

HIDROGEL POLIMÉRICO COM ALGINATO E AgNP PARA TRATAR E ABSORVER EXUDATO DE FERIDAS

Kamila P. Linhares, Maria J. A. Oliveira, Mara T. Alcântara, Mara M. L. Munhoz, Ademar B. Lugão

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN-CNEN/SP, Centro de Química e Meio Ambiente (CQMA),
Av. Professor Lineu Prestes, 2242, São Paulo-SP; CEP: 05508-000.

E-mail: mariajhho@yahoo.com.br / linhares.kamila@gmail.com

RESUMO

A prata é usada pelo homem desde a antiguidade como bactericida para tratamento de feridas de difíceis cicatrizações. Nos tempos modernos foi substituída pelos antibióticos e recentemente tem sido investigada para o uso e tratamento de feridas crônicas resistentes aos antibióticos. O objetivo desse trabalho foi desenvolver um curativo polimérico com Poli (vinil-N-2-pirrolidona) (PVP)/Carboximetilcelulose (CMC)/Alginato de sódio e Nanopartículas de prata (AgNP) para absorver o exsudato e tratar a ferida simultaneamente. A caracterização dos hidrogéis foi obtida por testes de Intumescimento, fração gel, análise de termogravimetria (TGA) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Foi observado que a presença do alginato interferiu no intumescimento e na fração gel, de acordo com a porcentagem do alginato adicionada. Os resultados preliminares são satisfatórios direcionando a novas investigações para a aplicação desejada.

1. INTRODUÇÃO

Tem sido investigados por vários pesquisadores, entre eles Peppas (2011), o desenvolvimento de sistemas inteligentes de administração de medicamentos para o tratamento de doenças crônicas. Isso se tornou uma meta importante para várias empresas farmacêuticas. Observa-se que nas últimas décadas têm sido realizadas várias mudanças na investigação para o desenvolvimento do sistema de liberação de fármaco, tratamentos alternativos para queimaduras e feridas [2]. Este novo campo é conhecido como "terapia inteligente", que envolve dispositivos com administração de medicamentos com sistemas que detectam, isolam e tratam o local afetado pela doença, sem interferir no sistema biológico, melhorando a qualidade de vida do paciente. Entre esses dispositivos estão os hidrogéis, estes hidrogéis são materiais usados como suportes na investigação de sistemas inteligentes para liberação de fármaco, nanopartículas e proteínas. A utilização de polímeros sintéticos e naturais modificados tem estimulado a aplicação da nanotecnologia em sistemas poliméricos formados por novas estruturas [3]. Existem várias técnicas para a modificação de polímeros para uso biomédico, entre elas a radiação ionizante que tem demonstrado grande eficiência nessas modificações no decorrer dos anos [4].

Muitos curativos que existem no mercado são a base de poliuretano puro ou associado com ágar, gelatina, ou carboximetilcelulose [5]. Para as lesões cutâneas não sendo tão eficientes por não acelerarem a cicatrização. Por isso, o desenvolvimento de novos curativos que podem agilizar o tratamento têm grande ênfase. Para que isso ocorra, os curativos precisam ter características como, ser moleável, macio, permeável ao oxigênio, proteger o ferimento de agentes externos e absorver exsudato. Existem curativos feitos somente de alginato ou quitosana que são usados como curativos para tratamento de feridas.

Portanto, a inovação deste trabalho foi desenvolver membranas de hidrogéis de polímeros hidrofílicos com nanopartículas de prata e alginato, como tratamento alternativo para uso

tópico nas lesões provocadas por feridas de difíceis cicatrizações. Essas membranas foram obtidas por reticulação gama em cujo processo reticula-se e esteriliza-se concomitantemente. Serão investigadas as propriedades de absorção de exsudato, hidratação do tecido necrosado usando concentrações baixas de prata (ppm) para controle de contaminação bacteriana.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP) *Kollidon* 90K e Poli(etileno glicol) (PEG 300) fornecido pela *Êxodo*, Alginato de sódio fornecido pela Labsynth e íons de prata fornecido pela Kemia.

O procedimento para a síntese dos hidrogéis, os reagentes foram adicionados em um béquer que foi coberto com papel alumínio e colocada na autoclave por 40 min para a solubilização desses reagentes e a formação das nanopartículas que dar-se início na autoclavagem e finaliza-se durante a irradiação gama. Após esse processo a solução foi colocada em formas e embaladas para o processo de reticulação e esterilização que ocorrem simultaneamente.

2.1 Caracterização

2.1.1 Intumescimento

As amostras de hidrogéis foram imersas em água destilada e pesadas em intervalos de tempo até um período total de 48h, para a determinação do grau de intumescimento (ou inchamento). O resultado foi obtido usando-se a equação A. De acordo com a norma ASTM D 570 [6].

$$\text{Intumescimento (\%)} = [(m_f - m_i) / m_i] \times 100 \quad (\text{A})$$

Cuja unidade é (g H₂O.g⁻¹) e na qual m_f é a massa do hidrogel intumescido e m_i a massa do hidrogel normal.

2.1.2 Fração gel

A determinação de fração do gel foi obtida a partir das amostras secas. Foram pesadas e colocadas em gaiolas e imersas em água e colocadas em autoclave por duas horas. As amostras extraídas foram secadas em estufa a 50 °C até se obter massa constante e a fração gel do material foi calculada pela equação B. De acordo com a norma ASTM D 2765 [7].

$$\text{Fração gel (\%)} = (m_i - m_f) \times 100 \quad (\text{B})$$

Na qual: m_i é a massa da amostra seca antes da extração e m_f a massa final da amostra após a extração e secagem. A fração gel indica a parte insolúvel, cujo valor é atribuído à fração polimérica reticulada.

2.1.3 Termogravimetria (TGA)

As matrizes de hidrogéis liofilizadas foram submetidas a ensaios de caracterização térmica a partir de análise de termogravimetria de TG/DTG em aparelho *Mettler-Toledo* SDTA/851^e

(taxa de aquecimento: $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, de 25 a $600\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob fluxo de N_2 (10 mL min^{-1}). Foram registradas as temperaturas de início e fim da decomposição.

2.1.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Utilizou-se um microscópio eletrônico de varredura da marca PHILIPS XR-30 alocado no Centros de Pesquisa Células a Combustível e Hidrogênio (CCH) do IPEN-CNEN/SP para analisar a superfície de fratura das membranas de hidrogéis.

3. RESULTADOS

Intumescimento

Observa-se pelos resultados apresentados na Fig. 1, que a porcentagem do alginato interfere no intumescimento. A maior contribuição de intumescimento foi observado pelo hidrogel com 0,5% do alginato, comparando-se com os hidrogéis com 0,2 e 1,0%. O intumescimento dos hidrogéis também depende do rearranjo das moléculas durante o processo de reticulação por irradiação gama, onde ocorre a formação de malhas ou redes tridimensionais formadas entre as cadeias poliméricas. É perceptível que a proporção de ligações cruzadas é um dos fatores mais importantes que afetam o intumescimento dos hidrogéis. Quanto maior a razão de ligações cruzadas maior quantidade de reticulação do hidrogel tornando a estrutura mais rígida. Conseqüentemente, o intumescimento será maior se comparado com o mesmo hidrogel quando este apresenta menor razão de ligações cruzadas [8, 9]. Supõe-se, que 0,5 % do alginato interferiu durante o rearranjo dessas moléculas.

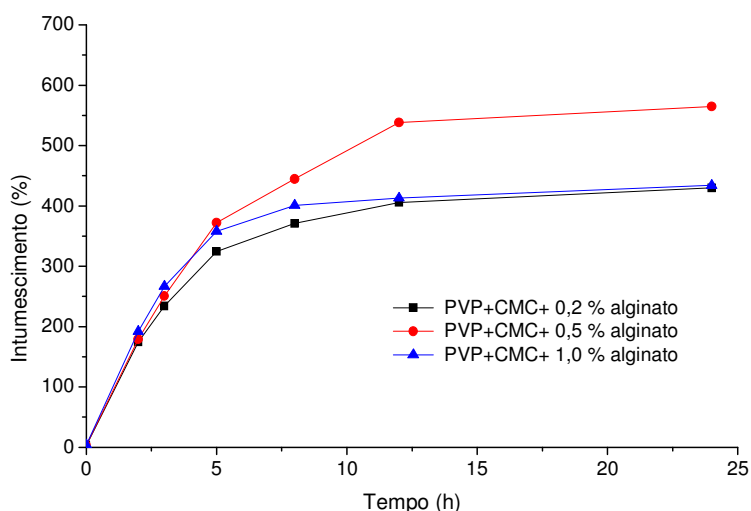


Figura 1: Curvas de intumescimento dos hidrogéis

Fração gel

A tabela 1 apresenta os resultados da fração gel, nota-se que o hidrogel com 0,2% obteve maior porcentagem, indicando que ocorreu maior reticulação, formando malhas com mais ligações cruzadas. Esse resultado é confirmado pela curva de intumescimento que foi menor, comparando-se, a curva de intumescimento do hidrogel com 0,5%.

Tabela 1: Apresenta os valores da fração gel obtida com alginato de sódio

Amostras de hidrogéis	Gel (%)
PVP Alginato 0,2 %	70,4
PVP Alginato 0,5 %	67,8
PVP Alginato 1,0%	64,2

Termogravimetria

A estabilidade térmica dos polímeros pode ser avaliada por TG, em termos de cinética de decomposição e perda de massa, podendo definir a degradação ou volatilização da amostra analisada. Observam-se três eventos, o primeiro evento é associado a perda de água intercalada do nanocompósito, o segundo evento a molécula do alginato e a terceira a decomposição polimerica do PVP.

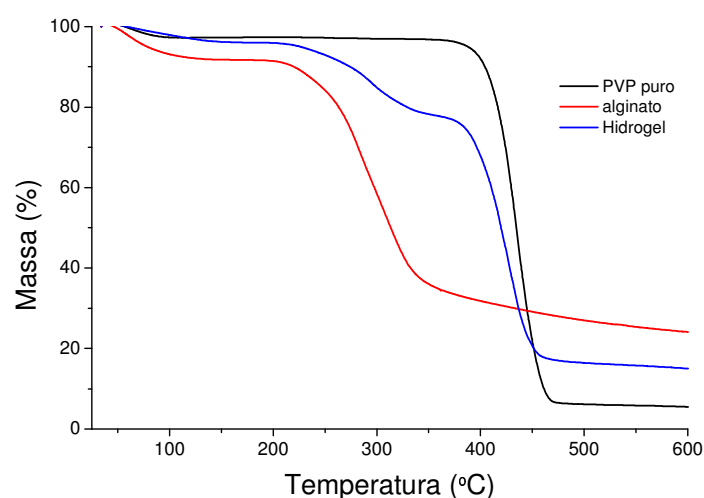


Figura 2: Curva de TG do hidrogel e matéria-prima

Microscopia eletrônica de varredura

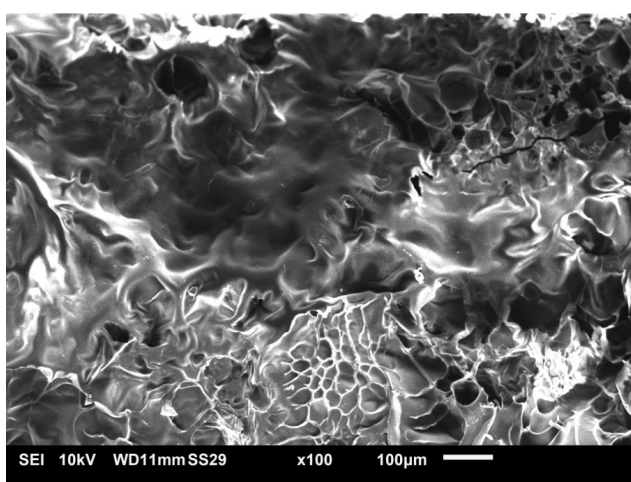


Figura 3: MEV do hidrogel liofilizado com 1,0 % de alginato e nanopartícula de prata.

A micrografia da superfície de fratura mostra imagem do nanocompósito, onde nota-se que a morfologia da amostra tem formato poroso, algumas regiões com lacunas maiores e e

desorganizada. Mas prevalecendo as lacunas menores (poros) na maior parte da superfície da amostra.

4. CONCLUSÕES

Os resultados reportados nesse trabalho são coerentes com as expectativas, demonstrando que a presença do alginato interfere na morfologia dos hidrogéis. Os resultados preliminares foram satisfatórios de acordo com o propósito esperado da pesquisa, sugerindo novas investigações para futuras aplicações como matrizes para tratamento de feridas.

AGRADECIMENTOS

A CAPES, CNPq pelas bolsas, Eleosmar Gasparin pela análise térmica, João Coutinho pela microscopia eletrônica de varredura, Dr. Pablo Vasquez e Paulo Silva do CTR/IPEN responsáveis pelo processo de irradiação e ao IPEN/CNEN.

REFERENCIAS

1. N. A. PEPPAS; W. B. LIECHTY; M. CALDORERA-MOORE; M. A. PHILLIPS; C. SCHOENER. Advanced molecular design of biopolymers for transmucosal and intracellular delivery of chemotherapeutic agents and biological therapeutics, *J. Controlled Release*, Vol. 155, p. 119–127 (2011).
2. P. ULANSKI; *Polymeric Biomaterials Synthesized by radiating techniques – corrent study at IARC*, Polym. Adv. Technol. Vol.13, p. 951-959 (2002).
3. N. A. PEPPAS; J. Z. HILT; A. KHADEMHOSEINI; R. LANGER. *Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology*, *Advanced Mater.* Vol. 18, p. 1345-1360 (2006).
4. J. JAGUR-GRODZINSKI. *Polymeric gels and hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications*, Polym. Adv. Technol. Vol. 21, p. 27-47 (2010).
5. Clasen, et. al. *Formation and characterization of chitosan membranes*. *Biomacromolecules*, Vol. 7 n.11, p. 3210-3222 (2006).
6. **ASTM D 570** - American Society for Testing and Materials – Test method of test for water absorption of plastics (2010).
7. **ASTM D 2765** - Standard Test Methods for Determination of Gel Content and Swell Ratio of Crosslinked Ethylene Plastics (2001).
8. N. A. Peppas, et. al. *Adv. Polym. Sci.* (2000).
9. M. J. A. Oliveira. et. al. Hybrid hydrogels produced by ionizing radiation technique, *Radiation Physics and Chemistry*, 8, 1471-1474 (2012).