

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCar)  
*CAMPUS SOROCABA*  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

Bruna Vanessa Quevedo Miranda

**BORRACHA NATURAL MODIFICADA COM ÁCIDO HIALURÔNICO  
PARA APLICAÇÕES EM LESÕES CUTÂNEAS**

SOROCABA

2022

UFSCar  
CAMPUS SOROCABA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

Bruna Vanessa Quevedo Miranda

**BORRACHA NATURAL MODIFICADA COM ÁCIDO HIALURÔNICO PARA  
APLICAÇÕES EM LESÕES CUTÂNEAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal de São Carlos, *campus* Sorocaba, para obtenção do título de mestre em Ciência dos Materiais.

Orientador(a): Profa. Dra. Eliana Aparecida de Rezende Duek.

Coorientador(a): Profa. Dra. Maira de Lourdes Rezende

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

SOROCABA

2022

Quevedo Miranda, Bruna Vanessa

Borracha Natural Modificada com Ácido Hialurônico  
para Aplicações em Lesões Cutâneas / Bruna Vanessa  
Quevedo Miranda -- 2022.  
118f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São  
Carlos, campus Sorocaba, Sorocaba  
Orientador (a): Eliana Aparecida de Rezende Duek  
Banca Examinadora: Walter Ruggeri Waldman, Karen de  
Souza do Prado  
Bibliografia

1. Biomateriais. 2. Polímeros Naturais. 3. Modificação  
Química. I. Quevedo Miranda, Bruna Vanessa. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática  
(SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Maria Aparecida de Lourdes Mariano -  
CRB/8 6979



# UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências e Tecnologias Para a Sustentabilidade  
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais

---

## Folha de Aprovação

---

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Bruna Vanessa Quevedo Miranda, realizada em 22/08/2022.

### Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Eliana Aparecida de Rezende Duek (PUC-SP)

Prof. Dr. Walter Ruggeri Waldman (UFSCar)

Profa. Dra. Karen de Souza do Prado (UFABC)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais.

Dedico este trabalho aos meus queridos mestres que contribuíram para o meu aprendizado e que mesmo em tempos difíceis, me motivam e incentivam a seguir o meu caminho. Grata por tudo.

## AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado força, saúde e pessoas incríveis que me apoiaram e apoiam nessa jornada da vida.

Gostaria também de agradecer e dedicar este trabalho as seguintes pessoas:

A meus familiares, em especial a meus avós Helena (*in memorian*) e Manoel por todo amparo e apoio. A minhas irmãs, Carina, Leticia e Tânia por sempre acreditarem em mim e me apoiarem nos momentos mais difíceis.

Ao meu esposo Marcos, pelo amor, incentivo, força, compreensão e apoio incondicional. A minha sogra e amiga Eliane, pela confiança e incentivo.

A minha orientadora, Profa Dra. Eliana Duek, pela oportunidade, apoio, confiança e ensinamentos que levarei para a vida toda, e por ter aberto as portas do Laboratório de Biomateriais (Labiomat), lugar no qual encontrei pessoas incríveis e admiráveis.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Maira Rezende, por ter acreditado em mim e por ter me inspirado a ingressar no mestrado, agradeço imensamente pela amizade, confiança, apoio e incentivo.

Serei eternamente grata ao pesquisador Prof. Dr. Daniel Komatsu, pelo apoio, paciência e ensinamentos transmitidos e que trago comigo desde a época de graduação da FATEC. A Adriana Motta pela solicitude e auxílio na construção deste trabalho. Ao Lucas Camargo, pela amizade e por ter compartilhado comigo toda a sua experiência. Ao grupo de pesquisa do Labiomat, Jéssica Asami, Flávia Pedrini, Pamela Garcia, Rodrigo Gomes, Bianca Sabino, Vanessa Bevilaqua a Profa. Dra. Moema Hausen e a técnica Priscila Breda, pela amizade e apoio incondicional, vocês fazem os meus dias muito mais felizes, serei eternamente grata por tudo! Muito Obrigada!

Agradeço aos docentes da UFSCAR, que mesmo em tempos difíceis, se dedicam e lutam pelo ensino de qualidade.

A PUC-SP pelo suporte para a elaboração do trabalho.

Por fim, agradeço o apoio financeiro à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

Gratidão a todos!

“Pesquisar é acordar para o mundo.”

**Marcelo Lamy**

## RESUMO

As lesões cutâneas são consideradas um problema de saúde pública, pois além de comprometer e prejudicar a qualidade de vida dos indivíduos, podem gerar altos custos ao sistema de saúde. Neste âmbito, é crescente a busca por biomateriais que possam tratar e recuperar tecidos lesionados. Estudos apontam que a Borracha Natural (BN), extraída de seringueiras *Hevea brasiliensis*, é um biopolímero biocompatível e que possui propriedades que auxiliam no processo de reparo tecidual. No entanto, para aplicações biomédicas, possui certas limitações relacionadas a presença de proteínas alergênicas, hidrofobicidade e ligações insaturadas, que acabam limitando a sua aplicação. A fim de superar tais limitações e contribuir no desenvolvimento de novos biomateriais, este estudo tem por objetivo desproteínizar, epoxidar e graftizar a BN com ácido hialurônico (AH), que é extremamente difundido na área médica devido às suas propriedades bioativas. O estudo também teve por finalidade avaliar o comportamento do novo material como sistema de liberação de compostos ativos. Com esse propósito, foi testado o perfil de liberação do extrato seco de flor de camomila (CAM) devido as suas propriedades terapêuticas. Sendo assim, a 1ª etapa deste trabalho investigou duas metodologias distintas para a obtenção do material proposto, as quais foram denominadas 1ª e 2ª rota. Ambos os materiais obtidos foram analisados por Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), que permitiu observar indícios de desproteínização e graftização por esterificação entre as moléculas de BN epoxidada e AH. A Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ( $^1\text{H}$  RMN) corroborou com os resultados obtidos por FTIR. As análises térmicas de Termogravimetria (TG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) demonstraram que a amostra graftizada apresentou menor taxa de degradação e um maior valor de temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ), indicando fortes interações intermoleculares. Por outro lado, na 2ª etapa constatou-se por FTIR que a interação entre o material graftizado e CAM é meramente física. A TG apontou que a incorporação de CAM ao material modificado é capaz de provocar uma diminuição na estabilidade térmica do mesmo. O DSC mostrou que a adição de CAM pode ocasionando um leve aumento da flexibilidade do material. Por fim, o perfil de liberação mostrou que o material graftizado é capaz de atuar no processo de liberação de CAM, o que torna o material promissor para futuramente ser aplicado no tratamento de lesões cutâneas.

**Palavras-chave:** Borracha Natural. Ácido Hialurônico. Epoxidação. Graftização. Lesões de Pele.



## ABSTRACT

Skin lesions are considered a public health problem, because in addition to compromising and impairing the quality of life of individuals, they can generate high costs for the health system. In this context, the search for biomaterials that can treat and recover damaged tissues is growing. Studies show that Natural Rubber (NR), extracted from *Hevea brasiliensis* rubber trees, is a biocompatible biopolymer that has properties that help in the tissue repair process. However, for biomedical applications, it has certain limitations related to the presence of allergenic proteins, hydrophobicity and unsaturated bonds, which limiting its application. In order to overcome these limitations and contribute to the development of new biomaterials, this study aims to deproteinize, epoxidize and graft NR with hyaluronic acid (HA), which is extremely widespread in the medical field due to its bioactive properties. The study also aimed to evaluate the behavior of the new material as a release system for active compounds. For this purpose, the release profile of dry chamomile flower extract (CHAM) was tested due to its therapeutic properties. Therefore, the 1<sup>st</sup> stage of this work investigated two different methodologies to obtain the proposed material, which were called 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> route. Both materials were analyzed by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), which allowed us to observe signs of deproteinization and esterification grafting between the epoxidized NR and HA molecules. Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (<sup>1</sup>H NMR) analysis corroborated the results obtained by FTIR. Thermogravimetry (TG) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermal analyzes showed that the grafted sample had a lower degradation rate and a higher glass transition temperature (T<sub>g</sub>), indicating strong intermolecular interactions. In the 2<sup>nd</sup> stage, it was found by FTIR that the interaction between the grafted material and CHAM is merely physical. The TG showed that the incorporation of CAM to the modified material is capable of causing a decrease in its thermal stability. The DSC showed that the addition of CHAM can cause a slight increase in the flexibility of the material. Finally, the release profile showed that the grafted material is capable of acting in the CHAM release process, which makes the material promising to be applied in the future in the treatment of skin lesions.

**Keywords:** Natural Rubber. Hyaluronic Acid. Epoxidation. Grafting. Skin Lesions.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> - Composição da pele.....	19
<b>FIGURA 2</b> - Processo de extração da BN.....	25
<b>FIGURA 3</b> - Sistema coloidal de partícula de BN.....	25
<b>FIGURA 4</b> - Gráfico de aplicações da BN na área médica.....	26
<b>FIGURA 5</b> - Modificação Física e Química da BN.....	28
<b>FIGURA 6</b> - Representação de epoxidação da BN através da formação do ácido perfórmico produzido <i>in situ</i> .....	32
<b>FIGURA 7</b> - Reação de abertura do anel epóxi em meio ácido .....	34
<b>FIGURA 8</b> - Mecanismos de graftização de polímeros .....	35
<b>FIGURA 9</b> - Estrutura química do AH .....	38
<b>FIGURA 10</b> - Métodos de obtenção e sintetização do AH .....	39
<b>FIGURA 11</b> - Flor, pó de Camomila e a estrutura química do flavonoide apigenina .....	44
<b>FIGURA 12</b> – Fluxograma referente as metodologias empregadas na 1 <sup>a</sup> e 2 <sup>a</sup> etapa.....	48
<b>FIGURA 13</b> - Fluxograma de obtenção da Borracha Natural Desproteïnizada .....	49
<b>FIGURA 14</b> - Fluxograma referente a metodologia empregadas na 1 <sup>a</sup> rota de modificação química da BN .....	50
<b>FIGURA 15</b> - Fluxograma referente a metodologia empregadas na 2 <sup>a</sup> rota de modificação química da BN .....	51
<b>FIGURA 16</b> – Representação esquemática referente a incorporação do Extrato Seco de Flor de Camomila no material modificado.....	52
<b>FIGURA 17</b> - Espectros de FTIR da Borracha Natural sem tratamento (BN), Desproteïnizada (BND) e Epoxidada (BNE) obtida da 1 <sup>a</sup> e 2 <sup>a</sup> rota de modificação química.....	56

<b>FIGURA 18</b> - Espectros de FTIR de Ácido Hialurônico (AH), Borracha Natural Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH submetidos a 1ª rota de modificação química em diferentes tempos de reação .....	58
<b>FIGURA 19</b> - Espectros de FTIR de Ácido Hialurônico (AH), Borracha Natural Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH (5h/40°C) submetidos a 2ª rota de modificação.....	60
<b>FIGURA 20</b> - Espectro de FTIR da Borracha Natural Epoxidada (BNE) obtida na 1ª e 2ª rota, representada através da absorvância em função do número de onda para auxílio no cálculo de eficiência de epoxidação.....	62
<b>FIGURA 21</b> – Gráfico do Índice de Epoxidação da BNE obtido na 1ª e 2ª rota .....	62
<b>FIGURA 22</b> - Espectro de FTIR do material graftizado obtido na 1ª e 2ª rota, representado através da absorvância em função do número de onda para auxílio no cálculo de eficiência de graftização.....	63
<b>FIGURA 23</b> - Gráfico do Índice de Graftização da BNE com AH obtido na 1ª e 2ª rota.....	64
<b>FIGURA 24</b> - Espectro de <sup>1</sup> H RMN da Borracha Natural Desproteïnizada (BND) e sua estrutura química .....	65
<b>FIGURA 25</b> - Espectro de <sup>1</sup> H RMN da Borracha Natural Epoxidada (BNE).....	66
<b>FIGURA 26</b> - Espectro de <sup>1</sup> H RMN do ácido hialurônico (AH) e sua estrutura química.....	67
<b>FIGURA 27</b> - Espectro de <sup>1</sup> H RMN da Borracha Natural Epoxidada (BNE), Ácido Hialurônico (AH) e graftizada BNE(g)AH e sua possível estrutura química.....	69
<b>FIGURA 28</b> - Curvas de (a) TG e (b) DTG das amostras de Ácido Hialurônico (AH), Borracha Natural Desproteïnizada (BND), Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH.....	72
<b>FIGURA 29</b> – DSC da Borracha Natural Desproteïnizada (BND).....	75
<b>FIGURA 30</b> - DSC da amostra de ácido hialurônico (AH).....	76
<b>FIGURA 31</b> - DSC da Borracha Natural Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH.....	77

<b>FIGURA 32</b> - Espectros de FTIR do Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM) e Borracha Natural graftizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH) com diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) de CAM.....	79
<b>FIGURA 33</b> - Curvas de (a) TG e (b) DTG das amostras de Extrato Seco de Flor Camomila (CAM) e Borracha Natural graftizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH) com diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) de CAM.....	81
<b>FIGURA 34</b> - DSC do Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).....	84
<b>FIGURA 35</b> – DSC da Borracha Natural graftizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH) e com diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).....	85
<b>FIGURA 36</b> – Curva de calibração da absorvância <i>versus</i> concentração de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).....	86
<b>FIGURA 37</b> – Perfil de liberação do material contendo 1,0% de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).....	87
<b>FIGURA 38</b> – Perfil de liberação do material contendo 2,5% de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).....	87
<b>FIGURA 39</b> – Perfil de liberação do material contendo 5,0% de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).....	88
<b>FIGURA 40</b> – Comparação do perfil de liberação dos materiais contendo 1,0; 2,5 e 5,0% de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).....	89

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** - Descrição de trabalhos relatando a produção de membranas a base de AH graftizado (g), com estruturas químicas de outros materiais para aplicações biomédicas..... 42
- TABELA 2** – Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG das amostras de Ácido Hialurônico (AH), Borracha Natural Desproteïnizada (BND), Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH..... 74
- TABELA 3** - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG das amostras de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM) e Borracha Natural graftizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH) com diferentes concentrações (1; 2,5 e 5%) de CAM..... 82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BN	Borracha Natural
BND	Borracha Natural Desproteïnizada
BNE	Borracha Natural Epoxidada
AH	Ácido Hialurônico
3D	Tridimensional
USD	Dólar americano
nm	Nanômetro
OENR	<i>Oil extended natural rubber</i>
PLA	Ácido polilático
T <sub>g</sub>	Temperatura de Transição Vítrea
GAG	Glicosaminoglicano não sulfatado
PVI	poli(N-vinilimidazol)
PVA	Álcool polivinílico
PLGA	poli(ácido lático-co-glicólico)
pNIPAM	poli(N-isopropilacrilamida)
BNE(g)AH	Borracha Natural graftizada com Ácido Hialurônico
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
<sup>1</sup> H RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
ppm	partes por milhão
TG	Termogravimetria
<i>Tonset</i>	Temperatura de início de perda de massa
<i>Tendset</i>	Temperatura final de perda de massa
<i>Tmax</i>	Temperatura de taxa de degradação máxima
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
CAM	Extrato seco de flor de camomila

# Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	17
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	19
2.1 Biomateriais	21
2.2 Borracha Natural	24
2.2.1 Modificação da Borracha Natural	28
2.2.1.1 Epoxidação da Borracha Natural	32
2.2.1.2 Borracha Natural Graftizada	35
2.3 Ácido Hialurônico	38
2.4 Camomila ( <i>Matricaria recutita L.</i> )	43
<b>3. OBJETIVOS</b>	45
3.1 Geral	45
3.2 Específicos	45
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	45
4.1 Materiais	46
4.2 Métodos	47
4.2.1 1ª ETAPA – MODIFICAÇÃO DA BORRACHA NATURAL	48
4.2.1.1 Desproteínização da Borracha Natural	48
4.2.1.2 Modificação Química da Borracha Natural	49
4.2.2 2ª ETAPA – INCORPORAÇÃO DO COMPOSTO BIOATIVO	51
4.2.2.1 Incorporação do Extrato Seco de Flor de Camomila	51
4.3 Caracterização	52
4.3.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	52
4.3.1.1 Eficiência de Epoxidação e Graftização	52
4.3.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ( <sup>1</sup> H-RMN)	53
4.3.3 Termogravimetria (TG)	53
4.3.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	54
4.3.5 Perfil de Liberação (UV-Vís)	54
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	55
5.1 1ª ETAPA – MODIFICAÇÃO DA BORRACHA NATURAL	55
5.1.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	55
5.1.1.1 Eficiência de Epoxidação e Graftização	61
5.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ( <sup>1</sup> H RMN)	65
5.1.3 Termogravimetria (TG)	71

5.1.4	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....	75
5.2	2ª ETAPA - AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA INCORPORAÇÃO DO EXTRATO SECO DE FLOR DE CAMOMILA.....	79
5.2.1	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	79
5.2.2	Termogravimetria (TG).....	80
5.2.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....	84
5.2.4	Perfil de Liberação (UV-Vís) .....	86
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>90</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>115</b>
	<b>APÊNDICE A</b> - Espectro de FTIR da BN sem ser submetida ao processo de desproteinização.115	
	<b>APÊNDICE B</b> - Espectro de FTIR da BN submetida ao processo de desproteinização (BND).115	
	<b>APÊNDICE C</b> - Espectro de FTIR da BN submetida ao processo de epoxidação (BNE) na 1ª rota de modificação química.....116	
	<b>APÊNDICE D</b> - Espectro de FTIR da BN submetida ao processo de epoxidação (BNE) na 2ª rota de modificação química. .... 116	
	<b>APÊNDICE E</b> - Espectro de FTIR do AH submetidos a 1ª e 2ª rota de modificação química.117	
	<b>APÊNDICE F</b> - Espectro de FTIR da borracha natural graftizada BNE(g)AH submetidos a 1ª rota de modificação química (5h/40°C). .... 117	
	<b>APÊNDICE G</b> - Espectro de FTIR da borracha natural graftizada BNE(g)AH submetidos a 2ª rota de modificação química a (5h/40°C). .... 118	



## 1. INTRODUÇÃO

Por ser o maior órgão do corpo humano, a pele está sujeita aos mais distintos tipos de ferimentos, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, podendo acarretar graves consequências e em custos significativamente elevados ao sistema de saúde (RAHMATI *et al.*, 2020; SHAH *et al.*, 2019). Como o processo de reparo tecidual e cicatrização ainda é um grande desafio médico, o desenvolvimento de novos biomateriais que atuem como tratamento dessa enfermidade é um campo fundamental que demanda estudos e pesquisas (CESAR *et al.*, 2020; STOICA; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2020).

Deste modo, os biomateriais poliméricos são de grande interesse para essa área, pois podem desempenhar a função de curativos com propriedades bioativas, visto que são biocompatíveis com o organismo humano, além de serem capazes de estimular o reparo tecidual e a cicatrização. Assim, podem também servir de suporte para a incorporação de agentes farmacológicos e atuar no processo de liberação controlada dos mesmos, favorecendo a cura do tecido lesionado em menor intervalo de tempo (ILOMUANYA *et al.*, 2021).

Em vista disso, estudos apontam que um promissor biomaterial para aplicação em lesões cutâneas é o látex de borracha natural (BN), um biopolímero extraído da seringueira *Hevea brasiliensis* e de custo relativamente baixo. O mesmo é formado basicamente por uma estrutura coloidal composta por água e partículas de poli(*cis*-1,4-isopreno), envolta por proteínas e lipídios (BOONRASRI; SAE-OUI; RACHTANAPUN, 2020; MORISE *et al.*, 2018). A BN é biocompatível e possui excelentes propriedades angiogênicas que favorecem o reparo e a cicatrização tecidual (CESAR *et al.*, 2020; GUERRA *et al.*, 2021; TANAKA *et al.*, 2021).

No entanto, a BN possui certas limitações relacionadas à presença de proteínas que podem desencadear reações alérgicas (NGUYEN, L. *et al.* 2020), enquanto que o seu caráter hidrofóbico pode provocar irritação na pele de pacientes mais sensíveis (WAIPRIB *et al.*, 2017). Outro fator preocupante é a presença de ligações insaturadas ao longo da cadeia isoprênica, que pode favorecer a degradação da mesma na presença de radiação ultravioleta, temperatura, por oxidação e ozônio, o que acaba por limitar a sua aplicação (DUY *et al.*, 2020).

Para superar tais impertinências, a mesma deve ser submetida a processos de desproteínização, para a eliminação das proteínas alergênicas e modificação química para a melhora da sua polaridade e estabilidade, convalidando a sua aplicação e processamento.

Portanto, a BN pode ser modificada quimicamente através de diferentes técnicas. O processo de epoxidação é descrito na literatura como um método versátil, que consiste em substituir aleatoriamente as ligações insaturadas da estrutura isoprênica por grupos epóxis,

fazendo com que ocorra uma melhora significativa da polaridade e das propriedades físico-químicas da mesma (GUERRA *et al.*, 2018). Devido à alta reatividade dos grupos epóxis, estes também contribuem para que o mesmo seja funcionalizado, ampliando o seu número de aplicações (SANTIN; PINTO; JACOBI, 2012).

Sendo assim, os grupos epóxis permitem que a BN tenha as suas propriedades aprimoradas através do processo químico de graftização (enxertia) (DAHAM *et al.*, 2018), que consiste basicamente em ligar covalentemente a estrutura química da BN, a outra cadeia polimérica (CANEVAROLO JR., 2019). Tal processo é de grande interesse tecnológico pois favorece a formação de novos materiais híbridos e com valor agregado (ABBASIAN *et al.*, 2019).

Concomitantemente, a utilização de polissacarídeos como o ácido hialurônico (AH), tem sido alvo de diversos estudos relacionado a sua graftização, pois o mesmo é derivado de fonte renovável, atóxico e biodegradável (KUMAR *et al.*, 2017). Além do mais, é de grande interesse para aplicações biomédicas pois possui propriedades anti-inflamatórias, que estimulam a angiogênese e a deposição de colágeno em tecidos lesionados, favorecendo sinergicamente no reparo tecidual, o que faz com que o mesmo seja difundido no desenvolvimento de curativos (TASKAN *et al.*, 2020; XUAN *et al.*, 2020). O processo de graftização também faz com que as fracas propriedades mecânicas do AH sejam aperfeiçoadas.

Outro fator importante é a busca pelo desenvolvimento de sistemas que atuem na liberação de compostos ativos que auxiliem no reparo tecidual de uma forma mais direcionada e eficaz, eliminando assim, efeitos colaterais indesejáveis aos seus usuários (MURBACH *et al.*, 2014). Devido as propriedades inerentes, os compostos fitoterápicos têm ganho cada dia mais importância para serem utilizados junto aos biomateriais, quando estes atuam no processo de entrega de fármacos (ARGAWAL *et al.*, 2021). Diante deste contexto, estudos apontam que as flores secas de camomila (*Matricaria recutita L.*) (CAM) possuem diversas substâncias químicas que apresentam efeitos antimicrobianos e antifúngicos, atuando também no processo anti-inflamatório e no auxílio ao alívio das dores devido as suas propriedades sedativas, o que é de grande interesse para possíveis aplicações em lesões cutâneas, que é objeto de estudo deste trabalho (SELLAPPAN; SANMUGAM; MANOHARAN, 2021).

Assim, a 1ª etapa deste trabalho tem por objetivo desproteíngar e modificar quimicamente a BN, através do processo de epoxidação e graftização do grupo epóxi, que é extremamente reativo, com os grupos hidroxila e carboxila presente na estrutura química do AH, favorecendo a formação de um novo biomaterial híbrido, que possa atuar no processo de

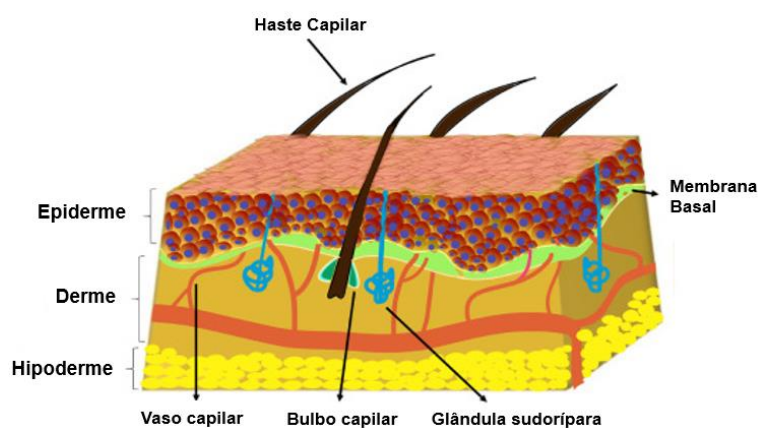
reparo tecidual. Por outro lado, a 2ª etapa deste estudo tem por objetivo avaliar o comportamento do novo material grafitizado como suporte e liberação de um composto bioativo (CAM). Tal desenvolvimento se justifica pelo grau de importância tecnológica e pela escassez de trabalhos relacionados ao tema.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

De acordo com definições da literatura, a pele é o maior órgão humano, cujas funções estão associadas a defesa do organismo, atuando contra possíveis patógenos, toxinas e traumas, além de também atuar na termorregulação e proteger o organismo contra a desidratação (MURRAY *et al.*, 2019; PALADINI; POLLINI, 2019).

Conforme a Figura 1, a pele é composta por três camadas distintas denominadas epiderme, derme e hipoderme, as quais são compostas por variados tipos de células que desempenham diferentes funções, auxiliando na estabilidade e equilíbrio do organismo (YUCHA; TAMAMOTO; KAPLAN, 2019).

**FIGURA 1** – Composição da Pele.



Fonte: Traduzido e adaptado de CHOUHAN; MANDAL (2020).

Na camada superficial da pele encontra-se a epiderme, a mesma é visível, avascular e composta por queratinócitos que auxiliam na sua proteção (SHEIKHOLESLAM *et al.*, 2018; YOUSEF; ALHAJJ; SHARMA *et al.*, 2017).

Logo abaixo da epiderme, encontra-se a derme, a qual é ligada à camada superior através da membrana basal. Ela é composta por duas camadas de tecido conjuntivo, a derme papilar e

a reticular, as quais são formadas por colágeno, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, glândulas sudoríparas, entre outros (MURRAY *et al.*, 2019; OLTULU *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2020).

Já a hipoderme encontra-se abaixo da derme, é vascularizada e composta basicamente por tecido adiposo, que tem por função isolar a mesma do meio externo, controlar a temperatura e proteger a pele (WONG *et al.*, 2016; THIEULIN *et al.*, 2020; YUCHA; TAMAMOTO; KAPLAN, 2019).

Devido às suas grandes dimensões, a pele está mais propensa a sofrer graves lesões, geradas tanto por feridas agudas (queimaduras ou traumas cirúrgicos) ou crônicas (causadas devido a condições fisiológicas) (PALADINI; POLLINI, 2019). Dependendo do grau da lesão, a mesma pode afetar consideravelmente a regeneração tecidual, tornando complexo ou inexistente o processo de cicatrização, impactando negativamente na qualidade de vida dos pacientes, podendo até mesmo comprometer a vida do indivíduo afetado. Dessa forma, mesmo nos dias atuais, tal problemática ainda é um grande desafio clínico, acarretando grandes custos para o sistema de saúde (MURRAY *et al.*, 2019; SHAH *et al.*, 2019; SHEIKHOESLAM *et al.*, 2018).

Diante deste problema, é necessário que tais feridas sejam submetidas a cirurgias ou a aplicação de curativos bioativos, para que ocorra de fato um efetivo e rápido reparo tecidual, sem comprometer o bem-estar do paciente (CHOUHAN; MANDAL 2020; VARELA *et al.*, 2019).

Os curativos tradicionais, como a gaze, que tem por finalidade apenas proteger o ferimento do ambiente externo e absorver o exsudato, podem causar desconforto e dificuldade na sua remoção, o que provoca a busca pelo desenvolvimento de novos dispositivos biomédicos (KAMOUN; KENAWY; CHEN, 2017; ZHANG; ZHAO, 2020).

Ao longo dos anos, os curativos tradicionais vieram passando por diversas transformações tecnológicas. Atualmente, eles são biocompatíveis e apresentam propriedades bioativas, tendo por função não apenas proteger o ferimento, como também atuar e auxiliar diretamente no processo de reepitelização e cicatrização (WANG F. *et al.*, 2020).

Os curativos bioativos desempenham inúmeras funções, permitindo a permeabilidade gasosa ao mesmo tempo em que absorvem o exsudato e mantêm o ferimento hidratado (CASTRO; CAMPOS; MEI, 2021; KAMOUN; KENAWY; CHEN, 2017), podendo atuar na liberação controlada de agentes antibacterianos, antifúngicos, anti-inflamatórios, entre outros, sem a necessidade de troca constante, contribuindo para a regeneração celular e acelerando o

processo de cicatrização (AFSHARIAN; RAHIMNEJAD, 2021; DAS; BAKER, 2016; VARAPRASAD *et al.*, 2020).

Diante deste contexto, o desenvolvimento de biomateriais que atuem como curativos ativos no reparo tecidual tem se tornado alvo de estudos e pesquisas devido a sua grande notoriedade no tratamento de distintos ferimentos (DAS; BAKER, 2016; RAHMATI *et al.*, 2020).

## **2.1 Biomateriais**

Os biomateriais receberam diversas definições ao longo dos anos, no entanto foi definido por Willians (2009) e aceita atualmente como, “substância projetada para assumir uma forma, sozinha ou como parte de um sistema, usado para interagir com sistemas vivos, tendo como finalidade o uso terapêutico ou diagnóstico”, definição essa também adotada pela revista Biomaterials (BIOMATERIALS, 2021; GHASEMI-MOBARAKEH *et al.*, 2019; WILLIAMS, 2009).

De forma geral, os biomateriais são descritos na literatura como materiais que devem ser biocompatíveis com o organismo humano, atóxicos (a não ser que essa seja a sua função), não inflamatório, antialérgico, não cancerígeno e possuir alta resistência a corrosão e ao desgaste (YAQUB; MIN-HUA, 2019; HUDECKI; KIRYCZYNSKI; LOS, 2019).

Diante deste contexto, os biomateriais são amplamente aplicados em diversas áreas biomédicas, tais como na medicina regenerativa (DOOSTMOHAMMADI; FOROOTANFAR; RAMAKRISHNA, 2020) que também abrange a engenharia de tecidos através do desenvolvimento de pele artificial, cartilagens, tecidos ósseos, entre outros (CUIL *et al.*, 2020; KOONS; DIBA; MIKOS, 2020; LEAL-MARIN *et al.*, 2021), dispositivos médicos como órgãos artificiais, biossensores, marca-passos, entre outros (BISWAL; BADJENA; PRADHAN, 2020; HUDECKI; KIRYCZYNSKI; LOS, 2019), curativos para administração e liberação controlada de fármacos para tratar diferentes patologias (CAI; ZHU; QI, 2020; SIVASANKARAPILLAI *et al.*, 2021) e adjuvantes de imunoterapia e vacinas (LUZURIAGA *et al.*, 2021; PACIFICI; BOLANDPARVAZ; LEWIS, 2020; PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Portanto, nota-se que os biomateriais são extremamente essenciais, pois são aplicados em diversas áreas biomédicas e podem proporcionar uma melhor longevidade e qualidade de vida aos pacientes (GHASEMI-MOBARAKEH *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2021). Diante

desse fato, o mesmo também engloba um mercado promissor, pois segundo estimativas da empresa de consultoria e pesquisa Grand View Research, o setor atingiu em 2020 um valor estimado de USD 121,1 bilhões e sua perspectiva de receita é de USD 348,4 bilhões até o ano de 2027 (GRAND VIEW RESEARCH, 2020), o que faz com que os biomateriais sejam alvos de estudos, pesquisas e desenvolvimento.

Historicamente, ao longo dos anos os biomateriais foram classificados e divididos entre quatro gerações distintas. Dessa forma, a primeira geração denominada como biomateriais inertes foram descritos por volta dos anos de 1960-1970 e tinham por objetivo apenas substituir o tecido lesionado sem causar reações adversas ao paciente, ou seja, não interagir com o organismo, o qual foram utilizados amplamente na época em implantes ortopédicos (FESTAS; RAMOS; DAVIM, 2020; MONTOYA *et al.*, 2021; ZAVAGLIA; PRADO-SILVA, 2016).

Já a segunda geração começou por volta dos anos de 1980 e 1990, sendo denominados como biomateriais bioativos e reabsorvíveis, que tinham por objetivo interagir com os tecidos nos quais estavam em contato (FESTAS; RAMOS; DAVIM, 2020). Portanto, tais biomateriais podem ser degradados, reabsorvidos e expelidos pelo organismo após desempenhar a sua função ou também atuar na liberação controlada de fármacos, o que permite que mesmo atualmente ainda sejam difundidos em várias aplicações (MONTOYA *et al.*, 2021; ZAVAGLIA; PRADO-SILVA, 2016).

A terceira geração, teve início na década de 2000 e correspondem aos biomateriais biorresponsivos, que são associados a engenharia tecidual e a medicina regenerativa. Tais biomateriais são responsáveis pela regeneração e reparo dos tecidos lesionados através do desencadeamento de diferentes estímulos (físico, químico ou biológico) dentro ou fora do organismo (FESTAS; RAMOS; DAVIM, 2020; MONTOYA *et al.*, 2021). Desta forma, o desenvolvimento de dispositivos bioreabsorvíveis atuam como suporte e permite que células do próprio paciente sejam cultivadas sobre ele enquanto ocorre a sua degradação, o que evita novas cirurgias para a sua retirada (ZAVAGLIA; PRADO-SILVA, 2016).

A quarta e última geração datada desde 2010 até os dias atuais é relacionado a biomateriais inteligentes, que trazem consigo características das gerações anteriores, no entanto com múltiplas funcionalidades, pois são capazes de induzir a regeneração tecidual ou detectar respostas celulares através de sinais elétricos associados a interação com o ambiente onde o mesmo se encontra, atuando simultaneamente contra possíveis infecções (ACOSTA *et al.*, 2018; NING; ZHOU; TAN, 2016). Assim sendo, o mesmo também é associado a biomimética

e sistemas de bioimpressão (3D), buscando reproduzir as características intrínsecas da matriz extracelular (GUERRIERI *et al.*, 2020).

Neste âmbito, diversos materiais foram classificados e implantados como biomateriais. Tais materiais englobam as cerâmicas (alumina, zircônia, entre outros), os metais (aço inoxidável, ligas metálicas, titânio, entre outros), os compósitos (materiais heterogêneos ou multifásicos, contendo uma fase matricial e outra de reforço) e os polímeros que podem ser subdivididos em sintéticos (polietileno, ácido polilático, polimetacrilato, entre outros) e naturais (celulose, proteína, quitina, alginato, entre outros) (KARGOZAR; RAMAKRISHNA; MOZAFARI, 2019; TORGBO; SUKYAI, 2020).

No entanto, atualmente os biomateriais poliméricos vem ganhando cada vez mais espaço no mercado global, pois possuem propriedades adequadas como biocompatibilidade, biodegradabilidade, esterilizabilidade, facilidade na obtenção da matéria-prima, como também facilidade de fabricação e processabilidade do mesmo em diversos dispositivos para ser empregado nas mais distintas áreas biomédicas, além de possuir custo razoavelmente baixo (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015; SAMADIAN *et al.*, 2020).

Concomitantemente, eles são aplicados nas mais diversas áreas biomédicas, tais como na medicina regenerativa, engenharia de tecidos, na entrega de fármacos e na terapia genética (ZOU *et al.*, 2018). São amplamente utilizados na produção de andaimes (scaffolds) para formação de diferentes tecidos artificiais (ABBASIAN *et al.*, 2019; BONI *et al.*, 2018), curativos para tratar e cicatrizar feridas (ARIF *et al.*, 2021; SOARES *et al.*, 2018), na administração controlada de fármacos (TORRES-MARTÍNEZ *et al.*, 2018) e em diversos dispositivos médicos, como *stents* e *cateteres* vasculares e uretrais, suturas e adesivos selantes, malhas cirúrgicas que evitam a formação de hérnias, próteses articulares, cimento ósseo, enxerto vascular, válvulas cardíacas, lentes de contato e intraoculares, entre outros (MAITZ, 2015).

Como descrito anteriormente, os biomateriais poliméricos são subdivididos em sintéticos e naturais. Os polímeros sintéticos, quando comparados com os naturais, possuem melhores propriedades funcionais e mecânicas, com matrizes mais estáveis, podendo ser produzidos de forma controlada e com conhecida cinética de degradação (STEFFENS *et al.*, 2018). No entanto, os mesmos possuem certas desvantagens, pois além de geralmente serem provenientes de recursos não renováveis, como o petróleo, possuem subprodutos tóxicos decorrentes de sua degradação, que podem acarretar resposta imune, provocando inflamações

do organismo (IAQUINTA *et al.*, 2019; PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015; PINA *et al.*, 2019).

Já os polímeros naturais, também conhecidos como biopolímeros, são geralmente extraídos de fontes naturais (microorganismos, animal e vegetal) (ABBASIAN *et al.*, 2019; GUERRA *et al.*, 2021). São materiais que não possuem propriedades mecânicas e térmicas tão elevadas quando comparados com os polímeros sintéticos, no entanto, são amplamente abordados e discutidos em pesquisas e estudos para serem aplicados como biomateriais, pois os subprodutos ocasionados de sua degradação são atóxicos e facilmente eliminados pelo organismo, além de proporcionarem adesão celular, proliferação e recuperação de tecidos lesionados (SAMADIAN *et al.*, 2020; STEFFENS *et al.*, 2018; ZOU *et al.*, 2018).

Além do mais, os biopolímeros são considerados de baixo custo e extraídos de fontes renováveis, o que contribui com o desenvolvimento de tecnologias mais sustentáveis, menos dependente de polímeros fósseis e mais acessível (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015; SOARES *et al.*, 2018).

Em vista disso, a borracha natural é um promissor biopolímero extraído de fonte vegetal e renovável, pois além de ser biocompatível com o organismo, possui propriedades que induzem o reparo e o crescimento tecidual, atuando no processo de angiogênese, no tratamento de diferentes enfermidades, como feridas, através da engenharia tecidual e curativos que atuam na liberação controlada de diferentes fármacos (GUERRA *et al.*, 2021).

## **2.2 Borracha Natural**

A Borracha Natural (BN), é um biopolímero de origem de fonte renovável e sustentável, obtido a partir do látex extraído de seringueiras da espécie *Hevea Brasiliensis* (JIANG, 2020; SITEPU; MCKAY; HOLT, 2019; TANASI *et al.*, 2019).

A extração da BN, ilustrado na Figura 2, ocorre por meio de um processo manual de cortes, denominado de “sangria”, aplicado a laticíferos que se encontram no caule da árvore, de onde se escoam uma seiva branca leitosa, denominada látex (HABIB; ISMAIL, 2020; VALADARES; LANDAU; MAIA, 2020). Após a sua extração, adiciona-se amônia com a finalidade de manter seu estado físico na fase líquida, prevenir coagulação e degradação enzimática (BOTTIER *et al.*, 2019; KUMARN *et al.*, 2018).



**FIGURA 2** – Processo de extração da BN.

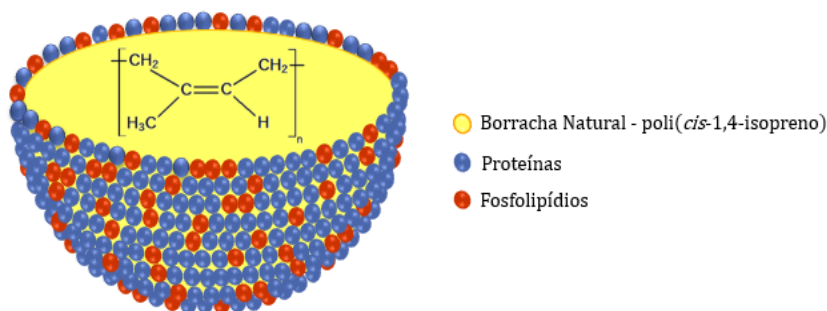


Fonte: BOTTIER (2020).

Embora a *Hevea Brasiliensis* seja uma planta nativa do Amazonas, atualmente os países asiáticos, como Tailândia e Indonésia são os maiores produtores do mundo de látex de borracha natural, enquanto o Brasil, mesmo sendo o maior produtor da América Latina, é responsável por apenas 1% dessa produção (ALI *et al.*, 2021; CORRÊA *et al.*, 2018; MATOS; GALEMBECK; ZARBINI, 2017).

A BN é um biopolímero elastomérico de elevada massa molar, formado por um sistema coloidal, cujas partículas primárias apresentam diâmetro médio de 100 a 300 nm (KINOSHITA *et al.*, 2019). O sistema coloidal, ilustrado na Figura 3, é constituído de 50% de água e 30 a 45% de partículas de BN, cuja estrutura química é formada por poli(*cis*-1,4-isopreno) e sua fórmula molecular é (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>), que compõem longas cadeias lineares de hidrocarbonetos, as quais são recobertas por 4 a 5% de outros constituintes, como proteínas, lipídios e carboidratos (BORGES *et al.*, 2017; CESAR *et al.*, 2020; MORISE *et al.*, 2018; YAMASHITA; TAKAHASHI, 2020).

**FIGURA 3** – Sistema coloidal de partícula de BN.



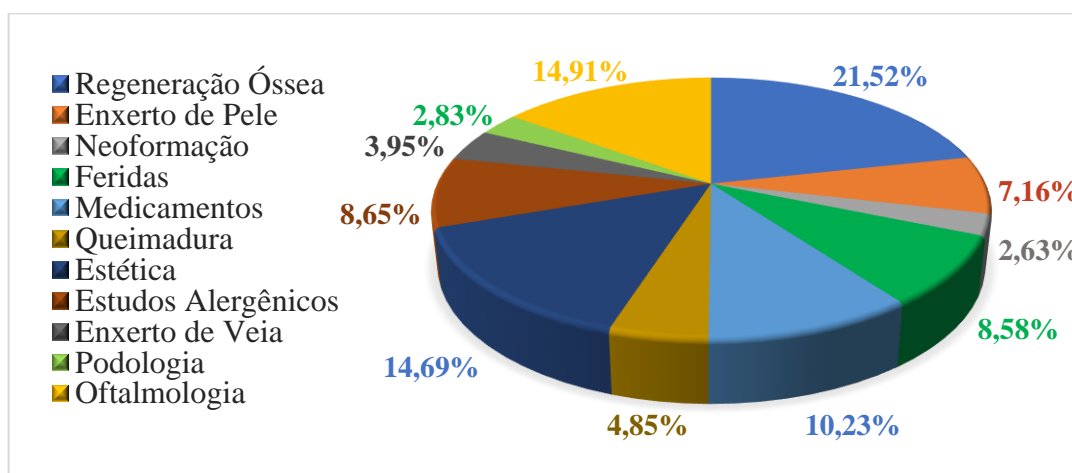
Fonte: Adaptado de FLORIANO *et al.* (2018).

A BN possui propriedades relevantes, tais como, flexibilidade, elasticidade, resiliência, impermeabilidade, boa resistência a tração e dispersão de calor, porosidade superficial, além de também ser considerado um material de baixo custo (CHERIAN; RYU; CORNISH, 2019; FLORIANO *et al.*, 2018; MEN *et al.*, 2019).

Devido às suas propriedades intrínsecas, a mesma é utilizada como insumo na manufatura de uma ampla gama de produtos, tais como, pneus, vestimentas, construção civil, pneumáticos, materiais cirúrgicos, entre outros (DANWANICHAKUL; THAN-ARDNA, 2018; NAHHAR; SIONG, 2019).

Atualmente, conforme ilustrado na Figura 4, a BN tem se destacado em estudos e pesquisas como um promissor biomaterial para diferentes aplicações na área biomédica. Além de ser biocompatível com o organismo humano, apresenta propriedades que estimulam a formação de matriz extracelular através do processo de angiogênese, promovendo rápida regeneração, cicatrização e cura de tecidos lesionados (CARVALHO *et al.*, 2018; MIRANDA *et al.*, 2018; ZIMMERMANN *et al.*, 2018).

**FIGURA 4** – Gráfico de aplicações da BN na área médica.



Fonte: Adaptado de SILVA (2019).

De acordo com estudos recentes, membranas de BN foram utilizadas como alternativas promissoras e eficazes no tratamento de queimaduras e feridas, atuando como sistemas de liberação controlada de fármacos, tais como a própolis, que possui atividade antimicrobiana. A incorporação de própolis à membrana de BN contribuiu significativamente para a melhora da polaridade e flexibilidade da mesma, resultando em um material com propriedades angiogênicas e cicatrizantes, que atuam no reparo tecidual e na diminuição de infecções sem a necessidade de troca (KRUPP *et al.*, 2019; ZANCANELA *et al.*, 2019).

A liberação controlada de outros fármacos também foi relatada. Biomembranas de BN carregadas com fluconazol foram desenvolvidas e sua capacidade de liberação, tanto em meio líquido quanto sólido, foi avaliada e, em ambas as condições, apresentou um ótimo potencial na inibição do crescimento da levedura *Candida albicans*, responsável por diversas patologias (MARCELINO *et al.*, 2018).

Há também relatos da utilização da BN como um potencial sistema de liberação controlada de compostos de interesse farmacológico, tais como o glicerol, com a finalidade de hidratar a região mamilar e evitar fissuras em mulheres que amamentam. O material desenvolvido apresentou porosidade, aumento na molhabilidade e biocompatibilidade quando submetido a testes em culturas de células cutâneas (BARROS *et al.*, 2019).

Membrana de BN carregada com o antibiótico Moxifloxacina foi desenvolvida como curativo para o tratamento de infecções de feridas crônicas infectadas, causadas por *S. epidermidis*, *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*, auxiliando também no reparo tecidual das mesmas (GARMS *et al.*, 2019).

Tratamento para a reconstrução da superfície conjuntiva de coelhos por meio do uso de membranas de BN, também foi reportado na literatura como um possível substituto de autotransplantes, o qual pode vir a ser aplicado futuramente no tratamento da conjuntiva de humanos (PINHO *et al.*, 2018). Lesões cutâneas ocasionadas em ratos apresentaram melhoras significativas do processo de reepitelização quando tratadas com curativo desenvolvido a partir do soro de BN, o que pode favorecer a cicatrização em traumas cirúrgicos (LEITE *et al.*, 2020).

Membrana de BN carregada com alginato de sódio também demonstrou ser um potencial curativo na regeneração de feridas diabéticas, sendo eficaz na absorção do exsudato das mesmas e contribuindo para o aumento da proliferação celular (BARROS *et al.*, 2020). Devido às suas propriedades cicatrizantes, a BN também pode ser utilizada na confecção de palmilhas terapêuticas para pacientes portadores de diabetes mellitus, atuando no tratamento de feridas crônicas (ROSA *et al.*, 2019).

Nanopartículas de BN foram utilizadas na medicina regenerativa como um material promissor para a formação de cartilagem, aumentando a biocompatibilidade e a proliferação celular (OKAMOTO; KINOSHITA; OKAMOTO, 2020).

De acordo com pesquisas relatadas na literatura, nota-se que a BN é um promissor biomaterial para ser aplicado no tratamento médico de uma ampla gama de enfermidades. No entanto, apesar das proteínas presentes na BN contribuírem com a estabilidade coloidal de suas partículas (BOONRASRI; SAE-OUI; RACHTANAPUN, 2020), as mesmas, podem apresentar

baixa adesão e ocasionar reações alérgicas (JAYADEVAN; ALEX; GOPALAKRISHNAPANICKER, 2018). A BN também pode ocasionar irritações na pele, devido a suas propriedades hidrofóbicas (WAIPRIB, *et al.*, 2017).

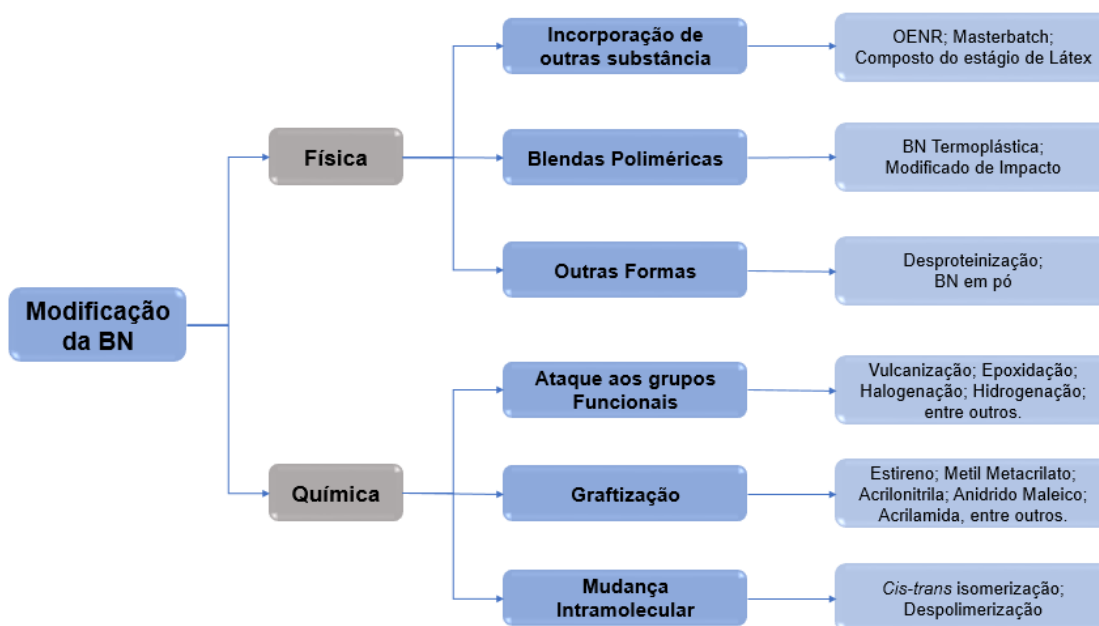
Assim, para aplicações médicas e farmacêuticas, tais proteínas devem ser eliminadas, pois estimativas apontam entre 4,3% e 9,7% de chances de as mesmas ocasionarem risco à saúde de seus usuários, enquanto a sua hidrofiliidade também deve ser melhorada (NGUYEN, L. *et al.* 2020).

Portanto, há uma demanda crescente por estudos e pesquisas que abordem a melhoria das propriedades da BN, estimulando assim, a sua aplicação nas áreas biomédicas e de engenharia (CESAR *et al.*, 2020). Dessa maneira, técnicas de modificação física e química aplicadas às ligações insaturadas da BN, têm sido cada vez mais empregadas (WANG X. *et al.*, 2020).

### 2.2.1 Modificação da Borracha Natural

A BN utilizada na área biomédica, bem como em outras aplicações, pode ter suas propriedades melhoradas, conforme ilustrado na Figura 5, por meio de modificações físicas ou químicas de sua estrutura.

**FIGURA 5 – Modificação Física e Química da BN.**



Fonte: Traduzido e adaptado de SARKAWI (2019).

A técnica de Modificação Física da BN é caracterizada pela não ocorrência de reações químicas durante o seu processamento, e envolve os processos de blendas poliméricas, BN estendida a óleo (OENR - do inglês *oil extended natural rubber*), BN em pó, desproteíntização, entre outros (SARKAWI, 2019).

Dessa maneira, as blendas poliméricas (HAN *et al.*, 2020; MAGIDA; IBRAHIM; ELNAHAS, 2020) e a desproteíntização, que é mais comumente utilizada para aplicações biomédicas (MADHANAGOPAL *et al.*, 2017), são as técnicas de modificação física mais comuns utilizadas no melhoramento das propriedades da BN.

As blendas poliméricas envolvem a combinação de dois ou mais polímeros que resultam em um novo material com propriedades aprimoradas, devido a junção das características distintas de cada polímero envolvido na mistura (ABBASIAN *et al.*, 2019; MANTIA *et al.*, 2017).

Blendas poliméricas com BN, são de interesse devido a suas propriedades que estimulam a angiogênese do organismo vivo. Relatos da literatura mostram que a BN foi misturada fisicamente com polímeros biodegradáveis, como o ácido polilático (PLA) comercial, para o desenvolvimento de um biomaterial de baixo custo, que estimula a cura ao mesmo tempo em que se biodegrada e é bioreabsorvido pelo organismo, dispensando a sua remoção após a realização de procedimentos cirúrgicos (CESAR *et al.*, 2020).

Por conseguinte, de acordo com estudos, a estabilidade coloidal da BN é devida às proteínas e fosfolipídios presentes em sua estrutura (ROJRUTHAI; KANTARAM; SAKDAPIPANICH, 2020). Dessa maneira, a mesma apresenta cerca de 250 tipos de proteínas com diferentes grupos funcionais em sua estrutura, e destas, cerca de 30 a 60 são responsáveis por desencadear reações alérgicas quando em contato com organismos sensíveis (THAN-ARDNA; TAMURA; FURUIKE, 2019).

Assim sendo, quando a BN é submetida a aplicações biomédicas, a mesma deve passar pelo processo de desproteíntização ou purificação, para eliminação de proteínas alergênicas que possam vir a ocasionar danos à saúde (MOONPRASITH *et al.*, 2017), e tornar a cadeia polimérica mais susceptível a degradação devido ao favorecimento da adsorção de oxigênio e água (YAMAMOTO *et al.*, 2018).

Diferentes métodos têm sido aplicados para remover as proteínas da BN. O processo de desproteíntização pode ser realizado através da centrifugação, que remove apenas proteínas solúveis em água e produz um concentrado de látex, ou por meio do uso de enzimas, uréia,

surfactante, álcali (HASHIM; ONG, 2017; MOOLSIN *et al.*, 2020) e re-precipitação (MARQUES *et al.*, 2016).

A desproteíntização enzimática ocorre através da ação de enzimas, tais como a alcalase e a pepsina, que degradam as moléculas de proteínas presentes na estrutura da BN, resultando na formação de partículas menores e que são eliminadas durante o processamento (HASSAN *et al.*, 2018). A eliminação de proteínas também pode ser obtida por meio do uso da centrifugação, juntamente com outras técnicas de desproteíntização, como a enzimática (SUKSAEREE *et al.*, 2020).

A desproteíntização por uréia é uma técnica eficaz e mais simples do que a enzimática. Consiste na sua utilização juntamente com surfactantes, tais como o dodecil sulfato de sódio, com a finalidade de desnaturar as proteínas (CIFRIADI; CHALID; PUSPITASARI, 2017; WIRIYANANTAWONG *et al.*, 2020).

A desnaturação das proteínas também pode ocorrer através do processo de hidrólise alcalina, conhecida como saponificação, que consiste na utilização de soluções fortemente alcalinas, como o hidróxido de sódio (NaOH) incorporadas à BN (BANPEAN *et al.*, 2018; NUN-ANAN *et al.*, 2020).

A re-precipitação é outro método promissor utilizado no processo de desproteíntização, consistindo em solubilizar totalmente a BN em clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>) e posteriormente, precipitá-la em metanol (CH<sub>3</sub>OH) (MARQUES *et al.*, 2016; GUERRA *et al.*, 2018).

No entanto, o processo de desproteíntização pode afetar a estabilidade coloidal da BN, devido a uma diminuição das ligações entre as suas partículas, e assim, diminuir as suas propriedades físicas, químicas e mecânicas (HU *et al.*, 2020; MAHENDRA *et al.*, 2021).

A presença de duplas ligações de carbono (C=C) e átomos de hidrocarboneto na estrutura isoprênica da BN, também leva a uma diminuição significativa de suas propriedades, pois favorece a degradação por radiação ultravioleta, térmica, oxidativa e por ozônio, o que acaba por limitar suas aplicações (DUY *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2018).

Para superar tais limitações, a técnica de modificação química é proposta por diversos pesquisadores como um método promissor para melhorar e aprimorar as propriedades da BN (AZHAR; RASID; YUSOFF, 2017; NGUYEN, T. *et al.*, 2020).

A Modificação Química consiste em reações químicas envolvendo os carbonos insaturados presentes na cadeia da BN, que acabam por gerar grupos funcionais reativos que podem ser desencadeados a partir dos processos de epoxidação, vulcanização, hidrogenação, graftização (enxertia), entre outros, tornando-o mais suscetível a reagir com outros compostos

e estruturas químicas (IBRAHIM *et al.*, 2018; LEHMAN *et al.*, 2019; SANSUK *et al.*, 2017; SHAFINAZ; BAHARULRAZI; MAN, 2019).

Um dos processos mais convencionais utilizado na indústria, é a modificação através da vulcanização. Esta faz com que átomos de enxofre promovam ligação cruzada com os átomos de carbono presentes na molécula de BN, formando um material reticulado e melhorando assim as propriedades mecânicas do mesmo (CHEN *et al.*, 2018).

Porém, o processo de vulcanização envolve a utilização de produtos tóxicos, que podem ser prejudiciais para aplicações biomédicas, pois podem acarretar graves consequências, como cânceres, alergias, doenças respiratórias e até mesmo levar à morte (PHETARPORN *et al.*, 2019). Assim, métodos de vulcanização por radiação de raios gama (MOONLEK; SAENBOONRUANG, 2019) e feixe de elétrons constituem alternativas para o desenvolvimento de materiais que não apresentem risco à saúde e que sejam ecologicamente corretos (KOSAENTOR *et al.*, 2017).

Apesar de ser pouco disseminada, a vulcanização por feixe de elétrons consiste na irradiação de elétrons sobre a BN, o que leva à ativação de radicais livres, promovendo a reticulação entre os átomos de carbono da mesma, sem a necessidade da utilização de substâncias tóxicas como o enxofre (APIWATTANAKUL; RIMJAEM, 2020; SUKTHAWON *et al.*, 2020). Por outro lado, a vulcanização por raios gama, além de promover a reticulação da cadeia polimérica, também pode atuar na esterilização dos produtos acabados (WICHA *et al.*, 2020).

Outro método de modificação química que pode ser empregado na BN é a hidrogenação, que consiste na utilização de hidrogênio gasoso para reduzir a quantidade de carbono insaturado presente na estrutura, melhorando assim o seu comportamento térmico (MARSYA *et al.*, 2019). Há relatos de que tal reação de modificação foi aplicada juntamente com o processo de epoxidação, a fim de melhorar a interface de adesão entre a BN com outro polímero de interesse e, conseqüentemente, melhorar a sua estabilidade térmica, de resistência ao ozônio e mecânica (SAENGDEE; PHINYOCHEEP; DANIEL, 2020; TESSANAN *et al.*, 2020).

Concomitantemente, a BN também pode ser modificada quimicamente através da técnica de graftização, que consiste em ligar covalentemente pequenas moléculas a macromolécula polimérica principal. O produto desta reação é a junção das características físico-químicas e biológicas de ambos os polímeros, formando assim um novo material híbrido e com valor agregado. A graftização pode ocorrer através de grupos funcionais, como por exemplo, grupos amina e hidroxila presentes na estrutura química do polímero, o qual pode ser

favorecido por reações químicas como esterificação, quartenização, acetilação, oxidação e alquilação (ABBASIAN *et al.*, 2019). A BN também pode ser funcionalizada pela técnica de graftização através do processo de epoxidação da mesma (CARAZZAI *et al.*, 2021; DAHHAM *et al.*, 2018).

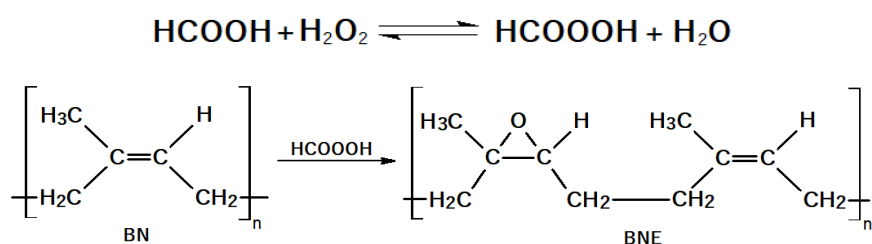
Dessa forma, a modificação química pelo processo de epoxidação consiste na introdução de grupos epóxi ao longo da cadeia polimérica da BN, aumentando a sua polaridade e hidrofiliidade, melhorando assim a sua compatibilidade com polímeros polares (SILVA; NUNES; SOUZA, 2017), além de também poder ser funcionalizada e modificada (CARAZZAI *et al.*, 2021), sendo promissor no desenvolvimento de novos biomateriais para aplicações biomédicas, como na engenharia tecidual (GUERRA *et al.*, 2018).

### 2.2.1.1 Epoxidação da Borracha Natural

A epoxidação é uma das técnicas de modificação química mais importantes aplicadas à síntese orgânica de polímeros. Os grupos epóxi são formados por éteres cíclicos, formados por carbonos adjacentes ou não, em um sistema de anel de três membros, o qual são denominados pela nomenclatura IUPAC de oxiranos (SOLOMONS, FRYHLE, 2001). A reação de epoxidação aplicada a BN faz com que os carbonos insaturados presentes na estrutura isoprênica sejam aleatoriamente substituídas por grupos epóxi (C-O-C) ao longo da cadeia polimérica (GUERRA *et al.*, 2018; QI *et al.*, 2020).

O processo de epoxidação mais usual consiste em reagir a BN com perácido *in-situ*, ou seja, induzir uma reação entre o ácido fórmico (HCOOH) ou acético (CH<sub>3</sub>COOH) com peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a fim de promover, conforme a Figura 6, a formação de anéis do grupo epóxi, que são altamente reativos, ao longo da cadeia isoprênica (DARJI *et al.*, 2020; LARPKASEMSUK *et al.*, 2019).

**FIGURA 6** – Representação de epoxidação da BN através da formação do ácido perfórmico produzido *in situ*.



Fonte: Adaptado de VU; VU; CHOI (2015), utilizando software ChemSketch.



A reação de epoxidação da BN é dividida em duas etapas, sendo que a primeira consiste em reagir o ácido fórmico com peróxido de hidrogênio, resultando na formação *in situ* de perácido, o ácido perfórmico (HCOOOH), que é um forte agente oxidante. A segunda etapa consiste na reação do perácido com as ligações insaturadas presentes na unidade isoprênica da BN, formando o anel epóxi ou oxirano (SANTIN; PINTO; JACOBI, 2012; VU; VU; CHOI, 2015; ZYBAYLO *et al.*, 2019).

A porcentagem de grupo epóxi introduzido ao longo da cadeia polimérica da BN pode ser controlado através da quantidade de perácido, temperatura e tempo de reação ao qual a mesma é submetida (CAI *et al.*, 2021). Comercialmente, a borracha natural epoxidada (BNE) é encontrada como 25 e 50% de conteúdo epóxi em relação a mol% de peróxido de hidrogênio (YUNUS *et al.*, 2016).

A reação de epoxidação faz com que a BN apresente uma melhora significativa em suas propriedades físico-químicas, como maior temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>), que confere maior amortecimento, permeabilidade ao ar, maior histerese (HASHIM; ONG, 2017), boa resistência a óleo e solventes de hidrocarbonetos (ARAYAPRANEE; NGUDSUNTEAR; REMPEL, 2017) e à temperatura (KODSANGMA *et al.*, 2020). Além disso, a epoxidação aumenta a polaridade da BN (ARRIGO *et al.*, 2021; MASCIA *et al.*, 2017), ou seja, proporcionando aumento na hidrofiliabilidade, promovendo/facilitando uma copolimerização e uma maior compatibilidade e miscibilidade com outros polímeros polares (ALI; TAWEEPRED; TECHATO, 2020; FAIBUNCHAN *et al.*, 2020).

O grau de epoxidação da BNE também pode interferir nas suas propriedades. É descrito na literatura que o grau de epoxidação inferior a 50% mol atribui a BNE características de um elastômero, enquanto valores maiores contribuem para maior dureza, menor resiliência e elasticidade (CHUAYJULJIT; MUNGMEECHAI; BOONMAHITTHISUD, 2017).

O grupo epóxi presente na estrutura química da BNE pode sofrer abertura através da influência de reagentes como, por exemplo, catalisadores ácidos, básicos, halogenetos de alquila ou sais metálicos, formando assim diferentes padrões de substituição, como os grupos hidroxila, éster, álcool e diol que são muito reativos e podem ser utilizados em outras reações (DAHAM *et al.*, 2017; FAIZ; ZAHOR, 2016; HAMZAH *et al.*, 2016; INTARAPAT; NAKASON; KONGNOO 2016; PETERLE, 2015).

Sendo assim, os carbonos presentes nos grupos epóxis são eletrófilos<sup>1</sup>, extremamente reativos e podem sofrer modificação secundária através da abertura do anel quando em contato

---

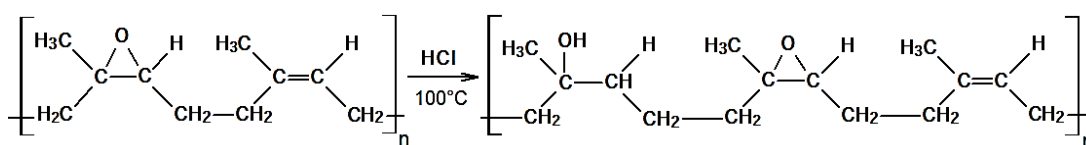
<sup>1</sup> *Eletrófilo*: Possui carga positiva e atua como receptor de elétrons durante uma reação química.

com diferentes grupos químicos de caráter nucleofílico<sup>2</sup>, tais como amina, álcool, ácido carboxílico, dibutilfosfato e derivados do ácido fosfórico, conferindo novas propriedades e funcionalidades à BNE (LONGSENG; KHAOKONG, 2020; QI *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2021).

Dessa maneira, a indução de reações de abertura de anel que envolvem meios básicos, ocorre através do mecanismo SN<sub>2</sub>, que consiste no ataque de grupos nucleófilos fortes ao carbono do grupo epóxi menos substituído, ou seja, que possui menor impedimento estérico (FALLAH-MEHRJARDI; KIASAT; NIKNAN, 2018; PETERLE, 2015). Por outro lado, a abertura do anel epóxi por meio ácido se sucede através do mecanismo SN<sub>1</sub>, o qual geralmente ocorre no carbono com maior impedimento estérico, pois a interação com o ácido faz com que o mesmo seja enfraquecido, gerando uma deficiência eletrônica que favorece a formação de cargas positivas e que podem ser atacadas por nucleófilos mais fracos, promovendo assim a abertura do mesmo (FALLAH-MEHRJARDI; KIASAT; NIKNAN, 2018; SOLOMONS, FRYHLE, 2001).

A abertura do anel epóxi em meio ácido também pode ser favorecido, conforme a Figura 7, através de temperaturas elevadas e pH baixo, induzido por ácidos orgânicos, como ácido acético, metacrílico, benzóico, clorídrico e carboxílicos. Tais fatores contribuem para que se formem novos grupos como éster, álcool, hidroxila e diol (HAMZAH *et al.*, 2016; SATHORNLUCK; CHOOCHOTTIROS, 2019).

**FIGURA 7** - Reação de abertura do anel epóxi em meio ácido.



Fonte: Adaptado de SATHORNLUCK; CHOOCHOTTIROS (2019), utilizando software ChemSketch.

De acordo com a literatura, a abertura do anel epóxi é de grande interesse industrial, pois agrega versatilidade e valor ao mesmo (JADAV *et al.*, 2021). A abertura do anel epóxi também contribui para que a BNE seja hibridizada com outros polímeros naturais ou sintéticos através de reações de graftização (enxertia), reticulação ou ligação covalente entre as estruturas químicas de ambos (DAHAM *et al.*, 2018). Colabora também para o fortalecimento da

<sup>2</sup> *Nucleofílico*: Átomo com carga negativa, que possui par de elétrons livres que são doados para formar uma nova ligação covalente.

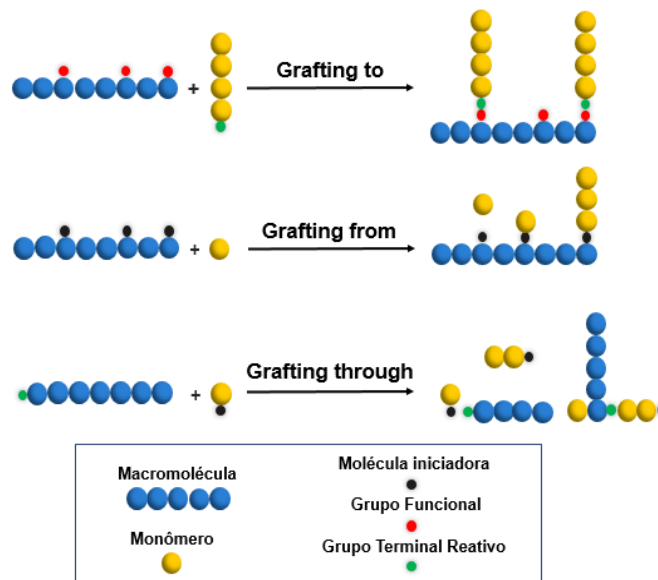
interação intermolecular e favorece o processo de graftização de polímeros polares na cadeia polimérica epoxidada (WHBA *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2021).

### 2.2.1.2 Borracha Natural Graftizada

A Graftização é uma técnica de modificação química que consiste convencionalmente em “ligar covalentemente uma ou mais moléculas à cadeia polimérica principal” (CANEVAROLO JR., 2019; MAITY; DAWN, 2020). Por definição é descrito na literatura como uma “macromolécula conectada com uma ou mais moléculas, que possuem características diferentes da cadeia principal e que estão ligadas a mesma como cadeias laterais” (JENKINS *et al.*, 1996).

De forma geral, o processo de graftização ocorre através de grupos funcionais reativos (hidroxila, carboxila, amina), presentes na estrutura química dos polímeros (ABBASIAN *et al.*, 2019). Foram descritos na literatura (MAITY; DAWN, 2020; VEGA-HERNÁNDEZ *et al.* 2021), conforme a Figura 8, três formas diferentes para a graftização dos polímeros em geral.

FIGURA 8 - Mecanismos de graftização de polímeros.



Fonte: Traduzido e adaptado de VEGA-HERNÁNDEZ *et al.* (2021).

As duas primeiras técnicas são as de ocorrência mais comum. A primeira denominada “*grafting to*” ou “enxerto em” consiste em ligar covalentemente um monômero contendo grupo terminal reativo com o grupo funcional da macromolécula polimérica. A segunda técnica

denominada “*grafting from*” ou “enxerto de”, se deve a polimerização de monômeros solúveis, que ocorre através da presença de moléculas iniciadoras presentes na macromolécula principal, conferindo menor impedimento estérico e maior densidade de graftização. A terceira e última técnica, denominada “*grafting through*” ou “enxerto através”, consiste na copolimerização de uma macromolécula com grupo terminal reativo com um monômero de baixa massa molar (SLAGMAN; ZUILHOF; FRANSSEN, 2018; VEGA-HERNÁNDEZ *et al.*, 2021).

A técnica de graftização faz com que as propriedades de um ou mais polímeros sejam combinadas, formando assim um novo material híbrido, com propriedades físico-químicas aprimoradas (BAYRAMGIL, 2018).

É descrito na literatura que o desenvolvimento de biopolímeros graftizados com polímeros sintéticos ou naturais é de grande interesse tecnológico, pois resulta na melhora das suas propriedades físico-químicas, mecânicas e biológicas, agregando valor ao mesmo (ABBASIAN *et al.*, 2019; PINO-RAMOS *et al.*, 2018).

Além disso, o processo de graftização é comumente utilizado para alterar e melhorar as propriedades térmicas, físicas, químicas, biológicas e mecânicas da BN, conferindo funções responsivas com características de ambos os materiais graftizados, formando assim, um material híbrido (CHUEANGCHAYAPHAN *et al.*, 2018; DUNG *et al.*, 2017; KALKORNSURAPRANEE *et al.*, 2020; PHETRONG; SANSUK; PAOPRASERT, 2018).

A técnica mais usual de modificação química por graftização se dá por meio da introdução de agentes de acoplamento na cadeia polimérica da BN. Os agentes de acoplamento são monômeros funcionais, os quais têm como função unir materiais polares com a BN apolar e, assim, melhorar a sua compatibilidade com outros polímeros (BORAPAK *et al.*, 2019; UDOMKITPANYA; SRIKULKIT, 2020). Dentre os agentes de acoplamento mais utilizados destacam-se o anidrido maleico, o dimetilaminoetil metacrilato, o glicidil metacrilato, o estireno, o álcool vinílico, entre outros (NUNTAHIRUN; YAMAMOTO; PAOPRASERT, 2018; PONGSATHIT; PATTAMAPROM, 2018).

É possível também que grupos polares presentes em polímeros naturais ou sintéticos sejam graftizados na BNE através da abertura do anel de oxirano presente no grupo epóxi (DAHAN *et al.*, 2018).

Trabalhos reportados na literatura descrevem uma melhora na miscibilidade e nas propriedades mecânicas da BNE graftizada com ácido polilático (PLA), no qual a copolimerização por graftização ocorreu através da abertura do anel epóxi submetido a hidrólise

ácida (SATHORNLUCK; CHOOCHOTTIROS, 2019; KLINKAJORN; TANRATTANAKUL, 2020).

A mistura imiscível de BN e quitosana também foi relatada e promovida por meio da graftização do grupo epóxi da BNE com o grupo amina da quitosana, formando um material transparente e biodegradável (VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015).

Durante as buscas para a elaboração do projeto encontrou-se uma ampla gama de estudos relatando a modificação física e química da BN, no entanto, deparamos com uma escassez de estudos que abordam a graftização do mesmo com outros polímeros para aplicações biomédicas.

Dados reportados na literatura indicam, que a graftização com polissacarídeos tem sido alvo de estudos e pesquisas, pois estes são oriundos de fontes renováveis, atóxicos e biodegradáveis, sendo de grande interesse para aplicações biomédicas e farmacêuticas (KUMAR *et al.*, 2017).

Diante desse contexto, este trabalho busca a modificação química da BNE através da graftização da mesma com o ácido hialurônico (AH), que é um polissacarídeo amplamente utilizado em formulações de biomateriais devido às suas propriedades intrínsecas (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

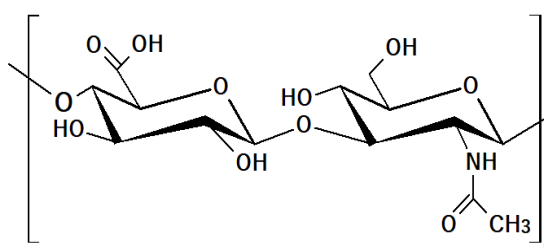
Tal desenvolvimento se justifica pelo grau de importância e pela ausência de trabalhos acadêmicos e artigos científicos relacionados ao tema. Durante o período de elaboração da dissertação, foram realizadas buscas por patentes em diferentes plataformas, tais como PATENTSCOPE, LATIPAT, ESPACENET, INPI, GOOGLE PATENTS, utilizando diferentes sequências e combinações dos termos *natural rubber*, *latex*, *polyisoprene* e *hyaluronic acid*. Tal busca evidencia a existência de um único produto chinês, referente a uma blenda física entre BN e AH para a confecção de preservativos (HUAN, 2019), tendo como principais funções lubrificar, reduzir o contágio por microorganismos prejudiciais ao organismo humano, como bactérias e vírus, e reduzir danos à pele.

Portanto, para o desenvolvimento do novo biomaterial para aplicações biomédicas, neste estudo optou-se pela modificação química de epoxidação *in situ* da BNE e graftização com AH.

## 2.3 Ácido Hialurônico

O Ácido Hialurônico ou hialuronano (AH), é um biopolímero natural, considerado um glicosaminoglicano não sulfatado (GAG), presente nos polissacarídeos polianiónicos lineares. É composto conforme a Figura 9, por unidades dissacarídicas, ligadas através de ligações glicosídicas de ácido  $\beta$ -1,4-D-glucurônico e  $\beta$ -1,3-N-acetil-D-glucosamina, os quais são alternadas e repetidas (RET *et al.*, 2019; SERRANO-SEVILLA *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2019).

**FIGURA 9** – Estrutura química do AH.



Fonte: Adaptado de YAO *et al.* (2021), utilizando software ChemSketch.

O AH possui estrutura espacial formada por dupla hélice (fita torcida) anfifílica. A fração hidrofóbica é composta por oito grupos de hidrocarbonetos (CH) e a fração hidrofílica é representada por diferentes grupos laterais, tais como os grupos carboxila (COOH), hidroxila (OH) e N-acetil, que se encontra no grupo acetamido (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NO) e que podem conferir funcionalidade ao mesmo (DODERO *et al.*, 2019; DUAN *et al.*, 2020; SOUZA; CHAUD; SANTANA, 2019; WOLF; KUMAR, 2019).

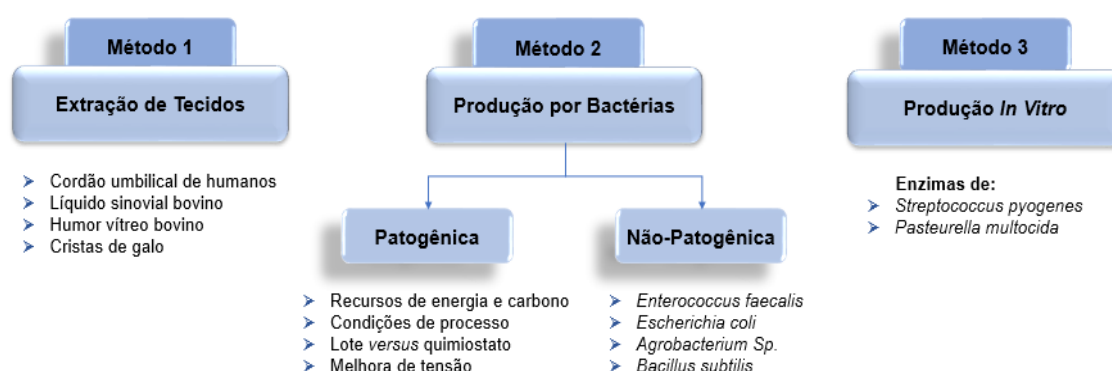
A massa molar do AH pode variar entre 10<sup>3</sup> a 10<sup>7</sup> g/mol, o qual pode influenciar em suas funções biológicas (RET *et al.*, 2019). Sendo assim, é descrito na literatura que quando inserido em solução aquosa, o AH de alta massa molar (10<sup>7</sup> g/mol), apresenta maior viscosidade, o que contribui com a umectação na cultura de células humanas, além de também auxiliar no reparo tecidual. Por outro lado, o AH com massa molar entre 10<sup>4</sup> e 10<sup>6</sup> g/mol, apresenta propriedades que induzem a cicatrização de feridas crônicas, enquanto o AH de baixa massa molar (10<sup>3</sup> g/mol), contribui significativamente com o processo de angiogênese, promovendo a adesão e proliferação celular (CHEN; QIN; HU, 2019; SÁNCHEZ *et al.*, 2020; YAO *et al.*, 2021).

Considerado um dos principais constituintes da matriz extracelular, o AH é encontrado em diferentes partes do tecido humano, tais como tecido conjuntivo, pele, olho, mucosa,

cartilagem, líquido sinovial, entre outros, e também em tecidos de animais, como na crista de galo, humor vítreo de bovinos e pele de tubarão (SNETKOV *et al.*, 2020; SUCHÁNEK *et al.*, 2019; WALKER *et al.*, 2020).

Conforme supracitado e de acordo com a Figura 10, o AH pode ser obtido e sintetizado por meio de diferentes métodos, no entanto, em escala industrial, o mesmo é extraído de tecido animal e obtido por fermentação microbiana (HUSSAIN *et al.*, 2017).

**FIGURA 10** – Métodos de obtenção e sintetização do AH.



Fonte: Traduzido e Adaptado de HUSSAIN *et al.* (2017).

O método mais usual de obtenção do AH é associado a processos biotecnológicos, tais como a fermentação microbiana, a qual produz AH altamente biocompatível com o organismo humano, pois não oferece riscos de contaminações biológicas, o que garante maior qualidade e rendimento da sua produção (FALLACARA *et al.*, 2018; GAMARRA *et al.*, 2018; HUANG; CHEN, 2018).

Em virtude do AH ser sintetizado pelo organismo humano, o mesmo contribui consideravelmente para aplicações biomédicas, pois é altamente biocompatível, atóxico, não imunogênico, possui viscoelasticidade, e é biodegradável (BAZMANDEH *et al.*, 2020; EL-AASSAR *et al.*, 2020; FAHMY; ALY; ABOU-OKEIL, 2018).

Possui também atividade farmacológica, o que favorece o processo de angiogênese, cicatrização e estimulação da deposição de colágeno em tecidos lesionados, levando a um aumento da proliferação celular e estabelecendo um controle das respostas inflamatórias do organismo (IACOB *et al.*, 2018; TASKAN *et al.*, 2020; XUAN *et al.*, 2020).

Os grupos carboxila e hidroxila presentes na estrutura química do AH são responsáveis por ligações intermoleculares com o hidrogênio presente nas moléculas de água, o que confere

ao mesmo alta hidrofiliçidade, polaridade e poder hidratante (ABATANGELO *et al.*, 2020; SIONKOWSKA *et al.* 2020; ZHAI *et al.*, 2020).

Devido a sua alta hidrofiliçidade, possui a capacidade de absorver água até mil vezes o seu volume sólido e assim, formar um gel viscoelástico (KUTLUSOY *et al.*, 2017; VALACHOVÁ; SOLTÉS, 2021). A hidrofiliçidade do AH promove uma absorção do exsudato de feridas, melhorando o processo de cicatrizaçãõ, ao mesmo tempo que as hidrata (ESKANDARINIA *et al.*, 2020; GRAÇA *et al.*, 2020; MOVAHEDI *et al.*, 2020).

O mesmo auxilia também na hidrataçãõ e umectaçãõ dos tecidos e articulações, atuando como cosmeceútico e nutricosmético, na estimulaçãõ de colágeno e em tratamentos atribuídos a antienvhecimento e rejuvenescimento da pele (AYATOLLAHI; FIROOZ; SAMADI, 2020; BUKHARI *et al.*, 2018; REZAEEYAZDI *et al.*, 2018).

Dessa maneira, o AH tem sido alvo de inúmeros estudos e pesquisas, sendo cada vez mais aplicado nas mais diversas áreas, tais como biomédica, farmacêutica e cosmética, atuando no desenvolvimento de biomateriais para aplicações em curativos dérmicos (CASTRO; CAMPOS; MEI, 2021; HADISI *et al.*, 2020; YILDIRIM *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2017) e hidrogéis que atuam em engenharia de tecidos (ATOULFI *et al.*, 2019; BENINATTO *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2020; LIU; FAN, 2019), na obtençãõ de *scaffolds* (ANGELIS *et al.*, 2019; GARCIA; PANITCH; CALVE, 2019; SPEARMAN *et al.*, 2019) e na liberaçãõ controlada de fármacos (QIAO *et al.*, 2020; XIE *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2020).

No entanto, o AH possui algumas limitações, pois sofre degradaçãõ rápida por meio da açãõ enzimática de hialuronidases quando aplicado *in vivo*, possui fracas propriedades mecânicas, sendo dissolvido rapidamente em meio aquoso devido a sua alta hidrofiliçidade, o que limita as suas aplicações clínicas e desenvolvimento de biomateriais para aplicaçãõ biomédica (AGARWAL; AGIWAL; SRIVASTAVA, 2020; BAEK *et al.*, 2018; CHIRCOV; GRUMEZESCU; BEJEMARU, 2018; NGUYEN; NERI; CHOI, 2020).

Para minimizar tal problema, os grupamentos químicos presentes na estrutura química do AH podem ser submetidos a reações de modificaçãõ química, incluindo a graftizaçãõ com outros polímeros, tendo por finalidade a melhora das suas propriedades biológicas, físico-químicas, mecânicas, de degradaçãõ, solubilidade, hidrofiliçidade e porosidade para aplicações biomédicas (AL-KHATEEB; OLSZEWSKA-CZYZ, 2020; CHO, 2019; LI *et al.*, 2019; JENSEN; HOLLOWAY; STABENFELDT, 2020; PANDIT; MAZUMDAR; AHMAD, 2019).



Assim sendo, os grupos carboxílicos e hidroxílicos presentes na estrutura química do AH são mais susceptíveis a modificação química do que o grupo acetamida, devido a sua baixa reatividade, mas isso não impede que o mesmo seja conjugado quimicamente com outros grupamentos químicos (KWON *et al.*, 2019; RIPPE; CONSENZA; AUZÉLY-VELTY, 2019).

Os grupos carboxílicos presentes na estrutura química do AH são geralmente responsáveis pelas reações de amidação e esterificação, enquanto os resíduos da hidroxila primária, em ligação éster ou éter, podem se ligar aleatoriamente com outros materiais, tais como fármacos, lipídios ou polímeros (DOSIO *et al.*, 2016).

A modificação química do AH pode ser realizada por meio de diferentes métodos, sendo os mais relatados na literatura a modificação por esterificação e a reticulação. A esterificação, ocorre através da alquilação dos grupos carboxila presentes na estrutura química do AH, e tem por finalidade ligar grupos hidrofóbicos ao mesmo, o que contribui significativamente para a melhora das suas propriedades físico-químicas e resistência a degradação (AGRALI *et al.*, 2018; ZHU *et al.*, 2017).

O processo de reticulação consiste em unir as cadeias de AH ou incorporar outras moléculas por meio de ligações covalentes para formar hidrogéis. Tal processo pode ser dividido em completo e incompleto e está associado ao nível de solubilidade do mesmo em água, o que contribui para a sua resistência mecânica, degradabilidade e estabilidade química (ALATAWI; MONIER; ELSAYED, 2020; DOVEDYTIS; LIU; BARLETT, 2020; TIWARI; BAHADUR, 2019; ZAMBONI *et al.*, 2020).

São reportados na literatura estudos e pesquisas relacionados a modificação química do AH através da graftização do mesmo na estrutura química de outro material, fornecendo uma melhora e novas propriedades ao material desenvolvido. A Tabela 1 apresenta a descrição de estudos e pesquisas embasados na modificação química do AH, através da graftização de sua estrutura química com outros materiais.

**TABELA 1** – Descrição de trabalhos relatando a produção de membranas a base de AH graftizado (g), com estruturas químicas de outros materiais para aplicações biomédicas.

Composição da Membrana	Aplicação	Propriedades Adquiridas	Referências
AH (g) poli(N-vinilimidazol) – (PVI)	Atividade antitumoral contra células cancerosas.	Aumento da estabilidade térmica, material com superfície compacta e pequenos poros e maior atividade antitumoral.	ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018
AH (g) poli(metil vinil éter-alt-ácido maleico)	Hidrogel para atuar no sistema de liberação de fármacos para tratamento de feridas.	Liberação controlada por longo período de tempo, atividade anti-incrustante e anti-infecciosa.	LARRAÑETA <i>et al.</i> , 2018.
AH modificado com pululano (g) curcumina	Filme com atividade bacteriana para atuar como curativo funcional na cicatrização da pele.	Acelera a cicatrização de feridas e combate infecções.	DUAN <i>et al.</i> , 2020.
AH (g) Tioéter	Hidrogel nanofibroso e absorvível que acelera a cicatrização de feridas diabéticas crônicas.	Curativo bioabsorvível e anti-inflamatório que não necessita de troca, atuando na inibição de feridas secundárias ao mesmo tempo que acelera a cicatrização.	LIU, S. <i>et al.</i> , 2020.
AH (g) Quitosana	Criogel para aplicação em scaffolds para engenharia de tecido.	Maior flexibilidade, durabilidade e capacidade de proliferação celular, ao mesmo tempo em que é biodegradável com capacidade de intumescer.	KUTLUSOY <i>et al.</i> , 2017.
AH (g) álcool polivinílico (PVA)	Material para ser aplicado em córnea artificial.	Aumento na hidrofiliçidade, e citocompatibilidade, diminuição da rugosidade e da adesão celular proteica.	LIU, Y. <i>et al.</i> , 2019.
AH (g) poli(ácido láctico-co-glicólico) – (PLGA)	Nanopartículas carregadas com fármacos para entrega controlada em terapia antitumoral.	Aumento significativo nas atividades anticâncer sendo, um potencial terapêutico para tal aplicação.	BHATNAGAR <i>et al.</i> , 2018.
AH (g) poli(N-isopropilacrilamida) – (pNIPAM)	Nanogel polimérico para encapsulação e entrega controlada de compostos bioativos hidrofóbicos para aplicações terapêuticas.	Citocompatível, atua como sistema de entrega de fármaco de base aquosa biocompatível.	LUCKANAGUL <i>et al.</i> , 2021.
AH (g) Pululano	Filme polimérico para tratar ferida cutânea e atuar como material cicatrizante.	Baixo custo, estrutura porosa, com alta taxa de inchaço e uma capacidade de homeostasia rápida. Boa degradação anti-enzimática em meios fisiológicos que mantêm liberação controlada de fármacos.	LI <i>et al.</i> , 2018.
AH (g) Oleilamina	Nanocarreadores para atuar na entrega de fármacos para tratar cepas bacterianas resistentes a diferentes medicamentos.	Liberação lenta e sustentada ao longo de 72 horas. Tratamento eficaz na entrega de fármacos para diferentes doenças.	WALKEVAR <i>et al.</i> , 2019.
AH (g) Metacrilato	Implante de hidrogel aplicado em engenharia de tecidos, para promover a regeneração da cartilagem.	Biocompatível com adesão de tecido <i>in vitro</i> , com propriedades adesivas que promovem a regeneração da cartilagem e podem ser utilizadas em outras aplicações biomédicas.	CHEN <i>et al.</i> , 2021.
AH (g) N-acetil-L-metionina	Transportador e ligante em transportadores de aminoácidos (LAT1) para absorção de células cancerosas.	Alta estabilidade para ser aplicado no desenvolvimento de nano sistema de entrega direcionada de fármaco para determinadas doenças.	WADDAD <i>et al.</i> , 2019.
AH(g) polietilenoimina - (PEI)	Partículas para serem utilizadas em engenharia de tecidos e entrega de fármacos.	Altamente biocompatíveis com propriedades antimicrobiana e que pode ser utilizado como carreador e distribuidor de fármacos.	SAHINER <i>et al.</i> , 2017.
AH (g) anidrido maleico	AH maleado para aplicação biomédica.	Propriedades mecânicas aprimoradas e microestrutura homogênea.	RONCA <i>et al.</i> , 2018.
AH (g) β-ciclodextrina	Sistemas de entrega controlada de fármacos para aplicações terapêuticas e cosméticas.	Biocompatível, com capacidade carreadora e cinética de liberação, sendo solúvel em água.	SINGH <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Autoria própria.

Melhorar as propriedades do AH consiste em uma ação de grande interesse para aplicações biomédicas, uma vez que as propriedades desse biomaterial beneficiam o tratamento de lesões cutâneas. Conforme reporta a literatura, curativos contendo AH e obtidos por diferentes técnicas têm sido cada vez mais desenvolvidos e estudados (ABEDNEJAD *et al.*, 2019; SU *et al.*, 2021).

Deste modo, este estudo visa a graftização de moléculas de AH na cadeia polimérica de BNE, o que sugere o desenvolvimento de um novo e promissor biomaterial com possível aplicação como curativo para tratar lesões cutâneas. Além do mais, o trabalho também almeja testar a incorporação de um composto bioativo fitoterápico ao novo material graftizado devido às suas propriedades inerentes, que podem auxiliar no reparo tecidual.

#### **2.4 Camomila (*Matricaria recutita* L.)**

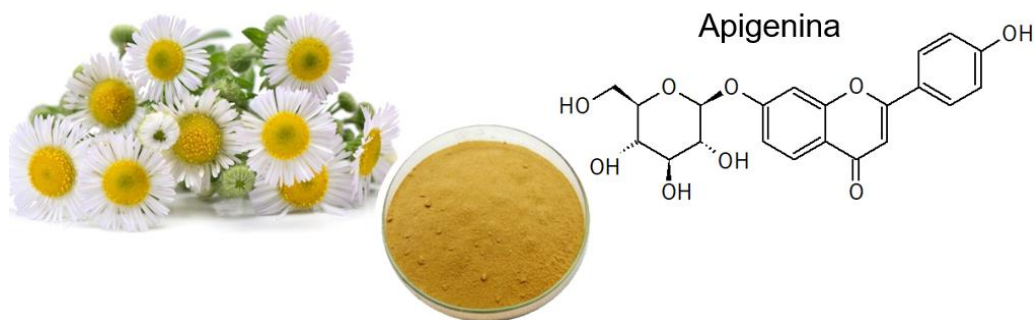
Os medicamentos sintéticos são os mais utilizados atualmente, entretanto os mesmos podem causar diversos efeitos colaterais aos pacientes, bem como aumentar o risco de resistência a antibióticos. Dessa forma, o uso de fitoterápicos tem crescido ao longo dos anos e pode ser uma alternativa mais segura, pois estes, além de serem oriundos de fonte natural, apresentam propriedades bioativas. Além disso, os mesmos também apresentam menos efeitos colaterais aos pacientes, sendo economicamente viáveis em relação aos medicamentos sintéticos, o que proporciona bom custo-benefício (ALIDOUST; ANVARI; JALISEH, 2020; ARGAWAL *et al.*, 2021).

A Camomila (*Matricaria recutita* L. ou *Matricaria chamomilla* L.) é uma conhecida planta medicinal, introduzida na farmacopeia de 26 países. Pertencente à família das margaridas Asteraceae ou Compositae, tem ganhado notoriedade em estudos e pesquisas devido as suas propriedades terapêuticas (ATEF *et al.*, 2019; SELLAPPAN; SANMUGAM; MANOHARAN, 2021).

As flores secas da camomila são ricas em compostos químicos (mais de 120 metabólitos secundários), tais como terpenóides e flavonóides como a apigenina, quercetina, patuletina, luteolina e glicosídeos, que conferem bioatividade à mesma (SHOKROLLAHI *et al.*, 2020; SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010). De acordo com a Farmacopeia Brasileira, a apigenina-7-*O*-glucosídeo, cuja estrutura química é apresentada na Figura 11, está presente em aproximadamente 0,25% em peso das flores secas de camomila, contribuindo através de suas propriedades biológicas nos processos anti-inflamatórios, antioxidantes, antibacterianos e na

cicatrização de feridas (ANVISA, 2019; FORMISANO *et al.*, 2015; MOTEALLEH *et al.*, 2013).

**FIGURA 11** – Flor, pó de Camomila e a estrutura química do flavonoide apigenina.



Fonte: Adaptado de MONTEALLEH *et al.* (2015), utilizando software ChemSketch.

Devido aos componentes presentes nas flores de camomila, estudos apontam que as mesmas possuem propriedades sedativas (CHAVES *et al.*, 2020), que atuam no alívio das dores (SELLAPAN; SANMUGAM; MANOHARAN, 2021), anti-inflamatórias (MENGHINI *et al.*, 2016), antibacterianas (ALIDOUST; ANVARI; JALISEH, 2020; SAJADI *et al.*, 2021), antifúngicas (SHIRAVANI *et al.*, 2021), antialérgicas (CHANDRASHEKHAR *et al.*, 2011), antioxidantes, anticancerígenas (AL-DABBAGH *et al.*, 2019) entre outros benefícios (KHAYYAL *et al.*, 2019; NEMATY *et al.*, 2021).

Sendo assim, pesquisas demonstram que a mesma possui efeitos terapêuticos no tratamento de feridas, auxiliando na reepitelização e deposição de colágeno (ATEF *et al.*, 2019; GAD; EL-RAHMAN; HAMDY, 2019), bem como na cicatrização de feridas através da sua liberação sustentada (MOTEALLEH *et al.*, 2013; SHOKROLLAHI *et al.*, 2020). Estudos clínicos demonstram que a incorporação do extrato de camomila à um nanocompósito à base de amido é capaz de tratar e regenerar de forma rápida e completa feridas crônicas de pacientes acometidos por úlceras (SALEHI *et al.*, 2017).

Devido aos benefícios relatados na literatura e pela escassez de trabalhos ou pesquisas que associem a incorporação do extrato seco de flor de camomila (CAM) a BN, este estudo também tem por objetivo avaliar o comportamento do novo material graftizado na liberação de CAM para atuar como um possível curativo na liberação controlada de compostos ativos que possam vir a auxiliar no processo de reparo de lesões cutâneas.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Geral

Modificar quimicamente a borracha natural desproteïnizada através da sua epoxidação e graftização com ácido hialurônico e avaliar o seu potencial como carreador de um composto fitoterápico bioativo (CAM), visando sua futura aplicação como curativo bioativo que possa tratar lesões cutâneas.

#### 3.2 Específicos

- Desproteïnizar a borracha natural para eliminação de proteínas alergênicas;
- Modificar quimicamente a borracha natural por meio da epoxidação a fim de melhorar a hidrofiliçidade e adicionar pontos reativos ao longo da estrutura química da mesma;
- Graftizar o ácido hialurônico na estrutura química da borracha natural epoxidada para a obtenção de um novo biomaterial com propriedades híbridas;
- Incorporar e avaliar o comportamento do novo biomaterial como carregador de um composto bioativo fitoterápico (CAM);
- Avaliar o perfil de liberação do fitoterápico incorporado no material modificado quimicamente;
- Caracterizar e avaliar as propriedades físicas, químicas e térmicas do material obtido em cada etapa do processo;

### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo aborda a metodologia empregada neste trabalho, o qual foi dividido em duas etapas, sendo que a primeira consistiu na avaliação de duas metodologias distintas para a obtenção do biomaterial de interesse. Tais metodologias foram denominadas **1ª e 2ª rota**, respectivamente. Já a segunda etapa consistiu em avaliar a influência da incorporação de um composto bioativo (extrato seco de flor de camomila) à rota selecionada.

## 4.1 Materiais

Para ambas as rotas desenvolvidas neste projeto, utilizou-se o Látex de Borracha Natural (BN) fornecido pela Fábrica de Artefatos de Látex São Roque Ltda/Brasil. O produto foi fornecido em solução com hidróxido de amônia, o qual age como conservante e anticoagulante, mantendo o mesmo na fase líquida e com pH em torno de 10 a 11.

Solução de Ácido Clorídrico (HCl) 0,5 e 0,2 mol/L, adquirido pela fabricante ANIDROL Produtos para Laboratórios Ltda foi utilizada para neutralizar a BN no processo de desproteíntização e, posteriormente, na tentativa de promover a abertura do anel epóxi em meio ácido durante a 2ª rota de modificação.

O Clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>) (99,8%), foi utilizado em ambas as rotas para a completa solubilização da BN no processo de desproteíntização, epoxidação e posterior modificação química por graftização. O Metanol (CH<sub>3</sub>OH) (99,8%) foi utilizado na precipitação da BN. Ambos os reagentes foram adquiridos da empresa Synth (Brasil).

Para o processo de epoxidação da BND de ambas as rotas, utilizou-se Ácido Fórmico (HCOOH) (88%), também adquirido da empresa Synth (Brasil) e Peróxido de Hidrogênio adquirido da empresa Sigma-Aldrich. Para neutralizar a reação de epoxidação utilizou-se Hidróxido de Amônio (NH<sub>4</sub>OH) 0,5 mol/L, obtido da ECIBRA. Entretanto, para o processo de epoxidação da 2ª rota foi utilizado, juntamente aos demais reagentes, o surfactante não iônico Polioxietileno Sorbitano Monolaurato (Tween 20) (C<sub>58</sub>H<sub>114</sub>O<sub>26</sub>), obtido da empresa Synth (Brasil).

A BNE obtida na 2ª rota foi submetida à solubilização em Tolueno (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>) (99,9%) adquirido da empresa Sigma-Aldrich, para posterior tentativa de abertura do anel epóxi em meio ácido.

O AH de alta massa molar (1,56x10<sup>6</sup> g/mol), utilizado no processo de modificação química por graftização em ambas as rotas, foi adquirido da empresa ViaFarma, tendo como origem de fabricação a empresa Chengzhi Life Science CO., Ltd. (China). Na 2ª rota de graftização foi utilizado Octanoato de Estanho [Sn(Oct)<sub>2</sub>] (95%), como catalisador da reação, o qual foi adquirido da empresa Sigma Aldrich.

O extrato seco de flor de camomila (*Matricaria chamomilla* L./Asteraceae) foi adquirido da empresa Big Essências.

## 4.2 Métodos

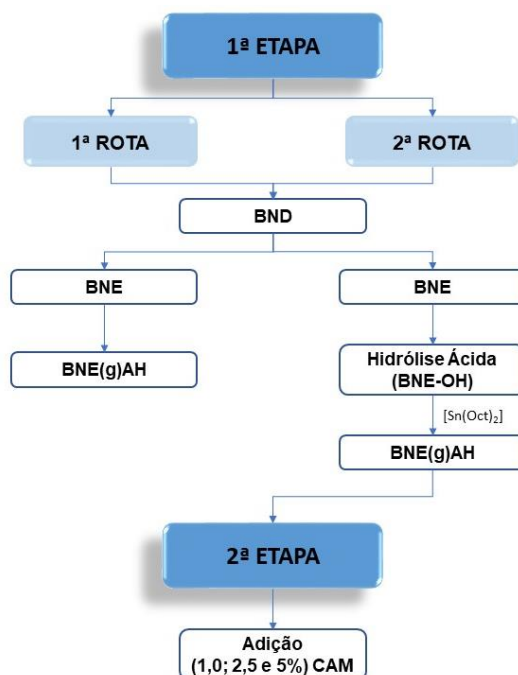
Conforme supracitado, esse trabalho foi dividido em duas etapas, sendo que a **1ª etapa** consistiu no desenvolvimento de duas rotas distintas de processamento referentes à modificação química da BN, tanto por epoxidação, quanto pela graftização com o AH. O emprego de duas rotas teve por finalidade a avaliação da eficiência e comparação de uma metodologia de única etapa e outra constituída de mais etapas e emprego de catalisador. A borracha natural desproteïnizada (BND) utilizada em ambas as rotas foi submetida ao processo de desproteïnização através da mesma metodologia descrita por Marques *et al.* (2016).

A metodologia descrita na literatura por Venkatanarasimhan e Dhamodharan (2015) foi adaptada e utilizada no desenvolvimento da 1ª rota aplicada na obtenção do material em estudo, o qual inclui a etapa de epoxidação e graftização da BN com o AH.

Já as metodologias descritas por Guerra *et al.* (2018) e Carazzai *et al.* (2021), foram adaptadas e empregadas na obtenção da 2ª rota de modificação, assim como no processo de epoxidação da BND. Por conseguinte, a metodologia descrita por Sathornluck e Choochottiros (2019), foi adaptada e aplicada no processo de graftização da mesma, no qual se fez uso de hidrólise ácida e catalisador (octanoato de estanho) durante o desenvolvimento experimental.

Conforme descrito por Sellappan, Sanmugam e Manoharan (2021), a **2ª etapa** do projeto consistiu em adicionar diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%, em massa) de CAM ao material modificado, predeterminado na 1ª etapa do projeto, e posteriormente submetê-los a diferentes análises. Desse modo, as metodologias empregadas em ambas as etapas são melhor representadas no fluxograma ilustrado na Figura 12.

**FIGURA 12** – Fluxograma referente as metodologias empregadas na 1ª e 2ª etapa.



Fonte: Autoria Própria.

Os itens subsequentes tratam de forma mais detalhada a respectiva metodologia empregada nas duas etapas deste projeto.

#### **4.2.1 1ª ETAPA – MODIFICAÇÃO DA BORRACHA NATURAL**

##### **4.2.1.1 Desproteíntização da Borracha Natural**

Primeiramente, 20 mL de látex de BN, conforme recebido, foi neutralizado em um intervalo de pH entre 7,2 e 7,8, através da lenta adição de solução de HCl 0,5 mol/L. O processo de neutralização fez com que ocorresse a precipitação da BN.

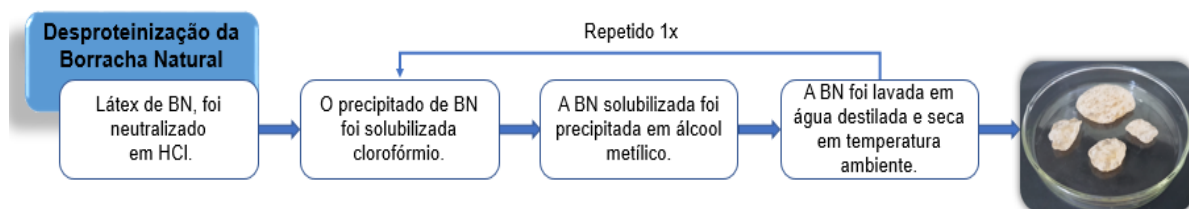
Em seguida, a BN neutralizada foi desproteíntizada pelo processo de re-precipitação através da total solubilização da mesma em 400 mL de clorofórmio, seguida pela re-precipitação lenta em 500 mL de metanol sob agitação constante.

Durante a re-precipitação em metanol, a BN precipitada foi removida e submetida à secagem para a obtenção da BND. Tal processo foi repetido novamente, para que houvesse uma efetiva desproteíntização, conforme fluxograma apresentado na Figura 13. Os solventes remanescentes após a desproteíntização foram devidamente separados e recolhidos para seu



devido descarte pelo Serviço Especializado em Engenharia de Segurança e em Medicina do Trabalho (SESMT).

**FIGURA 13** – Fluxograma de obtenção da Borracha Natural Desproteïnizada.



Fonte: Autoria Própria.

#### 4.2.1.2 Modificação Química da Borracha Natural

##### 4.2.1.2.2 1ª Rota de Modificação Química

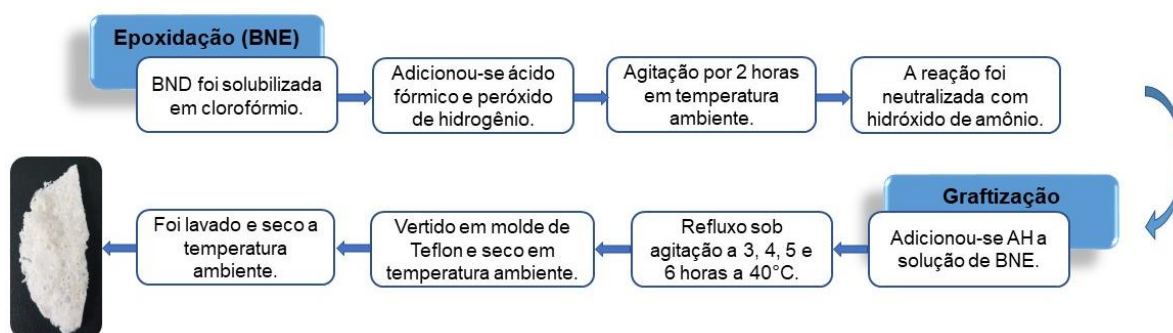
Após a completa secagem da BND, a mesma foi submetida ao processo de epoxidação. Dessa forma, através da agitação constante solubilizou-se completamente 1,0 g de BND em 20 mL de clorofórmio.

Posteriormente, adicionou-se à solução de BND, 2,0 mL de ácido fórmico, seguido pela lenta adição de 4,0 mL de peróxido de hidrogênio. A reação de epoxidação foi mantida durante 2 horas sob agitação constante em temperatura ambiente. Após a reação de epoxidação, adicionou-se algumas gotas de hidróxido de amônio para neutralizar o ácido fórmico e parar a reação de epoxidação.

Em seguida, adicionou-se 0,3 g de AH ao meio, correspondendo a 30% da massa inicial de BND. O sistema foi submetido a banho de aquecimento em óleo de silicone e em refluxo durante diferentes tempos de reação (3, 4, 5 e 6 horas) a 40°C, tomando-se o cuidado de não ultrapassar esse valor de temperatura a fim de evitar a desnaturação do AH (CHEN; QIN; HU, 2019).

O material obtido foi vertido em molde de Teflon com 6 cm de diâmetro e deixado secar em temperatura ambiente. Após secagem, a membrana obtida foi removida e lavada em água destilada durante 24 horas. A representação esquemática da rota de modificação química descrita é apresentada na Figura 14.

**FIGURA 14** - Fluxograma referente a metodologia empregadas na 1ª rota de modificação química da BN.



Fonte: Autoria Própria.

#### 4.2.1.2.2 2ª Rota de Modificação Química

Primeiramente, através da agitação constante, solubilizou-se completamente 1,0 g de BND em 20 mL de clorofórmio. Após a solubilização, a solução foi aquecida a 50°C.

O processo de epoxidação iniciou-se com a adição de 1 gota de Tween 20 e 1,2 mL de ácido fórmico à solução de BND, na qual posteriormente foram adicionados lentamente 4 mL de peróxido de hidrogênio. A reação de epoxidação foi mantida por 4 horas em banho de óleo de silicone a 50°C, sob agitação constante.

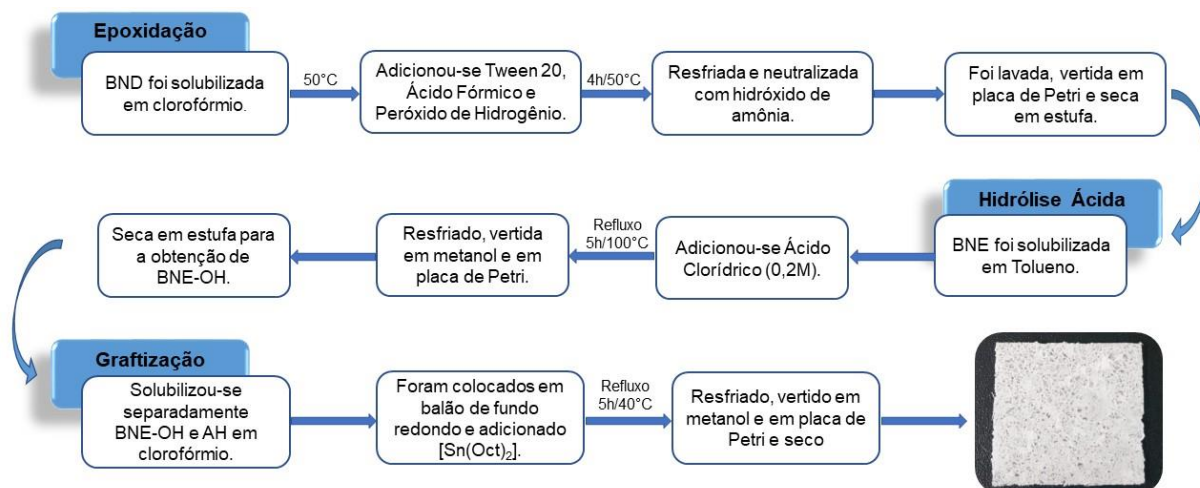
Após o tempo de reação estipulado, a mesma foi resfriada e neutralizada com hidróxido de amônio 0,5 mol/L para parar a reação e neutralizar o ácido presente. Em seguida, a mesma foi submetida à lavagem com água destilada, no qual o sobrenadante foi retirado com pipeta de Pasteur. O material precipitado foi vertido em metanol e subsequente em placa de Petri com 10 cm de diâmetro. O material foi levado à estufa a 50°C por 24 horas para secagem.

Posteriormente, a BNE foi submetida a hidrólise ácida para a tentativa de abertura do anel epóxi (BNE-OH). Dessa forma, 1,0 g de BNE foi solubilizada completamente em 15 mL de tolueno. Em seguida adicionou-se à mesma 3,2 mL de ácido clorídrico 0,2 mol/L. O sistema foi submetido a refluxo, sob agitação constante por 5 horas a uma temperatura de 100°C. Em seguida a solução foi resfriada, vertida em metanol e em placa de Petri com 10 cm de diâmetro. A mesma foi mantida em estufa a 50°C, até completa secagem.

Para a modificação química por graftização, a BNE-OH foi submetida à solubilização por 24 horas em 20 mL de clorofórmio a temperatura ambiente. Concomitante e separadamente, 0,3g de AH foi solubilizado completamente em clorofórmio.

Após completa solubilização de ambos, os mesmos foram colocados em balão de fundo redondo, no qual adicionou-se 3,0 µL de octanoato de estanho [Sn(Oct)<sub>2</sub>] como catalisador. Mantiveram-se os mesmos parâmetros de reação da 1ª rota de modificação, para posterior comparação de resultados. Assim, o sistema foi submetido a refluxo, sob agitação constante a uma temperatura de 40°C em banho de óleo de silicone, tomando-se o cuidado para não ultrapassar esse valor de temperatura, durante um período de 5 horas. Após a reação, o mesmo foi resfriado, vertido em metanol e subsequente em placa de Petri com 10 cm de diâmetro, no qual foi submetido à secagem em estufa a 40 °C por 24 horas. A representação esquemática da rota de modificação química descrita é apresentada na Figura 15.

**FIGURA 15** - Fluxograma referente a metodologia empregadas na 2ª rota de modificação química da BN.



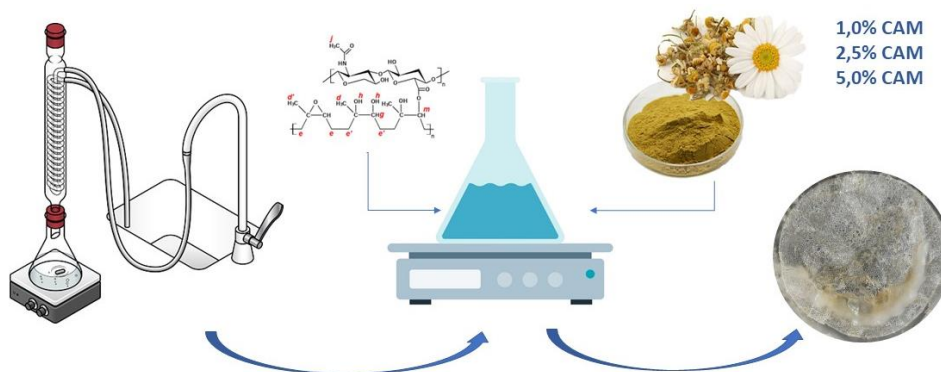
Fonte: Autoria Própria.

## 4.2.2 2ª ETAPA – INCORPORAÇÃO DO COMPOSTO BIOATIVO

### 4.2.2.1 Incorporação do Extrato Seco de Flor de Camomila

Conforme apresentado pela Figura 16, após a etapa de resfriamento do material graftizado obtido através da 2ª rota de modificação química, foram adicionados, separadamente e sob agitação constante, 1,0; 2,5 e 5,0% de extrato seco de flor de camomila (CAM) em relação a massa utilizada de polímero, respectivamente. Em seguida, a solução foi vertida em placa de Petri com 6 centímetros de diâmetro e seca em estufa a 40°C por um período de aproximadamente 24 horas.

**Figura 16** – Representação esquemática referente a incorporação do Extrato Seco de Flor de Camomila no material modificado.



Fonte: Autoria Própria.

### 4.3 Caracterização

#### 4.3.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As amostras de AH, BND, BNE, BNE modificada com AH, após diferentes condições de processamento (1 e 2ª rota) e incorporadas com CAM foram submetidas à análise de FTIR para confirmação da desproteíntização, epoxidação, graftização e a avaliação da interação do ativo com o novo material. A análise foi realizada em um espectrofotômetro de modelo Spectrum 65 (Perkin Elmer), em módulo ATR, com número de onda na faixa de 4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 32 scans.

##### 4.3.1.1 Eficiência de Epoxidação e Graftização

A comparação da eficiência de epoxidação e graftização de ambas as rotas empregadas no devido estudo foi realizada através da metodologia descrita por MENA e colaboradores (2020), no qual descrevem o uso de FTIR no modo absorvância para acompanhar e comparar a quantidade relativa dos grupos químicos carbonila (C=O) e hidroxila (C-OH) estudados. Previamente à análise, os espectros tiveram suas linhas de base corrigida e foram normalizados. Sendo assim, o índice de eficiência foi calculado conforme a Eq. 1, através da razão da intensidade do ponto máximo das bandas de absorvância de interesse em relação a uma banda de referência (que não sofra variação) presente no espectro de FTIR do material analisado.

Dessa forma, adotou-se como banda de interesse a intensidade no ponto máximo da banda relacionada ao estiramento simétrico do anel epóxi (C-O-C) em  $1250\text{ cm}^{-1}$  e da carbonila (C=O) de amida primária em  $1611\text{ cm}^{-1}$  referente ao AH presente no material graftizado, enquanto a banda de referência foi a de hidrocarboneto (-CH) em  $1377\text{ cm}^{-1}$ , presente na estrutura química dos mesmos.

$$IE = \frac{A_{(intensidade\ da\ banda\ de\ interesse)}}{A_{(intensidade\ da\ banda\ de\ referência)}} \quad (1)$$

Onde: IE = índice de eficiência (epoxidação/graftização) e A= absorvância da banda de interesse ( $1250$  e  $1611\text{ cm}^{-1}$ ) e de referência ( $1377\text{ cm}^{-1}$ ).

#### 4.3.2 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ( $^1\text{H}$ -RMN)

As amostras de AH, BND, BNE e BNE modificada com AH ( $5\text{h}/40^\circ\text{C}$ ) obtida na 2ª rota de modificação, foram submetidas ao ensaio de  $^1\text{H}$ -RMN para a caracterização estrutural e confirmação do processo de graftização através de um espectrômetro GEMINI 300 BB operando a  $500\text{ MHz}$  para  $^1\text{H}$  RMN. Clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e Água deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ) foram utilizados como solventes. Os valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram referidos em ppm.

#### 4.3.3 Termogravimetria (TG)

Para a análise das propriedades térmicas, as amostras de AH, BND, BNE, BNE modificada com AH obtida na 2ª rota de modificação e incorporadas com CAM foram submetidas à análise de termogravimetria. Utilizou-se o equipamento Discovery TGA 55 da marca TA Instruments com intervalo de temperatura de  $25$  a  $500^\circ\text{C}$ , sob atmosfera dinâmica de gás nitrogênio com fluxo de  $40\text{ mL}/\text{min}$ , com razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . Foram utilizados aproximadamente  $8\text{ mg}$  de cada amostra que foram depositadas em cadinho de platina para posterior análise.

#### 4.3.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As amostras de AH, BND, BNE, BNE modificada com AH obtida na 2ª rota de modificação e incorporadas com CAM foram submetidas a análise de DSC em equipamento Discovery DSC 25 da marca TA Instruments. Para a análise, foi adotada uma massa padrão de 8 mg para cada amostra, que foram depositadas em cápsulas herméticas de alumínio e submetidas a um aquecimento de 25°C até 250°C, mantendo uma isoterma de 5 minutos, com posterior resfriamento até -80°C, seguido de uma isoterma de 5 minutos. Por fim, as amostras foram submetidas novamente a um segundo aquecimento até 250°C. Concomitantemente, a amostra de AH e CAM foram submetidas a apenas um único aquecimento, partindo de 25°C até 300°C. Todos os eventos ocorreram sob atmosfera dinâmica de gás nitrogênio com vazão de 250 mL/min, com razão de aquecimento e resfriamento de 10°C/min para todas as amostras.

#### 4.3.5 Perfil de Liberação (UV-Vís)

Com o propósito de avaliar e quantificar o perfil de liberação *in vitro* das diferentes concentrações de CAM incorporada ao material graftizado obtido na 2ª rota de modificação química, foram utilizadas amostras previamente pesadas (0,2g), as quais foram imersas em tubos de ensaio contendo 6 mL de Solução Fosfato Salino (PBS). As amostras foram mantidas em banho Maria a 38°C. Ao longo do tempo predeterminado (inicialmente após 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 minutos, seguida por coletas em 2, 3, 4 e 5 horas) até completar 7 dias (165 horas), alíquotas de 3mL do meio de liberação do ativo foram retiradas e substituídas por 3mL de PBS puro. O ensaio foi realizado em duplicata. A absorbância da CAM liberada em PBS foi determinada por espectrofotômetro UV-Visível modelo CIRRUS 80 (FEMTO), com solução de varredura de 2nm e comprimento de onda de 221 nm, utilizando cubetas de quartzo para leitura. Também foi realizada uma curva de calibração obtida através da diluição seriada de uma solução contendo 5% de CAM.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

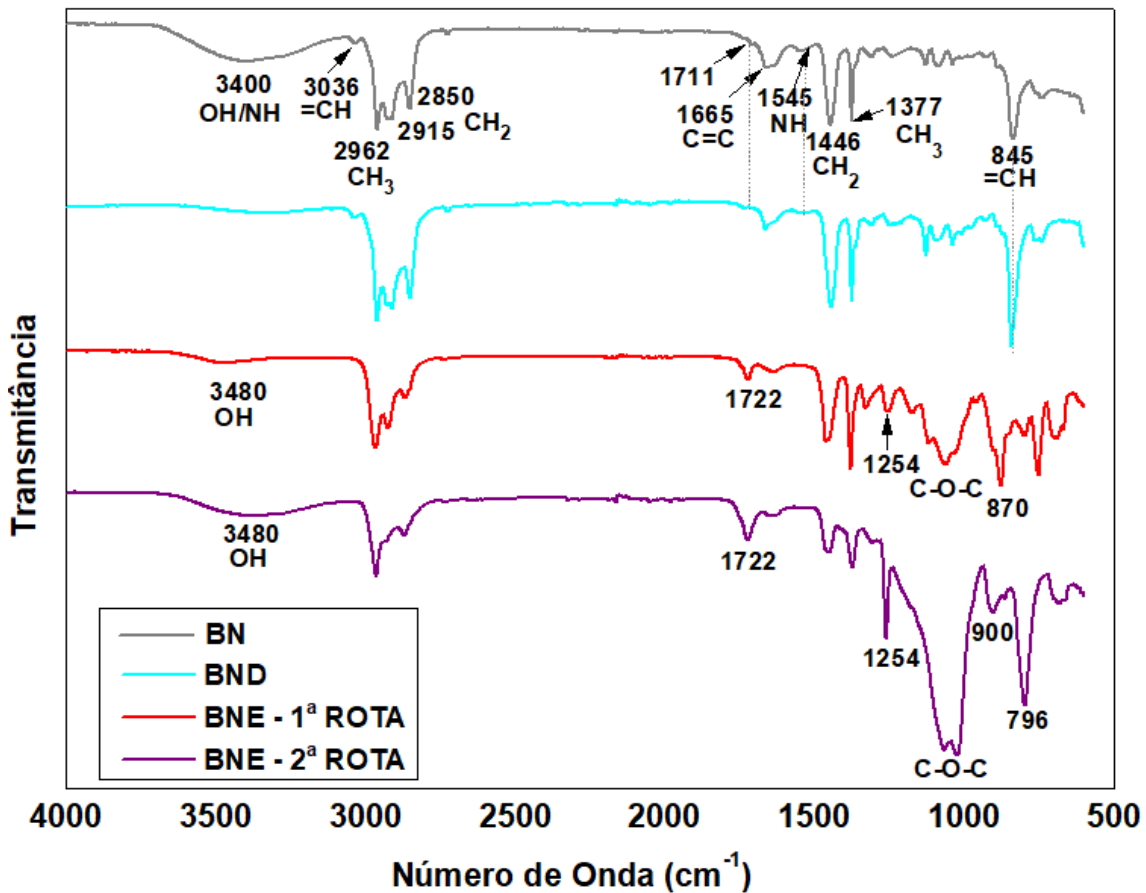
### 5.1 1ª ETAPA – MODIFICAÇÃO DA BORRACHA NATURAL

#### 5.1.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A análise de FTIR foi utilizada para verificar a desproteinização da BN por meio do processo de re-precipitação. A técnica também foi utilizada com a finalidade de constatar o processo de epoxidação aplicado à BND em ambas as rotas, bem como a possível modificação química por graftização da BNE com AH (BNE(g)AH) em ambas as rotas.

Conforme a Figura 17 (Apêndice A, B, C e D), foi possível identificar e comparar os grupos funcionais característicos da BN, BND e BNE obtidos para as distintas rotas. Assim, a BN sem tratamento prévio apresentou bandas características referente a poli(*cis*-1,4-isopreno) nos números de onda identificados em 3036  $\text{cm}^{-1}$  referente a estiramento =CH, 2962  $\text{cm}^{-1}$  a estiramento assimétrico –CH<sub>3</sub>, 2915 e 2850  $\text{cm}^{-1}$  a estiramento simétrico -CH<sub>2</sub>, 1665  $\text{cm}^{-1}$  a estiramento C=C, 1446 e 1377  $\text{cm}^{-1}$  a deformação -CH<sub>2</sub> e -CH<sub>3</sub>, e em 845  $\text{cm}^{-1}$  a vibração de flexão fora do plano =CH, referente a *cis*-1,4 (BARROS *et al.*, 2019; GUERRA *et al.*, 2018; MANOHAR *et al.*, 2017; PONGSATHIT; PATTAMAPROM, 2018).

**FIGURA 17** - Espectros de FTIR da Borracha Natural sem tratamento (BN), Desproteinizada (BND) e Epoxidada (BNE) obtida da 1ª e 2ª rota de modificação química.



Fonte: Autoria Própria.

A BN sem tratamento também apresentou bandas referentes a proteínas e lipídeos presentes em sua estrutura coloidal. Dessa forma, a banda identificada em  $3400\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída a estiramento N-H de amina, o qual é associado em alguns estudos à presença do grupo hidroxila (OH), mas que pode ter sido sobreposta pela banda do grupo amina presente nas proteínas (PONGSATHIT; PATTAMAPROM, 2018; TAHIR; MISRAN, 2019).

Proteínas presentes nas partículas de BN também foram identificadas em  $1545\text{ cm}^{-1}$  o qual foi associado a amida secundária N-C=O de ligação peptídica (CIFRIADI; CHALID; PUSPITASARI, 2017; MEKONNEN *et al.*, 2019). Já a banda em  $1711\text{ cm}^{-1}$  foi relacionada ao estiramento carbonil C=O do grupo carboxila -COO- de ácidos graxos, o que indica a presença de lipídios (ROLERE *et al.*, 2015).

Concomitantemente, a BND também apresentou as mesmas bandas características do poli(*cis*-1,4-isopreno) encontrada na BN sem tratamento. No entanto, observou-se que a mesma apresentou a diminuição das bandas referentes às proteínas e lipídeos supracitados, o que sugere



que houve uma redução considerável dos mesmos na BN, corroborando com o resultado esperado para o processo de desproteção (CIFRIADI; CHALID; PUSPITASARI, 2017; HU *et al.*, 2020).

Após submeter a BND às distintas rotas de epoxidação *in situ*, obteve-se o espectro de FTIR da BNE, no qual foi possível observar que, assim como nas amostras de BN sem tratamento e BND, a BNE também apresentou bandas características do poli(*cis*-1,4-isopreno) em 2962 cm<sup>-1</sup> referente a estiramento assimétrico -CH<sub>3</sub>, 2915 e 2850 cm<sup>-1</sup> a estiramento simétrico -CH<sub>2</sub>, e 1446 e 1377 cm<sup>-1</sup> a deformação -CH<sub>2</sub> e -CH<sub>3</sub> (PONGSATHIT; PATTAMAPROM, 2018).

Ambas as rotas de epoxidação apresentaram uma discreta formação de banda em aproximadamente 3480 cm<sup>-1</sup> referente a estiramento OH do grupo hidroxila e que também pode estar relacionada a abertura do anel epóxi (SHAFINAZ; BAHARULRAZI; MAN, 2019; KARGARZADEH, *et al.*, 2015). Houve também o aparecimento de banda para ambos em 1722 cm<sup>-1</sup>, que pode ser atribuído a alongamento de C=O de éster, que de acordo com a literatura está associado a formação de subprodutos relacionados a abertura do anel epóxi devido ao baixo pH, alta temperatura de processamento ou tempo de síntese (RAHMAN *et al.*, 2013; ZYL *et al.*, 2003).

Notou-se também que os espectros apresentaram o desaparecimento de banda em 845 cm<sup>-1</sup> referente a vibração de flexão fora do plano =CH, de *cis*-1,4, encontrada na estrutura química da BN e BND, o que sugere uma diminuição das insaturações da estrutura isoprênica após a epoxidação (GUERRA *et al.*, 2018).

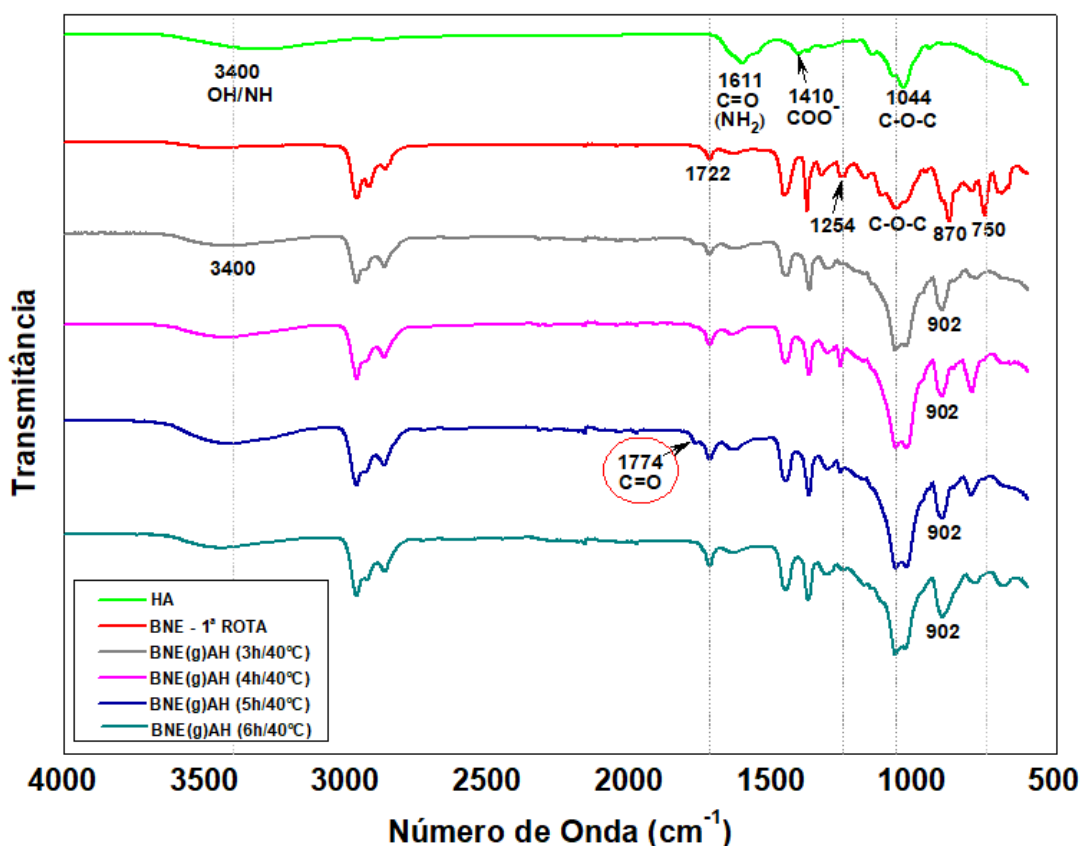
No entanto, a confirmação da epoxidação da BN se deve às principais bandas encontradas em ambas as rotas em 1254 cm<sup>-1</sup>, as quais correspondem ao estiramento simétrico do anel epóxi (C-O-C). Para a 1ª rota observou-se o aparecimento de banda em 870 cm<sup>-1</sup>, correspondente a estiramento assimétrico do anel epóxi (C-O-C) presente na BNE (AZHAR; RASID; YUSOFF, 2017; KLINKAJORN; TANRATTANAKUL, 2020; SAENGDEE; PHINYOCHEEP; DANIEL, 2020). Por outro lado, a BNE obtida na 2ª rota apresentou bandas em 900 e 796 cm<sup>-1</sup>, referente a (C-O-C) de anel epóxi (VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015). Ambos também apresentaram uma banda larga entre 1030 e 1120 cm<sup>-1</sup>, que está relacionada a alongamentos C-O-C em éter (GUERRA *et al.*, 2018).

Portanto, é possível concluir através da análise dos espectros de FTIR que o processo de epoxidação da BND ocorreu com sucesso. Entretanto, observou-se que a BNE obtida na 2ª rota de modificação apresentou maior intensidade das bandas relacionada ao grupo epóxi em

comparação com a BNE submetida a 1ª rota, o que sugere uma maior quantidade de tais grupos na 2ª rota, implicando em maior quantidade de grupos reativos ao longo da cadeia polimérica, os quais podem ser funcionalizados ou modificados (CARAZZAI *et al.*, 2021). Dessa forma, tal informação foi melhor investigada no subcapítulo 5.1.1.1.

Conforme a Figura 18, é possível analisar e comparar os espectros do AH e BNE antes e após a sua graftização com AH (BNE(g)AH) obtidos na 1ª rota de modificação química, em diferentes tempos de reação.

**FIGURA 18** - Espectros de FTIR de Ácido Hialurônico (AH), Borracha Natural Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH submetidos a 1ª rota de modificação química em diferentes tempos de reação.



Fonte: Autoria Própria.

As bandas características do AH (Apêndice E) foram identificadas em aproximadamente 3400 cm<sup>-1</sup> o qual foi atribuída a estiramento intra e intermolecular do grupo hidroxila (O-H) e amino (N-H) ligados por hidrogênio (KENAR *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2019), em 1611 cm<sup>-1</sup> a estiramento assimétrico de C=O de amida primária (ATHAMNEH *et*

*al.*, 2019; ENTEKHABI *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2019), em  $1410\text{ cm}^{-1}$  a estiramento simétrico  $\text{COO}^-$  de carboxilato e em  $1044\text{ cm}^{-1}$  a vibração de estiramento C-O-C de éter (ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018; KARAMI *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2020; YEGAPPAN *et al.*, 2019).

Comparando-se o espectro do AH e da BNE com os espectros obtidos para a BNE(g)AH, submetida a diferentes tempos de processamento a uma temperatura constante de  $40^\circ\text{C}$ , observou-se que os mesmos também apresentaram conforme a BNE, bandas características das unidades de poli(*cis*-1,4-isopreno) (VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015).

Quando comparada com a BNE, notou-se que a BNE(g)AH, após 3 horas de processamento, apresentou o desaparecimento da sua banda em  $1254\text{ cm}^{-1}$ . Para os tempos de 4, 5 e 6 horas de processamento houve uma diminuição significativa da intensidade da mesma. Além disso, houve também, o desaparecimento das bandas em  $870$  e  $750\text{ cm}^{-1}$  em todas as amostras após o processo de graftização. Conforme relatos da literatura, o desaparecimento dessas bandas, pode sugerir a abertura dos anéis epóxis da BNE após a reação de graftização com AH (VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015) o que é reforçada pela presença da banda encontrada em  $1722\text{ cm}^{-1}$ , associada a estiramento  $\text{C}=\text{O}$  de éster, referente a subprodutos relacionados a abertura do anel epóxi (RAHMAN *et al.*, 2013; ZYL *et al.*, 2003).

O aparecimento de uma banda larga em aproximadamente  $3400\text{ cm}^{-1}$  sugere a presença de grupo hidroxila (OH), referente a abertura do anel epóxi (DAHAM, *et al.*, 2018; RASID, AZHAR; YUSOFF, 2017). Por outro lado, alguns estudos indicam que a presença do mesmo pode ser atribuída a sobreposição das bandas do AH e da BNE, resultando em um aumento da intensidade das mesmas na BNE(g)AH, o qual pode ser visto também em  $1044\text{ cm}^{-1}$  (vibração de estiramento C-O-C de éter) (ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018; VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015).

As amostras BNE(g)AH também apresentaram o aparecimento de uma banda próxima a  $902\text{ cm}^{-1}$ , indicando que não houve a abertura do anel epóxi em uma pequena fração desse grupo (RASID, AZHAR; YUSOFF, 2017).

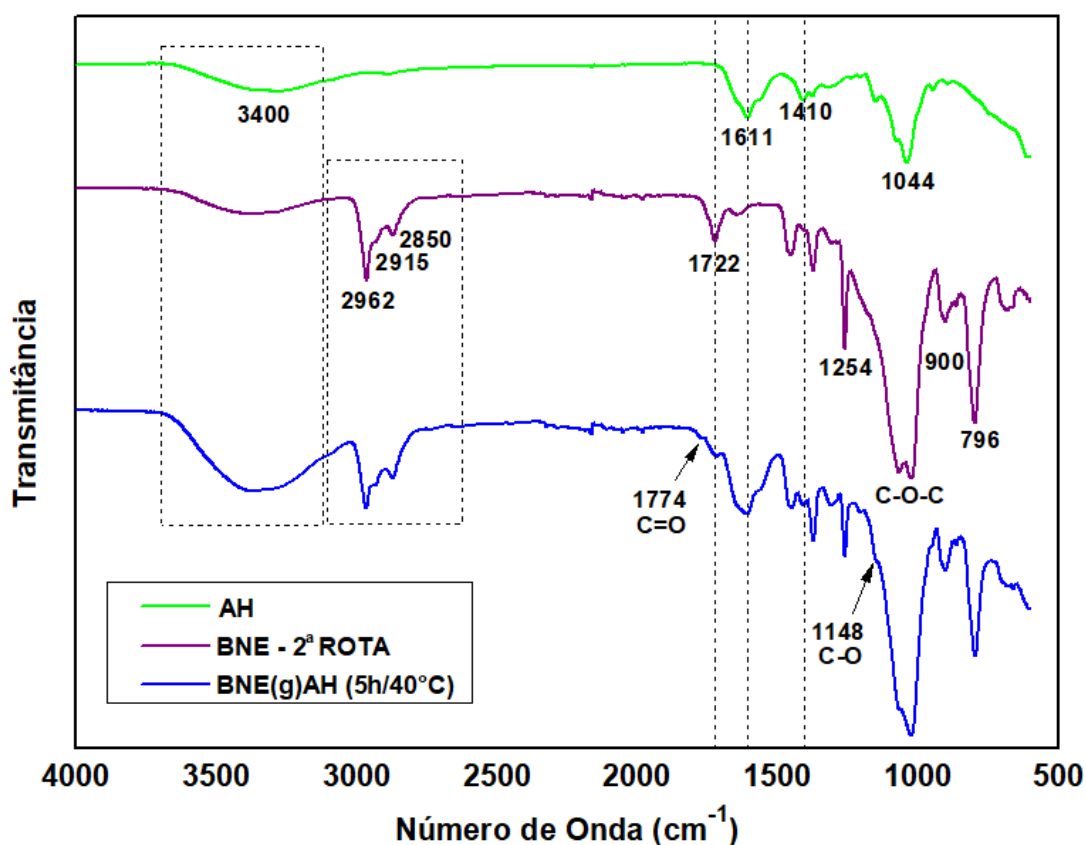
No entanto, alguns estudos relatam que o processo de modificação pode ser confirmado a partir da formação de novas bandas no espectro (JAYADEVAN; ALEX; GOPALAKRISHNAPANICKER, 2018; VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015). Dessa maneira, nota-se que as amostras de BNE(g)AH apresentaram a formação de uma pequena banda em  $1774\text{ cm}^{-1}$  o qual foi atribuída a estiramento  $\text{C}=\text{O}$  de éster, sendo nítida a

presença da mesma em 5 horas de reação (Apêndice F), o que pode sugerir o processo de graftização da BNE com o AH (KLINKAJORN; TANRATTANAKUL, 2020; RASID, AZHAR; YUSOFF, 2017; ZHANG *et al.*, 2019).

Diante desses resultados, foram empregados os mesmos parâmetros de reação (5h/40°C) na 2ª rota de modificação química por tentativa de graftização entre BNE e AH, para posterior comparação e avaliação da melhor rota a ser empregada neste trabalho.

Sendo assim, a Figura 19 apresenta um comparativo dos espectros do AH e BNE com o espectro da BNE(g)AH obtido através da 2ª rota de modificação (Apêndice G).

**FIGURA 19** - Espectros de FTIR de Ácido Hialurônico (AH), Borracha Natural Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH (5h/40°C) submetidos a 2ª rota de modificação.



Fonte: Autoria Própria.

O espectro obtido para a BNE(g)AH, na 2ª rota de modificação, apresentou o aparecimento de bandas adicionais em 1611 e 1410  $\text{cm}^{-1}$ , relacionados ao estiramento assimétrico do grupamento C=O de amida primária e simétrico do grupamento  $\text{COO}^-$  de carboxilato, pertencentes ao AH, o que confirma a sua presença na unidade isoprênica da BNE

(RASID AZHAR; YUSOFF, 2017; TANG S. *et al.*, 2021; VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015).

Nota-se também, que há um aumento na intensidade da banda presente entre 3000 a 3650  $\text{cm}^{-1}$ , que pode estar relacionada a presença do grupo hidroxila e amino (OH e NH) do AH na amostra (ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018; VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015) ou a uma fração do grupo (OH) do anel epóxi aberto que não reagiu (SATHORNLUCK; CHOOCHOTTIROS, 2019).

O espectro também apresentou o aparecimento de uma pequena banda em aproximadamente 1774  $\text{cm}^{-1}$  e em 1148  $\text{cm}^{-1}$ , que de acordo com a literatura está relacionado à carbonila (C=O) de éster e (C-O), o que pode sugerir o processo de graftização da BNE com o AH através da reação de esterificação (KLINKAJORN; TANRATTANAKUL, 2020; LI *et al.*, 2018; RASID, AZHAR; YUSOFF, 2017; ZHANG *et al.*, 2019).

A redução das bandas em 2962, 2915 e 2850  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao alongamento dos hidrocarbonetos (-CH) presente na BNE(g)AH também foi observada, o que de acordo com a literatura sugere a ocorrência de modificação química (RASID AZHAR; YUSOFF, 2017).

Concomitantemente, comparando-se os espectros das distintas rotas de modificação por graftização submetidos a 5 horas a 40°C, notou-se que ambas apresentaram banda em 1774  $\text{cm}^{-1}$ , o que sugere uma possível reação de esterificação entre os grupos hidroxila da BNE que sofreu abertura do anel com os grupos carboxílicos presente na estrutura química do AH.

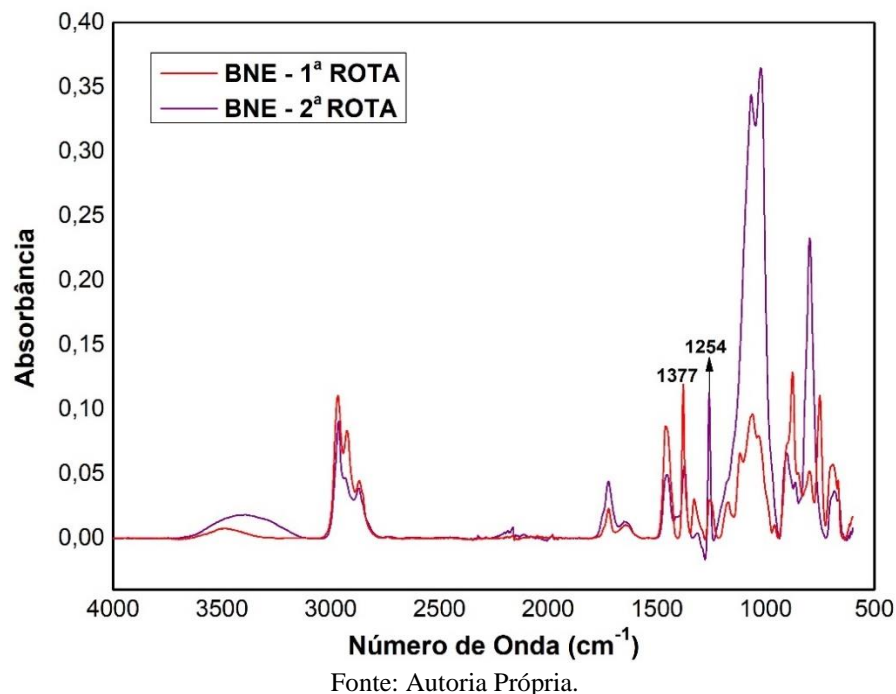
Por outro lado, diferente da 1ª rota, o material submetido a 2ª rota de graftização apresentou bandas adicionais e mais intensas em 1611 e 1410  $\text{cm}^{-1}$  relacionadas a estiramento assimétrico de C=O de amida primária e simétrico COO<sup>-</sup> de carboxilato, que reforçam a presença de AH na estrutura química da BNE, sugerindo que esta rota é a mais adequada para a obtenção do material graftizado.

Deste modo, a técnica de FTIR se mostrou uma ferramenta importante para analisar a modificação química na estrutura da BNE.

#### **5.1.1.1 Eficiência de Epoxidação e Graftização**

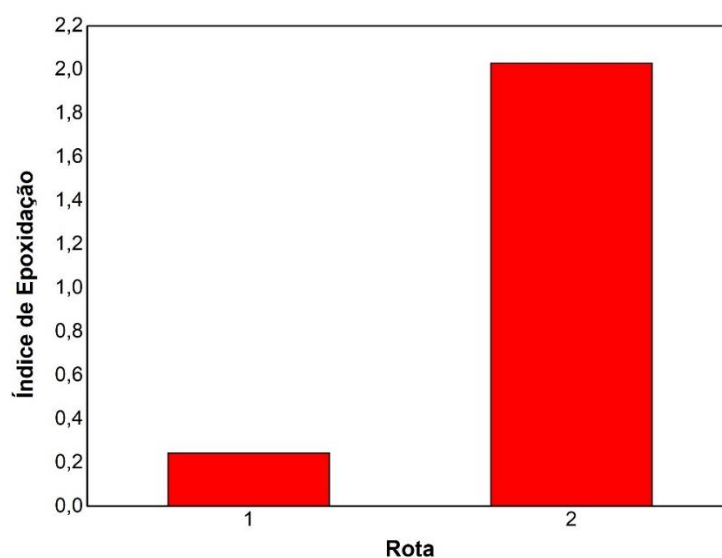
A eficiência de epoxidação foi calculado e comparado, conforme a Figura 20, através da razão da banda de absorção em 1254  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento simétrico do anel epóxi (C-O-C) em relação a banda de referência presente em 1377  $\text{cm}^{-1}$  atribuída a hidrocarboneto (-CH<sub>3</sub>).

**FIGURA 20** - Espectro de FTIR da Borracha Natural Epoxidada (BNE) obtida na 1ª e 2ª rota, representada através da absorvância em função do número de onda para auxílio no cálculo de eficiência de epoxidação.



O gráfico comparativo do índice de epoxidação das distintas rotas de modificação química é apresentado na Figura 21.

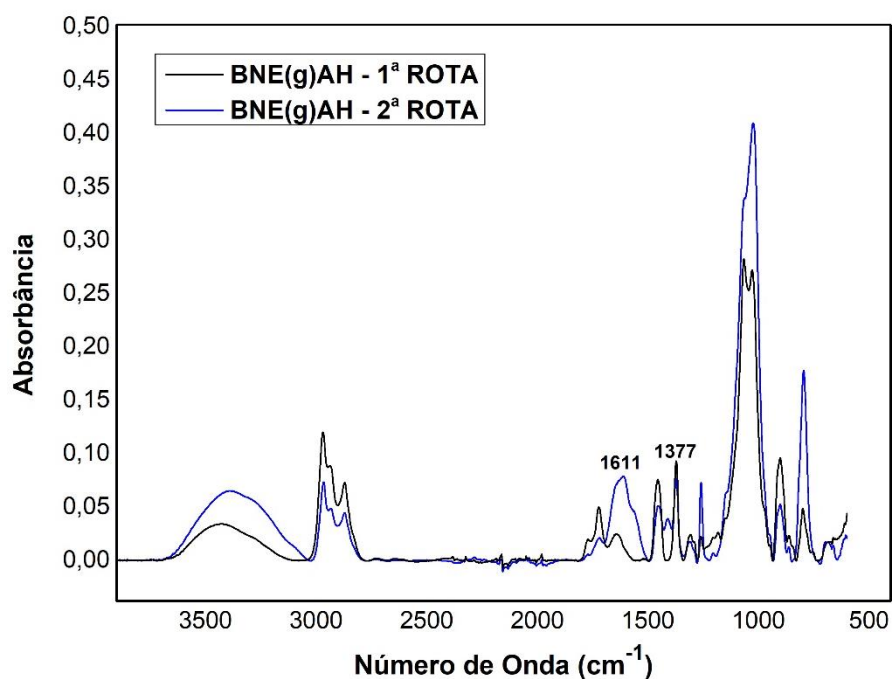
**FIGURA 21** – Gráfico do Índice de Epoxidação da BNE obtido na 1ª e 2ª rota.



Nota-se que a 2ª rota apresentou um maior índice de epoxidação em relação a 1ª rota, o que, de acordo com a literatura, garante um maior número de grupos reativos ao longo da cadeia polimérica, o que acaba favorecendo a sua funcionalidade (CARAZZAI *et al.*, 2021).

A Figura 22 apresenta o espectro de FTIR no modo absorbância das amostras submetidas ao processo de graftização nas distintas rotas de modificação química. Conforme supracitado, a eficiência de graftização foi obtida do mesmo modo que a eficiência de epoxidação, entretanto a mesma foi realizada através do cálculo da razão das bandas de absorção em 1611 e 1377  $\text{cm}^{-1}$  referente a carbonila (C=O) de amida primária presente no AH e hidrocarboneto.

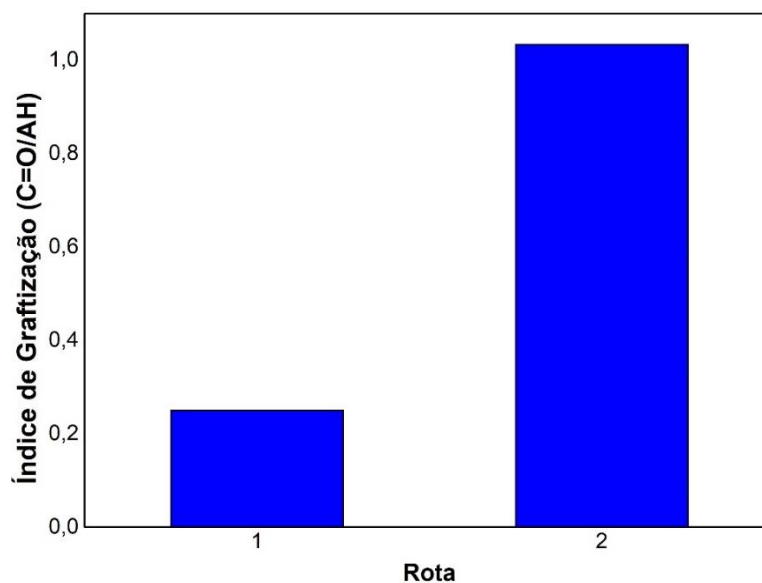
**FIGURA 22** - Espectro de FTIR do material graftizado obtido na 1ª e 2ª rota, representado através da absorbância em função do número de onda para auxílio no cálculo de eficiência de graftização.



Fonte: Autoria Própria.

Concomitantemente, a Figura 23 apresenta o gráfico do índice de graftização obtido nas distintas rotas de modificação química.

**FIGURA 23** - Gráfico do Índice de Graftização da BNE com AH obtido na 1ª e 2ª rota.



Fonte: Autoria Própria.

Nota-se, que a 2ª rota apresentou um maior índice de carbonila em relação a 1ª rota, o que condiz com o resultado apresentado na Figura 20, que demonstra que a 2ª rota apresentou maior índice de grupos reativos, o que contribui para a sua funcionalidade e assim, favorece o processo de graftização entre ambos os materiais.

Siregar, WS e Mendez (2014), relataram em seus estudos que o aumento da graftização faz com que ocorra um aumento no índice de carbonila, dados que corroboram com os resultados obtidos neste trabalho. Sendo assim, após a comparação dos resultados obtidos em ambas as rotas, a 2ª rota se mostrou mais interessante para a aplicação proposta, pois mesmo utilizando a mesma concentração de AH na reação de graftização, a mesma apresentou evidências de um maior índice de graftização em relação a 1ª rota, corroborando também com os resultados obtidos por FTIR. Além do mais, o mesmo também se mostrou mais maleável e interessante para a aplicação proposta.

Dessa forma, a **2ª rota** foi definida para ser melhor estudada e investigada por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear e pelas demais caracterizações nos capítulos subsequentes.

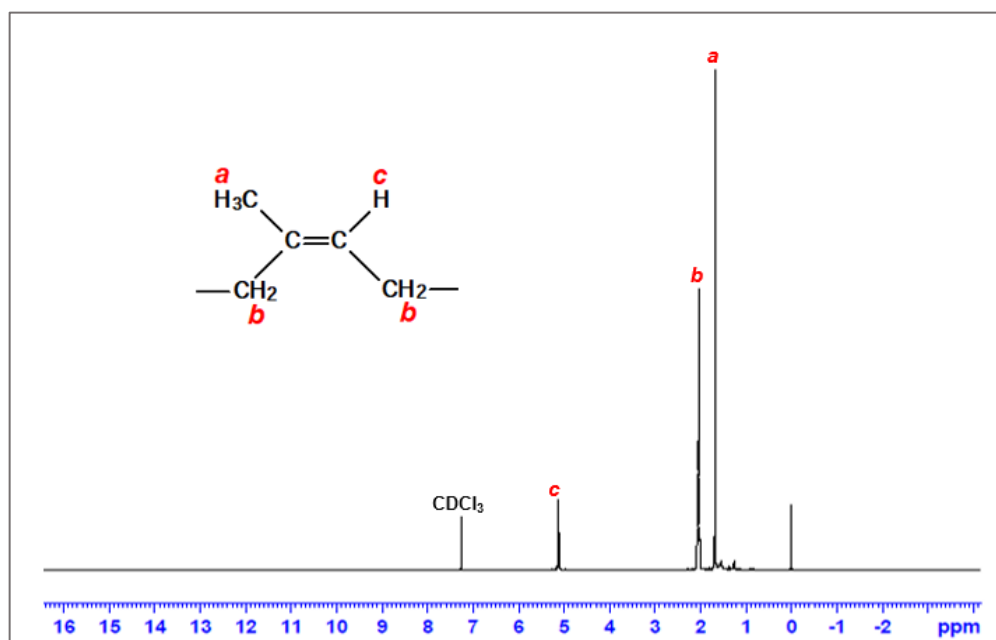


### 5.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ( $^1\text{H}$ RMN)

A Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear é uma ferramenta importante para analisar o processo de modificação química, via graftização, da BNE com AH. Dessa maneira, as amostras de BND, AH, BNE e graftizada com AH obtida a partir da 2ª rota de modificação química foram submetidas a análise de  $^1\text{H}$  RMN.

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN da BND é exibido na Figura 24, onde é possível observar os principais sinais referentes aos prótons presentes na estrutura isoprênica.

**FIGURA 24** - Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da Borracha Natural Desproteínizada (BND) e sua estrutura química.

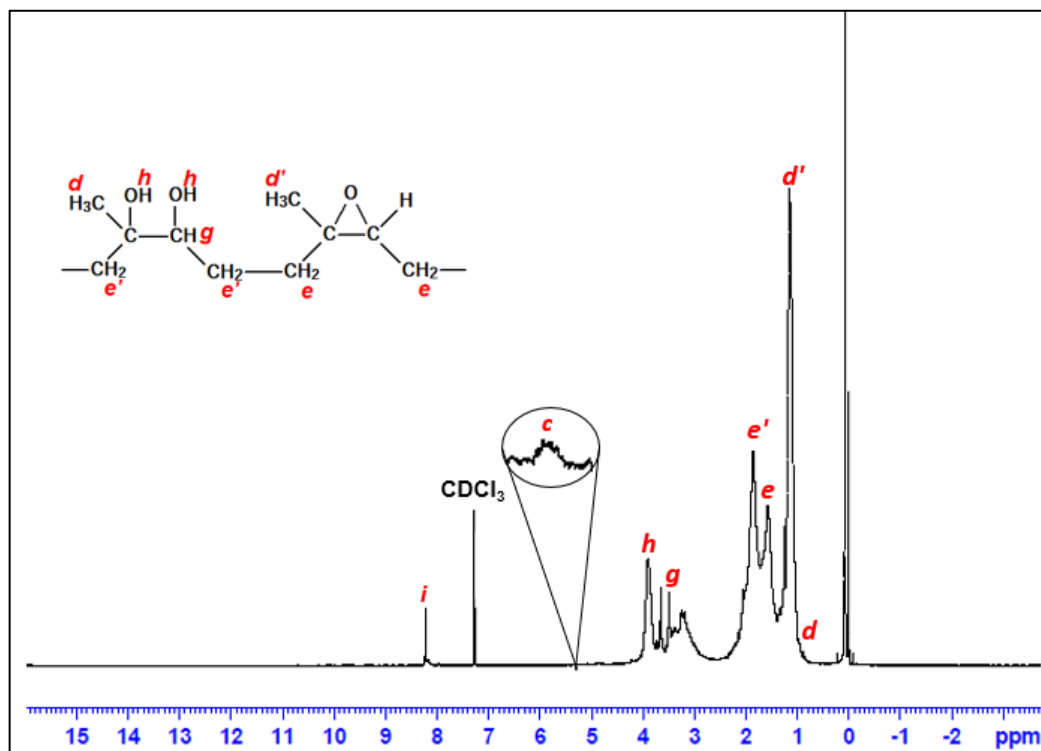


Fonte: Autoria Própria.

O espectro de  $^1\text{H}$  RMN da BND se mostrou similar ao encontrado na literatura para a BN sem tratamento prévio, pois o processo de desproteínização é um método físico, o que não interfere na estrutura química do mesmo. Dessa maneira, a BND apresentou três sinais principais referente a singletos em 1,67 ppm (a) atribuído ao próton metil ( $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), em 2,07 ppm (b) referente a próton de metileno ( $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$ ) e em 5,12 ppm (c) relacionado a próton de metino insaturado ( $\text{C}=\text{CH}$ ) presente na unidade *cis*-1,4-isopreno (NGUYEN L. *et al.*, 2020; JAFFARY *et al.*, 2021; JAYADEVAN; ALEX; GOPALAKRISHNAPANICKER, 2018; PONGSATHIT; PATTAMAPROM, 2018).

Por conseguinte, a Figura 25 apresenta o espectro de  $^1\text{H}$  RMN da BNE obtido através da 2ª rota de modificação química.

**FIGURA 25** - Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da Borracha Natural Epoxidada (BNE).



Fonte: Autorial Própria.

A BNE apresentou novos sinais de singletos referente ao grupo epóxi em 1,25 ppm (d') atribuído a próton do grupo metil ( $-\text{CH}_3\text{CO}$ ) ligado ao anel epóxi. No entanto, conforme relatos da literatura, a BNE apresenta também, por menor que seja, um sinal singletto em aproximadamente 2,70 ppm referente aos prótons de metino ligado ao anel epóxi ( $\text{COCH}$ ) (HA *et al.*, 2015; GUERRA *et al.*, 2018; LONGSENG; KHAOKONG, 2020), entretanto, tal sinal não foi visível nessa análise.

A amostra também apresentou sinais de singletos em 1,56 e 1,85 ppm (e, e') referente aos prótons do grupo metileno ligado ao anel epóxi ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3\text{CO}$ ) e a estrutura referente a abertura do anel epóxi ( $-\text{CH}_2$ ) (AZHAR; RASID; YUSOFF, 2017; WHBA *et al.*, 2021), respectivamente.

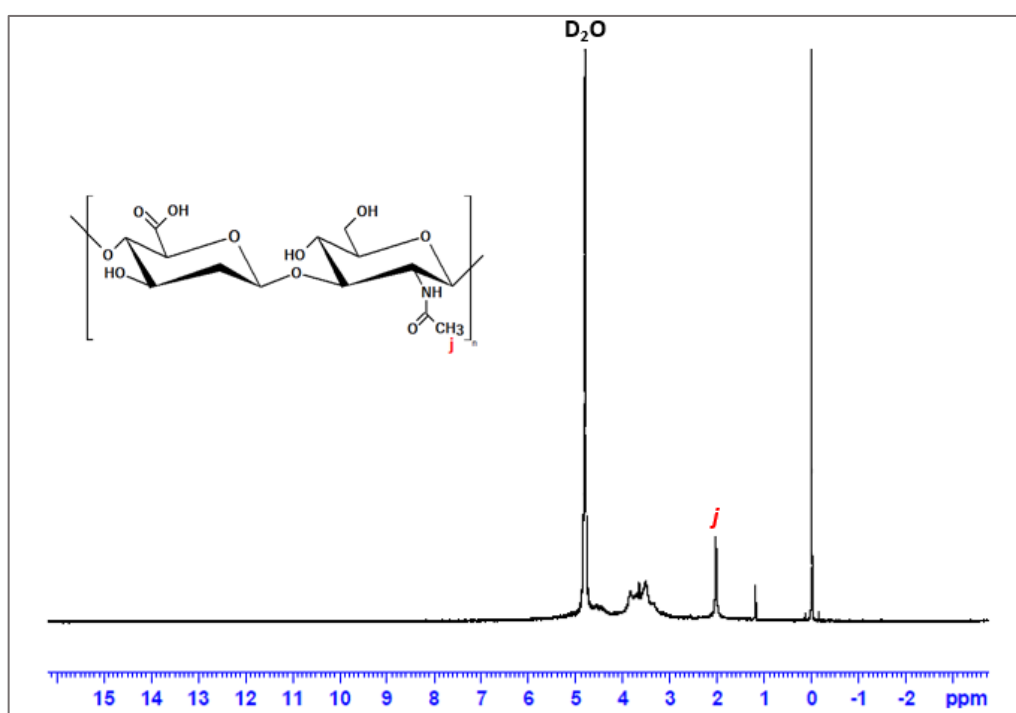
Além do sinal em 1,85 ppm, também foram verificados sinais singletos referente a abertura do anel epóxi em 3,48 ppm (g) atribuído ao hidrogênio  $\alpha$  ( $-\text{CH}-\text{OH}$ ), em 3,90 ppm (h) atribuído aos prótons de hidroxila ( $\text{COH}$ ) presente em grupo diol e em 0,88 ppm (d) relacionado

ao próton metil presente no mesmo (RASID; AZHAR; YUSOFF, 2017; SATHORNLUCK; CHOOCHOTTIROS, 2019).

Já o singlete presente em 8,1 ppm (i) pode estar relacionado a formação de ésteres como subproduto da epoxidação (VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015). No entanto, foi observado um sinal entre 5,00 e 5,10 ppm (c), o que indica resquícios da presença de prótons ligados a carbonos insaturados na estrutura isoprênica epoxidada, o que sugere que o material epoxidado ainda possui as características da BND (GUERRA *et al.*, 2018; HA *et al.*, 2015; RASID; AZHAR; YUSOFF, 2017).

O AH submetido a graftização com a BNE também foi submetido a análise de  $^1\text{H}$  RMN conforme indicado na Figura 26, onde é possível observar os principais sinais referentes aos prótons presentes em sua estrutura química.

**FIGURA 26** - Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do Ácido Hialurônico (AH) e sua estrutura química.



Fonte: Autoria Própria.

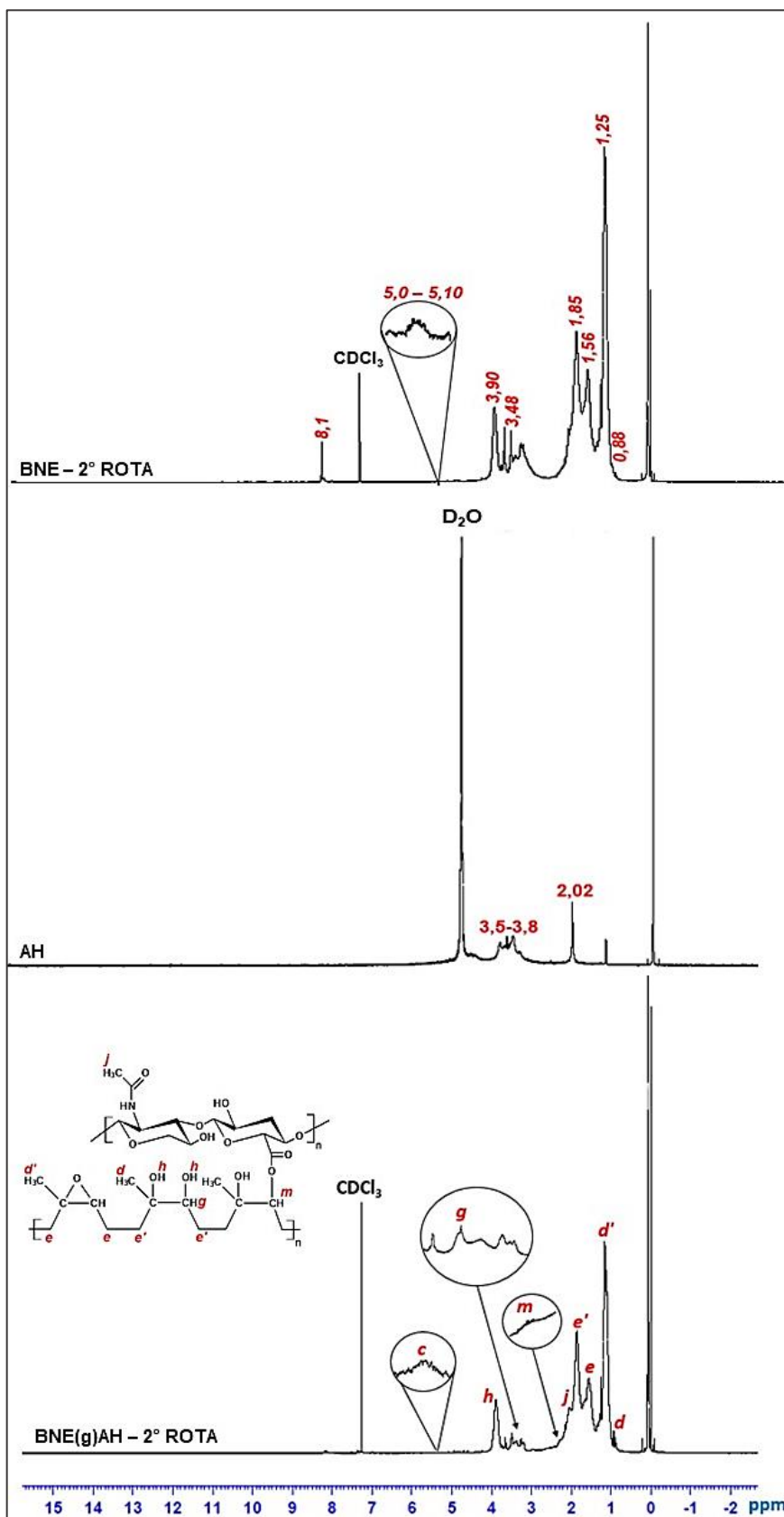
Observa-se que o espectro apresenta um sinal singlete em 2,02 ppm (j), que de acordo com a literatura é atribuído aos prótons (-COCH<sub>3</sub>) pertencente ao grupo N-acetilglucosamina presente na estrutura química do AH (KOROGIANNAKI; ZHANG; SHEARDOWN, 2017; LEE; KIM; JEONG, 2019). Por outro lado, os sinais multipletos presentes entre 3,5 e 3,8 ppm

são referentes aos prótons presentes no anel glucosídico do AH (ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018; KUMAR *et al.*, 2019).

Os prótons presentes nos grupos OH e NH da estrutura química do AH, são ocultados no espectro, ou seja, não aparecem devido ao emprego de água deuterada (D<sub>2</sub>O) como solvente para a análise, cujo sinal aparece em torno de 4,8 ppm (RET *et al.*, 2019).

Equitativamente, a amostra de BNE(g)AH obtida através 2<sup>a</sup> rota também foi submetida a análise de <sup>1</sup>H RMN, devido a mesma ter apresentado, conforme a análise de FT-IR, maior indício de modificação química por esterificação. Sendo assim, comparou-se, através da Figura 27 o espectro de <sup>1</sup>H RMN do AH, BNE e BNE(g)AH obtida através da 2<sup>a</sup> Rota.

**FIGURA 27** - Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da Borracha Natural Epoxidada (BNE), Ácido Hialurônico (AH) e grafitizada BNE(g)AH e sua possível estrutura química.



Fonte: Autoria Própria.

Conforme relatos da literatura, o processo de modificação química por graftização pode ser confirmado através do aparecimento dos sinais relacionados aos prótons presentes em ambos os materiais utilizados na reação, o que é possível observar no devido estudo, o que também corrobora com o resultado obtido na análise de FT-IR (ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018; HU *et al.*, 2018; KUMAR *et al.*, 2019; TANG X. *et al.*, 2021).

Dessa forma, o espectro apresentou sinais referentes aos prótons presentes no AH em 2,04 ppm (j) atribuído ao grupo N-acetilglucosamina (KOROGIANNAKI; ZHANG; SHEARDOWN, 2017; LEE; KIM; JEONG, 2019). Entretanto, o sinal apresentou intensidade reduzida, o que de acordo com a literatura pode estar associado a viscosidade do meio em que o mesmo se encontra, pois o grau de substituição é limitado em ambientes viscosos, devido à forte interação das cadeias poliméricas, podendo levar a agregação das moléculas, o que acaba por interferir em seu sinal (RET *et al.*, 2019).

Os sinais multipletos de menor intensidade entre 3,5 e 3,8 ppm referente aos prótons presentes no anel glicosídico do AH, coincidiram com alguns sinais presentes na BNE, fato esse que já foi descrito na literatura para explicar o processo de graftização de outros materiais (KLINKAJORN; TANRATTANAKUL, 2020).

O material modificado também apresentou um sinal fraco entre 5,00 e 5,10 (c), referente a próton de metino insaturado (C=CH), presente na unidade *cis* -1,4-isopreno, sugerindo que o mesmo ainda retém características inerentes da BND (GUERRA *et al.*, 2018; RASID; AZHAR; YUSOFF, 2017).

Devido à proximidade do valor identificado no espectro da BNE, o sinal encontrado em 3,88 ppm (h) pode ser atribuído aos prótons de hidroxila (COH) presentes em grupo diol e em 3,48 ppm (g) referente aos prótons de hidrogênio  $\alpha$  (-CH-OH) pertencente na BNE que sofreu abertura do anel epóxi e que ainda estão presentes na estrutura química do material graftizado (RASID; AZHAR; YUSOFF, 2017). Houve também o aparecimento de sinais singletos referentes a abertura do anel epóxi em 0,88 ppm (d) e 1,85 ppm (e') referente aos prótons presentes nos grupos metil e metileno (AZHAR; RASID; YUSOFF, 2017; SATHORNLUCK; CHOOCHOTTIROS, 2019).

O espectro também apresentou deslocamentos químicos referentes a singletos em 1,25 ppm (d') e em 1,56 ppm (e) atribuídos aos prótons presentes nos grupos metil e metileno ligados ao anel epóxi (KLINKAJORN; TANRATTANAKUL, 2020; WHBA *et al.*, 2021).

Outro fato que corrobora com a reação de graftização entre ambos os materiais, é o aparecimento de um novo singlete em 2,2 ppm (m), que pode estar associado aos prótons

presentes em grupos ésteres, o que sugere uma possível reação de graftização, por esterificação, entre os grupos hidroxila presente na BNE e carboxílico do AH, corroborando com as evidências apresentadas na análise de FTIR (KUMAR *et al.*, 2019; PONGSATHIT; PATTAMAPROM, 2018).

Já o deslocamento químico encontrado em 7,26 ppm para a BNE e BNE(g)AH foi atribuído ao clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), solvente este utilizado na análise (WHBA *et al.*, 2021).

Portanto, diante do contexto apresentado no espectro de  $^1\text{H}$  RMN, observou-se que a metodologia empregada no processo de epoxidação foi eficaz, pois apresentou sinais referentes aos prótons presentes em grupos epóxi, o que respalda os resultados obtidos na análise de FTIR.

Além disso, notou-se que o material submetido a tentativa de graftização apresentou sinais em 2,04 ppm referente aos prótons presentes no grupo N-acetilglucosamina do AH, sugerindo a presença do mesmo na estrutura química do material graftizado. O mesmo também apresentou sinais em aproximadamente 2,1 ppm referente aos prótons presentes em grupos éster, o que sugere uma possível reação de graftização por esterificação entre os grupos hidroxila presentes no grupo epóxi que sofreu abertura e o grupo carboxílico presente na estrutura química do AH. Resultados estes, que corroboram com as bandas encontradas na análise de FTIR em  $1774\text{ cm}^{-1}$  referente a alongamento  $\text{C}=\text{O}$  de éster.

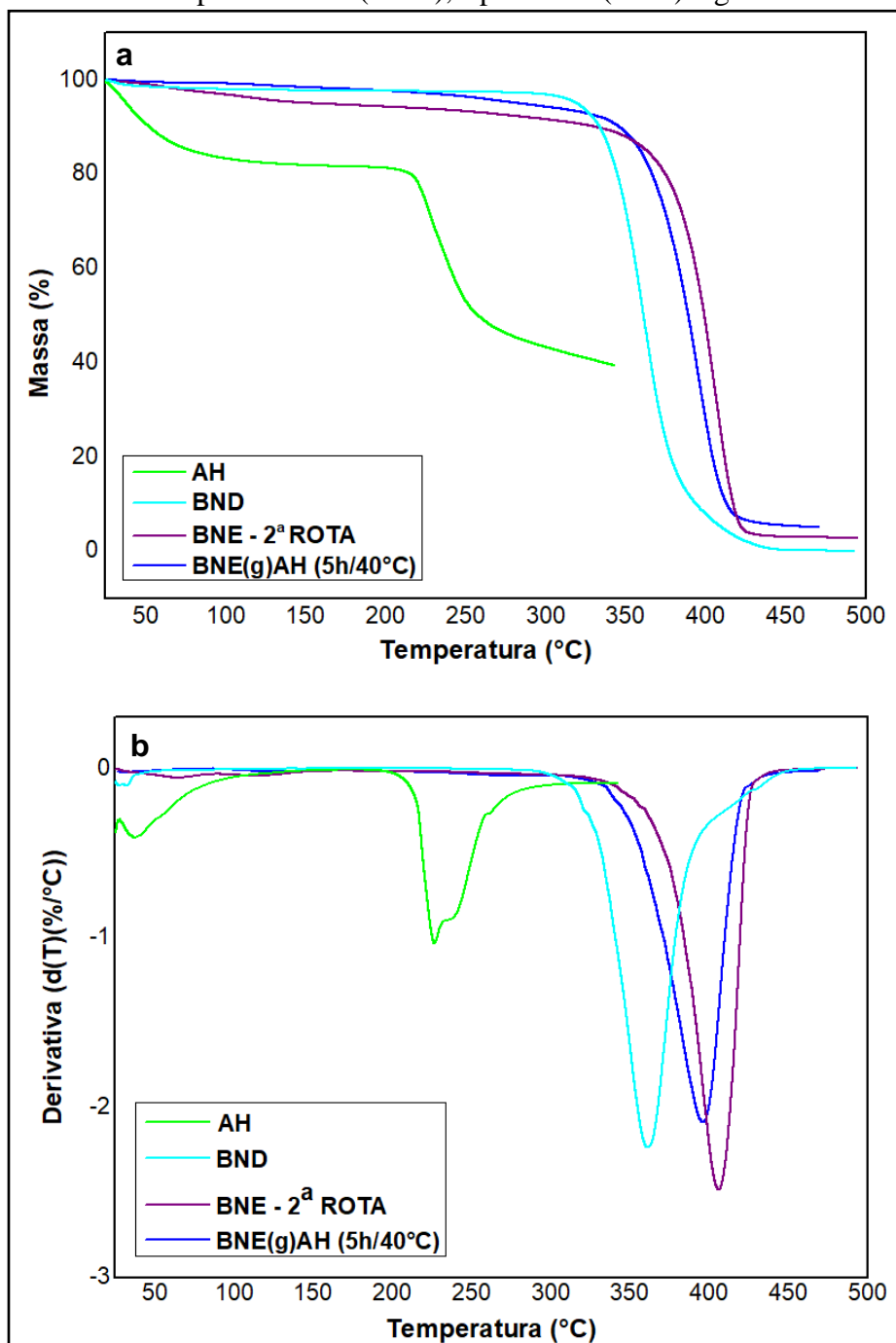
As amostras analisadas neste estudo também foram submetidas e melhor investigadas nos capítulos subsequentes, através das análises térmicas por Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial.

### 5.1.3 Termogravimetria (TG)

As amostras de AH, BND, BNE e BNE(g)AH obtidas através da **2ª rota** de modificação química foram submetidas à análise de Termogravimetria (TG), a fim de avaliar a estabilidade térmica das mesmas, possibilitando relacionar a perda de massa com a degradação dos constituintes separados e graftizados.

Dessa forma, a Figura 28 a e b apresenta as curvas de TG e sua derivada (DTG) das amostras, respectivamente. As temperaturas dos eventos obtidos são melhor visualizadas na Tabela 2.

**FIGURA 28** – Curvas de (a) TG e (b) DTG das amostras de Ácido Hialurônico (AH), Borracha Natural Desproteínizada (BND), Epoxidada (BNE) e grafitizada BNE(g)AH.



Fonte: Autoria Própria.

Conforme os resultados obtidos pelas curvas de TG, a BND apresentou um único evento térmico relacionado a sua decomposição térmica, com início (*Tonset*) e término (*Tendset*) de perda de massa em 336°C e 385°C, respectivamente. Já a sua DTG apresentou temperatura onde a taxa de degradação é máxima (*Tmax*) em 369°C, o que pode ser atribuído a degradação do material (DUY *et al.*, 2020; NGUYEN T. *et al.*, 2020).



Após submeter a BND ao processo de epoxidação, a amostra de BNE apresentou dois eventos térmicos relacionados a perda de massa. Sendo assim, o primeiro evento ocorreu na faixa de temperatura entre 77 à 127°C, com  $T_{max}$  à 119°C e perda de massa de aproximadamente 5%, o qual foi relacionado a perda de moléculas de água residual ou geradas pela quebra das unidades epoxidada obtidas da estrutura do anel que sofreu abertura, uma vez que este material apresenta maior hidrofiliçidade (AZHAR; RASID; YUSOFF, 2017; DEROUET; TRAN; LEBLANC, 2009; RIYAJAN; KOWALCZYJ, 2015). Já o segundo evento apresentou perda de massa significativa de 92% entre 380 a 418°C, com  $T_{max}$  em 405°C, o qual foi atribuído a degradação ocasionado pela pirólise das cadeias poliméricas, incluindo a quebra das ligações na estrutura isoprênica epoxidada. (DEROUET; TRAN; LEBLANC, 2009; HARIS; RAJU, 2014; RIYAPAN; RIYAJAN; KOWALCZYK, 2015; SATHORNLUCK; CHOOCHOTTIROS, 2019).

Deste modo, constatou-se que a BNE apresentou maior estabilidade térmica em relação a BND, pois o evento térmico relacionado a perda de massa do material ocorreu em temperaturas mais elevadas. O aumento da estabilidade térmica da BNE é ocasionado pela diminuição de carbonos insaturados reativos ao longo da cadeia polimérica e também, devido a presença de um maior grau de grupos epóxi ao longo da estrutura química do mesmo, o que de acordo com a literatura acaba restringindo a mobilidade da cadeia polimérica, conferindo maior estabilidade térmica ao material (CHUAYJULJIT; MNGMEECHAI; BOONMAHITTHISSUD, 2017; TESSANAN *et al.*, 2020).

A curva de TG do AH mostrou que o mesmo apresentou três eventos de perda de massa. O primeiro evento ocorreu entre 25 a 61°C, com aproximadamente 12% de perda de massa, o qual foi atribuído à perda de água fracamente ligada à superfície ou absorvida na estrutura do mesmo (POXELE; DELAIR, 2013). Já o segundo e o terceiro evento apontam que a degradação do polissacarídeo foi tida em dois estágios. Tais eventos tiveram suas  $T_{onset}$  em 218 e 230°C, com  $T_{endset}$  em 229 e 245°C e  $T_{max}$  em 226 e 236°C, com 11 e 30% de perda de massa, respectivamente, os quais foram relacionados à quebra parcial da estrutura molecular do AH e consequentemente a sua decomposição térmica (AHIRE *et al.*, 2016; ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018; LEWANDOWSKA *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017; QIAO *et al.*, 2020).

Já a Tabela 2 mostra de forma mais detalhada, que a BNE(g)AH apresentou, conforme a curva de TG, o aparecimento de um único evento térmico referente a perda de massa de 95%, com  $T_{onset}$  em 368°C,  $T_{endset}$  em 410°C e  $T_{max}$  em 397°C, o qual foi atribuído à degradação

térmica da amostra (SARAMOLEE; LOPATTANANON; SAHAKARO, 2014; WANG *et al.*, 2014).

**TABELA 2** – Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG das amostras de Ácido Hialurônico (AH), Borracha Natural Desproteïnizada (BND), Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH.

Amostra	Eventos	Tonset (°C)	Tendset (°C)	Tmax(°C)	Perda de Massa (%)
AH	1	25	61	37	12
	2	218	229	226	11
	3	230	245	236	30
BND	1	336	385	369	99
BNE	1	77	127	119	5
	2	380	418	405	92
BNE(g)AH	1	368	410	397	95

Fonte: Autoria Própria.

Embora a TG indique que a BNE(g)AH possui temperatura de perda de massa ligeiramente inferior ao da BNE individualmente, a DTG aponta que o material graftizado tem uma redução considerável do tamanho do pico, indicando menor taxa de degradação. De acordo com a literatura, isso se deve ao menor índice de unidades insaturadas ao longo da cadeia polimérica, diminuição reativa do anel epóxi e maior interação química entre os grupos funcionais presentes na estrutura química, necessitando de mais energia para decompor o material (CUI Y. *et al.*, 2020; JAFFARY *et al.*, 2021; KALKORNSURAPRANEE *et al.*, 2017; WHBA *et al.*, 2021).

Do mesmo modo, outros autores demonstram em seus estudos que após o processo de graftização, as curvas de TG e DTG apresentaram apenas um único evento relacionado a perda de massa referente a decomposição do material graftizado, a qual apresentou maior estabilidade térmica em comparação com a BND e o AH individualmente (CUI Y. *et al.*, 2020; JAYADEVAN; ALEX; GOPALAKRISHNAPANICHER, 2018; LEHMAN *et al.*, 2019; VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015; WANG *et al.*, 2014).

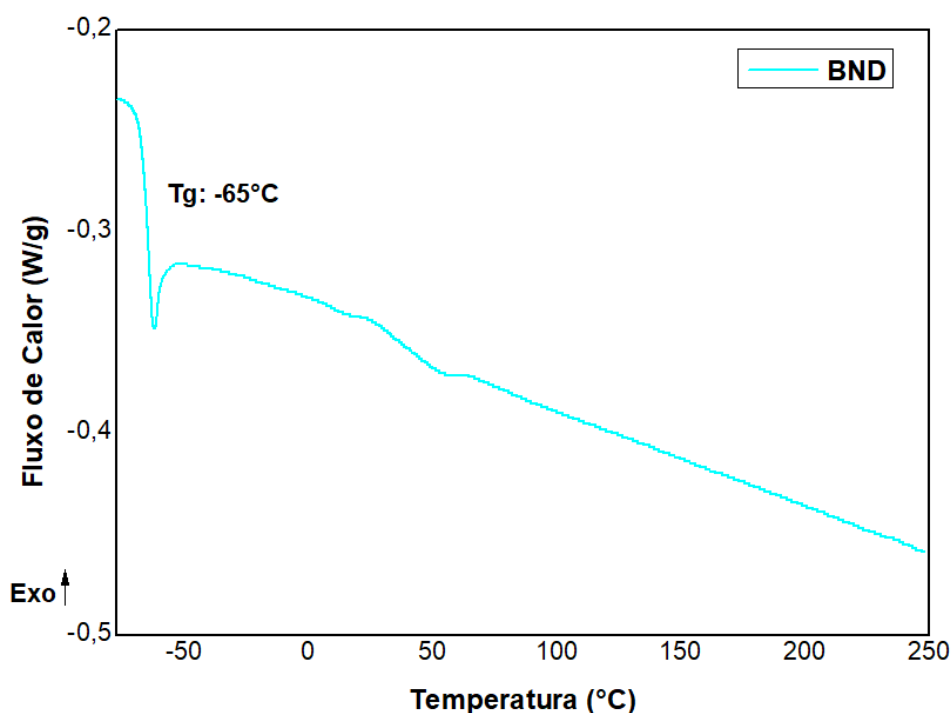
Portanto, os resultados de TG e DTG supracitados para a 2ª rota de modificação apontam para a ocorrência da graftização da BNE com o AH, corroborando com os resultados obtidos na análise de FTIR e <sup>1</sup>H RMN (ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018; LUCKANAGUL *et al.*, 2021; SATHORNLUCK; CHOOCHOTTIROS, 2019).

### 5.1.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi empregada para analisar o comportamento térmico das amostras obtidas através da **2ª rota** de modificação química, tendo por finalidade avaliar a ocorrência de eventos físico-químicos.

Deste modo, a Figura 29 apresenta a curva de DSC (2º aquecimento) da BND antes do processo de modificação química.

**FIGURA 29** – DSC da Borracha Natural Desproteínizada (BND).

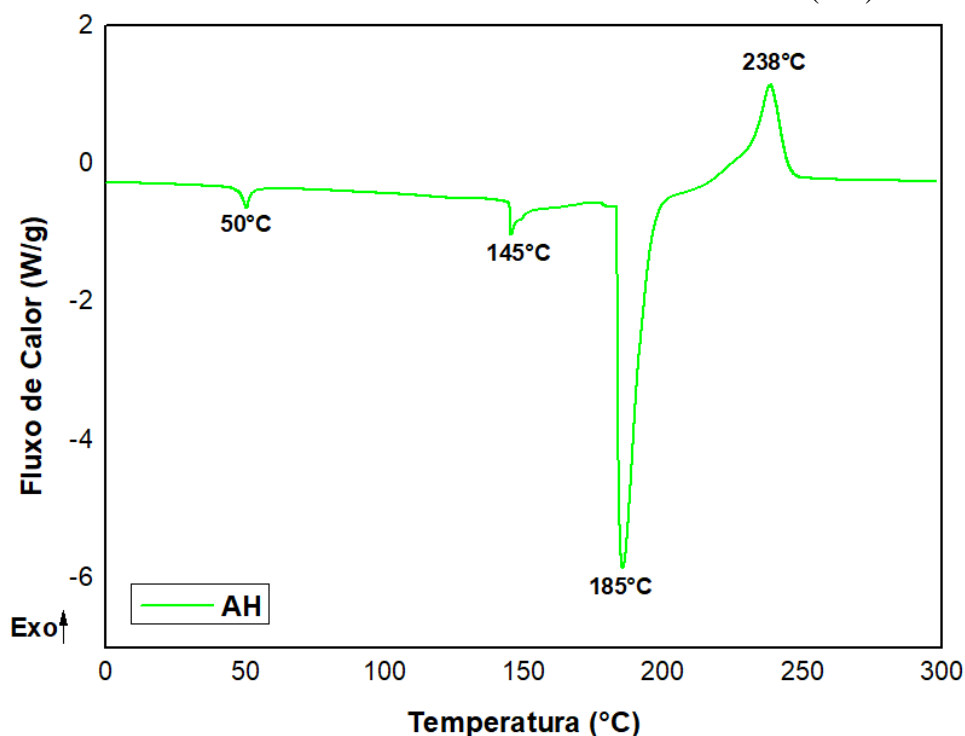


Fonte: Autoria Própria.

De acordo com a literatura, a BND apresentou apenas um único evento em  $-65^{\circ}\text{C}$  relacionado a temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) do poli(*cis*-1,4-isopreno) (DUY *et al.*, 2020; NGUYEN T. *et al.*, 2020), temperatura no qual ocorre a mobilidade da cadeia polimérica, ou seja, o material passa do estado ordenado (vítreo) para o estado de menor ordem (borracha), tornando o material mais relaxado e flexível. A presença de uma aparente transição endotérmica associada ao final da  $T_g$  é devida à uma maior relaxação molecular da cadeia polimérica (CANEVAROLO JR., 2017).

Concomitantemente, a Figura 30 apresenta as curvas de DSC do AH.

**FIGURA 30** – DSC da amostra de Ácido Hialurônico (AH).

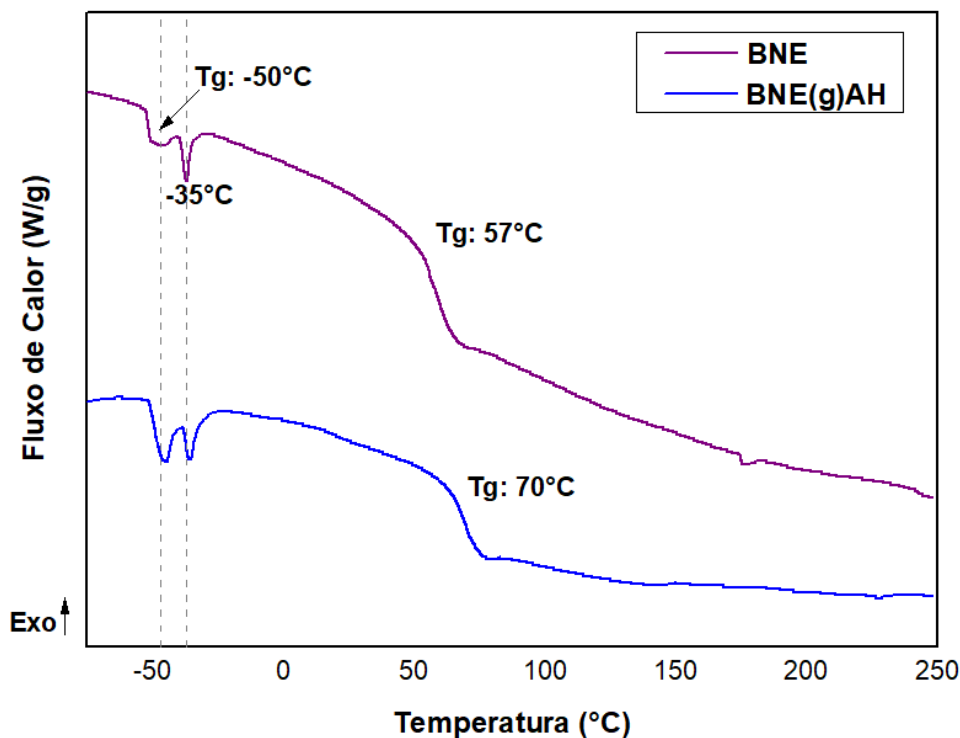


Fonte: Autoria Própria.

O AH apresentou dois eventos endotérmicos de pequena intensidade em 50 e 145°C e um terceiro de maior intensidade em 185°C, os quais foram atribuídos a perda de umidade ligada e remanescente, devido ao mesmo ser muito hidrofílico (CHEN *et al.*, 2019; COLLINS; BIRKINSHAW, 2007; GAMARRA *et al.*, 2018; PEREIRA *et al.*, 2021; VASI *et al.*, 2014). O mesmo também apresentou o aparecimento de um evento exotérmico em aproximadamente 238°C, o qual foi atribuído, conforme a literatura, a degradação do polissacarídeo (LARRAÑETA *et al.*, 2018; MELO *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2021).

Já a Figura 31 apresenta as curvas de DSC (2º aquecimento) para a BNE e BNE(g)AH obtida através da 2ª rota de modificação química.

FIGURA 31 – DSC da Borracha Natural Epoxidada (BNE) e graftizada BNE(g)AH.



Fonte: Autoria Própria.

Nota-se que a BNE apresentou Tg em 57°C, valor este próximo ao descrito pelo autor responsável pela metodologia empregada no distinto processo de epoxidação (CARAZZAI *et al.*, 2021; GUERRA *et al.*, 2018).

Já a BNE(g)AH apresentou Tg em aproximadamente 70°C. O deslocamento da Tg para temperaturas mais elevadas, para o material modificado, foi atribuído a uma possível interação entre a hidroxila presente na estrutura química do anel epóxi que sofreu abertura e carboxila presente na estrutura do AH (NGUYEN T. *et al.*, 2020; SARAMOLEE, LOPATTANANON; SAHAKARO, 2014), ocasionando assim, uma restrição da mobilidade da cadeia polimérica e consequentemente uma rigidez do elastômero (DAHAN *et al.*, 2018; DUY *et al.*, 2020; WHBA *et al.*, 2021). O aumento da densidade de graftização também pode estar associada ao deslocamento da Tg para temperaturas mais elevadas (CAO; HUANG; CHEN, 2018; DEROUET; TRAN; LEBLANC, 2009). Sendo assim, tais resultados sugerem a formação de um novo material, devido à interação molecular entre BNE e o AH (VENKATANARASIMHAN; RAGHAVACHARI, 2015).

Por outro lado, ambas as amostras também apresentaram a formação de outra Tg em -50°C, acompanhada de um 2º evento em -35°C, eventos estes ainda não reportados na literatura.

Hipoteticamente, a formação de Tg em  $-50^{\circ}\text{C}$  pode estar relacionada a uma segunda fase presente na estrutura química do material, ou seja, o mesmo pode possuir duas regiões com microestruturas diferentes, o que corrobora com as análises de FTIR e  $^1\text{H}$  RMN, que apontam que o material ainda possui características da BND sem a modificação química. Já o evento presente em  $-35^{\circ}\text{C}$  pode estar relacionado diretamente ao relaxamento da estrutura da fase amorfa da BND.

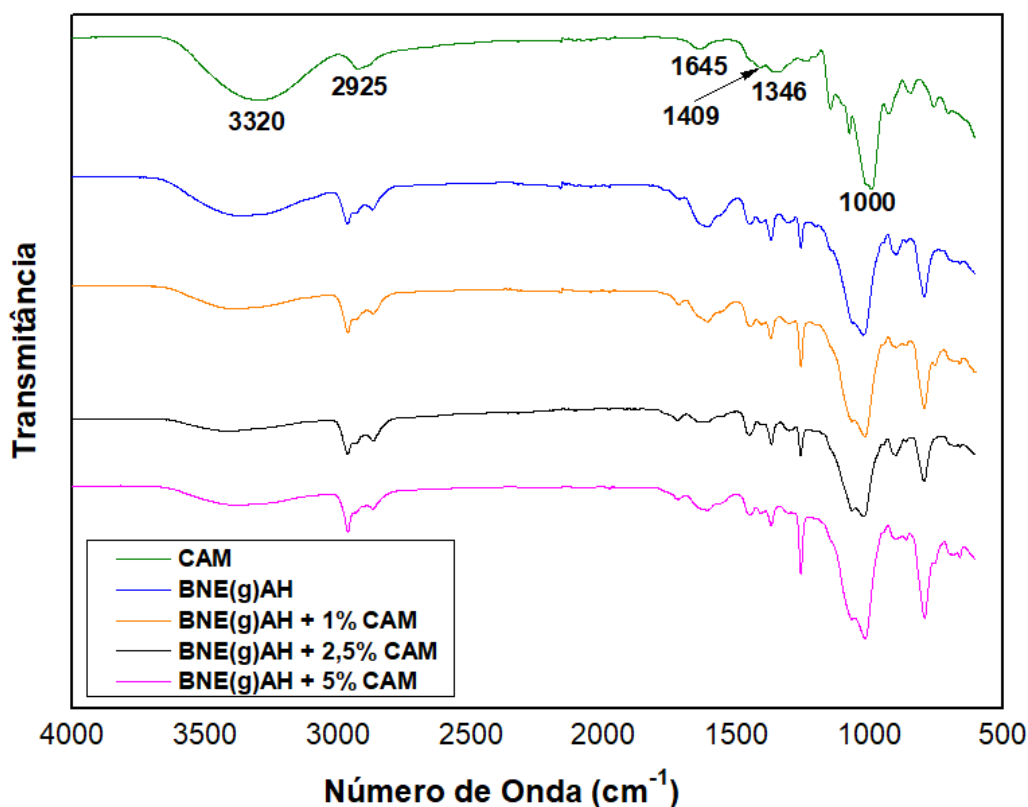
Deste modo, a análise de DSC contribuiu com os resultados obtidos nas análises anteriores, sugerindo a rota empregada na modificação química foi eficiente para a obtenção do mesmo.

## 5.2 2ª ETAPA - AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA INCORPORAÇÃO DO EXTRATO SECO DE FLOR DE CAMOMILA

### 5.2.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

O espectro de FTIR do Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM) e da Borracha Natural grafitizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH incorporado com diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) do mesmo é apresentado na Figura 32.

**FIGURA 32** - Espectros de FTIR do Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM) e Borracha Natural grafitizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH) com diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) de CAM.



Fonte: Autoria Própria.

Nota-se que o espectro de CAM apresentou uma banda larga em 3320  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde a grupos -OH de fenóis e álcoois presentes em quercetina, ácido cafeico, ácido clorogênico e apigenina presente na estrutura química do mesmo (SHAHINI *et al.* 2021). A banda presente em 2925  $\text{cm}^{-1}$  foi atribuída à vibração de estiramento de grupos alifáticos assimétricos -CH, enquanto em 1645  $\text{cm}^{-1}$  foi associada a C=O. Já a banda presente em 1409

$\text{cm}^{-1}$  corresponde a ligação  $\text{COO}^-$  e em 1346 e  $1000 \text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas à vibração de estiramento C-O-C (HANAFY; EL-KEMARY, 2021; MASLOWSKI *et al.*, 2021; SELLAPPAN; SANMUGAM; MANOHARAN, 2021). A ocorrência de tais bandas indica a presença de polifenóis, flavonoides e compostos terpenóides na estrutura química de CAM (VEISI *et al.*, 2021).

Entretanto, o espectro obtido para as amostras de BNE(g)AH com diferentes concentrações de CAM apresentaram apenas bandas características do material modificado quimicamente e já discutido anteriormente, na 1ª etapa do projeto, ou seja, não foram observadas a formação de novas bandas no espectro. Tal fato sugere que a adição de CAM ao material modificado não provoca nenhuma interação química entre ambos, e que as interações foram meramente físicas através do processo de adsorção (RAJU; HARIS, 2016). A interação meramente física é desejável, pois permitirá que o composto de CAM seja liberado do material modificado para o ambiente da lesão (ZANCANELA *et al.*, 2019), de maneira mais rápida, o que será melhor analisado através do seu perfil de liberação no capítulo 5.2.4 deste trabalho.

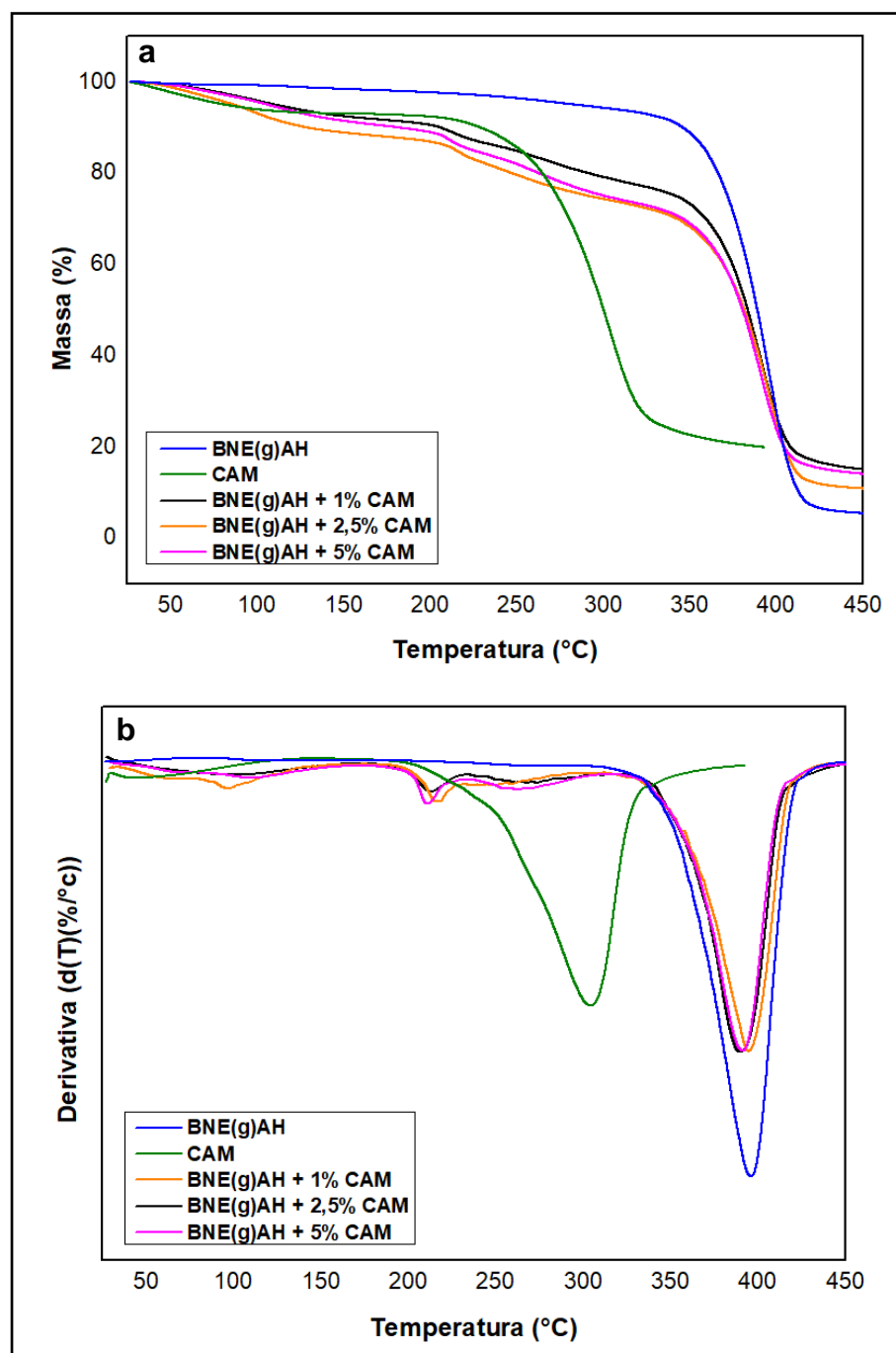
Concomitantemente, as amostras também foram submetidas e melhor investigadas nos capítulos subsequentes através das análises térmicas por Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial.

### **5.2.2 Termogravimetria (TG)**

A análise termogravimétrica teve por finalidade investigar os efeitos da incorporação das diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) de CAM no material modificado quimicamente. Sendo assim, a Figura 33 a e b apresenta as curvas de TG e DTG das amostras submetidas a análise.



**FIGURA 33** - Curvas de (a) TG e (b) DTG das amostras de Extrato Seco de Flor Camomila (CAM) e Borracha Natural grafitizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH) com diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) de CAM.



Fonte: Autoria Própria.

Conforme relatado de forma mais detalhada na 1ª etapa do projeto, a BNE(g)AH apresentou apenas um único evento relacionado a perda de massa entre 368 e 410°C com  $T_{max}$  em 397°C, o qual foi atribuído à degradação térmica da amostra.

Já as curvas de TG e DTG do CAM apresentaram a formação de dois eventos relacionados à perda de massa do mesmo. O primeiro evento ocorreu entre 34 e 78°C, com *Tmax* em 54°C e aproximadamente 6% de perda de massa, o qual foi atribuído a evaporação de moléculas de água e umidade presente no extrato. O segundo evento teve seu início e fim em 260 e 320°C, com *Tmax* em 304°C, tendo 79% de perda de massa, evento relacionado à decomposição térmica do composto orgânico natural (MASLOWSKI *et al.*, 2021).

Os valores das temperaturas relacionadas aos eventos obtidos na Termogravimetria são ilustrados na Tabela 3.

**TABELA 3** - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG das amostras de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM) e Borracha Natural graftizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH) com diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) de CAM.

Amostra	Eventos	Tonset (°C)	Tendset (°C)	Tmax(°C)	Perda de Massa (%)
BNE(g)AH	1	368	410	397	95
CAM	1	34	78	54	6
	2	260	320	304	79
BNE(g)AH + 1,0% CAM	1	58	107	95	10
	2	207	223	216	7
	3	359	410	395	62
BNE(g)AH + 2,5% CAM	1	57	124	92	7
	2	198	220	212	6
	3	250	276	269	6
	4	357	407	390	66
BNE(g)AH + 5,0% CAM	1	28	124	107	8
	2	199	217	211	7
	3	242	273	265	8
	4	349	404	391	64

Fonte: Autoria Própria.

Nota-se que a BNE(g)AH incorporada com 1,0% de CAM apresentou três eventos relacionados a perda de massa, enquanto os materiais incorporados com 2,5 e 5,0% apresentaram quatro eventos. Para ambas as amostras, o primeiro evento apresentou *Tmax* em aproximadamente 100°C, com perda de massa próximo de 8%, o qual foi atribuído a evaporação de moléculas de água e umidade, observados tanto no material quanto no CAM (MASLOWSKI *et al.*, 2021; RIYAPAN; RIYAJAN; KOWALCZYK, 2015).

O segundo evento presente em ambas as amostras incorporadas com CAM teve a sua  $T_{max}$  em aproximadamente 212°C, com perda de massa próximo de 7%, o qual provavelmente pode ser atribuído, devido à proximidade da temperatura em que ocorreu o evento, à decomposição térmica do AH remanescente e que não reagiu durante a reação de graftização (ELELLA; MOHAMED; SABAA, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2017; QIAO *et al.*, 2020). A suposta presença de AH em excesso na amostra se deve a mesma não ter sido lavada para a realização do ensaio de TG, pois a lavagem da mesma poderia causar a remoção de CAM da membrana. Evento este que não foi observado na amostra contendo apenas BNE(g)AH, a qual foi submetida ao processo de lavagem no final de sua elaboração.

A formação do segundo evento térmico também pode estar associada a formação de uma possível blenda entre o material modificado quimicamente e o AH em excesso. De acordo com Carazzai *et al.* (2021), indícios de dois eventos de perda de massa associados a decomposição térmica de ambos os materiais presentes individualmente sugere um comportamento típico de blendas imiscíveis.

As amostras contendo 2,5 e 5,0% de CAM apresentaram um terceiro evento em aproximadamente 250 e 270°C, tendo a  $T_{max}$  próximo a 265°C, com perda de massa de 6,0 e 8,0%, o qual foi atribuído a degradação térmica do composto orgânico presente em CAM (MASLOWSKI *et al.*, 2021). No entanto, na amostra contendo 1,0% de CAM, tal evento não foi observado, fato este que pode estar relacionado a baixa concentração ou ainda a uma má distribuição do composto bioativo no material.

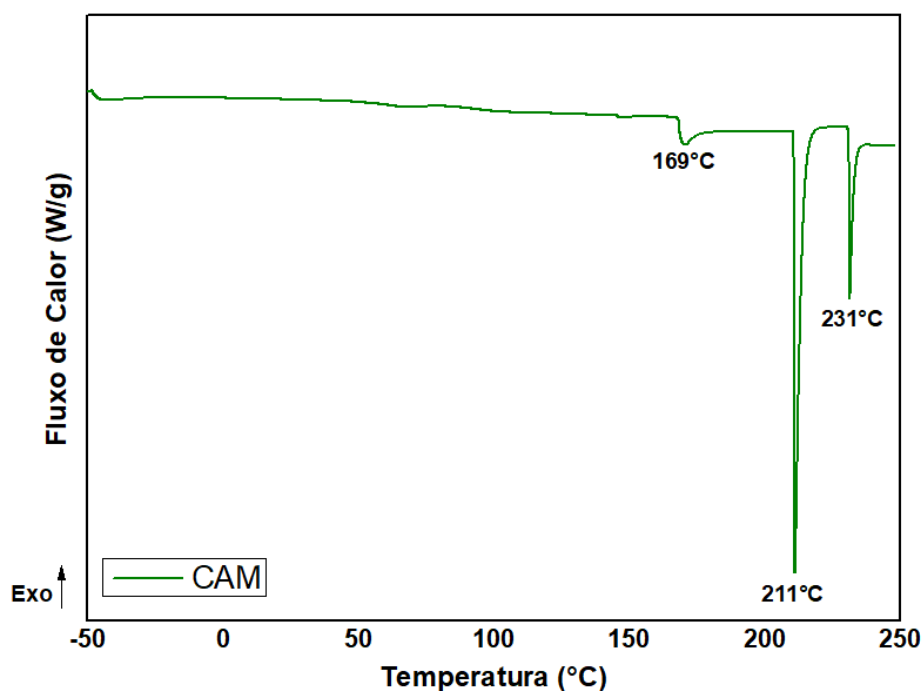
Por fim, todas as amostras contendo diferentes concentrações de CAM apresentaram um evento com expressiva perda de massa entre 357 e 407°C, com  $T_{max}$  acima de 390°C e 62 (BNE(g)AH+1,0% CAM), 66 (BNE(g)AH+2,5% CAM) e 64% (BNE(g)AH+5,0% CAM) de perda de massa, comportamento relacionado a decomposição térmica do material graftizado que serviu de matriz para o CAM (LEHMAN *et al.*, 2019; VENKATANARASIMHAN; DHAMODHARAN, 2015; WANG *et al.*, 2014).

Jamrozy *et al.* (2022) e Sellappan, Sanmugam e Manoharan (2021), relataram em seus estudos que a incorporação de extrato vegetal em mantas poliméricas diminui a estabilidade térmica da mesma. Da mesma forma, notou-se neste estudo que a incorporação de diferentes concentrações de CAM ao material modificado, resultou em uma diminuição do início de perda de massa em comparação com o mesmo sem a adição do extrato vegetal. Sendo assim, constatou-se que a incorporação de CAM ao material modificado afetou de forma moderada a sua estabilidade térmica, sem comprometer a aplicabilidade do mesmo.

### 5.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise DSC foi empregada para analisar o comportamento térmico das amostras de CAM e BNE(g)AH com diferentes teores de CAM. A Figura 34 apresenta a curva de DSC obtida para CAM.

**FIGURA 34** - DSC do Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).

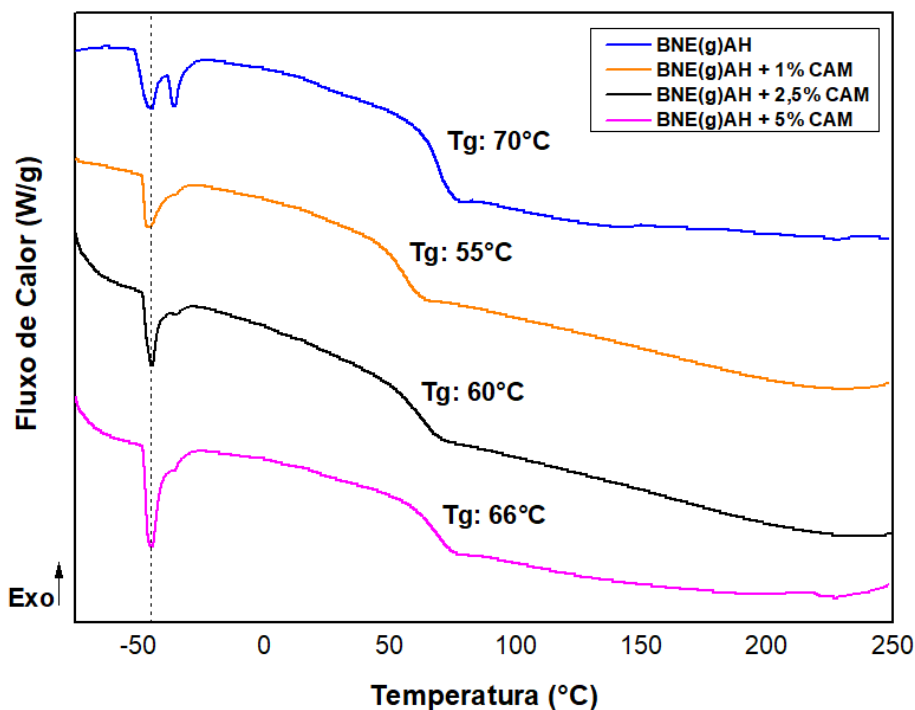


Fonte: Autoria Própria.

Nota-se que o CAM apresentou a ocorrência de três eventos endotérmicos em aproximadamente 169, 211 e 231°C. Tais eventos podem ser correspondentes a decomposição dos constituintes presentes no extrato vegetal (FREITAS, 2010). Entretanto, é descrito na literatura que os extratos vegetais são formados por diversas substâncias, que dependendo da concentração podem influenciar nos produtos da degradação na análise de DSC. Dessa forma, tais decomposições térmicas podem estar associadas a uma grande variedade de metabólitos secundários, entre eles os fenólicos presentes no extrato seco (FERNANDES *et al.*, 2013).

As curvas de DSC da BNE(g)AH incorporada com diferentes concentrações de CAM são apresentadas na Figura 35.

**FIGURA 35** – DSC da Borracha Natural graftizada com Ácido Hialurônico (BNE(g)AH) e com diferentes concentrações (1,0; 2,5 e 5,0%) de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).



Fonte: Autoria Própria

Conforme observado para a BNE(g)AH, as amostras contendo diferentes concentrações de CAM também apresentaram a formação de duas Tg's em sua curva de DSC. A Tg de aproximadamente -50°C pode estar associada a característica intrínseca do material modificado, que serviu de matriz para a incorporação de CAM, o qual já foi discutido na 1ª etapa deste estudo.

Entretanto, comparando as curvas de DSC (2º aquecimento) da BNE(g)AH e incorporada com diferentes concentrações de CAM, é possível notar que ocorreu uma ligeira diminuição da temperatura de Tg após a incorporação de CAM ao material. Dessa forma, a BNE(g)AH, que possui Tg em aproximadamente 70°C, dado que também já foi discutido detalhadamente na 1ª etapa do projeto, passa a ter a sua Tg em torno de 55, 60 e 66°C, com a adição de 1,0; 2,5 e 5,0% de CAM, respectivamente.

A adição de CAM no material modificado resultou em um efeito plastificante ao mesmo, o que é confirmado pela diminuição da Tg (BURKOV *et al.*, 2021; RIYAJAN, 2022). Tal resultado indica que a dispersão de CAM no material modificado pode promover um leve aumento da flexibilidade e mobilidade das cadeias do polímero (BUI *et al.*, 2019;

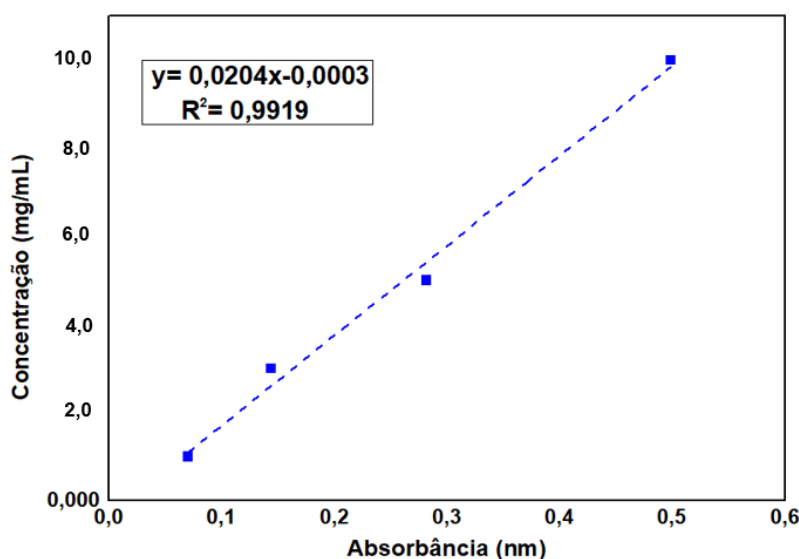
PICHAYAKORN *et al.*, 2012), corroborando assim, com os resultados obtidos nas análises anteriores.

O comportamento da liberação de CAM foi investigado e discutido no capítulo subsequente.

#### 5.2.4 Perfil de Liberação (UV-Vís)

Para este estudo, investigou-se a liberação de CAM da membrana modificada quimicamente. A Figura 36 consiste na curva de calibração que apresenta a intensidade de absorvância em relação a concentração de CAM em solução. Neste estudo, as diferentes concentrações de CAM foram quantificadas utilizando como comprimento de onda 221 nm (SELLAPPAN; SANMUGAM; MANOHARAN, 2021).

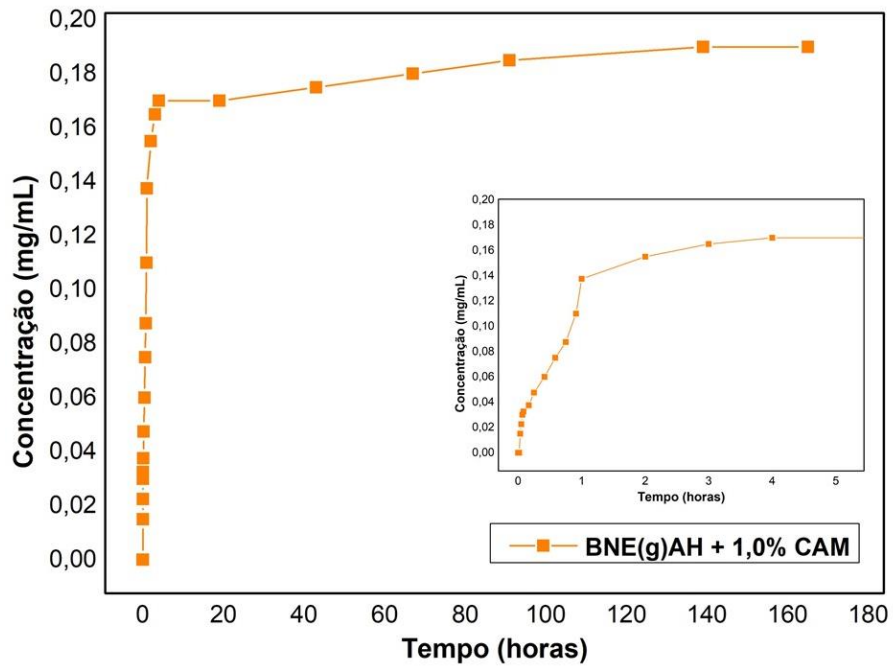
**FIGURA 36** – Curva de calibração da absorvância *versus* concentração de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).



Fonte: Autoria Própria.

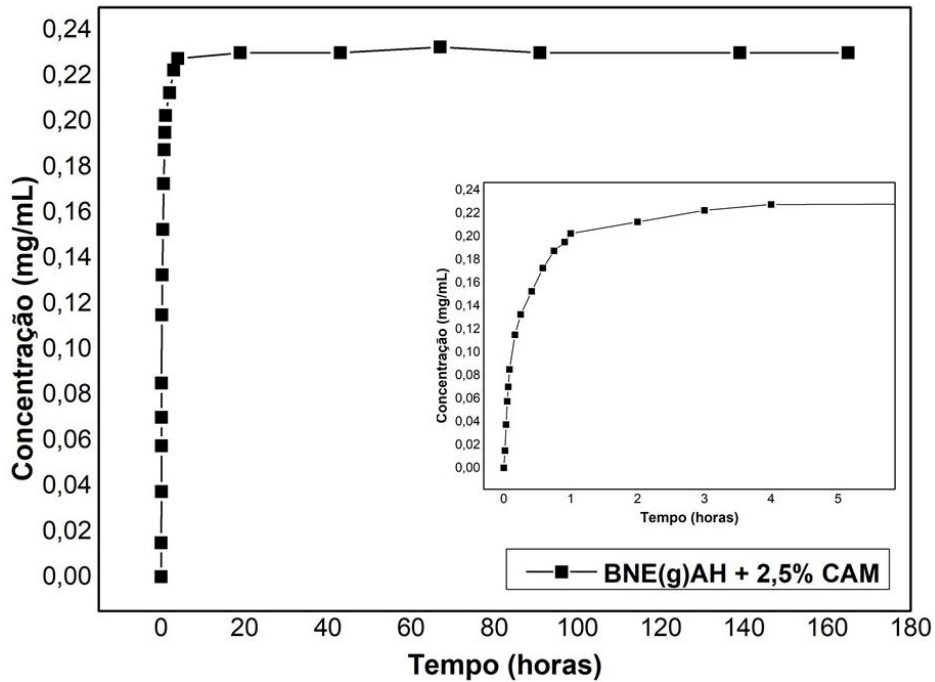
É possível determinar, por meio da curva de calibração, o valor da concentração da amostra, isso através da medida da sua absorvância seguido pela interceptação do eixo correspondente ao mesmo (MURBACH *et al.* 2014). Sendo assim, foi possível determinar as concentrações das alíquotas coletadas ao longo do ensaio de liberação. O perfil de liberação gradual de 1,0; 2,5 e 5,0% de CAM da matriz de BNE(g)AH é apresentado nas Figuras 37, 38 e 39, respectivamente.

**FIGURA 37** – Perfil de liberação do material contendo 1,0% de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).



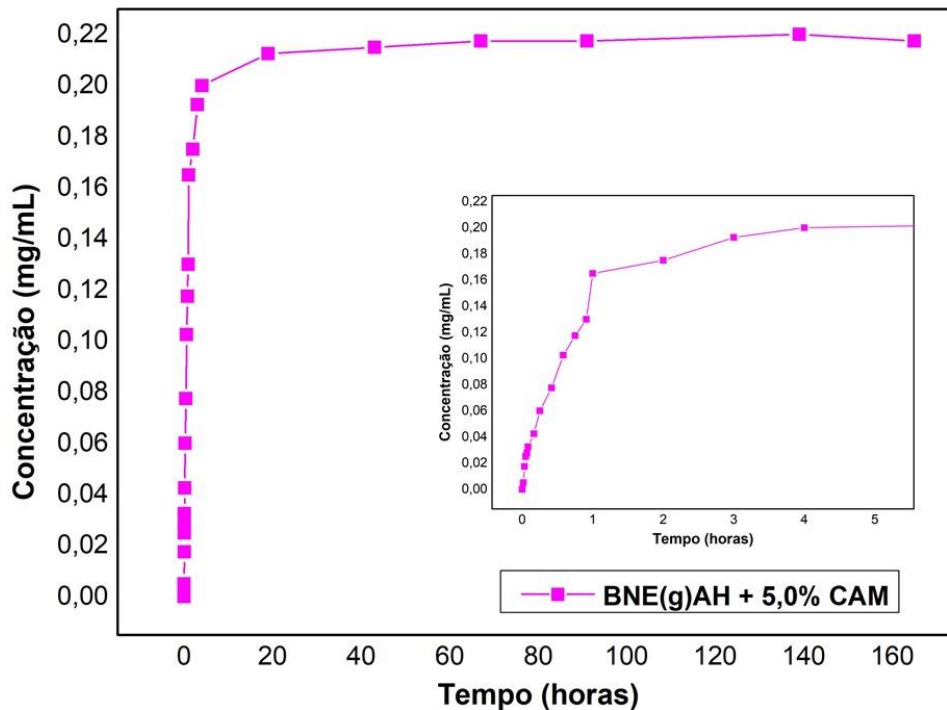
Fonte: Autoria Própria.

**FIGURA 38** – Perfil de liberação do material contendo 2,5% de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).



Fonte: Autoria Própria.

**FIGURA 39** – Perfil de liberação do material contendo 5,0% de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).



Fonte: Autoria Própria.

Nota-se que o perfil de liberação para todas as amostras obedece a uma função bi exponencial, o qual apresenta um perfil de liberação mais rápido e outro mais lento. Dessa forma, a liberação inicial é denominada “burst release”, caracterizando a liberação mais rápida dos compostos de CAM do material modificado. Este primeiro estágio de liberação ocorreu nas 5 primeiras horas de análise para todas as amostras contendo diferentes concentrações de CAM, fato esse também observado nos estudos realizados por Zancanela *et al.* (2018), o qual observou uma liberação inicial de própolis da membrana de BN nas 5 primeiras horas de experimento. Na primeira hora, as amostras contendo 1,0; 2,5 e 5,0% de CAM liberaram aproximadamente 0,138; 0,203 e 0,165 mg/mL de CAM, respectivamente. Esse comportamento se deve a liberação dos compostos de CAM disperso na superfície do material, que ocorre de forma muito mais rápida devido a maior exposição do mesmo com o meio líquido (MORISE *et al.*, 2018; ROMEIRA *et al.*, 2014; ZANCANELA *et al.*, 2017).

Por outro lado, após aproximadamente 5 horas de ensaio, o perfil de liberação continuou de uma forma mais lenta para todas as amostras até se estabilizarem, totalizando uma liberação de 0,190; 0,230 e 0,218 mg/mL em 165 horas, para as amostras com 1,0; 2,5 e 5,0% de CAM, respectivamente. O processo de difusão mais lento de CAM está associado ao fato do mesmo



estar presente na porção mais interna da matriz polimérica, o qual encontra-se encapsulado, ficando menos exposto ao meio líquido (ALMEIDA *et al.*, 2020; MORISE *et al.*, 2018; MURBACH *et al.*, 2014).

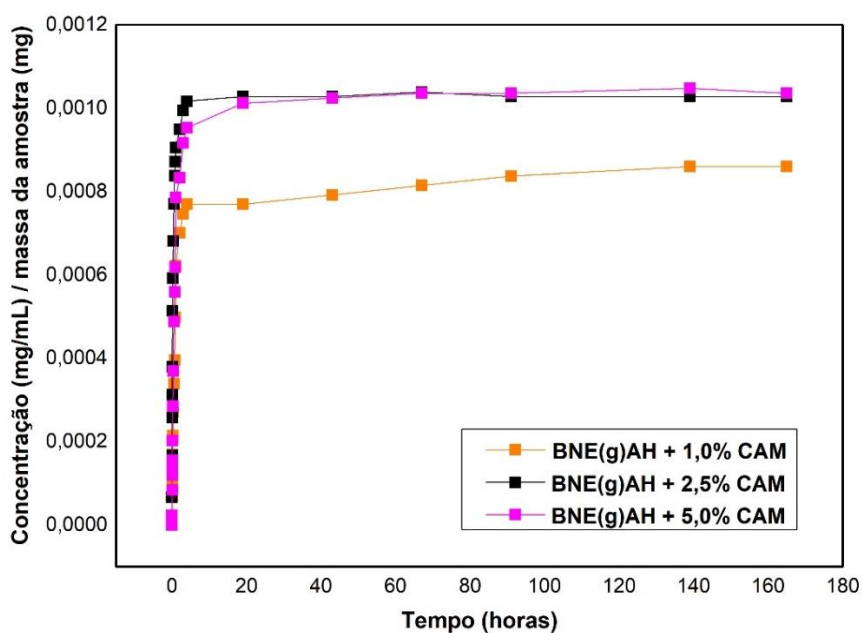
Da mesma forma observada nos resultados obtidos neste estudo, Barros *et al.*, (2016); Floriano *et al.*, (2018); Marcelino *et al.*, (2018); Tanaka *et al.*, (2021) e Zancanela *et al.*, (2019) também notaram um comportamento similar no perfil de liberação de compostos ativos incorporados em membranas de BN previamente sem modificação química.

Diante desse contexto, Marcelino *et al.*, (2018) mostrou em seu estudo que a BN atingiu o platô de liberação do fármaco Fluconazol após 48 horas de ensaio. Por outro lado, Floriano *et al.*, (2018) mostrou em seus estudos que membranas de BN foram capazes de liberar até 23,94 mg (60%) do fármaco Cetoprofeno em até 50 horas de ensaio. Já o estudo realizado por Barros *et al.*, (2016) mostrou que 90  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  de peptídeo incorporado na membrana de BN foi liberado em 10 horas em 5 mL de PBS.

De acordo com Barros *et al.*, (2016), as diferenças encontradas na literatura para os perfis de liberação nas membranas de BN supracitados, se devem aos diferentes tipos de compostos ativos incorporados nas membranas de BN.

A Figura 40 apresenta a comparação do perfil de liberação das diferentes concentrações de CAM em relação a média das distintas massas das amostras utilizadas no ensaio.

**FIGURA 40** – Comparação do perfil de liberação dos materiais contendo 1,0; 2,5 e 5,0% de Extrato Seco de Flor de Camomila (CAM).



Fonte: Autoria Própria.

De acordo com a literatura, observou-se que o processo de liberação está associado a concentração do ativo na matriz polimérica, ou seja, nesse caso quanto maior a concentração maior a quantidade do material liberado (SELLAPPAN; SANMUGAM; MANOHARAN, 2021; SHOKROLLAHI *et al.*, 2020). Diferentemente ao encontrado na literatura, neste trabalho foi observado um comportamento diferente, uma vez que as amostras contendo 2,5 e 5,0% de CAM apresentaram um perfil similar de liberação. Tal fato sugere que a amostra contendo 5% de CAM, a mesma pode estar distribuída de uma maneira não homogênea e pouco dispersa no material, gerando a presença de aglomerados de CAM, o que acaba dificultando a sua difusão para o meio utilizado no ensaio. Por sua vez, a amostra contendo 2,5% de CAM apresenta uma melhor distribuição e dispersão da mesma pela matriz polimérica, resultando em uma área superficial de exposição maior do que a amostra com 5,0% e por isso a quantidade liberada, mesmo apresentando menor concentração de CAM, foi similar entre ambos, justificando esse comportamento diferente ao relatado na literatura.

Portanto, foi possível observar que o novo material formado a partir de BNE(g)AH é capaz de atuar de forma sustentada na liberação de diferentes concentrações de CAM.

## 6 CONCLUSÃO

Através da análise de FTIR obtida a partir da **1ª ETAPA** do estudo, constatou-se que o processo de desproteínização da BN foi eficaz na eliminação de proteínas e lipídeos presentes em sua estrutura química. Verificou-se também que ambas as rotas empregadas no processo de epoxidação foram eficazes na introdução de grupos epóxi ao longo da unidade isoprênica. Contudo, verificou-se que entre as amostras submetidas a 1ª rota de modificação por graftização, a amostra referente a 5 horas/40°C de reação, apresentou banda em  $1774\text{ cm}^{-1}$  que sugere um indício de reação por esterificação entre os materiais graftizados. Tal banda também foi observada na 2ª rota de modificação química, porém a mesma também apresentou bandas referentes a presença de AH na estrutura química.

Contudo, através do estudo da eficiência de epoxidação e graftização, a 2ª rota mostrou fortes indícios de um maior índice de epoxidação e graftização em relação a 1ª rota de modificação química. Sendo assim, o material modificado obtido através da **2ª rota** foi selecionado para ser melhor investigado através das análises subsequentes, além do mais, o

mesmo também se mostrou mais maleável em relação ao material obtido na 1ª rota, o que o torna mais interessante para a aplicação proposta.

Diante deste contexto e corroborando com os resultados obtidos na análise de FTIR, o espectro de  $^1\text{H}$  RMN da **2ª rota** demonstrou que o processo de epoxidação foi eficaz na obtenção de grupos epóxi. Notou-se também, que o material submetido a graftização apresentou sinal referente a prótons presentes na estrutura química do AH, o que sugere a presença do mesmo no material graftizado. Além do mais, houve também o aparecimento de sinal relacionado a prótons presentes em grupos éster, o que sugere uma possível reação de esterificação entre os grupos hidroxila do anel epóxi que sofreu abertura e carboxila do AH.

As curvas obtidas na análise de TG para a **2ª rota** em estudo, demonstraram que a BNE apresentou ser mais estável termicamente em relação a BND. Já a amostra de BNE(g)AH apresentou em sua DTG menor taxa de degradação, devido à maior interação química entre os grupos funcionais presentes em sua estrutura.

Concomitantemente, foi possível notar através da análise de DSC da **2ª rota**, que a temperatura de Tg da BN aumentou consideravelmente após o processo de epoxidação. No entanto, após o processo de graftização observou-se que o material apresentou o aparecimento de 2 Tg's, que sugere que o mesmo possui duas regiões com microestruturas diferentes, corroborando com os resultados de FTIR e  $^1\text{H}$  RMN. Além disso, a segunda Tg de BNE(g)AH foi superior ao da BNE o que pode estar associado a fortes interações entre os grupos polares de ambos os materiais submetidos ao processo de graftização.

Através da análise da **2ª ETAPA** constatou-se por meio de FTIR, que a interação entre CAM e BNE(g)AH é meramente física e que ocorre através do processo de adsorção. A TG mostrou que a adição de CAM afetou de forma moderada a estabilidade térmica do material modificado. Da mesma forma, as curvas de DSC apontaram que a adição de diferentes concentrações de CAM acarretou uma redução na temperatura de Tg, o que indica um poder plastificante do mesmo. Corroborando com os resultados obtidos nas análises anteriores, o ensaio de perfil de liberação mostrou que o novo material formado a partir de BNE(g)AH é capaz de reter e atuar de forma sustentada no processo de liberação de compostos bioativos que possam a vir a auxiliar no processo de reparo de lesões de pele devido às propriedades da CAM.

## 7 PERSPECTIVAS FUTURAS

- Submeter o material modificado a análise de potencial zeta para caracterizar as cargas presentes na interface dos materiais.
- Submeter o material modificado e incorporado com CAM à análise de microscopia eletrônica de varredura para avaliar a distribuição das composto fitoterápico no mesmo.
- Avaliar a viabilidade celular do material obtido.

## 8 REFERÊNCIAS

ABATANGELO, G. *et al.* Hyaluronic acid: redefining its role. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1743, 2020.

ABBASIAN, M. *et al.* Scaffolding polymeric biomaterials: Are naturally occurring biological macromolecules more appropriate for tissue engineering. **International journal of biological macromolecules**, v. 134, p. 673-694, 2019.

ABEDNEJAD, A. *et al.* Polyvinylidene fluoride–Hyaluronic acid wound dressing comprised of ionic liquids for controlled drug delivery and dual therapeutic behavior. **Acta biomaterialia**, v. 100, p. 142-157, 2019.

ACOSTA, M. *et al.* Cytotoxicity, chemical stability, and surface properties of ferroelectric ceramics for biomaterials. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 101, n. 1, p. 440-449, 2018.

AFSHARIAN, Y. P.; RAHIMNEJAD, M. Bioactive electrospun scaffolds for wound healing applications: a comprehensive review. **Polymer Testing**, p. 106952, 2021.

AGARWAL, G.; AGIWAL, S.; SRIVASTAVA, A. Hyaluronic acid containing scaffolds ameliorate stem cell function for tissue repair and regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2020.

AGARWAL, T. *et al.* Engineered herbal scaffolds for tissue repair and regeneration: Recent trends and technologies. **Biomedical Engineering Advances**, v. 2, p. 100015, 2021.

AGRALI, O. B. *et al.* Evaluation of the effectiveness of esterified hyaluronic acid fibers on bone regeneration in rat calvarial defects. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

AHIRE, J. J. *et al.* Hyaluronic acid-coated poly (d, l-lactide)(PDLLA) nanofibers prepared by electrospinning and coating. **Rsc Advances**, v. 6, n. 41, p. 34791-34796, 2016.

ALATAWI, R. A. S.; MONIER, M.; ELSAYED, N. H. Preparation of photo-crosslinkable cinnamate modified hyaluronic acid for immobilization of horseradish peroxidase. **Process Biochemistry**, v. 88, p. 67-77, 2020.

AL-DABBAGH, B. *et al.* Antioxidant and anticancer activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.). **BMC research notes**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2019.

ALI, M. F. *et al.* The dynamics of rubber production in Malaysia: Potential impacts, challenges and proposed interventions. **Forest Policy and Economics**, 2021.

ALI, Q.; TAWEEPRED, W.; TECHATO, K. Preparation and characterization of polymer electrolyte membrane from chloroacetate chitosan/chitosan blended with epoxidized natural rubber. **Polymer Testing**, v. 82, p. 106294, 2020.

ALIDOUST, F. A.; ANVARI, M.; JALISEH, S. A. Antimicrobial activity of aqueous and alcoholic extracts of chamomile, fleawort, aquatic pennyroyal and nettle plants on klebsiella pneumoniae and comparing their effects with common antibiotics. **Iranian Journal of Medical Microbiology**, v. 14, n. 4, p. 361-373, 2020.

AL-KHATEEB, R.; OLSZEWSKA-CZYŻ, I. Biological molecules in dental applications: hyaluronic acid as a companion biomaterial for diverse dental applications. **Heliyon**, v. 6, n. 4, 2020.

ALMEIDA, G. F. B. de *et al.* Controlled drug delivery system by fs-laser micromachined biocompatible rubber latex membranes. **Applied Surface Science**, v. 506, p. 144762, 2020.

ANGELIS, B. de *et al.* Wound healing: in vitro and in vivo evaluation of a bio-functionalized scaffold based on hyaluronic acid and platelet-rich plasma in chronic ulcers. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 9, p. 1486, 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6<sup>a</sup> ed., 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/TEMP.DESKTOP-R42B72U.000/Downloads/PLANTAS%20MEDICINAIS.pdf>. Acesso em: 08 de julho de 2022.

APIWATTANAKUL, P.; RIMJAEM, S. Electron beam dynamic study and Monte Carlo simulation of accelerator-based irradiation system for natural rubber vulcanization. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 466, p. 69-75, 2020.

ARAYAPRANEE, W.; NGUDSUNTEAR, C.; REMPEL, G. L. Diimide Hydrogenation of In-situ Epoxidized Natural Rubber Latex. 2017.

ARIF, M. M. *et al.* Polymer-based biomaterials for chronic wound management: Promises and challenges. **International Journal of Pharmaceutics**, 2021.

ARRIGO, R. *et al.* Effect of SiO<sub>2</sub> Particles on the Relaxation Dynamics of Epoxidized Natural Rubber (ENR) in the Melt State by Time-Resolved Mechanical Spectroscopy. **Polymers**, v. 13, n. 2, p. 276, 2021.

ATEF, N. M. *et al.* Evaluation of antimicrobial activity of some plant extracts against antibiotic susceptible and resistant bacterial strains causing wound infection. **Bulletin of the National Research Centre**, v. 43, n. 1, p. 1-11, 2019.

ATHAMNEH, T. *et al.* Alginate and hybrid alginate-hyaluronic acid aerogel microspheres as potential carrier for pulmonary drug delivery. **The journal of supercritical fluids**, v. 150, p. 49-55, 2019.

ATOUI, Z. *et al.* Injectable PNIPAM/Hyaluronic acid hydrogels containing multipurpose modified particles for cartilage tissue engineering: Synthesis, characterization, drug release and cell culture study. **International journal of biological macromolecules**, v. 139, p. 1168-1181, 2019.

AYATOLLAHI, A.; FIROOZ, A.; SAMADI, A. Evaluation of safety and efficacy of booster injections of hyaluronic acid in improving the facial skin quality. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 9, p. 2267-2272, 2020.

AZHAR, N. H. A.; RASID, H. M.; YUSOFF, S. F. M. Epoxidation and hydroxylation of liquid natural rubber. **Sains Malaysiana**, v. 46, n. 3, p. 485-491, 2017.

BAEK, J. *et al.* Facile strategy involving low-temperature chemical cross-linking to enhance the physical and biological properties of hyaluronic acid hydrogel. **Carbohydrate polymers**, v. 202, p. 545-553, 2018.

BANPEAN, A. *et al.* Deproteinized Natural Rubber as an Electrically Controllable, Transdermal Drug-Delivery Patch. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 26, n. 9, p. 3745-3753, 2018.

BARROS, N. R. de *et al.* Highly absorptive dressing composed of natural latex loaded with alginate for exudate control and healing of diabetic wounds. **Materials Science and Engineering: C**, v. 119, p. 111589, 2020.

BARROS, N. R. de *et al.* Natural latex-glycerol dressing to reduce nipple pain and healing the skin in breastfeeding women. **Skin Research and Technology**, v. 25, n. 4, p. 461-468, 2019.

BAYRAMGIL, N. P. Grafting of Hydrophilic Monomers Onto Cellulosic Polymers for Medical Applications. **Biopolymer Grafting**. Elsevier, p. 81-114, 2018.

BAZMANDEH, A. Z. *et al.* Dual spinneret electrospun nanofibrous/gel structure of chitosan-gelatin/chitosan-hyaluronic acid as a wound dressing: In-vitro and in-vivo studies. **International journal of biological macromolecules**, v. 162, p. 359-373, 2020.

BENINATTO, R. *et al.* Photocrosslinked hydrogels from coumarin derivatives of hyaluronic acid for tissue engineering applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 96, p. 625-634, 2019.

BHATNAGAR, P. *et al.* Hyaluronic acid-grafted PLGA nanoparticles for the sustained delivery of berberine chloride for an efficient suppression of Ehrlich ascites tumors. **Drug delivery and translational research**, v. 8, n. 3, p. 565-579, 2018.

BIOMATERIALS, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/journal/biomaterials>>. Acesso em: 12 de julho de 2021.

BISWAL, T.; BADJENA, S. K.; PRADHAN, D. Sustainable biomaterials and their applications: A short review. **Materials Today: Proceedings**, v. 30, p. 274-282, 2020.

BONI, R. *et al.* Current and novel polymeric biomaterials for neural tissue engineering. **Journal of biomedical science**, v. 25, n. 1, p. 1-21, 2018.

BOONMAHITTHISUD, A.; MONGKOLVAI, A.; CHUAYJULJIT, S. Toughness improvement in bio-based poly (lactic acid)/epoxidized natural rubber blend reinforced with nanosized silica. **Journal of Polymers and the Environment**, p. 1-16, 2021.

BOONRASRI, S.; SAE-OUI, P.; RACHTANAPUN, P. Chitosan and Natural Rubber Latex Biocomposite Prepared by Incorporating Negatively Charged Chitosan Dispersion. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2777, 2020.

BORAPAK, W. *et al.* Natural rubber-graft-poly (2-hydroxyethyl acrylate) on cure characteristics and mechanical properties of silica-filled natural rubber composites. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 137, n. 22, p. 48738, 2019.

BORGES, F. A. *et al.* Application of natural rubber latex as scaffold for osteoblast to guided bone regeneration. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 134, n. 39, 2017.

BOTTIER, C. Biochemical composition of *Hevea brasiliensis* latex: A focus on the protein, lipid, carbohydrate and mineral contents. In: **Advances in Botanical Research**. Academic Press, p. 201-237, 2020.

BOTTIER, C. *et al.* Rapid evolution of biochemical and physicochemical indicators of ammonia-stabilized Hevea latex during the first twelve days of storage. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 570, p. 487-498, 2019.

BUI, Q. B. *et al.* Mechanical and thermal properties of a biocomposite based on polyvinylchloride/epoxidized natural rubber blend reinforced with rice husk microfiller. **Journal of Thermoplastic Composite Materials**, v. 34, n. 9, p. 1180-1192, 2021.

BUKHARI, S. N. A. *et al.* Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. **International journal of biological macromolecules**, v. 120, p. 1682-1695, 2018.

BURKOV, A. *et al.* Structural features and properties' characterization of polylactic acid/natural rubber blends with epoxidized soybean oil. **Polymers**, v. 13, n. 7, p. 1101, 2021.

CAI, A-Y.; ZHU, Y-J.; QI, C. Biodegradable inorganic nanostructured biomaterials for drug delivery. **Advanced Materials Interfaces**, v. 7, n. 20, 2020.

CAI, Z. *et al.* The modification of properties of thermoplastic starch materials: Combining potato starch with natural rubber and epoxidized natural rubber. **Materials Today Communications**, v. 26, 2021.

CANEVAROLO JR., S. V. Polymer Science: A Textbook for Engineers and Technologists. Carl Hanser Verlag GmbH Co KG, 2019.

CANEVAROLO JR., S. V. Técnicas de Caracterização de Polímeros. São Paulo: Artiber, 2017.

CAO, L.; HUANG, J.; CHEN, Y. Dual cross-linked epoxidized natural rubber reinforced by tunicate cellulose nanocrystals with improved strength and extensibility. **ACS sustainable chemistry & engineering**, v. 6, n. 11, p. 14802-14811, 2018.

CARAZZAI, R. *et al.* Electrospun natural rubber latex biocomposite for scaffolds in tissue engineering. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, 2021.

CARVALHO, F. A. *et al.* Natural membranes of *Hevea brasiliensis* latex as delivery system for *Casearia sylvestris* leaf components. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n. 1, p. 102-110, 2018.

CASTRO, K. C. de; CAMPOS, M. G. N.; MEI, L. H. I. Hyaluronic acid electrospinning: Challenges, applications in wound dressings and new perspectives. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2021.

CESAR, M. B. *et al.* Development and Characterization of Natural Rubber Latex and Polylactic Acid Membranes for Biomedical Application. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 28, n. 1, p. 220-230, 2020.

CHANDRASHEKHAR, V. M. *et al.* Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. **Journal of ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 336-340, 2011.

- CHAVES, P. F. P. *et al.* Chamomile tea: Source of a glucuronoxylan with antinociceptive, sedative and anxiolytic-like effects. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 164, p. 1675-1682, 2020.
- CHEN, H.; QIN, J.; HU, Y. Efficient degradation of high-molecular-weight hyaluronic acid by a combination of ultrasound, hydrogen peroxide, and copper ion. **Molecules**, v. 24, n. 3, p. 617, 2019.
- CHEN, J. *et al.* Modified hyaluronic acid hydrogels with chemical groups that facilitate adhesion to host tissues enhance cartilage regeneration. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 6, p. 1689-1698, 2021.
- CHEN, L. *et al.* Functionalized HNTs nanocluster vulcanized natural rubber with high filler-rubber interaction. **Chemical Engineering Journal**, v. 336, p. 748-756, 2018.
- CHEN, S. *et al.* Zein-hyaluronic acid binary complex as a delivery vehicle of quercetagenin: Fabrication, structural characterization, physicochemical stability and in vitro release property. **Food chemistry**, v. 276, p. 322-332, 2019.
- CHERIAN, S.; RYU, S. B.; CORNISH, K. Natural rubber biosynthesis in plants, the rubber transferase complex, and metabolic engineering progress and prospects. **Plant biotechnology journal**, v. 17, n. 11, p. 2041-2061, 2019.
- CHIRCOV, C.; GRUMEZESCU, A. M.; BEJENARU, L. E. Estruturas à base de ácido hialurônico para engenharia de tecidos. **ROM. J. Morphol. Embryol**, v. 59, n. 1, p. 71-76, 2018.
- CHO, Hyun-Jong. Recent progresses in the development of hyaluronic acid-based nanosystems for tumor-targeted drug delivery and cancer imaging. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 50, n. 2, p. 115-129, 2019.
- CHOUHAN, D.; MANDAL, B. B. Silk biomaterials in wound healing and skin regeneration therapeutics: from bench to bedside. **Acta biomaterialia**, v. 103, p. 24-51, 2020.
- CHUAYJULJIT, S.; MUNGMEECHAI, P.; BOONMAHITTHISUD, A. Mechanical properties, thermal behaviors and oil resistance of epoxidized natural rubber/multiwalled carbon nanotube nanocomposites prepared via in situ epoxidation. **Journal of Elastomers & Plastics**, v. 49, n. 2, p. 99-119, 2017.
- CHUEANGCHAYAPHAN, W. *et al.* Influences of the grafting percentage of natural rubber-graft-poly (2-hydroxyethyl acrylate) on properties of its vulcanizates. **Polymer International**, v. 67, n. 6, p. 739-746, 2018.
- CIFRIADI, A.; CHALID, M.; PUSPITASARI, S. Effect of urea deproteinization on catalytic hydrogenation of natural rubber latex. In: **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**. IOP Publishing, 2017.
- COLLINS, M. N.; BIRKINSHAW, C. Comparison of the effectiveness of four different crosslinking agents with hyaluronic acid hydrogel films for tissue-culture applications. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 104, n. 5, p. 3183-3191, 2007.
- CORRÊA, L. T. S. P *et al.* Cartilha Simplificada de Gestão de Custos em Seringais. Goiânia: SEBRAE, 2018. Disponível em: <http://www.sebrae.com.br/Sebrae/Portal%20Sebrae/UFs/GO/Sebrae%20de%20A%20a%20Z/SERINGAIS.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2021.



COSTA, S. M. O., MENEZES, J. E. S. A. de. Química Orgânica I. 2º ed. Fortaleza, CE: UAB/UECE, 2015.

CUI, L. *et al.* Nanomaterials for angiogenesis in skin tissue engineering. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 26, n. 3, p. 203-216, 2020.

CUI, Y. *et al.* Poly-acrylic acid grafted natural rubber for multi-coated slow release compound fertilizer: Preparation, properties and slow-release characteristics. **International journal of biological macromolecules**, v. 146, p. 540-548, 2020.

DAHAM, O. S. *et al.* NMR study of ring opening reaction of epoxidized natural rubber in presence of potassium hydroxide/isopropanol solution. **Polymer Testing**, v. 59, p. 55-66, 2017.

DAHAM, O. S. *et al.* Synthesis and structural studies of an epoxidized natural rubber/titania (ENR-50/TiO<sub>2</sub>) hybrid under mild acid conditions. **Polymer Testing**, v. 65, p. 10-20, 2018.

DANWANICHAKUL, P.; THAN-ARDNA, B. Permeation of salicylic acid through skim natural rubber films. **Industrial Crops and Products**, v. 122, p. 166-173, 2018.

DARJI, D. *et al.* Epoxidised natural rubber (ENR) latex: an alternative raw material for latex dipped products. **Journal of Rubber Research**, v. 23, n. 4, p. 375-385, 2020.

DAS, S.; BAKER, A. B. Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 4, p. 82, 2016.

DEROUET, D.; TRAN, Q. Ngoc; LEBLANC, J.-L. Physical and mechanical properties of poly (methyl methacrylate)-grafted natural rubber synthesized by methyl methacrylate photopolymerization initiated by N, N-diethyldithiocarbamate functions previously created on natural rubber chains. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 112, n. 2, p. 788-799, 2009.

DODERO, A. *et al.* A micro-rheological and rheological study of biopolymers solutions: hyaluronic acid. **Carbohydrate polymers**, v. 203, p. 349-355, 2019.

DOOSTMOHAMMADI, M.; FOROOTANFAR, H.; RAMAKRISHNA, S. Regenerative medicine and drug delivery: progress via electrospun biomaterials. **Materials Science and Engineering: C**, v. 109, 2020.

DOSIO, F. *et al.* Hyaluronic acid for anticancer drug and nucleic acid delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 97, p. 204-236, 2016.

DOVEDYTIS, M.; LIU, Z. J.; BARTLETT, S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review. **Engineered Regeneration**, v. 1, p. 102-113, 2020.

DUAN, Y. *et al.* Preparation and evaluation of curcumin grafted hyaluronic acid modified pullulan polymers as a functional wound dressing material. **Carbohydrate polymers**, v. 238, p. 116195, 2020.

DUNG, T. A. *et al.* Dynamic mechanical properties of Vietnam modified natural rubber via grafting with styrene. **International Journal of Polymer Science**, v. 2017, 2017.

DUY, H. N. *et al.* Improvement of thermal properties of Vietnam deproteinized natural rubber via graft copolymerization with styrene/acrylonitrile and diimide transfer hydrogenation. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 32, n. 2, p. 736-747, 2020.

EL-AASSAR, M. R. *et al.* Wound healing of nanofiber comprising Polygalacturonic/Hyaluronic acid embedded silver nanoparticles: In-vitro and in-vivo studies. **Carbohydrate polymers**, v. 238, 2020.

ELELLA, M. H. A.; MOHAMED, R. R.; SABAA, M. W. Synthesis of novel grafted hyaluronic acid with antitumor activity. **Carbohydrate polymers**, v. 189, p. 107-114, 2018.

ENTEKHABI, E. *et al.* Fabrication and in vitro evaluation of 3D composite scaffold based on collagen/hyaluronic acid sponge and electrospun polycaprolactone nanofibers for peripheral nerve regeneration. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 109, n. 3, p. 300-312, 2021.

ESKANDARINIA, A. *et al.* A propolis enriched polyurethane-hyaluronic acid nanofibrous wound dressing with remarkable antibacterial and wound healing activities. **International journal of biological macromolecules**, v. 149, p. 467-476, 2020.

FAHMY, H. M.; ALY, A. A.; ABOU-OKEIL, A. A non-woven fabric wound dressing containing layer-by-layer deposited hyaluronic acid and chitosan. **International journal of biological macromolecules**, v. 114, p. 929-934, 2018.

FAIBUNCHAN, P. *et al.* Green Biodegradable Thermoplastic Natural Rubber Based on Epoxidized Natural Rubber and Poly (butylene succinate) Blends: Influence of Blend Proportions. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 28, n. 3, p. 1050-1067, 2020.

FAIZ, S.; ZAHOOR, A. F. Ring opening of epoxides with C-nucleophiles. **Molecular diversity**, v. 20, n. 4, p. 969-987, 2016.

FALLACARA, A. *et al.* Hyaluronic acid in the third millennium. **Polymers**, v. 10, n. 7, p. 701, 2018.

FALLAH-MEHRJARDI, M.; KIASAT, A. R.; NIKNAM, K. Nucleophilic ring-opening of epoxides: trends in  $\beta$ -substituted alcohols synthesis. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 15, n. 9, p. 2033-2081, 2018.

FERNANDES, F. HA *et al.* Thermal characterization of dried extract of medicinal plant by DSC and analytical techniques. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, v. 113, n. 2, p. 443-447, 2013.

FESTAS, A. J.; RAMOS, A.; DAVIM, J. P. Medical devices biomaterials—A review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part L: Journal of Materials: Design and Applications*, v. 234, n. 1, p. 218-228, 2020.

FLORIANO, J. F. *et al.* Ketoprofen loaded in natural rubber latex transdermal patch for tendinitis treatment. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 26, n. 6, p. 2281-2289, 2018.

FORMISANO, C. *et al.* Correlation among environmental factors, chemical composition and antioxidative properties of essential oil and extracts of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) collected in Molise (South-central Italy). **Industrial crops and products**, v. 63, p. 256-263, 2015.

FREITAS, C. B. **Análises cromatográficas por CLAE-DAD, termogravimétricas e morfo-anatômicas de amostras comerciais de *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (Chapéu-de-couro)**. Orientador: Prof. Dr. Wagner Luiz Ramos Barbosa. 2011, 84. Ciências Farmacêuticas: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém 2010. Disponível em: [http://repositorio.ufpa.br/bitstream/2011/5621/1/Dissertacao\\_AnalisesCromatograficasTermogravimetricas.pdf](http://repositorio.ufpa.br/bitstream/2011/5621/1/Dissertacao_AnalisesCromatograficasTermogravimetricas.pdf). Acesso em: 01 jul. 2022.

- GAD, H. A.; ABD EL-RAHMAN, F. AA; HAMDY, Germin M. Chamomile oil loaded solid lipid nanoparticles: A naturally formulated remedy to enhance the wound healing. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 50, p. 329-338, 2019.
- GAMARRA, A. *et al.* Ionic coupling of hyaluronic acid with ethyl N-lauroyl l-arginate (LAE): Structure, properties and biocide activity of complexes. **Carbohydrate polymers**, v. 197, p. 109-116, 2018.
- GARCIA, J. M. S.; PANITCH, A.; CALVE, S. Functionalization of hyaluronic acid hydrogels with ECM-derived peptides to control myoblast behavior. **Acta biomaterialia**, v. 84, p. 169-179, 2019.
- GARMS, B. C. *et al.* Novel polymeric dressing to the treatment of infected chronic wound. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 103, n. 12, p. 4767-4778, 2019.
- GHASEMI-MOBARAKEH, L. *et al.* Key terminology in biomaterials and biocompatibility. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, v. 10, p. 45-50, 2019.
- GRAÇA, M. F. P. *et al.* Hyaluronic acid-based wound dressings: A review. **Carbohydrate Polymers**, 2020.
- GRAND VIEW RESEARCH, 2020. Biomaterials Market Size, Share & Trends Analysis Report by Product (Natural, Metallic, Polymer), By Application (Cardiovascular, Orthopedics, Plastic Surgery), By Region, And Segment Forecasts, 2020 – 2027. Disponível em: <<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biomaterials-industry>>. Acesso em: 14 de julho de 2021.
- GUERRA, N. B. *et al.* Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. **Materials Science and Engineering: C**, 2021.
- GUERRA, N. B. *et al.* Chemical and in vitro characterization of epoxidized natural rubber blends for biomedical applications. **Journal of Polymer Research**, v. 25, n. 8, p. 1-9, 2018.
- GUERRIERI, A. N. *et al.* Innovative options for bone metastasis treatment: An extensive analysis on biomaterials-based strategies for orthopedic surgeons. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, 2020.
- HA, N. T. *et al.* Preparation and characterization of hydrogenated natural rubber with hydroxyl groups. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 26, n. 12, p. 1504-1511, 2015.
- HABIB, M. A. H.; ISMAIL, M. N. *Hevea brasiliensis* latex proteomics: a review of analytical methods and the way forward. **Journal of plant research**, p. 1-11, 2020.
- HADISI, Z. *et al.* Hyaluronic acid (HA)-based silk fibroin/zinc oxide core-shell electrospun dressing for burn wound management. **Macromolecular bioscience**, v. 20, n. 4, 2020.
- HAMZAH, R. *et al.* A structural study of epoxidized natural rubber (ENR-50) ring opening under mild acidic condition. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 133, n. 43, 2016.
- HAN, T. *et al.* Novel reinforcement behavior in nanofilled natural rubber (NR)/butadiene-acrylonitrile rubber (NBR) blends: Filling-polymer network and supernanosphere. **Polymer**, v. 186, 2020.
- HANAFY, N. AN; EL-KEMARY, M. A. Silymarin/curcumin loaded albumin nanoparticles coated by chitosan as muco-inhalable delivery system observing anti-inflammatory and anti COVID-19 characterizations in oleic acid triggered lung injury and *in vitro* COVID-19 experiment. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 198, p. 101-110, 2022.

HARIS, M. M.; RAJU, G. Preparation and characterization of biopolymers comprising chitosan-grafted-ENR via acid-induced reaction of ENR50 with chitosan. **Express Polymer Letters**, v. 8, n. 2, p. 85-94, 2014.

HASHIM, A. S.; ONG, S. K. Natural Rubber and its Derivatives. In: **Elastomers**. IntechOpen, 2017.

HASSAN, A. A. *et al.* Implication of enzymatic and chemical treatment on high ammoniated natural rubber latex. In: **AIP Conference Proceedings**. AIP Publishing LLC, 2018.

HU, J. *et al.* Chitin nanocrystals reticulated self-assembled architecture reinforces deproteinized natural rubber latex film. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 137, n. 39, 2020.

HU, J-B *et al.* CD44-targeted hyaluronic acid-curcumin prodrug protects renal tubular epithelial cell survival from oxidative stress damage. **Carbohydrate polymers**, v. 193, p. 268-280, 2018.

HUAN, Z. **LATEX CONDOM ADDED WITH HYALURONIC ACID**. Depositante: Hunan Youganjue Biology Technology Co., LTD. CN n° 201910714980.4. Depósito: 06 de agosto de 2019. Concessão: 20 de setembro de 2019. Disponível em: <[https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=CN253998844&\\_cid=P21-KKYR2H-40965-1](https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=CN253998844&_cid=P21-KKYR2H-40965-1)>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2021.

HUANG, C. *et al.* Bio-inspired nanocomposite by layer-by-layer coating of chitosan/hyaluronic acid multilayers on a hard nanocellulose-hydroxyapatite matrix. **Carbohydrate polymers**, v. 222, 2019.

HUANG, G.; CHEN, J. Preparation and applications of hyaluronic acid and its derivatives. **International journal of biological macromolecules**, v. 125, p. 478-484, 2018.

HUDECKI, A.; KIRYCZYŃSKI, G.; ŁOS, M. J. Biomaterials, definition, overview. In: **Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine**. Academic Press, 2019. p. 85-98.

HUERTA-ÁNGELES, G. *et al.* Retinoic acid grafted to hyaluronan for skin delivery: Synthesis, stability studies, and biological evaluation. **Carbohydrate polymers**, v. 231, p. 115733, 2020.

HUSSAIN, Z. *et al.* Hyaluronic acid-based biomaterials: a versatile and smart approach to tissue regeneration and treating traumatic, surgical, and chronic wounds. **Polymer Reviews**, v. 57, n. 4, p. 594-630, 2017.

IACOB, Andreea-Teodora *et al.* Preparation, characterization and wound healing effects of new membranes based on chitosan, hyaluronic acid and arginine derivatives. **Polymers**, v. 10, n. 6, p. 607, 2018.

IAQUINTA, M. R. *et al.* Innovative biomaterials for bone regrowth. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 3, p. 618, 2019.

IBRAHIM, S. *et al.* Preparation and Characterization of Low-Molecular-Weight Natural Rubber Latex via Photodegradation Catalyzed by Nano TiO<sub>2</sub>. **Polymers**, v. 10, 2018.

ILOMUANYA, M O. *et al.* Polymeric Biomaterials for Wound Healing Incorporating Plant Extracts and Extracellular Matrix Components. 2021.

INTHARAPAT, P.; NAKASON, C.; KONGNOO, A. Preparation of boric acid supported natural rubber as a reactive flame retardant and its properties. **Polymer Degradation and Stability**, v. 128, p. 217-227, 2016.

- JADAV, D. *et al.* Post-synthetic amine functionalized SAPO-5 & SAPO-34 molecular sieves for epoxide ring opening reactions. **Materials Today: Proceedings**, v. 45, p. 3726-3732, 2021.
- JAFFARY, N. A. Md *et al.* Characterization of phosphorylated natural rubber as thorium bio-adsorbent prepared by radiation-induced graft polymerization. **Radiation Physics and Chemistry**, p. 109546, 2021.
- JAMROŹY, M. *et al.* The Impact of the *Matricaria chamomilla* L. Extract, Starch Solution and the Photoinitiator on Physicochemical Properties of Acrylic Hydrogels. **Materials**, v. 15, n. 8, p. 2837, 2022.
- JARNTHONG, M. *et al.* Preparation and properties of biocomposite based on natural rubber and bagasse nanocellulose. In: **MATEC Web of Conferences**. EDP Sciences, p. 01005, 2015.
- JAYADEVAN, J.; ALEX, R.; GOPALAKRISHNAPANICKER, U. Deproteinised natural rubber latex grafted poly (dimethylaminoethyl methacrylate)-poly (vinyl alcohol) blend membranes: Synthesis, properties and application. **International journal of biological macromolecules**, v. 107, p. 1821-1834, 2018.
- JENKINS, A. D. *et al.* Glossary of basic terms in polymer science. **Pure and Applied Chemistry**, v. 68, p. 2287-2311, 1996.
- JENSEN, G.; HOLLOWAY, J. L.; STABENFELDT, S. E. Hyaluronic Acid Biomaterials for Central Nervous System Regenerative Medicine. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 2113, 2020.
- JIANG, W. Natural Rubber and Bio-based Thermoplastic Elastomer. In: Abdullah Al-Mamun e Jonathan Y. Chen. **Byopolymers and their Environmental Impact**. 1. ed. Florida: CRC Press, Cap. 10. p. 241-254, 2020.
- KALKORNSURAPRANEE, E. *et al.* Influence of grafting content on the properties of cured natural rubber grafted with PMMAs using glutaraldehyde as a cross-linking agent. **Advances in Polymer Technology**, v. 37, n. 5, p. 1478-1485, 2017.
- KALKORNSURAPRANEE, E. *et al.* Influence of modified natural rubbers as compatibilizers on the properties of flexible food contact materials based on NR/PBAT blends. **Materials & Design**, v. 196, 2020.
- KAMOUN, E. A.; KENAWY, E.-R. S.; CHEN, X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. **Journal of advanced research**, v. 8, n. 3, p. 217-233, 2017.
- KARAMI, M. *et al.* Preparation, purification, and characterization of low-molecular-weight hyaluronic acid. **Biotechnology Letters**, p. 1-10, 2021.
- KARGARZADEH, H. *et al.* Functionalized liquid natural rubber and liquid epoxidized natural rubber: A promising green toughening agent for polyester. **Journal of applied polymer science**, v. 132, n. 3, 2015.
- KARGOZAR, S.; RAMAKRISHNA, S.; MOZAFARI, M. Chemistry of biomaterials: Future prospects. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, v. 10, p. 181-190, 2019.
- KENAR, H. *et al.* Microfibrous scaffolds from poly (l-lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) blended with xeno-free collagen/hyaluronic acid for improvement of vascularization in tissue engineering applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 97, p. 31-44, 2019.
- KHAYYAL, M. T. *et al.* Effect of a chamomile extract in protecting against radiation-induced intestinal mucositis. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 3, p. 728-736, 2019.

KIM, K. *et al.* Hyaluronic acid-coated nanomedicine for targeted cancer therapy. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 7, p. 301, 2019.

KINOSHITA, M. *et al.* Biocomposites composed of natural rubber latex and cartilage tissue derived from human mesenchymal stem cells. **Materials Today Chemistry**, v. 12, p. 315-323, 2019.

KLINKAJORN, J.; TANRATTANAKUL, V. The effect of epoxide content on compatibility of poly (lactic acid)/epoxidized natural rubber blends. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 137, n. 34, 2020.

KODSANGMA, A. *et al.* Effect of sodium benzoate and chlorhexidine gluconate on a bio-thermoplastic elastomer made from thermoplastic starch-chitosan blended with epoxidized natural rubber. **Carbohydrate polymers**, v. 242, 2020.

KOONS, G. L.; DIBA, M.; MIKOS, A. G. Materials design for bone-tissue engineering. **Nature Reviews Materials**, v. 5, n. 8, p. 584-603, 2020.

KOROGIANNAKI, M.; ZHANG, J.; SHEARDOWN, H. Surface modification of model hydrogel contact lenses with hyaluronic acid via thiol-ene “click” chemistry for enhancing surface characteristics. **Journal of biomaterials applications**, v. 32, n. 4, p. 446-462, 2017.

KOSAENTOR, K. *et al.* Simulation of Irradiation-Based Processing System for Natural Rubber Vulcanization. In: **Key Engineering Materials**. Trans Tech Publications Ltd. p. 252-257, 2017.

KRUPP, T. *et al.* Natural rubber-propolis membrane improves wound healing in second-degree burning model. **International journal of biological macromolecules**, v. 131, p. 980-988, 2019.

KUMAR, D. *et al.* A review on the modification of polysaccharide through graft copolymerization for various potential applications. **The open medicinal chemistry journal**, v. 11, p. 109, 2017.

KUMAR, R. *et al.* Hyaluronic acid-dihydroartemisinin conjugate: Synthesis, characterization and in vitro evaluation in lung cancer cells. **International journal of biological macromolecules**, v. 133, p. 495-502, 2019.

KUMARN, S. *et al.* Investigating the mechanistic and structural role of lipid hydrolysis in the stabilization of ammonia-preserved Hevea rubber latex. **Langmuir**, v. 34, n. 43, p. 12730-12738, 2018.

KUTLUSOY, T. *et al.* Chitosan-co-Hyaluronic acid porous cryogels and their application in tissue engineering. **Biological Macromolecules**. v. 103, p 366-378, 2017.

KWON, M. Y. *et al.* Influence of hyaluronic acid modification on CD44 binding towards the design of hydrogel biomaterials. **Biomaterials**, v. 222, p. 119451, 2019.

LARPKASEMSEK, A. *et al.* Effects of sulfur vulcanization system on cure characteristics, physical properties and thermal aging of epoxidized natural rubber. **Journal of Metals, Materials and Minerals**, v. 29, n. 1, 2019.

LARRAÑETA, E. *et al.* Synthesis and characterization of hyaluronic acid hydrogels crosslinked using a solvent-free process for potential biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**. v. 181, p. 1194-1205, 2018.

- LEAL-MARIN, S. *et al.* Human Amniotic Membrane: A review on tissue engineering, application, and storage. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 109, n. 8, p. 1198-1215, 2021.
- LEE, E. J. *et al.* Thermo-irreversible glycol chitosan/hyaluronic acid blend hydrogel for injectable tissue engineering. **Carbohydrate Polymers**, v. 244, 2020.
- LEE, H-Y.; KIM, H-E.; JEONG, S-H. One-pot synthesis of silane-modified hyaluronic acid hydrogels for effective antibacterial drug delivery via sol-gel stabilization. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 174, p. 308-315, 2019.
- LEHMAN, N. *et al.* Influence of functional groups on properties of styrene grafted NR using glutaraldehyde as curing agent. **Journal of Vinyl and Additive Technology**, v. 25, n. 4, p. 339-346, 2019.
- LEITE, M. N. *et al.* Healing effects of natural latex serum 1% from *Hevea brasiliensis* in an experimental skin abrasion wound model. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, n. 4, p. 418-427, 2020.
- LEWANDOWSKA, K. *et al.* Surface and thermal properties of collagen/hyaluronic acid blends containing chitosan. *International journal of biological macromolecules*, v. 92, p. 371-376, 2016.
- LI, C. *et al.* Preparation and antimicrobial activity of quaternary phosphonium modified epoxidized natural rubber. **Materials Letters**, v. 93, p. 145-148, 2013.
- LI, H. *et al.* The application of hyaluronic acid-based hydrogels in bone and cartilage tissue engineering. **Advances in Materials Science and Engineering**, v. 2019, 2019.
- LI, H. *et al.* The preparation of hyaluronic acid grafted pullulan polymers and their use in the formation of novel biocompatible wound healing film. *Carbohydrate polymers*, v. 188, p. 92-100, 2018.
- LI, X. *et al.* Nano-pearl powder/chitosan-hyaluronic acid porous composite scaffold and preliminary study of its osteogenesis mechanism. **Materials Science and Engineering: C**, v. 111, 2020.
- LIU, S. *et al.* Absorbable thioether grafted hyaluronic acid nanofibrous hydrogel for synergistic modulation of inflammation microenvironment to accelerate chronic diabetic wound healing. **Advanced healthcare materials**, v. 9, n. 11, 2020.
- LIU, Y. *et al.* Hydrophilic modification on polyvinyl alcohol membrane by hyaluronic acid. **Biomedical Materials**, v. 14, n. 5, 2019.
- LIU, Y.; FAN, D. Novel hyaluronic acid-tyrosine/collagen-based injectable hydrogels as soft filler for tissue engineering. **International journal of biological macromolecules**, v. 141, p. 700-712, 2019.
- LONGSENG, R.; KHAOKONG, C. Hexamethylene diamine-modified epoxidized natural rubber and its effect on cure characteristics and properties of natural rubber blends. **Iranian Polymer Journal**, v. 29, n. 12, p. 1113-1121, 2020.
- LUCKANAGUL, J. A. *et al.* Self-Assembled Thermoresponsive Nanogel from Grafted Hyaluronic Acid as a Biocompatible Delivery Platform for Curcumin with Enhanced Drug Loading and Biological Activities. **Polymers**, v. 13, n. 2, p. 194, 2021.

- LUZURIAGA, M. A. *et al.* Biomaterials and nanomaterials for sustained release vaccine delivery. Wiley Interdisciplinary **Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, p. 1735, 2021.
- MADHANAGOPAL, J. *et al.* Enhanced wide-range monotonic piezoresistivity, reliability of Ketjenblack/deproteinized natural rubber nanocomposite, and its biomedical application. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 134, n. 25, 2017.
- MAGIDA, M. M.; IBRAHIM, S. M.; ELNAHAS, H. H. Effect of gamma radiation on the characterization of chitosan/natural rubber latex polymer blends. **International Journal of Polymer Analysis and Characterization**, v. 25, n. 8, p. 565-580, 2020.
- MAHENDRA, I. P. *et al.* Protein Removal from Natural Rubber Latex with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nanoparticle. **J. Braz. Chem. Soc**, v. 32, n. 2, p. 320-328, 2021.
- MAITY, N.; DAWN, A. Conducting Polymer Grafting: Recent and Key Developments. **Polymers**, v. 12, n. 3, p. 709, 2020.
- MAITZ, M. F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. **Biosurface and Biotribology**, v. 1, n. 3, p. 161-176, 2015.
- MANOHAR, N. *et al.* A unique application of the second order derivative of FTIR–ATR spectra for compositional analyses of natural rubber and polychloroprene rubber and their blends. **Polymer Testing**, v. 62, p. 447-453, 2017.
- MANTIA, F. P. La *et al.* Degradation of polymer blends: A brief review. **Polymer Degradation and Stability**, v. 145, p. 79-92, 2017.
- MARCELINO, M. Y., *et al.* Antifungal activity of fluconazole-loaded natural rubber latex against *Candida albicans*. **Future microbiology**, v. 13, n. 3, p. 359-367, 2018.
- MARQUES, D. R. *et al.* In vitro evaluation of poly (lactic-co-glycolic acid)/polyisoprene fibers for soft tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 105, n. 8, p. 2581-2591, 2016.
- MARSYA, M. A. *et al.* Catalyst screening on diimide transfer hydrogenation of natural rubber latex. In: **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**. IOP Publishing, 2019.
- MASCIA, L. *et al.* Fibres from blends of epoxidized natural rubber and polylactic acid by the electrospinning process: Compatibilization and surface texture. **European Polymer Journal**, v. 87, p. 241-254, 2017.
- MASŁOWSKI, M. *et al.* Potential application of peppermint (*Mentha piperita* L.), german chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) and yarrow (*Achillea millefolium* L.) as active fillers in natural rubber biocomposites. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 7530, 2021.
- MATOS, C. F.; GALEMBECK, F.; ZARBIN, A. J. G. Nanocompósitos Multifuncionais de Látex de Borracha Natural e Nanoestruturas de Carbono. **Revista Virtual de Química, Curitiba**, p. 73-96, 2017.
- MEKONNEN, T. H. *et al.* Investigation of the co-coagulation of natural rubber latex and cellulose nanocrystals aqueous dispersion. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 583, 2019.



- MELO, C. M. *et al.* Amphotericin b-loaded Eudragit RL100 nanoparticles coated with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal candidiasis. **Carbohydrate polymers**, v. 230, p. 115608, 2020.
- MEN, X. *et al.* Biosynthesis of natural rubber: current state and perspectives. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 1, p. 50, 2019.
- MENA, R. *et al.* Fotodegradação de Polímeros Acompanhada por Infravermelho: Um Tutorial. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 4, pág. 959-968, 2020.
- MENGHINI, L. *et al.* An hydroalcoholic chamomile extract modulates inflammatory and immune response in HT29 cells and isolated rat colon. **Phytotherapy research**, v. 30, n. 9, p. 1513-1518, 2016.
- MIRANDA, M. C. R. *et al.* Evaluation of peptides release using a natural rubber latex biomembrane as a carrier. **Amino acids**, v. 50, n. 5, p. 503-511, 2018.
- MONTOYA, C. *et al.* On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook. **Bone Research**, v. 9, n. 1, p. 1-16, 2021.
- MOOLSIN, S. *et al.* Deproteinized natural rubber film reinforced with silane-modified silica nanoparticles. **Journal of Elastomers & Plastics**, 2020.
- MOONLEK, B.; SAENBOONRUANG, K. Mechanical and electrical properties of radiation-vulcanized natural rubber latex with waste eggshell powder as bio-fillers. **Radiation Effects and Defects in Solids**, v. 174, n. 5-6, p. 452-466, 2019.
- MOONPRASITH, N. *et al.* Deproteinization of Nonammonia and Ammonia Natural Rubber Latices by Ethylenediaminetetraacetic Acid. **Advances in Materials Science and Engineering**, v. 2017, 2017.
- MORISE, B. T. *et al.* Scopolamine loaded in natural rubber latex as a future transdermal patch for sialorrhoea treatment. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 68, n. 13, p. 788-795, 2018.
- MOTEALLEH, B. *et al.* Morphology, drug release, antibacterial, cell proliferation, and histology studies of chamomile-loaded wound dressing mats based on electrospun nanofibrous poly ( $\epsilon$ -caprolactone)/polystyrene blends. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 102, n. 5, p. 977-987, 2014.
- MOVAHEDI, M. *et al.* Potential of novel electrospun core-shell structured polyurethane/starch (hyaluronic acid) nanofibers for skin tissue engineering: In vitro and in vivo evaluation. **International journal of biological macromolecules**, v. 146, p. 627-637, 2020.
- MURBACH, H. D. *et al.* Ciprofloxacin release using natural rubber latex membranes as carrier. **International Journal of Biomaterials**, v. 2014, 2014.
- MURRAY, R. Z. *et al.* Development and use of biomaterials as wound healing therapies. **Burns & trauma**, v. 7, 2019.
- NAHHAR, A.; SIONG, K. K. Study on natural rubber absorption of selected actinides. In: **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**. IOP Publishing, 2019.
- NEMATI, S. *et al.* Effects of chamomile extract nasal drop on chronic rhinosinusitis treatment: a randomized double blind study. **American Journal of Otolaryngology**, v. 42, n. 1, p. 102743, 2021.

- NGUYEN, L. H. *et al.* Biodegradation of natural rubber and deproteinized natural rubber by enrichment bacterial consortia. **Biodegradation**, v. 31, n. 4, p. 303-317, 2020.
- NGUYEN, T. N. *et al.* Improvement of thermal and mechanical properties of Vietnam Deproteinized natural rubber via graft copolymerization with methyl methacrylate. **International Journal of Polymer Science**, v. 2020, 2020.
- NGUYEN, T. T.; NERI, T. A.; CHOI, Byeong-Dae. Characterization of hyaluronic acid extracted from *Liparis tessellatus* eggs grafted with phenolic acids and nisin. **International journal of biological macromolecules**, v. 157, p. 45-50, 2020.
- NING, C.; ZHOU, L.; TAN, G. Fourth-generation biomedical materials. **Mater. Today**, v. 19, n. 1, p. 2-3, 2016.
- NUN-ANAN, P. *et al.* Influence of nonrubber components on properties of unvulcanized natural rubber. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 31, n. 1, p. 44-59, 2020.
- NUNTAHIRUN, P.; YAMAMOTO, O.; PAOPRASERT, P. Temperature-responsive N-isopropylacrylamide-grafted natural rubber. **Polymer Bulletin**, v. 75, n. 4, p. 1387-1401, 2018.
- OKAMOTO, Y.; KINOSHITA, M.; OKAMOTO, M. Fabrication of cartilage/natural rubber latex biocomposites derived from human mesenchymal stem cells in hypoxia. **Nanocomposites**, p. 1-12, 2020.
- OLIVEIRA, S. A. de *et al.* Production and characterization of bacterial cellulose membranes with hyaluronic acid from chicken comb. **International journal of biological macromolecules**, v. 97, p. 642-653, 2017.
- OLTULU, P. *et al.* Measurement of epidermis, dermis, and total skin thicknesses from six different body regions with a new ethical histometric technique. **Turkish Journal of Plastic Surgery**, v. 26, n. 2, p. 56, 2018.
- PACIFICI, N.; BOLANDPARVAZ, A.; LEWIS, J. S. Stimuli-Responsive Biomaterials for Vaccines and Immunotherapeutic Applications. **Advanced therapeutics**, v. 3, n. 11, 2020.
- PALADINI, F.; POLLINI, M. Antimicrobial silver nanoparticles for wound healing application: progress and future trends. **Materials**, v. 12, n. 16, p. 2540, 2019.
- PANDIT, A. H.; MAZUMDAR, N.; AHMAD, S. Periodate oxidized hyaluronic acid-based hydrogel scaffolds for tissue engineering applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 137, p. 853-869, 2019.
- PEREIRA, F. M. *et al.* Hyaluronic acid-coated chitosan nanoparticles as carrier for the enzyme/prodrug complex based on horseradish peroxidase/indole-3-acetic acid: Characterization and potential therapeutic for bladder cancer cells. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 150, p. 109889, 2021.
- PETERLE, M. M.  $\alpha$ -Hidroxilação de compostos 1, 3-dicarbonilados: síntese da harzialactona e de  $\gamma$ -lactonas análogas. Dissertação (Mestrado em Química) – Pós-graduação e Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/134667>. Acesso em: 30 maio 2021.
- PHETARPORN, V. *et al.* Composite properties of graphene-based materials/natural rubber vulcanized using electron beam irradiation. **Materials Today Communications**, v. 19, p. 413-424, 2019.

- PHETRONG, S.; SANSUK, C.; PAOPRASERT, P. Synthesis and temperature-responsive behavior of n-vinylcaprolactam-grafted nr. **Rubber Chemistry and Technology**, v. 91, n. 2, p. 417-432, 2018.
- PICHAYAKORN, W. *et al.* Preparation of deproteinized natural rubber latex and properties of films formed by itself and several adhesive polymer blends. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 51, n. 41, p. 13393-13404, 2012.
- PINA, S. *et al.* Scaffolding strategies for tissue engineering and regenerative medicine applications. **Materials**, v. 12, n. 11, p. 1824, 2019.
- PINHO, E. C. C. M. de *et al.* The study of the use of a latex biomembrane and conjunctival autograft in rabbit conjunctiva wound healing. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 81, n. 2, p. 125-129, 2018.
- PINO-RAMOS, V. H. *et al.* Radiation Grafting of Biopolymers and Synthetic Polymers: Synthesis and Biomedical Applications. **Biopolymer Grafting**. Elsevier, p. 205-250, 2018.
- PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química nova**, v. 38, p. 957-971, 2015.
- PONGSATHIT, S.; PATTAMAPROM, C. Irradiation grafting of natural rubber latex with maleic anhydride and its compatibilization of poly (lactic acid)/natural rubber blends. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 144, p. 13-20, 2018.
- POLEXE, R. C.; DELAIR, T. Elaboration of stable and antibody functionalized positively charged colloids by polyelectrolyte complexation between chitosan and hyaluronic acid. **Molecules**, v. 18, n. 7, p. 8563-8578, 2013.
- QI, X. *et al.* Bio-based self-healing *Eucommia ulmoides* ester elastomer with damping and oil resistance. **Journal of Materials Science**, v. 55, n. 11, p. 4940-4951, 2020.
- QIAO, Y. *et al.* Preparation of printable double-network hydrogels with rapid self-healing and high elasticity based on hyaluronic acid for controlled drug release. **Polymer**, v. 186, 2020.
- RAHMAN, M. A. *et al.* Autonomic self-healing in epoxidized natural rubber. **ACS applied materials & interfaces**, v. 5, n. 4, p. 1494-1502, 2013.
- RAHMATI, M. *et al.* Designing multigradient biomaterials for skin regeneration. **Materials Today Advances**, v. 5, 2020.
- RAJU, G.; HARIS, M. R. H. M. Preparation and characterization of acidified chitosan immobilized in epoxidized natural rubber. **Polymer Testing**, v. 53, p. 1-6, 2016.
- RASID, H. M.; AZHAR, N. H. A.; YUSOFF, S. F. M. Physicochemical properties of liquid natural rubber bearing fluoro groups for hydrophobic surfaces. **Journal of Polymer Research**, v. 24, n. 7, p. 1-11, 2017.
- RET, D. *et al.* Exact determination of the degree of substitution of high molar mass hyaluronan by controlling the conformation in solution. **Carbohydrate polymers**, v. 204, p. 124-130, 2019.
- REZAEYAZDI, M. *et al.* Injectable hyaluronic acid-co-gelatin cryogels for tissue-engineering applications. **Materials**, v. 11, n. 8, p. 1374, 2018.

RIPPE, M.; COSENZA, V.; AUZÉLY-VELTY, R. Design of soft nanocarriers combining hyaluronic acid with another functional polymer for cancer therapy and other biomedical applications. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 7, p. 338, 2019.

RIYAJAN, Sa-Ad. Physical Properties of Cured Self-green Epoxidized Natural Rubber with Amino Acid. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 30, n. 6, p. 2304-2313, 2022.

RIYAPAN, D.; RIYAJAN, S-A; KOWALCZYK, A. “Green synthesis” and characterization of a maleated epoxidized natural rubber latex. **Polymer Bulletin**, v. 72, n. 4, p. 671-691, 2015.

ROBERTSON, J.; SRIVASTAVA, R. S. Mo-catalyzed deoxygenation of epoxides to alkenes. **Molecular Catalysis**, v. 443, p. 175-178, 2017.

ROJRUTHAI, P.; KANTARAM, T.; SAKDAPIPANICH, J. Impact of non-rubber components on the branching structure and the accelerated storage hardening in Hevea rubber. **Journal of Rubber Research**, v. 23, n. 4, p. 353-364, 2020.

ROLERE, S. *et al.* Investigating natural rubber composition with Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectroscopy: A rapid and non-destructive method to determine both protein and lipid contents simultaneously. **Polymer Testing**, v. 43, p. 83-93, 2015.

ROMEIRA, K. M. *et al.* Avaliação das Propriedades Físico-Químicas e Mecânicas de Biomembranas de Látex Natural com Extrato Vegetal.

RONCA, A. *et al.* A combined approach of double network hydrogel and nanocomposites based on hyaluronic acid and poly (ethylene glycol) diacrylate blend. **Materials**, v. 11, n. 12, 2018.

ROSA, S. de S. R. F. *et al.* Evidence in practice of tissue healing with latex biomembrane: Integrative review. **Journal of diabetes research**, v. 2019, 2019.

SAENGDEE, L.; PHINYOCHEEP, P.; DANIEL, P. Chemical modification of natural rubber in latex stage for improved thermal, oil, ozone and mechanical properties. **Journal of Polymer Research**, v. 27, n. 9, p. 1-13, 2020.

SAHINER, N. *et al.* Polyethyleneimine modified poly (Hyaluronic acid) particles with controllable antimicrobial and anticancer effects. **Carbohydrate polymers**, v. 159, p. 29-38, 2017.

SAJADI, F. S. *et al.* Antibacterial Effect of Two Herbal Extracts on the Level of Salivary Streptococcus mutans in Children. **Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences**, v. 10, n. 5, p. 299-305, 2021.

SALEHI, H. *et al.* Effects of nanozeolite/starch thermoplastic hydrogels on wound healing. **Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 22, 2017.

SAMADIAN, H. *et al.* Natural polymers-based light-induced hydrogels: Promising biomaterials for biomedical applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 420, 2020.

SÁNCHEZ, Á. S. *et al.* Hyaluronic acid biomaterial for human tissue-engineered skin substitutes: Preclinical comparative in vivo study of wound healing. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 10, p. 2414-2427, 2020.

SANSUK, C. *et al.* Multifunctional, pH-responsive graft copolymer prepared from deproteinized natural rubber and 4-vinylpyridine via emulsion polymerization. **Polymer International**, v. 66, n. 12, p. 1864-1872, 2017.

SANTIN, C. K.; PINTO, G. de C.; JACOBI, M. M. Epoxidação "in situ" aplicada ao látex de borracha natural. *Polímeros*, v. 22, n. 2, p. 193-1999, 2012.

SARAMOLEE, P.; LOPATTANANON, N.; SAHAKARO, K. Preparation and some properties of modified natural rubber bearing grafted poly (methyl methacrylate) and epoxide groups. *European polymer journal*, v. 56, p. 1-10, 2014.

SARKAWI, S. S. Silica-Reinforced Deproteinized Natural Rubber. In: ZAIDI, B.; BELGHIT, S. *Silicon Materials*. IntechOpen, p. 45-68, 2019.

SATHORNLUCK, S.; CHOOCHOTTIROS, C. Modification of epoxidized natural rubber as a PLA toughening agent. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 136, n. 48, p. 48267, 2019.

SELLAPPAN, L. K.; SANMUGAM, A.; MANOHARAN, S. Fabrication of dual layered biocompatible herbal biopatch from biological waste for skin-tissue regenerative applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 183, p. 1106-1118, 2021.

SERRANO-SEVILLA, I. *et al.* Natural polysaccharides for siRNA delivery: Nanocarriers based on chitosan, hyaluronic acid, and their derivatives. *Molecules*, v. 24, n. 14, p. 2570, 2019.

SHAFINAZ, A. M. B. K.; BAHARULRAZI, N.; MAN, S. H. C. Preparation of reinforced hydroxyl terminated liquid epoxidized natural rubber nanocomposite by grafting of graphene oxide. *Materials Today: Proceedings*, v. 17, p. 761-767, 2019.

SHAH, S. A. *et al.* Biopolymer-based biomaterials for accelerated diabetic wound healing: A critical review. *International journal of biological macromolecules*, v. 139, p. 975-993, 2019.

SHAHINI, M. H. *et al.* Combined atomic-scale/DFT-theoretical simulations & electrochemical assessments of the chamomile flower extract as a green corrosion inhibitor for mild steel in HCl solution. *Journal of Molecular Liquids*, v. 342, p. 117570, 2021.

SHEIKHOLESLAM, M. *et al.* Biomaterials for skin substitutes. *Advanced healthcare materials*, v. 7, n. 5, 2018.

SHIRAVANI, Z. *et al.* Chamomile Extract versus Clotrimazole Vaginal Cream in Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized Double-Blind Control Trial. *Journal of Pharmacopuncture*, v. 24, n. 4, p. 191, 2021.

SHOKROLLAHI, M. *et al.* Multilayer nanofibrous patch comprising chamomile loaded carboxyethyl chitosan/poly (vinyl alcohol) and polycaprolactone as a potential wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 147, p. 547-559, 2020.

SILVA, M. S. L. *et al.* Látex como Biomaterial e suas potencialidades na área médica. *UNIEURO*, n 27, p.7-42, 2019.

SILVA, V. M. da; NUNES, R. C. R.; SOUSA, A. M. F. de. Epoxidized natural rubber and hydrotalcite compounds: rheological and thermal characterization. *Polímeros*, v. 27, n. 3, p. 208-212, 2017.

SINGH, P. *et al.* Hyaluronic-acid-based  $\beta$ -cyclodextrin grafted copolymers as biocompatible supramolecular hosts to enhance the water solubility of tocopherol. *International journal of pharmaceutics*, v. 586, p. 119542, 2020.

SIONKOWSKA, A. *et al.* Hyaluronic Acid as a Component of Natural Polymer Blends for Biomedical Applications: A Review. *Molecules*, v. 25, n. 18, p. 4035, 2020.

SIREGAR, M. S.; THAMRIN, B. WS; EDDIYANTO, J. A. Grafting of maleic anhydride onto cyclized natural rubber by reactive processing: the effect of maleic anhydride concentrations. **Chem. Mater. Res.**, v. 6, n. 11, p. 15-20, 2014.

SITEPU, M. H.; MCKAY, A.; HOLT, R. J. An approach for the formulation of sustainable replanting policies in the Indonesian natural rubber industry. **Journal of Cleaner Production**, v. 241, 2019.

SIVASANKARAPILLAI, V. S. *et al.* Progress in natural polymer engineered biomaterials for transdermal drug delivery systems. **Materials Today Chemistry**, v. 19, 2021.

SLAGMAN, S.; ZUILHOF, H.; FRANSSSEN, M. CR. Laccase-mediated grafting on biopolymers and synthetic polymers: a critical review. **ChemBioChem**, v. 19, n. 4, p. 288-311, 2018.

SNETKOV, P. *et al.* Hyaluronic acid: the influence of molecular weight on structural, physical, physico-chemical, and degradable properties of biopolymer. **Polymers**. 2020.

SOARES, R. M. D. *et al.* Electrospinning and electrospray of bio-based and natural polymers for biomaterials development. **Materials Science and Engineering: C**, v. 92, p. 969-982, 2018.

SOLOMONS, T. W.; FRYHLE, C.B. Química Orgânica 1. 7 ed. Rio de Janeiro LTC Livros Técnicos Científicos, 2001.

SOOKPRASERT, P.; HINCHIRANAN, N. Morphology, mechanical and thermal properties of poly (lactic acid) (PLA)/natural rubber (NR) blends compatibilized by NR-graft-PLA. **Journal of Materials Research**, v. 32, n. 4, p. 788-800, 2017.

SOUZA, A. B. de; CHAUD, M. V.; SANTANA, M. H. A. Hyaluronic acid behavior in oral administration and perspectives for nanotechnology-based formulations: A review. **Carbohydrate polymers**, v. 222, 2019.

SPEARMAN, B. S. *et al.* Tunable methacrylated hyaluronic acid-based hydrogels as scaffolds for soft tissue engineering applications. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 108, n. 2, p. 279-291, 2019.

SRIVASTAVA, J. K.; SHANKAR, E.; GUPTA, S. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. **Molecular medicine reports**, v. 3, n. 6, p. 895-901, 2010.

STEFFENS, D. *et al.* Update on the main use of biomaterials and techniques associated with tissue engineering. **Drug discovery today**, v. 23, n. 8, p. 1474-1488, 2018.

STOICA, A. E.; CHIRCOV, C.; GRUMEZESCU, A. M. Hydrogel dressings for the treatment of burn wounds: an up-to-date overview. **Materials**, v. 13, n. 12, p. 2853, 2020.

SU, S. *et al.* Coaxial and emulsion electrospinning of extracted hyaluronic acid and keratin based nanofibers for wound healing applications. **European Polymer Journal**, v. 142, 2021.

SUCHÁNEK, J. *et al.* Hyaluronic Acid-Based Medical Device for Treatment of Alveolar Osteitis—Clinical Study. **International journal of environmental research and public health**, 2019.

SUKSAEREE, J. *et al.* Low Protein Natural Rubber Latex-Based Polymer Blends for Transdermal Patches of Mefenamic Acid. In: **Key Engineering Materials**. Trans Tech Publications Ltd, p. 34-38, 2020.

- SUKTHAWON, C. *et al.* Electron beam irradiation crosslinked chitosan/natural rubber-latex film: Preparation and characterization. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 177, 2020.
- TANAKA, J. L. *et al.* Natural rubber dressing loaded with silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds infected with *Candida* spp. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 189, p. 597-606, 2021.
- TANASI, P. *et al.* Borracha natural reticulada termorreversível: Uma rota de Diels-Alder para reutilização e propriedades de autocura em elastômeros. **Polymer**, v. 175, p. 15-24, 2019.
- TANG, S. *et al.* A covalently cross-linked hyaluronic acid/bacterial cellulose composite hydrogel for potential biological applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 252, p. 117123, 2021.
- TANG, X. *et al.* Evaluation of the bioaccessibility of tetrahydrocurcumin-hyaluronic acid conjugate using in vitro and ex vivo models. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 182, p. 1322-1330, 2021.
- TASKAN, M. M. *et al.* Hyaluronic acid with antioxidants improve wound healing in rats. **Biotechnic & Histochemistry**, p. 1-10, 2020.
- TESSANAN, W. *et al.* Improvement of mechanical and impact performance of poly (lactic acid) by renewable modified natural rubber. **Journal of Cleaner Production**, v. 276, 2020.
- THAN-ARDNA, B.; TAMURA, H.; FURUIKE, T. Improving deproteinized skim natural rubber latex with a further leaching process. **Engineering and Applied Science Research**, v. 46, n. 1, p. 64-71, 2019.
- THIEULIN, C. *et al.* Mechanical and topographical anisotropy for human skin: Ageing effect. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 103, 2020.
- TIWARI, S.; BAHADUR, P. Modified hyaluronic acid based materials for biomedical applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 121, p. 556-571, 2019.
- TORGBO, S.; SUKYAI, P. Biodegradation and thermal stability of bacterial cellulose as biomaterial: The relevance in biomedical applications. **Polymer Degradation and Stability**, v., 2020.
- TORRES-MARTÍNEZ, E. J. *et al.* A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: Drugs loaded and biopolymers used as matrices. **Current drug delivery**, v. 15, n. 10, p. 1360-1374, 2018.
- UDOMKITPANYA, T.; SRIKULKIT, K. Properties of Poly (Lactic Acid) Blended with Natural Rubber-Graft-Poly (Acrylic Acid). In: **Key Engineering Materials**. Trans Tech Publications Ltd. p. 45-50, 2020.
- VALACHOVÁ, K.; ŠOLTÉS, L. Versatile Use of Chitosan and Hyaluronan in Medicine. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 1195, 2021.
- VALADARES, G. M.; LANDAU, E. C.; MAIA, N. L. M. Evolução da produção de borracha (*Hevea brasiliensis*, Euphorbiaceae). **Embrapa Milho e Sorgo-Capítulo em livro científico (ALICE)**, 2020.
- VARAPRASAD, K. *et al.* Alginate-based composite materials for wound dressing application: A mini review. **Carbohydrate polymers**, v. 236, p. 2020.

- VARELA, P. *et al.* Macrophage immunomodulation: An indispensable tool to evaluate the performance of wound dressing biomaterials. **Journal of applied biomaterials & functional materials**, v. 17, n. 1, 2019.
- VASI, A.-M. *et al.* Chemical functionalization of hyaluronic acid for drug delivery applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 38, p. 177-185, 2014.
- VEGA-HERNÁNDEZ, M. Á. *et al.* A Review on the Synthesis, Characterization and Modeling of Polymer Grafting. **Processes**, v. 9, n. 2, p. 375, 2021.
- VEISI, H. *et al.* Green synthesis of Pd/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles using Chamomile extract as highly active and recyclable catalyst for Suzuki coupling reaction. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 951, p. 122005, 2021.
- VENKATANARASIMHAN, S.; DHAMODHARAN, R. A new route to polymeric materials derived from chitosan and natural rubber. **Polymer Bulletin**, v. 72, n. 9, p. 2311-2330, 2015.
- VU, C. M.; VU, H. T.; CHOI, H. J. Fabrication of natural rubber/epoxidized natural rubber/nanosilica nanocomposites and their physical characteristics. **Macromolecular Research**, v. 23, n. 3, p. 284-290, 2015.
- WADDAD, A. Y. *et al.* Grafted hyaluronic acid N-acetyl-L-methionine for targeting of LAT1 receptor: In-silico, synthesis and microscale thermophoresis studies. **International journal of biological macromolecules**, v. 125, p. 767-777, 2019.
- WAIPRIB, R. *et al.* Deproteinized natural rubber latex/gelatinized starch blended films as drug delivery carrier. **Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly**, v. 148, n. 7, p. 1223-1228, 2017.
- WALKER, K. *et al.* Hyaluronic acid. **StatPearls**, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440/>. Acesso em: 08 de março de 2021.
- WALVEKAR, P. *et al.* Self-assembled oleylamine grafted hyaluronic acid polymersomes for delivery of vancomycin against methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 182, p. 110388, 2019.
- WANG, B. *et al.* Synthesis and characterization of MWCNT-graft-polyisoprene via ARGET ATRP. **RSC Advances**, v. 4, n. 50, p. 26468-26475, 2014.
- WANG, F. *et al.* Advances in electrospinning of natural biomaterials for wound dressing. **Journal of Nanomaterials**, v. 2020, 2020.
- WANG, X. *et al.* Modification of Natural Rubber Latex by Graft Copolymerization of 2-Ethylhexyl Acrylate and Methacrylic Acid. **Transactions of Tianjin University**, v. 26, n. 4, p. 314-323, 2020.
- WHBA, R. *et al.* Free-Radical Photopolymerization of Acrylonitrile Grafted onto Epoxidized Natural Rubber. **Polymers**, v. 13, n. 4, p. 660, 2021.
- WICHA, G. *et al.* Effects of post-gamma irradiation on swelling and mechanical properties of gamma vulcanized natural rubber latex (GVNRL) films. In: **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**. IOP Publishing, 2020.
- WILLIAMS, D. F. On the nature of biomaterials. **Biomaterials**, v. 30, n. 30, p. 5897-5909, 2009.

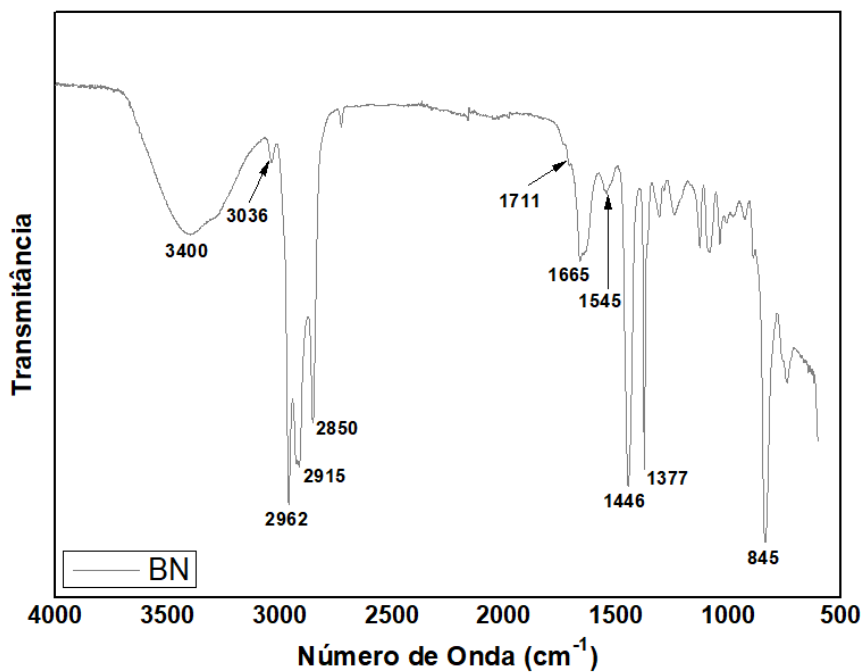


- WIRIYANANTAWONG, J. *et al.* Studies on the effect of purified natural rubber latex and accelerators on rubber allergens in natural rubber dipping product. In: **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**. IOP Publishing, 2020.
- WOLF, K. J.; KUMAR, S. Hyaluronic acid: incorporating the bio into the material. **ACS biomaterials science & engineering**, v. 5, n. 8, p. 3753-3765, 2019.
- WONG, R. *et al.* The dynamic anatomy and patterning of skin. **Experimental dermatology**, v. 25, n. 2, p. 92-98, 2016.
- WU, J. *et al.* Preparation and physical properties of porous starch/natural rubber composites. **Starch-Stärke**, v. 70, n. 11-12, 2018.
- WU, S. *et al.* Evaluation of gelatin-hyaluronic acid composite hydrogels for accelerating wound healing. **Journal of biomaterials applications**, v. 31, n. 10, p. 1380-1390, 2017.
- XIE, J. *et al.* Hyaluronic acid-containing ethosomes as a potential carrier for transdermal drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 172, p. 323-329, 2018.
- XU, Z. *et al.* Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing. **Advanced healthcare materials**, v. 9, n. 5, 2020.
- XUAN, H. *et al.* Freestanding hyaluronic acid/silk-based self-healing coating toward tissue repair with antibacterial surface. **ACS Applied Bio Materials**, v. 3, n. 3, p. 1628-1635, 2020.
- YAMAMOTO, Y. *et al.* Thermal degradation of deproteinized natural rubber. **Polymer Degradation and Stability**, v. 156, p. 144-150, 2018.
- YAMASHITA, S.; TAKAHASHI, S. Molecular mechanisms of natural rubber biosynthesis. **Annual Review of Biochemistry**, v. 89, p. 821-851, 2020.
- YAN, Zifei *et al.* Mechanism and Kinetics of Epoxide Ring-Opening with Carboxylic Acids Catalyzed by the Corresponding Carboxylates. **Chemical Engineering Science**, p. 116746, 2021.
- YAO, Zhi-Yuan *et al.* Versatile strategies for bioproduction of hyaluronic acid driven by synthetic biology. **Carbohydrate Polymers**, 2021.
- YAQUB, K. M.; MIN-HUA, C. A Review on role of biomaterials in biomedical field. **International Journal of Bio-Pharma Research**, v. 8, n. 9, p. 2788-2793, 2019.
- YEGAPPAN, R. *et al.* Nano polydopamine crosslinked thiol-functionalized hyaluronic acid hydrogel for angiogenic drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 177, p. 41-49, 2019.
- YILDIRIM, R. *et al.* Outcomes of the use of hyaluronic acid-based wound dressings for the treatment of partial-thickness facial burns. **Journal of Burn Care & Research**, 2019.
- YOUSEF, H.; ALHAJJ, M.; SHARMA, S. Anatomy, skin (integument), epidermis, 2017.
- YUCHA, S. E. V.; TAMAMOTO, K. A.; KAPLAN, D. L. The importance of the neuro-immuno-cutaneous system on human skin equivalent design. **Cell proliferation**, v. 52, n. 6, p. e12677, 2019.
- YUNUS, N. A. *et al.* Rheological properties of isotropic magnetorheological elastomers featuring an epoxidized natural rubber. **Smart Materials and Structures**, v. 25, n. 10, p. 107001, 2016.

- ZAMBONI, F. *et al.* Labile crosslinked hyaluronic acid via urethane formation using bis ( $\beta$ -isocyanatoethyl) disulphide with tuneable physicochemical and immunomodulatory properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 245, 2020.
- ZANCANELA, D. C. *et al.* Natural rubber latex membranes incorporated with three different types of propolis: Physical-chemistry and antimicrobial behaviours. **Materials Science and Engineering: C**, v. 97, p. 576-582, 2019.
- ZAVAGLIA, C. A. C.; SILVA, M. H. P. Feature Article: Biomaterials. **Reference Module in Materials Science and Materials Engineering**. 2016.
- ZHAI, P. *et al.* The application of hyaluronic acid in bone regeneration. **International journal of biological macromolecules**, v. 151, p. 1224-1239, 2020.
- ZHANG, D. *et al.* Dealing with the Foreign-Body Response to Implanted Biomaterials: Strategies and Applications of New Materials. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 6, 2021.
- ZHANG, M. *et al.* Dual-functionalized hyaluronic acid as a facile modifier to prepare polyanionic collagen. **Carbohydrate polymers**, v. 215, p. 358-365, 2019.
- ZHANG, M.; ZHAO, X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2020.
- ZHANG, W. *et al.* Injectable and body temperature sensitive hydrogels based on chitosan and hyaluronic acid for pH sensitive drug release. **Carbohydrate polymers**, v. 186, p. 82-90, 2018.
- ZHAO, W. *et al.* Photo-responsive supramolecular hyaluronic acid hydrogels for accelerated wound healing. **Journal of Controlled Release**, v. 323, p. 24-35, 2020.
- ZHOU, M. *et al.* Promotion of the flame retardancy of 9,10-dihydro-9-oxa-19-phosphanthrene-10-oxide grafted natural rubber using expandable graphite. **Arabian Journal of Chemistry**. v. 14, n. 3, 2021.
- ZHU, Z. *et al.* Hyaluronic acid: a versatile biomaterial in tissue engineering. **Plastic and Aesthetic Research**, v. 4, p. 219-227, 2017.
- ZIMMERMANN, M. *et al.* Membrana de látex natural de Hevea brasiliensis auxilia no processo de reparação tecidual em bovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 3, p. 741-748, 2018.
- ZOU, Y. *et al.* "Click" chemistry in polymeric scaffolds: Bioactive materials for tissue engineering. **Journal of controlled release**, v. 273, p. 160-179, 2018.
- ZYBAYLO, S. *et al.* Optimization of the process of obtaining epoxidized natural rubber for the development of new composite materials on its basis. **Technology audit and production reserves**, v. 6, n. 3, p. 10-13, 2019.
- ZYL, A. J. P. V. *et al.* Monitoring the grafting of epoxidized natural rubber by size-exclusion chromatography coupled to FTIR spectroscopy. **Journal of applied polymer science**, v. 88, n. 10, p. 2539-2549, 2003.

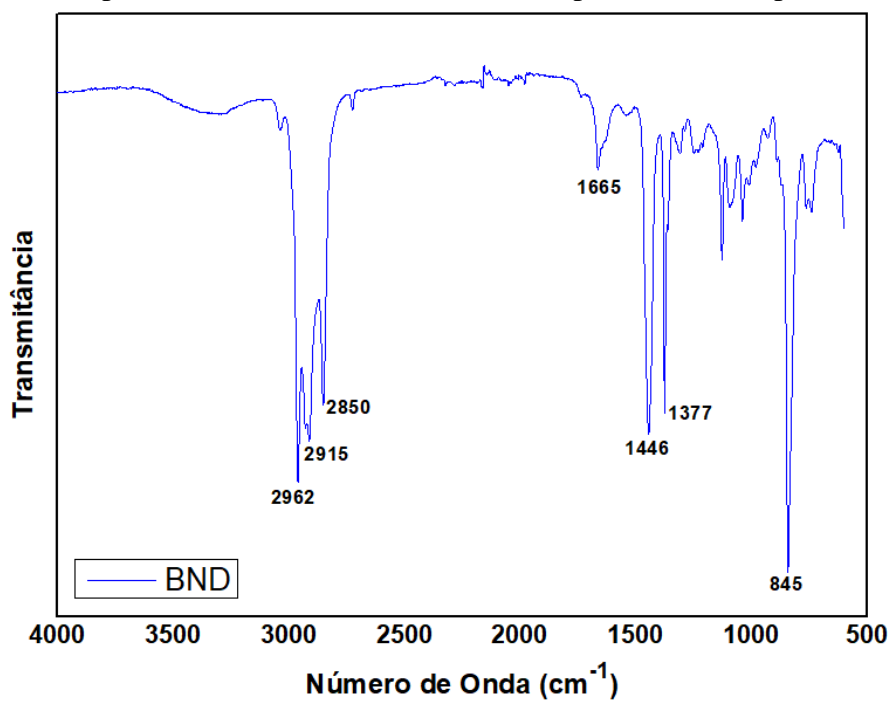
## 9 APÊNDICE

**APÊNDICE A** - Espectro de FTIR da BN sem ser submetida ao processo de desproteinização.



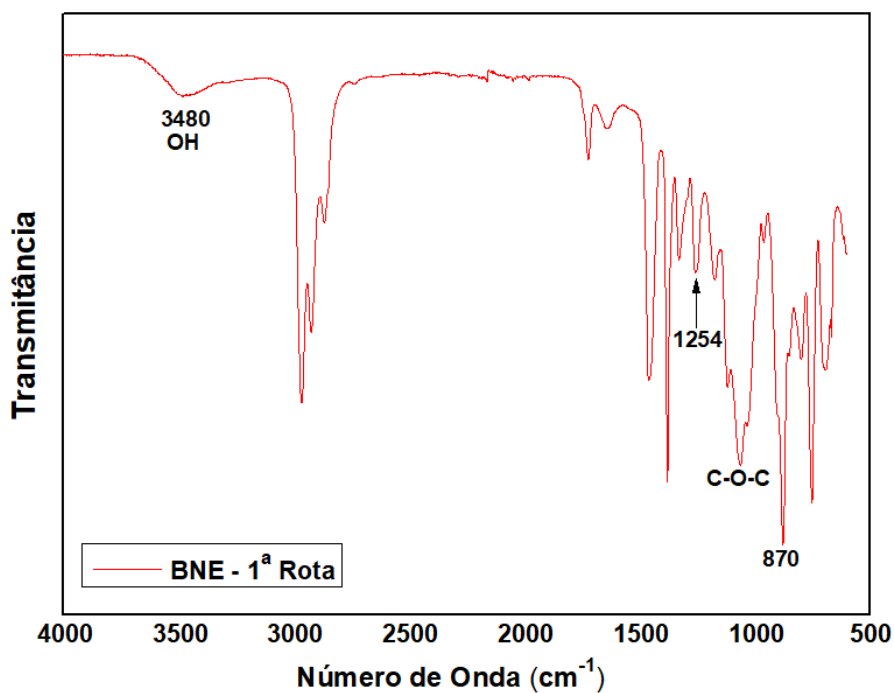
Fonte: Autoria Própria.

**APÊNDICE B** - Espectro de FTIR da BN submetida ao processo de desproteinização (BND).



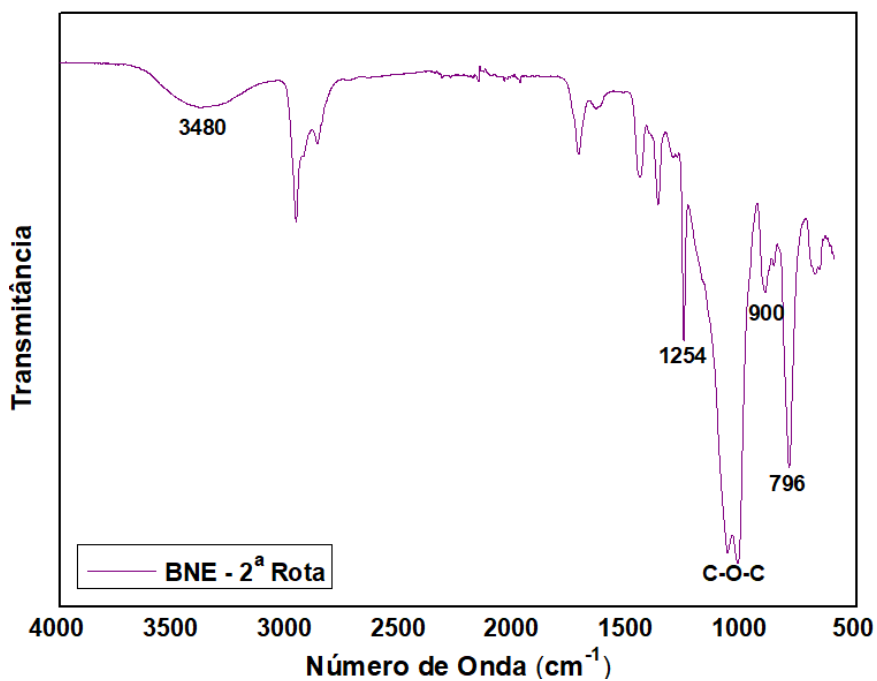
Fonte: Autoria Própria.

**APÊNDICE C** - Espectro de FTIR da BN submetida ao processo de epoxidação (BNE) na 1ª rota de modificação química.



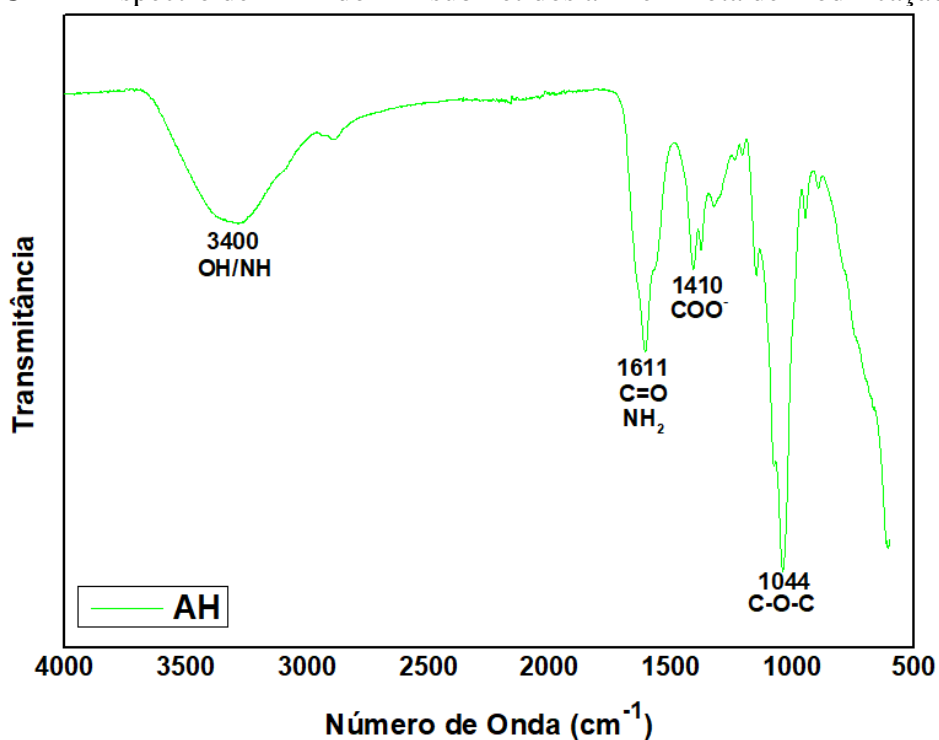
Fonte: Autoria Própria.

**APÊNDICE D** - Espectro de FTIR da BN submetida ao processo de epoxidação (BNE) na 2ª rota de modificação química.



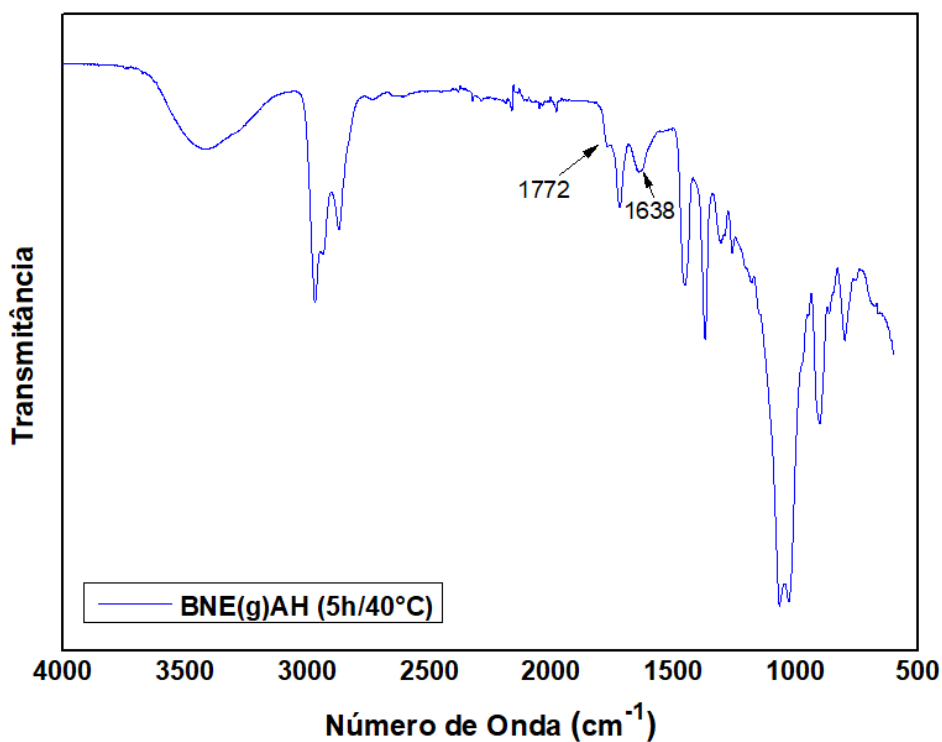
Fonte: Autoria Própria.

**APÊNDICE E** - Espectro de FTIR do AH submetidos a 1ª e 2ª rota de modificação química.



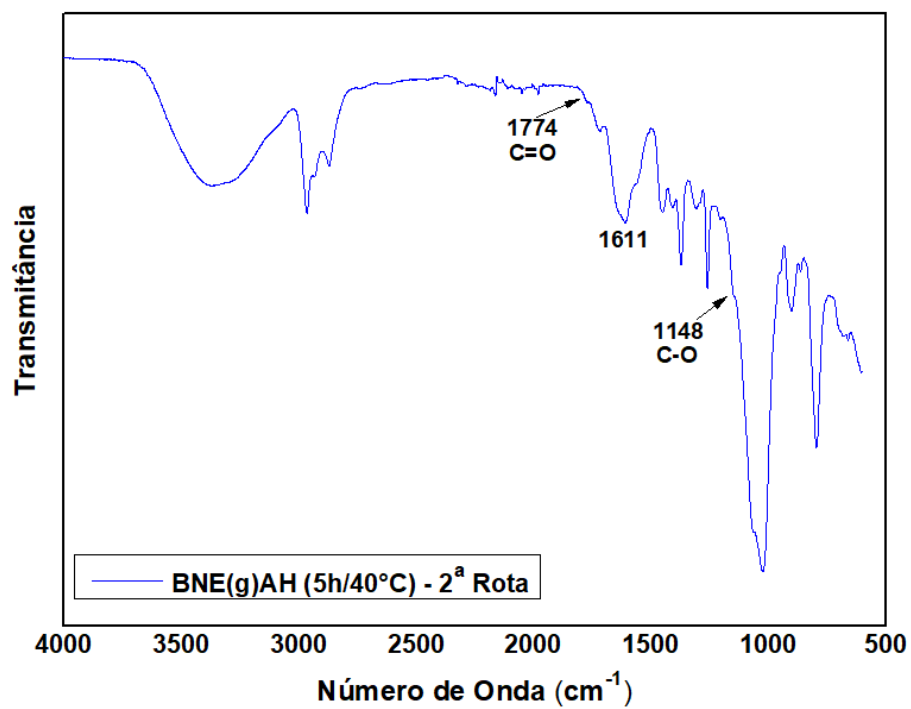
Fonte: Autoria Própria.

**APÊNDICE F** - Espectro de FTIR da borracha natural graftizada BNE(g)AH submetidos a 1ª rota de modificação química (5h/40°C).



Fonte: Autoria Própria.

**APÊNDICE G** - Espectro de FTIR da borracha natural graftizada BNE(g)AH submetidos a 2ª rota de modificação química a (5h/40°C).



Fonte: Autoria Própria.