiais, como citado por Perelshtein (2008).

Guvendiren *et al.* (2016), aborda como os hidrogéis podem ser usados na bioimpressão 3D. Essas biotintas normalmente apresentam propriedades mecânicas ajustáveis, biodegradação e facilidade de funcionalização. Além disso, são capazes de proporcionar um ambiente favorável para a sobrevivência de células, tornando o um

biomaterial promissor, que permite a possibilidade de ser amplamente utilizado na entrega de medicamentos, cicatrização de feridas e terapia de tumores.

Perelshtein, (2008), também afirma que os hidrogéis poliméricos normalmente possuem estruturas de rede 3D, formadas por reticulação física ou química. Sua porosidade, alto teor de água, biodegradabilidade e biocompatibilidade podem ser semelhantes a uma matriz extracelular (MEC).

Guvendiren *et al.* (2016) relatam que esses hidrogéis, também possuem propriedades mecânicas ajustáveis, facilidade de funcionalização, e proporcionam sobrevivência celular, o que corrobora com os demais artigos de que estes materiais podem ser utilizados na entrega de medicamentos, cicatrização de feridas, curativos e terapia de tumores.

A incorporação de nanopartículas antimicrobianas como o óxido de zinco (ZnO), permite o desenvolvimento de hidrogéis com propriedades físico-químicas ideais para a formação de filmes em diferentes superfícies ou mesmo funcionais para o desenvolvimento de objetos impressos. Pensando nisso, os hidrogéis desenvolvidos nesse estudo a base de polietilenoglicol, alginato, gelatina e quitosana, contendo nanopartículas de zinco, podem vir a ser potenciais objetos de estudo para o desenvolvimento de adesivos orais para o tratamento de mucosites provenientes do tratamento de radioterapia e quimioterapia.

A mucosite oral é uma condição que causa lesões ulcerativas na mucosa de pacientes submetidos à radioterapia ou quimioterapia, sendo considerada a complicação mais grave da terapia anticâncer. Afeta de 40% a 80% dos pacientes em quimioterapia e quase todos os que passam por radioterapia na região da cabeça e pescoço. Embora não impeçam o aparecimento das lesões, os tratamentos para mucosite oral são essenciais para minimizar sua severidade clínica e melhorar o estado nutricional, a hidratação e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Além disso, a prevenção e controle das úlceras são cruciais para o prognóstico do câncer, pois lesões graves podem resultar na interrupção temporária ou permanente do tratamento, comprometendo o controle da doença (Cruz Campos, 2014).

CAPÍTULO VI.
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

CAPÍTULO VI. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo demonstrou o potencial de diferentes formulações de hidrogéis aplicados à impressão 3D, com foco em aplicações biomédicas, especialmente no desenvolvimento de adesivos orais para o tratamento de mucosites decorrentes de radioterapia em cabeça e pescoço. As formulações à base de Poloxamer 407, alginato, gelatina, PEG 400, PEG 4000 e diferentes aditivos como PVP, quitosana e nanopartículas de ZnO e ZnS foram avaliadas quanto à sua gelificação, comportamento reológico, estabilidade estrutural.

As formulações contendo 25% e 30% de P407 mostraram maior estabilidade térmica e reológica, mantendo a forma após impressão e secagem, quando combinadas com alginato e gelatina. As análises demonstraram que essas combinações oferecem gelificação adequada, estabilidade mecânica e capacidade de manter a forma, fatores essenciais para a impressão 3D. A presença de PVP e alginato também contribuíram positivamente para a retenção de água e resistência à secagem, características importantes para aplicações tópicas.

As formulações baseadas em alginato, especialmente aquelas combinadas com concentrações otimizadas de gelatina, destacaram-se pelo melhor desempenho reológico e estrutural, possibilitando impressões estáveis, bem definidas e com boa integridade após a secagem. A análise estatística (ANOVA) confirmou a influência significativa da composição e do tempo de secagem na estabilidade dos hidrogéis, reforçando a importância da escolha adequada dos componentes de acordo com a finalidade terapêutica desejada.

Além disso, os hidrogéis de PEG 400 e PEG 4000 combinados com alginato, gelatina e quitosana apresentaram excelente desempenho mecânico, bioadesivo e antimicrobiano, especialmente com a adição de NPs-ZnO e ZnS. Formulações como A1G1Q0 e A1G1Q1 destacaram-se por sua resistência estrutural, flexibilidade e capacidade de dissipação de energia, sendo altamente promissoras para uso como adesivos orais em terapias tópicas.

A integração dos diferentes polímeros e aditivos permitiu o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada, com potencial para curativos personalizados por meio da impressão 3D. Essa tecnologia, além de permitir um ajuste anatômico preciso à cavidade bucal do paciente, seria capaz de promover ao paciente maior conforto, eficácia terapêutica e redução da necessidade de reaplicações. A impressão 3D também abre

caminhos para a criação de sistemas multicamadas com liberação diferenciada — rápida, média e prolongada, ampliando possibilidades terapêuticas.

A junção dos materiais testados revelou-se promissora para aplicações tópicas, especialmente no tratamento de mucosites orais, sendo planejado o aprofundamento dos estudos dessas formulações em futuros trabalhos do grupo de pesquisa. A combinação de desempenho funcional, custo reduzido e capacidade de personalização torna essas formulações atrativas frente ao tratamento convencional realizado com Orabases comerciais já existentes.

Visto isso, os resultados desta pesquisa estabelecem uma base para o desenvolvimento de adesivos orais impressos em 3D com potencial clínico, para a promoção de tratamentos mais eficazes e personalizados para pacientes oncológicos, além de contribuir significativamente para a inovação no campo da engenharia de tecidos e da liberação controlada de fármacos.

REFERÊNCIAS

- ALEEM, A.; ALGAHTANI, M. S.; AHMAD, Z. M.; AHMAD, J.; KOTTA, S. 3D printing in medicine: Technology overview and drug delivery applications. **Annals of 3D Printed Medicine**, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2021. DOI: 10.1016/j.stlm.2021.100037.
- ARDESHIRI, F. PVDF membrane assisted by modified hydrophobic ZnO nanoparticle for membrane distillation. **Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering**, v. 13, n. 2, p. 1-9, 2018. DOI: 10.1002/apj.2196.
- ATA, O.; YAZAR, G.; TAVMAN, S.; KOKINI, J. L. Linear and nonlinear rheological properties of gelatin-chitosan hydrogels: Evaluation of crosslinker concentration and temperature effects. **Food Hydrocolloids**, v. 45, n. 2, p. 90-100, 2025. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2025.111130.
- AXPE, E.; OYEN, M. L. Applications of alginate-based bioinks in 3D bioprinting. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, p. 1-12, 2016. DOI: 10.3390/ijms17121976.
- AYCAN, D.; GÜL, İ.; YORULMAZ, V.; ALEMDAR, N. Gelatin microsphere-alginate hydrogel combined system for sustained and gastric targeted delivery of 5-fluorouracil. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 210, p. 1100-1112, 2023. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128022.
- BAMMESBERGER, S.; SCHNEIDER, G.; SCHUBERT, A.; BECKER, R. D. F. W. Quantitative characterization of non-contact microdispensing technologies for the sub-microliter range. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 5, p. 300-309, 2012. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.12.001.
- BAO, I. S. J.; CHANG, Y. C.; WANG, Y. L.; CHEN, Y. F. Photoinduced oxygen release and persistent photoconductivity in ZnO nanowires. **Nanoscale Research Letters**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2011. DOI: 10.1186/1556-276X-6-404.
- BARUAH, S.; MAHMOOD, M. A.; MYINT, M. T. Z.; BORA, T.; DUTTA, J. Enhanced visible light photocatalysis through fast crystallization of zinc oxide nanorods. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 1, n. 3, p. 1-10, 2010. DOI: 10.3762/bjnano.1.3.
- BENTZ, K.; WALLEY, S.; SULTAN, N.; SAVIN, D. Comparing shear rheology and cavitation rheology for the characterization of polymer-based organogels and hydrogels. **Abstracts of Papers of the American Chemical Society**, v. 254, p. 1-2, 2017. DOI: 10.1021/acs.abstract.254.
- BHARADWAJ, T.; CHUNGO, S.; VERMA, D. Self-assembled chitosan/gelatin nanofibrous aggregates incorporated thermosensitive nanocomposite bioink for bone tissue engineering. **Carbohydrate Polymers**, v. 289, p. 121544, 2024. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121544.

- BHAWALE, R.; SURYAVANSHI, P.; BANERJEE, S. Three-dimensional (3D) printing of oral dental films (ODFs) using blended Compactcel® polymers through semi-solid extrusion (SSE) bioprinter. **Bioprinting**, v. 23, p. e00287, 2023. DOI: 10.1016/j.bprint.2023.e00287.
- BI, H.; JIN, Y. Current progress of skin tissue engineering: seed cells, bioscaffolds, and construction strategies. **Burns & Trauma**, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2013. DOI: 10.4103/2321-3868.118928.
- BIANCHINI FULINDI, R.; DOMINGUES RODRIGUES, J.; LEMOS BARBOSA, T. W.; GONCALVES GARCIA, A. D.; DE ALMEIDA LA PORTA, F.; PRATAVIEIRA, S.; CHIAVACCI, L. A.; PESSOA ARAÚJO JUNIOR, J.; DA COSTA, P. I.; MARTINEZ, L. R. Zinc-based nanoparticles reduce bacterial biofilm formation. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2022. DOI: 10.1128/spectrum.04831-22.
- BIRD, R. B.; STEWART, W. E.; LIGHTFOOT, E. N. **Transport phenomena**. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, 2002.
- BOKOV, D.; KUDRIAVTSEV, A.; CHOUDHURY, H.; ABDULLAEV, S.; OMRI, A.; SHARMA, R.; KADYROV, D. Nanomaterial by sol-gel method: synthesis and application. **Advances in Materials Science and Engineering**, v. 2021, p. 5102014, 2021. DOI: 10.1155/2021/5102014.
- BOLAND, T.; XU, T.; DAMON, B.; CUI, X. Cell and organ printing 2: Fusion of cell aggregates in three-dimensional gels. **Anatomy Record**, v. 272, n. 2, p. 212-219, 2003. DOI: 10.1002/ar.a.10059.
- BOM, S.; RIBEIRO, R.; RIBEIRO, H. M.; SANTOS, C.; MARTO, J. On the progress of hydrogel-based 3D printing: Correlating rheological properties with printing behaviour. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 622, p. 121506, 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121506.
- BRAND, I.; GROSS, I.; LI, D.; ZHANG, Y.; BRÄUER, A. U. Pneumatic conveying printing technique for bioprinting applications. **RSC Advances**, v. 9, p. 46201-46207, 2019. DOI: 10.1039/c9ra07521f.
- BRAYNER, R.; FERRARI-ILIOU, R.; BRIVOIS, N.; DJEDIAT, S.; BENEDETTI, M. F.; FIÉVET, F. Toxicological impact studies based on Escherichia coli bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium. **Nano Letters**, v. 6, n. 4, p. 866-870, 2006. DOI: 10.1021/nl052326h.
- CALVO, N. L.; SVETAZ, L. A.; ALVAREZ, V. A.; QUIROGA, A. D.; LAMAS, M. C.; LEONARDI, D. Chitosan-hydroxypropyl methylcellulose thioconazole films: a promising alternative pharmaceutical form for the treatment of vaginal candidiasis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 557, p. 380-389, 2019. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.045.
- CASTILLO SÁNCHEZ, H. A. Análisis de estabilidad de reología de soluciones micelares de CTAT. 2013. Tese (Doutorado) – Universidade Nacional Autônoma do México, Cidade do México, 2013. Disponível em:

<https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000691324/3/0691324.pdf>.
Acesso em: 3 mar. 2025.

CHANG, R.; NAM, J.; SUN, W. Effects of dispensing pressure and nozzle diameter on cell survival from solid freeform fabrication-based direct cell writing. **Tissue Engineering**, v. 14, n. 2, p. 249-256, 2008. DOI: 10.1089/ten.a.2007.0004.

CHAURASIA, P.; SINGH, R.; MAHTO, S. K. FRESH-based 3D bioprinting of complex biological geometries using chitosan bioink. **Biofabrication**, v. 16, n. 1, p. 015004, 2024. DOI: 10.1088/1758-5090/ad5d18.

CLEETUS, C. M.; ALVAREZ PRIMO, F.; FREGOSO, G.; RAVEENDRAN, N. L.; NOVERON, J. C.; SPENCER, C. T. Alginate hydrogels with embedded ZnO nanoparticles for wound healing therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 1521-1532, 2020. DOI: 10.2147/IJN.S258952.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests**. 13. ed. CLSI standard M02. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018. ISBN 1-56238-834-7; ISBN 1-56238-835-5.

CRUZ CAMPOS, M. I. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 2, n. 6, p. 1025-1030, 2014. DOI: 10.3892/mco.2014.253.

CUNHA, L. B. Estudo da eficácia e segurança in vitro do ácido genticóico incorporado em emulsões para administração cutânea. 2023. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2023. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/250217>. Acesso em: 15 nov. 2024.

DERKACH, S. R.; VORON'KO, N. G.; SOKOLAN, N. I. The rheology of hydrogels based on chitosan–gelatin (bio) polyelectrolyte complexes. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 38, n. 5, p. 688-692, 2017. DOI: 10.1080/01932691.2016.1250218.

DONDERWINKEL, I.; VAN HEST, J. C. M.; CAMERON, N. R. Bio-inks for 3D bioprinting: recent advances and future prospects. **Polymer Chemistry**, v. 8, p. 2890-2900, 2017. DOI: 10.1039/C7PY00826K.

DONG, Z.; WANG, Q.; DU, Y. Alginate/gelatin blend films and their properties for drug controlled release. **Journal of Membrane Science**, v. 280, n. 1-2, p. 43-51, 2006. DOI: 10.1016/j.memsci.2006.01.002.

DUMBRAVA, A.; BERGER, D.; PRODAN, G. Functionalized ZnO/CdS composites: Synthesis, characterization and photocatalytic applications. **Chalcogenide Letters**, v. 13, p. 143-148, 2016. DOI: 10.1016/j.powtec.2014.10.012.

DUMBRAVA, A.; BERGER, D.; PRODAN, G.; ZAHARIA, C.; PARVULESCU, V. Z.; GRIGORE, A. Considerations about the dependence of PEGylated ZnS

nanoparticles properties on the synthesis method. **Zeitschrift für Naturforschung A**, v. 73, n. 4, p. 145-152, 2018. DOI: 10.1515/zna-2018-0058.

DUMORTIER, G.; GROSSIORD, J. L.; AGNELY, F.; CHAUMEIL, J. C. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 11, p. 2675-2688, 2006. DOI: 10.1007/s11095-006-9104-4.

DUMORTIER, G.; GROSSIORD, J. L.; ZUBER, M.; COUARRAZE, G.; CHAUMEIL, J. C. Rheological study of a thermoreversible morphine gel. **Journal of Microencapsulation**, v. 25, n. 1, p. 25-36, 2008. DOI: 10.3109/03639049109043858.

DUOCASTELLA, M.; COLINA, M.; FERNÁNDEZ-PRADAS, J. M. Study of the laser-induced forward transfer of liquids for laser bioprinting. **Applied Surface Science**, v. 253, n. 12, p. 4939-4943, 2007. DOI: 10.1016/j.apsusc.2007.02.097.

EDWARDS, J. V.; EDWARDS, K. J. Bacteria Cell, 2024. Disponível em: <http://www.alken-murray.com/BioInfo1-05.html>. Acesso em: 15 nov. 2024.

ELEMOSO, A.; SHALUNOV, G.; BALAKHOVSKY, Y. M.; OSTROVSKIY, A. Y.; KHESUANI, Y. D. 3D bioprinting: the roller coaster ride to commercialization. **International Journal of Bioprinting**, v. 6, n. 3, p. 301-312, 2020. DOI: 10.18063/ijb.v6i3.301.

EL-NAGGAR, A. M.; HEIBA, Z. K.; KAMAL, A. M.; EL-BALLA, M. M.; EL-KHOURY, A. S.; EL-SHAER, A. M. The linear and nonlinear optical properties by ZnS/V-doped polyvinyl alcohol/carboxymethyl cellulose/polyethylene glycol polymeric nanocomposites for advanced optical applications. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, v. 33, p. 107-114, 2022. DOI: 10.1007/s10854-022-07752-8.

ENOCH, K.; RAKAVI, C. S.; SOMASUNDARAM, A. A. Tuning the rheological properties of chitosan/alginate hydrogels for tissue engineering application. **Colloids and Surfaces A**, v. 635, p. 134434, 2024. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2024.134434.

ESHEL-GREEN, T.; ELIYAHU, S.; AVIDAN-SHLOMOVICH, S.; MINTZ, K.; AVRAHAM, R.; RAVIV, U. PEGDA hydrogels as a replacement for animal tissues in mucoadhesion testing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 510, n. 1-2, p. 203-212, 2016. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.04.039.

FALCONE, G.; MAZZEI, P.; PICCOLO, A.; ESPOSTO, T. Advanced printable hydrogels from pre-crosslinked alginate as a new tool in semi-solid extrusion 3D printing process. **Carbohydrate Polymers**, v. 257, p. 118746, 2022. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118746.

FEDOROVICH, N. E. Patterned constructs for bone tissue printing. **Tissue Engineering Part A**, v. 14, n. 8, p. 1519-1527, 2008. DOI: 10.1089/ten.a.2007.0158.

FIROUZABADI, F. B. ZnO nanoparticle suspensions containing citric acid as antimicrobial to control *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*

aureus and *Bacillus cereus* in mango juice. **Food Control**, v. 36, n. 1, p. 60-65, 2014. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.02.013.

FIRTH, J.; BASIT, A. W.; GAISFORD, S. The role of semi-solid extrusion printing in clinical practice. In: BASIT, A.; GAISFORD, S. (Eds.). *3D Printing of Pharmaceuticals*. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, p. 145-164, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-90755-0_7.

FREUDENBERG, U.; LIANG, Y.; KIIK, K. L.; WERNER, C. Glycosaminoglycan-based biohybrid hydrogels: a sweet and smart choice for multifunctional biomaterials. **Advanced Materials**, v. 28, n. 16, p. 3224-3232, 2016. DOI: 10.1002/adma.201601908.

FU, G.; VARY, P. S.; LIN, C.-T. Anatase TiO₂ nanocomposites for antimicrobial coatings. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 31, p. 14953-14960, 2005. DOI: 10.1021/jp0502196.

FUNK, N. L.; LEÃO, J.; DE OLIVEIRA, T. V.; BECK, R. C. R. Semi-solid extrusion (SSE) in pharmaceuticals. In: BANERJEE, S. (Ed.). *Additive Manufacturing in Pharmaceuticals*, p. 81-100, 2023. DOI: 10.1007/978-981-99-2404-2_5.

GAO, Q.; KIM, B.-S.; GAO, G. Advanced strategies for 3D bioprinting of tissue and organ analogs using alginate hydrogel bioinks. **Marine Drugs**, v. 19, n. 12, p. 708, 2021. DOI: 10.3390/md19120708.

GAUR, J.; PAL, M.; KUMAR, S.; KAUR, H.; LOTEY, G. S.; KUMAR, A.; et al. PEG functionalized ZnO nanoparticles by fusion of precipitation-cum-hydrothermal method with enhanced photocatalytic activity. **Materials Chemistry and Physics**, v. 287, p. 127030, 2023. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2022.127030.

GIRDEN, E. ANOVA. California - United States of America: SAGE Publications, Inc., 1992. Disponível em: <https://methods.sagepub.com/book/anova>. Acesso em: 12 set. 2024.

GIVARIAN, M.; MOZTARZADEH, F.; GHAFFARI, M.; BAHMANPOUR, A.; MOLLAZADEH-BAJESTANI, M.; MOKHTARI-DIZAJI, M.; MEHRADNIA, F. Dual-trigger release of berberine chloride from the Gelatin/Perfluorohexane core-shell structure. **Quantitative Biology**, v. 11, n. 3, p. 245-256, 2023. DOI: 10.48550/arXiv.2401.14172.

GOPINATHAN, J.; NOH, I. Recent trends in bioinks for 3D printing. **Biomaterials Research**, v. 22, p. 17, 2018. DOI: 10.1186/s40824-018-0122-1.

GREGORY, T.; BENHAL, P.; SCUTTE, A.; QUASHIE JR, D.; HARRISON, K.; CARGILL, C.; GRANDISON, S.; SAVITSKY, M. J.; RAMAKRISHNAN, S.; ALI, J. Rheological characterization of cell-laden alginate-gelatin hydrogels for 3D biofabrication. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 137, p. 105474, 2022. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2022.105474.

GUVENDIREN, M.; JOSEPH, M.; ROSANE, M. D. S.; JOACHIM, K. Designing biomaterials for 3D printing. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 2, n. 7, p. 1213-1231, 2016. DOI: 10.1021/acsbomaterials.6b00121.

HAMIDI, M.; AZADI, A.; RAFIEL, P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 15, p. 1638-1650, 2008. DOI: 10.1016/j.addr.2008.08.002.

HE, Y.; CHEN, X.; YANG, X.; ZHAO, J. Characterization and application of carboxymethyl chitosan-based bioink in cartilage tissue engineering. **Journal of Nanomaterials**, v. 2020, p. 2057097, 2020. DOI: 10.1155/2020/2057097.

HOLLAND, S.; FOSTER, T.; MACNAUGHTAN, W.; TUCK, C. Design and characterisation of food grade powders and inks for microstructure control using 3D printing. **Journal of Food Engineering**, v. 222, p. 91-97, 2018. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2017.07.024.

HOSPODIUK, M.; DE MELLO, M. M. B. J.; DE OLIVEIRA, A. J. J. L. G.; OZBOLAT, I. T. Extrusion-based biofabrication in tissue engineering and regenerative medicine. **3D Bioprinting**, v. 10, p. 1-19, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-45444-3_10.

HÜ, C.; LU, W.; MATA, A.; NISHINARI, K.; FANG, Y. Ions-induced gelation of alginate: Mechanisms and applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 173, p. 174-183, 2021. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.086.

HU, H.; ZHANG, W.; QIAO, Y.; JIANG, X.; LIU, X.; DING, C. Antibacterial activity and increased bone marrow stem cell functions of Zn-incorporated TiO₂ coatings on titanium. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 3, p. 915-924, 2012. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.09.031.

JALAL, R.; GOHARSHADI, E. K.; ABARESHI, M.; MOOSAVI, M.; YOUSEFI, A.; NANCARROW, P. ZnO nanofluids: green synthesis, characterization, and antibacterial activity. **Materials Chemistry and Physics**, v. 120, n. 1, p. 205-212, 2010. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2010.01.020.

JAN, J. I. T.; ISMAIL, M.; ZAKAULLAH, M.; NAQVI, S. H.; BADSHAH, N. Sn doping induced enhancement in the activity of ZnO nanostructures against antibiotic resistant *S. aureus* bacteria. **International Journal of Nanomedicine**, v. 8, p. 1901-1910, 2013. DOI: 10.2147/IJN.S45439.

JUHÁSZ, J.; LENAERTS, V.; RAYMOND, P.; ONG, H. Diffusion of rat atrial natriuretic factor in thermoreversible poloxamer gels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 54, n. 1, p. 9-15, 1989. DOI: 10.1016/0142-9612(89)90103-8.

KASEMETS, K.; IVASK, A.; DUBOURGUIER, H.-C.; KAHRU, A. Toxicity of nanoparticles of ZnO, CuO and TiO₂ to yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Toxicology in Vitro**, v. 23, n. 1, p. 11-17, 2009. DOI: 10.1016/j.tiv.2009.05.015.

- KAUR, N.; KAUR, S.; SINGH, J.; RAWAT, M. A review on zinc sulphide nanoparticles: From synthesis, properties to applications. **Journal of Bioelectronics and Nanotechnology**, v. 1, n. 1, p. 19-24, 2016. DOI: 10.13188/2475-224x.1000006.
- KĘDZIERSKA, M.; JAMROŻY, M.; DRABCZYK, A.; KUDŁACIK-KRAMARCZYK, S.; BAŃKOSZ, M.; GRUCA, M.; POTEMSKI, P.; TYLISZCZAK, B. Analysis of the influence of both the average molecular weight and the content of crosslinking agent on physicochemical properties of PVP-based hydrogels developed as innovative dressings. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11618, 2022. DOI: 10.3390/ijms231911618.
- KHORSANDI, D.; FAHIMIPOUR, A.; SABER, S. S.; AHMAD, A. Fused deposition modeling and stereolithography 3D bioprinting in dental science. **Ecronicon Open Access, EC Dental Science**, v. 18, p. 97-103, 2018. DOI: 10.31080/ecde.2018.18.00897.
- KIRCHMAJER, D. M.; GORKIN III, R. An overview of the suitability of hydrogel-forming polymers for extrusion-based 3D-printing. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 3, n. 19, p. 3645-3660, 2015. DOI: 10.1039/C5TB00453K.
- KROES, A. D. A.; FINLEY, J. R. Demystifying omega squared: Practical guidance for effect size in common analysis of variance designs. **Psychological Methods**, v. 28, n. 4, p. 525–538, 2023. DOI: 10.1037/met0000581.
- KUMAR, H.; KIM, K. Stereolithography 3D Bioprinting. In: CROOK, J. M. (ed.). **3D Bioprinting**. Methods in Molecular Biology, v. 2140, p. 107–121, 2020. DOI: 10.1007/978-1-0716-0520-2_6.
- KUMAR, N.; VERMA, S.; PARK, J.; SRIVASTAVA, V. C.; NAUSHAD, M. Evaluation of photocatalytic performances of PEG and PVP capped zinc sulfide nanoparticles towards organic environmental pollutant in presence of sunlight. **Chemosphere**, v. 298, p. 135743, 2022. DOI: 10.1016/J.CHEMOSPHERE.2022.135743.
- KUO, C. C. Semi-solid extrusion-based 3D printing of biopolymer hydrogels and their applications in food. Master's thesis - Iowa State University, 2021. DOI: 10.31274/td-20240329-667.
- LALLO DA SILVA, B.; MALAGUTI, L.; SILVA, M. F.; PEREIRA, C. F. Increased antibacterial activity of ZnO nanoparticles: Influence of size and surface modification. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 179, p. 317–323, 2019. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.02.013.
- LEBERFINGER, A.; DE OLIVEIRA, K. R.; VAN DER WEIDEN, P. A. K.; ABBAD, K. M. O. G.; MENDES, K. T. O.; VAN DE WETERING, T. J. A.; DE VRIES, M. A. 3D printing for cell therapy applications. **3D Bioprinting**, v. 11, p. 1-19, 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-57153-9_11.

LEE, K.-Y.; SHIN, S.-C.; OH, I.-J. Fluorescence spectroscopy studies on micellization of poloxamer 407 in aqueous solution. **Archives of Pharmacal Research**, v. 26, n. 8, p. 653–658, 2003. DOI: 10.1021/acsomega.3c08917.

LI, H.; ZHANG, X.; WANG, Z.; ZHAO, J.; JIANG, Q.; YIN, C.; YANG, Y. Digital light processing (DLP)-based (bio) printing strategies for tissue modeling and regeneration. **Aggregate**, v. 4, n. 1, p. 270, 2023. DOI: 10.1002/agt2.270.

LI, M.; ZHU, L.; LIN, D. Toxicity of ZnO nanoparticles to *Escherichia coli*: mechanism and the influence of medium components. **Environmental Science & Technology**, v. 45, n. 4, p. 1977–1983, 2011. DOI: 10.1021/es102624t.

LI, X.; LIU, B.; PEI, B.; CHEN, J.; ZHOU, D.; PENG, J. Inkjet bioprinting of biomaterials. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 19, p. 10793–10833, 2020. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00008.

LIU, J.; ROQUE, R.; BARBOSA, G. F.; MALAVOLTA, A. T. Compression stiffness evaluation of polycaprolactone-amorphous calcium phosphate 3D-designed scaffolds oriented by finite element analysis. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 138, n. 22, p. 51245, 2021. DOI: 10.1002/app.51245.

LIU, J.; SUN, L.; XU, W.; WANG, Q.; YU, S.; SUN, J. Current advances and future perspectives of 3D printing natural-derived biopolymers. **Carbohydrate Polymers**, v. 207, p. 297–312, 2019. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.11.042.

LONG, T.; TAN, W.; TIAN, X.; TANG, Z.; HU, K.; GE, L.; MU, C.; LI, X.; XU, Y.; ZHAO, L.; LI, D. Gelatin/alginate-based microspheres with sphere-in-capsule structure for spatiotemporal manipulative drug release in gastrointestinal tract. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 230, p. 123252, 2023. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.01.123.

LOPEZ-VIDAL, L.; REAL, J. P.; REAL, D. A.; CAMACHO, N.; KOGAN, M. J.; PAREDES, A. J.; PALMA, S. D. Nanocrystal-based 3D-printed tablets: semi-solid extrusion using melting solidification printing process (MESO-PP) for oral administration of poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 608, p. 121311, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121311.

LUZ, A. R. DA. Desenvolvimento e validação de bioimpressora 3D e hidrogel de alginato/gelatina para produção de scaffolds 3D. Dissertação (Mestrado) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2021. Disponível em: https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/27984/1/bioimpressaohidrogelproducao_scaffolds.pdf. Acesso em: 3 mar. 2025.

MANAIA, E.; KIATKOSKI KAMINSKI, R.; CAETANO, B.; BRIOIS, V.; CHIAVACCI, L.; BOURGAUX, C. Surface modified Mg-doped ZnO QDs for biological imaging. **European Journal of Nanomedicine**, v. 7, n. 2, p. 119–126, 2015. DOI: 10.1515/ejnm-2014-0047.

MAZAKI, T.; TSUJIGIWA, H.; SAITO, K.; YAMAMOTO, H.; HOSHI, K.; NAKANO, T.; TAKAHASHI, Y. A novel, visible light-induced, rapidly cross-linkable

gelatin scaffold for osteochondral tissue engineering. **Scientific Reports**, v. 4, p. 4457, 2014. DOI: 10.1038/srep04457.

MONCAL, K. K.; OZBOLAT, V.; DATTA, P.; MENDES, A.; BI, Y.; OZBOLAT, I. T. Thermally-controlled extrusion-based bioprinting of collagen. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 30, n. 5, p. 55, 2019. DOI: 10.1007/s10856-019-6258-2.

NG, W. L.; HUANG, X.; SHKOLNIKOV, V.; SUNTORONNOND, R.; YEONG, W. Y. Polyvinylpyrrolidone-based bioink: influence of bioink properties on printing performance and cell proliferation during inkjet-based bioprinting. **Bio-Design and Manufacturing**, v. 6, p. 397–408, 2023. DOI: 10.1007/s42242-023-00245-3.

NING, L.; ZHU, N.; MOHABATPOUR, F.; SARKER, M. D.; SCHREYER, D. J.; CHEN, X. Bioprinting Schwann cell-laden scaffolds from low-viscosity hydrogel compositions. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 7, n. 25, p. 4538–4551, 2019. DOI: 10.1039/c9tb00669a.

NIRMALA, M.; NAIR, M. G.; REKHA, K.; ANUKALIANI, A.; SAMDARSHI, S.; NAIR, R. G. Photocatalytic activity of ZnO nanopowders synthesized by DC thermal plasma. **African Journal of Basic & Applied Sciences**, v. 2, p. 161–166, n. 5-6, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/265064411_Photocatalytic_Activity_of_ZnO_Nanopowders_Synthesized_by_DC_Thermal_Plasma. Acesso em: 12 abr. 2025.

ORTIZ-ACOSTA, D.; MOORE, T.; SAFARIK, D. J.; HUBBARD, K. M.; JANICKE, M. 3D-printed silicone materials with hydrogen getter capability. **Advanced Functional Materials**, v. 28, n. 21, p. 1707285, 2018. DOI: 10.1002/adfm.201707285.

OZBOLAT, I. T.; HOSPODIUK, M. Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting. **Biomaterials**, v. 76, p. 321–343, 2016. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.076.

OZGUR, U.; ALIVOV, Y. I.; LIU, C.; TEKE, A.; RESHCHIKOV, M.; DOGAN, S.; AVRUTIN, V.; CHO, S. J.; MORKOC, H. A comprehensive review of ZnO materials and devices. **Journal of Applied Physics**, v. 98, n. 4, p. 041301, 2005. DOI: 10.1063/1.1992666.

PADMAVATHY, N.; VIJAYARAGHAVAN, R. Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles – an antimicrobial study. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 9, n. 3, p. 035004, 2008. DOI: 10.1088/1468-6996/9/3/035004.

PARDO-RENDÓN, A. G.; MEJÍA-MÉNDEZ, J. L.; LÓPEZ-MENA, E. R.; MORALES-RANGEL, A. M.; MENDOZA-LOPEZ, M. L.; TORRES, R. E.; LÓPEZ-REVILLA, R. Development and evaluation of the biological activities of a plain mucoadhesive hydrogel as a potential vehicle for oral mucosal drug delivery. **Gels**, v. 10, n. 2, p. 157, 2024. DOI: 10.3390/gels10020021.

PATTERSON, J.; MARTINO, M. M.; HUBBELL, J. A. Biomimetic materials in tissue engineering. **Materials Today**, v. 13, n. 1–2, p. 14–22, 2010. DOI: 10.1016/S1369-7021(10)70163-9.

PENG, X.; PALMA, S.; FISHER, N. S.; WONG, S. S. Effect of morphology of ZnO nanostructures on their toxicity to marine algae. **Aquatic Toxicology**, v. 102, p. 186–196, 2011. DOI: 10.1016/j.aquatox.2011.01.014.

PERELSHTEIN, G. Antibacterial properties of an in situ generated and simultaneously deposited nanocrystalline ZnO on fabrics. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 1, n. 2, p. 361–366, 2008. DOI: 10.1021/am8000743.

PERELSHTEIN, I.; APPLEROT, G.; PERKAS, N.; BARAKHOVICH, N.; GUY, S.; GEDANKEN, A. Durable antimicrobial cotton textiles coated sonochemically with ZnO nanoparticles embedded in an in-situ enzymatically generated bioadhesive. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 29, p. 2102345, 2021. DOI: 10.1002/adfm.202102345.

PILUSO, S.; MARRAZZO, P.; D'AMORA, U.; DE SANTIS, R. 3D bioprinting of molecularly engineered PEG-based hydrogels utilizing gelatin fragments. **Biofabrication**, v. 13, n. 3, p. 035022, 2021. DOI: 10.1088/1758-5090/ac0ff0.

QUARATESI, I.; ION-ANGI, F.; CARSOLE, C.; TUTUNARU, S.-B.; NICULESCU, M.-D.; BADEA, E. Synthesis and characterization of alginate-gelatin hydrogels with potential use in biomedical field. **The 9th International Conference on Advanced Materials and Systems**, v. 2, p. 95–100, 2022. DOI: 10.24264/icams-2022.II.21.

RAMIREZ-BARRON, S. N.; SANCHEZ-VALDES, S.; CASTILLO-BRAVO, V.; RODRIGUEZ-FUENTES, H.; GOMEZ-FLORES, R. Characterization of gelatin-gallic acid/ZnO nanocomposite with antibacterial properties as a promising multi-functional bioadhesive for wound dressing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 602, p. 120784, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120784.

RATA, D. M.; CADINOIU, A. N.; DARABA, O. M.; GRADINARU, L.; ATANASE, L. I.; LUMINITA, I. D. Influence of ZnO nanoparticles on the properties of ibuprofen-loaded alginate-based biocomposite hydrogels with potential antimicrobial and anti-inflammatory effects. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 9, p. 2240, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092240.

REAL, J. P.; BARBERIS, M. E.; CAMACHO, N. M.; BRUNI, S. S. Design of novel oral ricobendazole formulation applying melting solidification printing process (MESO-PP): An innovative solvent-free alternative method for 3D printing using a simplified concept and low temperature. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 589, p. 119653, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119653.

REAL, J. P.; REAL, D. A.; LÓPEZ-VIDAL, L.; BARRIENTOS, B. A.; BOLAÑOS, K.; TINTI, M. G.; LITTERIO, N. J.; KOGAN, M. J.; PALMA, S. D. 3D-Printed Gastroretentive Tablets Loaded with Niclosamide Nanocrystals by the Melting Solidification Printing Process (MESO-PP). **Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 1387, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051387.

SAARAI, A.; KASPARKOVA, V.; SEDLACEK, T.; SAHA, P. On the development and characterisation of crosslinked sodium alginate/gelatine hydrogels. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 24, n. 3, p. 669-679, 2013. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2012.11.010.

SALEM, W.; LEITNER, D. R.; ZINGL, F. G.; GEBHART, S.; RUTH, P.; WALTER, G.; JOACHIM, R.; STEFAN, S. Antibacterial activity of silver and zinc nanoparticles against *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 305, n. 2, p. 74-78, 2015. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.11.005.

SAWAI, J.; KIM, E.; KAWANO, F.; IMAI, H.; HASEGAWA, A.; KAMEI, T.; SAKAMOTO, M. Detection of active oxygen generated from ceramic powders having antibacterial activity. **Journal of Chemical Engineering of Japan**, v. 29, n. 6, p. 627-631, 1996. DOI: 10.1252/jcej.29.627.

SAWAI, J.; SHOJI, S.; IGARASHI, H.; HASHIMOTO, A.; KOKUGAN, T.; SHIMIZU, M.; KOJIMA, H. Hydrogen peroxide as an antibacterial factor in zinc oxide powder slurry. **Journal of Fermentation and Bioengineering**, v. 85, n. 6, p. 457-460, 1998. DOI: 10.1016/S0922-338X(98)80165-7.

SCHMOLKA, I. R. Physical basis for poloxamer interactions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, n. 10, p. 1320-1324, 1994. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb30437.x.

SCHWARTZ, R.; MALPICA, M.; THOMPSON, G. L.; MIRI, A. Cell encapsulation in gelatin bioink impairs 3D bioprinting resolution. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 101, p. 103524, 2020. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2019.103524.

SEIL, J. T.; TAYLOR, E. N.; WEBSTER, T. J. Reduced activity of *Staphylococcus epidermidis* in the presence of sonicated piezoelectric zinc oxide nanoparticles. IEEE 35th Annual Northeast Bioengineering Conference, p. 1-2, 2009. DOI: 10.1109/NEBC.2009.4967674.

SEIL, J. T.; WEBSTER, T. J. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 2767-2781, 2012. DOI: 10.2147/IJN.S24805.

SHARMA, S.; PARMAR, A.; MEHTA, S. K. Hydrogels: from simple networks to smart materials—advances and applications. In: **Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems**, 2018. DOI: 10.1016/B978-0-12-813689-8.00016-1.

SILVA, A. C.; PEREIRA, E. M.; OLIVEIRA, A. G.; LIMA, E. O. Poloxamer-Based Mixed Micelles Loaded with Thymol or Eugenol for Enhanced Antibacterial Activity. **ACS Omega**, v. 6, n. 1, p. 653–658, 2021. DOI: 10.1007/BF02976716.

SIRELKHATIM, A.; MAHAMUD, S.; SEENI, A.; KAUS, N. H. M.; ANN, L. C.; BAKHORI, S. K. M.; HASAN, H.; MOHAMED, D. Review of zinc oxide

nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. **Nano-Micro Letters**, v. 7, n. 3, p. 219–242, 2015. DOI: 10.1007/s40820-015-0040-x.

SPANHEL, L.; ANDERSON, M. A. Semiconductor clusters in the sol-gel process: quantized aggregation, gelation, and crystal growth in concentrated zinc oxide colloids. **J. Am. Chem. Soc.**, 1991. v. 113, n. 8, p. 2826–2833. DOI: 10.1021/ja00008a004.

STANKOVIĆ, A.; DIMITRIJEVIĆ, S.; USKOKOVIĆ, D. Influence of size scale and morphology on antibacterial properties of ZnO powders hydrothermally synthesized using different surface stabilizing agents. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 102, p. 21–28, 2013. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.07.033.

SUN, Y.; PEREZ, A. F.; CARDOZA, I. L.; BALUYOT-REYES, N.; BA, Y. Mucoadhesive and rheological studies on the co-hydrogel systems of poly (ethylene glycol) copolymers with fluoroalkyl and poly (acrylic acid). **Polymers**, v. 13, n. 18, p. 3167, 2021. DOI: 10.3390/polym13183167.

TAHERI, A.; ATYABI, F.; DINARVAND, R. Temperature-responsive and biodegradable PVA:PVP K30:Pluronic 407 hydrogel for controlled delivery of human growth hormone (hGH). **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 7-8, p. 529–538, 2011. DOI: 10.1515/jpem.2011.079.

TAN, Y. T. F.; PEH, K. K.; AL-HANBALI, O. Effect of carbopol and polyvinylpyrrolidone on the mechanical, rheological, and release properties of bioadhesive polyethylene glycol gels. **AAPS PharmSciTech**, v. 1, n. 3, p. 34–42, 2000. DOI: 10.1208/pt010324.

TEMIREL, M.; HAWXHURST, C.; TASOGLU, S. Shape fidelity of 3D-bioprinted biodegradable patches. **Micromachines**, v. 12, n. 2, p. 180, 2021. DOI: 10.3390/mi12020180.

THANH, N. T. K.; MACLEAN, N.; MAHIDDINE, S. Mechanisms of nucleation and growth of nanoparticles in solution. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 15, p. 7610–7630, 2014. DOI: 10.1021/cr400544s.

TOGINHO FILHO, D. O.; ZAPPAROLI, F. V. D.; PANTOJA, J. C. S. Medição de comprimentos e erro experimental. **Catálogo de Experimentos do Laboratório Integrado de Física Geral**, Departamento de Física, Universidade Estadual de Londrina, 2012.

TOWNSEND, J. M.; BECK, E. C.; GEHRKE, S. H.; BERKLAND, C. J.; DETAMORE, M. S. Flow behavior prior to crosslinking: the need for precursor rheology for placement of hydrogels in medical applications and for 3D bioprinting. **Progress in Polymer Science**, v. 91, p. 126–140, 2019. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2019.01.003.

UNAGOLLA, J. M.; JAYASURIYA, A. C. Hydrogel-based 3D bioprinting: a comprehensive review on cell-laden hydrogels, bioink formulations, and future perspectives. **Applied Materials Today**, v. 18, p. 100479, 2020. DOI: 10.1016/j.apmt.2019.100479.

VOLLMAR, P. M. Ionic interactions in aqueous solution: a Raman spectral study. **The Journal of Chemical Physics**, v. 39, n. 1, p. 263–267, 1963. DOI: 10.1063/1.1701424.

WILHELM, M. Novos métodos para a caracterização reológica de materiais. **Chemical Engineering and Processing - Process Intensification**, v. 50, n. 4, p. 351–360, 2011. DOI: 10.1016/j.cep.2010.06.006.

XU, C.; DAI, G.; HONG, Y. Recent advances in high-strength and elastic hydrogels for 3D printing in biomedical applications. **Journal of Bioengineering**, v. 5, n. 1, p. 123, 2021. DOI: 10.1002/jbio.00123.

XU, J.; SHEN, X.; LI, H.; LIU, W.; CAI, X.; ZHANG, Q. Chitosan-based high-strength supramolecular hydrogels for 3D bioprinting. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 214, p. 681–690, 2022. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.206.

YAMAMOTO, O. Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide. **International Journal of Inorganic Materials**, v. 3, n. 7, p. 643–646, 2001. DOI: 10.1016/S1466-6049(01)00197-0.

YAN, Y.; WANG, X.; PAN, Y.; LIU, H.; CHENG, J.; XIONG, Z.; LIN, F.; WU, R.; ZHANG, R.; LU, Q. Fabrication of viable tissue-engineered constructs with 3D cell-assembly technique. **Biomaterials**, v. 26, n. 29, p. 5864–5871, 2005. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.027.

YAN, Y.; WANG, X.; XIONG, Z.; LIU, H.; LIU, F.; LIN, F.; WU, R.; ZHANG, R.; LU, Q. Direct construction of a three-dimensional structure with cells and hydrogel. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 20, n. 3, p. 259–269, 2005. DOI: 10.1177/088391150502000303.

ZHANG, L.; DING, Y.; POVEY, M.; YORK, D. ZnO nanofluids—a potential antibacterial agent. **Progress in Natural Science**, v. 18, n. 8, p. 939–944, 2008. DOI: 10.1016/j.pnsc.2008.01.026.

ZHANG, L.; JIANG, Y.; DING, Y.; POVEY, M.; YORK, D. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). **Journal of Nanoparticle Research**, v. 9, n. 3, p. 479–489, 2007. DOI: 10.1007/s11051-006-9150-1.

ZHANG, L.; PARSONS, D. L.; NAVARRE, C.; KOMPELLA, U. B. Development and in-vitro evaluation of sustained release poloxamer 407 (P407) gel formulations of ceftiofur. **Journal of Controlled Release**, v. 85, n. 1–3, p. 73–81, 2002. DOI: 10.1016/S0168-3659(02)00044-5.

ZHANG, Y. S.; HAGHIASHTIANI, G.; HÜBSCHER, T.; et al. 3D extrusion bioprinting. **Nature Reviews Methods Primers**, v. 1, p. 1–20, 2021. DOI: 10.1038/s43586-021-00073-8.

ZHU, J. Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering. **Biomaterials**, v. 31, n. 17, p. 4639–4656, 2010. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.02.044.