

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**POLÍMEROS TERMORRESPONSIVOS: PRINCIPAIS
CARACTERÍSTICAS DO HIDROGEL E APLICAÇÕES
BIOMÉDICAS**

Guilherme Augusto Arioli

São Carlos - SP

2022

GUILHERME AUGUSTO ARIOLI

POLÍMEROS TERMORRESPONSIVOS: PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DO
HIDROGEL E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

Trabalho de conclusão de curso
apresentado no curso de graduação de
química da Universidade Federal de
São Carlos como requisito para
obtenção do título de BACHAREL EM
QUÍMICA TECNOLÓGICA.

Orientador: Emerson Rodrigues de Camargo

Co-orientadora: Dra. Daniella Lury Morgado

São Carlos - SP

2022



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET

Rod. Washington Luís km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP
13565-905

Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA nº 28/2022/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso

Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)

FOLHA DE APROVAÇÃO

GUILHERME AUGUSTO ARIOLI

**POLÍMEROS TERMORRESPONSIVOS: PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DO
HIDROGEL E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso

Universidade Federal de São Carlos - Campus São Carlos

São Carlos, 30 de setembro de 2022

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador e coorientadora	Prof. Dr. Emerson Rodrigues de Camargo Dra. Daniella Lury Morgado
Membro da Banca 1	Dra. Josiane Carneiro Souza
Membro da Banca 2	Dr. Francisco Nunes de Souza Neto

Referência: Caso responda a este documento, indicar
expressamente o Processo nº 23112.038335/2022-52

SEI nº 0855469

Modelo de Documento: Grad: Defesa TCC: Folha Aprovação, versão de 02/Agosto/2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Folha de aprovação

Assinatura dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de título de bacharel em química do candidato Guilherme Augusto Arioli, realizada em 30/09/2022:

Prof. Dr. Emerson R de Camargo
Universidade Federal de São Carlos

Dra. Josiane Carneiro Souza
Universidade Federal de São Carlos

Dr. Francisco Nunes de Souza Neto
Universidade Federal de São Carlos

*Dedico este trabalho aos meus pais
Que sempre fizeram tudo para que
Eu pudesse estudar
E ao meu namorado, que sempre me
Incentivou e esteve ao meu lado,
Mesmo nos piores momentos.*

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, por colocar pessoas maravilhosas em meu caminho.

Ao professor Dr. Emerson Rodrigues de Camargo, por me aceitar em seu grupo e me orientar, pelas horas de conversa após as aulas e por sempre pensar primeiro no bem estar de todos os alunos, obrigado por tudo.

A professora Dra. Daniella Lury Morgado, pelas horas me ajudando e me ensinando no laboratório, por toda a paciência e dedicação que teve, estando sempre disponível e sempre sendo receptiva aos alunos, sempre me lembrarei do que me ensinou.

A todos do laboratório, em especial ao Arthur, Josiane, Mariana, Fernanda, Thais, Luiz e Maria Clara, que tornaram os dias muito mais animados e divertidos, me mostrando que o laboratório não é somente um lugar para trabalhos sérios, mas também para amizades incríveis.

Aos meus pais, que sempre se sacrificaram para me fornecer tudo de melhor que eu poderia precisar, seria impossível chegar tão longe sem vocês ao meu lado, sempre me apoiando.

Ao meu namorado, que mesmo quando eu não acreditei em mim mesmo, ele acreditou. Obrigado por estar ao meu lado e não me deixar desistir.

Resumo

A necessidade de melhorar a eficiência na administração de fármacos tem resultado em incentivos nas pesquisas científicas para o desenvolvimento de novos materiais com aplicações biomédicas que possam atuar *in vivo*, permitindo a liberação de drogas em localizações específicas, melhorando seu aproveitamento e diminuindo a perda do princípio ativo. Os polímeros processados na forma de hidrogéis apresentam grande destaque devido a sua excelente biocompatibilidade com tecidos e órgãos humanos, não-toxicidade, biodegradabilidade, semelhança às matrizes extracelulares em termos de estrutura e propriedades, assim como poderem responderem a estímulos externos. Dentre os estímulos possíveis, destacam-se os hidrogéis que respondem a mudanças na temperatura, os chamados hidrogéis termossensíveis. Estes polímeros são capazes de alterar sua solubilidade mediante a variação de temperatura, ou seja, são materiais capazes de gelificar sem nenhum fator externo adicional. Alguns dos polímeros termossensíveis que se pode citar corresponde ao poli (N-isopropilacrilamida) (PNIPAm), Poli (ácido acrílico) (PAA), Poli (N-vinilcaprolactama) (PNVCL), Poloxamer 407 (P407), dentre outros. Estes hidrogéis apresentaram aplicações interessantes em diversas áreas, com destaque para usos biomédicos, sendo usados como veículos para liberação controlada de fármacos. Muitos desses polímeros podem ser combinados com outros polímeros ou moléculas inorgânicas, aprimorando suas características intrínsecas, o que poderia levar a um aumento na capacidade de liberação controlada do fármaco e um ajuste na temperatura de transição sol-gel. Ressalta-se que os hidrogéis termossensíveis também podem apresentar aplicação além da área biomédica, como o caso de confecção de equipamentos inteligentes, porém esta utilização ainda é pouco difundida e, sendo uma área em expansão para seu uso. Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre a utilização dos hidrogéis termossensíveis, onde descreveu-se alguns dos principais polímeros utilizados para sua síntese e suas aplicações mais conhecidas.

Palavras-chave: Polímeros; Hidrogéis termossensíveis; Liberação controlada de fármacos; Engenharia de tecidos; Janelas inteligentes.

Abstract

The need to improve efficiency in drug administration has resulted in incentives in scientific research for the development of new materials with biomedical applications that can act *in vivo*, allowing the release of drugs in specific locations, improving their use, and reducing the loss of principle active. Polymers processed in the form of hydrogels are highlighted due to their excellent biocompatibility with human tissues and organs, non-toxicity, biodegradability, similarity to extracellular matrices in terms of structure and properties, as well as their ability to respond to external stimuli. Among the possible stimuli, hydrogels that respond to changes in temperature, the so-called thermosensitive hydrogels, stand out. These polymers can change their solubility through temperature variation, that is, they are materials capable of gelling without any additional external factor. Some of the thermosensitive polymers that can be mentioned are poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAm), Poly (acrylic acid) (PAA), Poly (N-vinylcaprolactam) (PNVCL), Poloxamer 407 (P407), among others. These hydrogels have presented interesting applications in several areas, with an emphasis on biomedical uses, being used as vehicles for the controlled release of drugs. Many of these polymers can be combined with other polymers or inorganic molecules, enhancing their intrinsic characteristics, which could lead to an increase in the drug's controlled release capability and an adjustment in the sol-gel transition temperature. It is noteworthy that thermosensitive hydrogels can also have applications beyond the biomedical area, as in the case of making smart equipment, but this use is still not widespread and is an expanding area for its use. This work consists of a literature review on the use of thermosensitive hydrogels, where some of the main polymers used for their synthesis and their best-known applications were described.

Keywords: Polymers; Thermosensitive hydrogels; Controlled drug release; Tissue engineering; Smart windows.

Listas de Ilustrações

Figura 1: Classificação de rotas de administração de fármacos.....	1
Figura 2: Classificação de hidrogéis com base em diferentes propriedades.	4
Figura 3: Representação visual de hidrogéis físicos e químicos.....	5
Figura 4: Exemplos de polímeros naturais e sintéticos que podem ser utilizados para a obtenção de hidrogéis.....	7
Figura 5: Diferentes estruturas encontradas em hidrogéis desde (a) redes tradicionais de um único polímero (a), até aquelas que incluem redes múltiplas (b, c) e misturas de polímeros (d-f).....	8
Figura 6: Estrutura tridimensional formada por um hidrogel.....	10
Figura 7: Respostas possíveis de polímeros a estímulos externos.	11
Figura 8: Diagrama de fases para polímeros com LCST e UCST	14
Figura 9: Esquema de hidrogel injetável desenvolvido por YU e DING e adaptado por SALA que apresenta temperatura de LCST e pode ser injetado in vivo.....	15
Figura 10: Representação do monômero de PNIPAm	17
Figura 11: Monômero de ácido acrílico	19
Figura 12: Monômero do poli(N-vinilcaprolactama).....	20
Figura 13: Representação visual da utilização do PNVCL usado como hidrogel injetável para engenharia de tecidos (1), como substrato para crescimento celular (2), como sistema de entrega de drogas (3), como andaime para fabricar órgãos sintéticos bioartificiais ou biohíbridos (4), como nanopartículas funcionais (5), sistema de janelas inteligentes (6) e para tratamento odontológico (7).	21
Figura 14: Representação geral de utilização do PNVCL.....	22
Figura 15: Estrutura química do poloxamer 407.....	22
Figura 16: Fórmulas estruturais de acrilatos e metacrilatos.....	24
Figura 17: Estrutura molecular do PEG.	25
Figura 18: Hidrogéis e seus respectivos usos na biomedicina.	26
Figura 19: Comparação entre o sistema convencional (a) e a liberação controlada (b).	28
Figura 20: Representação de um sistema de liberação controlada osmoticamente simples.....	32

Figura 21: Esquema ilustrativo da funcionalidade de uma janela inteligente: a) estrutura da janela; b) janela em temperaturas baixas, sendo translúcida e permitindo a passagem de luz; c) janela em altas temperaturas, se tornando opaca e limitando a passagem da luz solar.36

Listas de Tabelas

Tabela 1: Polímeros e suas respectivas temperaturas críticas.	13
Tabela 2: Resumo dos hidrogéis apresentados com suas principais vantagens e desvantagens.	16
Tabela 3: Fármacos carregados por hidrogéis	29
Tabela 4: Aplicações de polímeros naturais como scaffolds	34

Sumário

1. Introdução	1
1.1. Hidrogéis	4
1.2. Hidrogéis inteligentes.....	10
2. Hidrogel Termossensível.....	12
3. Hidrogéis termossensíveis e suas aplicações.....	15
3.1. Poli (N-isopropilacrilamida) (PNIPAm)	17
3.2. Poli(ácido acrílico) (PAA)	18
3.3. Poli(N-vinilcaprolactama) (PNVCL).....	19
3.4. Poloxamer 407 (P407).....	22
3.5. Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (pHEMA).....	23
3.6. Polietileno Glicol (PEG)	25
4. Aplicações Funcionais de Hidrogéis Termossensíveis na Área Biomédica	26
4.1. Liberação Controlada de Fármacos.....	27
4.1.1. Sistema de liberação controlada por difusão	29
4.1.2. Sistema de liberação controlada por intumescimento	30
4.1.3. Sistema de liberação controlada por degradação química.....	31
4.1.4. Sistema de liberação controlado osmoticamente.....	31
5. Aplicações Funcionais de Hidrogéis Termossensíveis em Outras Áreas.....	32
5.1. Potencial de Aplicação na Engenharia de Tecidos	32
5.2. Hidrogéis na construção de janelas inteligentes	34
6. Conclusão	36
7. Bibliografia.....	37

1. Introdução

Apesar da descoberta e o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, o avanço da assistência médica ainda apresenta entraves no que se refere a administração e uso adequado de alguns fármacos. A liberação tradicional de fármacos no corpo humano apresenta desafios devido as barreiras fisiológicas que devem ser superadas, fazendo com que o acesso do fármaco aos órgãos e tecidos seja limitado. As características do medicamento, a aplicação biomédica e a via de administração influenciam a eficácia do tratamento. Com base no local de administração, estes podem ser administrados via enteral, parenteral, tópica ou inalatória, conforme mostra a Figura 1 (NUNES *et al.*, 2022). Sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção estão diretamente ligado pela sua via de entrada (FAN *et al.*, 2022).

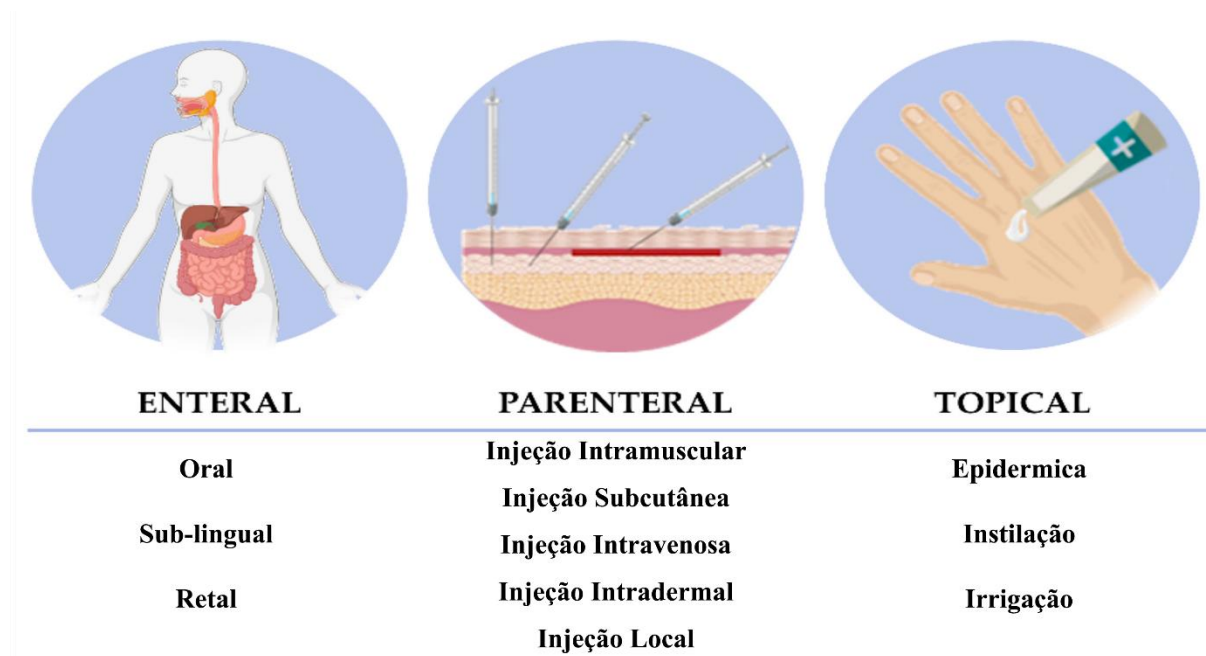


Figura 1: Classificação de rotas de administração de fármacos.

Fonte: Adaptado de (NUNES *et al.*, 2022)

O tratamento convencional em ambulatórios envolve geralmente a administração de fármacos pela via enteral, sendo preferencialmente a via oral escolhida, onde o medicamento é absorvido pelo sistema gastrointestinal. A administração de medicamentos via oral apresenta-se como via terapêutica para grande parte das doenças, devido a facilidade de aplicação, segurança e praticidade. No entanto, existem fatores

que fazem com que o efeito terapêutico desejado seja menor que o esperado ao administrar o fármaco via oral. Fatores como baixa absorção oral, baixa biodisponibilidade e degradação enzimática (GHASEMIYEH; MOHAMMADI-SAMANI, 2019) influenciam na diminuição da concentração do fármaco ao chegar no local de ação (NUNES *et al.*, 2022).

A rota parental é utilizada para a administração de fármacos menos solúveis e instáveis no trato gastrointestinal. Nesta via, ministra-se o medicamento diretamente na corrente sanguínea através da aplicação de uma injeção. Pode-se fazer a aplicação do fármaco através de forma (i) intravenosa, obtendo-se um efeito rápido; (ii) intramuscular, onde o fármaco é administrado diretamente no músculo, que leva a uma alta absorção devido à alta circulação de sangue; e (iii) subcutânea, promovendo uma absorção mais lenta, sendo adequada para tratamento que requerem novas doses frequentemente (NUNES *et al.*, 2022). Nesta via pode ser necessário aplicações frequentes, dependendo fármaco em questão, o que pode ser um incômodo para pacientes, além de levar a intoxicação sistêmica ou efeitos colaterais subsequentes. (GHASEMIYEH; MOHAMMADI-SAMANI, 2019; NUNES *et al.*, 2022).

A rota tópica compreende a administração de fármaco através da pele e membrana mucosa, como por exemplo os olhos ou canal vaginal. Este tipo de aplicação apresenta vantagens para o paciente por ser indolor, simples e não invasiva. Como o fármaco não entra no metabolismo diretamente após ser aplicado, a biodisponibilidade do composto ativo aumenta a eficácia do tratamento. As desvantagens desta rota dependem do local da aplicação. Na pele, a camada mais externa, que corresponde a epiderme, age como uma barreira que limita a entrada de substâncias potencialmente nocivas, limitando também a entrada de fármacos aplicados. Nos olhos a drenagem lacrimal leva a consideráveis perdas que poderiam influenciar na ineficácia do tratamento (GHASEMIYEH; MOHAMMADI-SAMANI, 2019; NUNES *et al.*, 2022).

Idealmente, as drogas deveriam ser aplicadas *in vivo* na concentração terapêutica, tendo como alvos as células patogênicas. No entanto, a entrega do fármaco não é facilmente controlável e o seu direcionamento e a sua estabilidade são difíceis de prever (TIBBITT; DAHLMAN; LANGER, 2016). Dentro deste contexto, com o desenvolvimento da química sintética, ciência dos materiais, química médica e química

conjugada, mecanismos de entrega de medicamentos estão sendo estudados. Sendo assim, pode-se citar sistemas de liberação controladas que empregam os chamados polímeros inteligentes ou nanopartículas carregadoras, que podem ser vantajosos para terapias que requerem administração local, frequente e de longo prazo (NUNES *et al.*, 2022; TIBBITT; DAHLMAN; LANGER, 2016).

Nos últimos anos, tem se dado um grande foco para o desenvolvimento de nanotecnologias multifuncionais como nanopartículas poliméricas ou lipídicas, dendrímeros, nanopartículas magnéticas e polimerossomas/lipossomas, que são capazes de atingir regiões específicas do corpo humano, liberando o fármaco de forma controlada. Apesar dos avanços, esta entrega continua sendo um desafio, pois a maioria das tecnologias dependem da administração sistêmica, que leva a problemas como agregação na corrente sanguínea, baixas taxas de acúmulo nos alvos ou acúmulos indesejados de nanotransportadores no fígado (BERNHARD; TIBBITT, 2021). Com isso, uma forma de ampliar a aplicabilidade dessas terapias locais é através de materiais injetáveis ou pulverizáveis que podem ser aplicados diretamente no local de interesse para formar um depósito que controla a liberação de moléculas localmente. Para isso, hidrogéis moldáveis, formados de interações reversíveis, tem sido explorados como plataformas para liberação de fármacos de forma minimamente invasiva e compatível com tecidos locais (BERNHARD; TIBBITT, 2021; TIBBITT; DAHLMAN; LANGER, 2016).

Com o objetivo de aumentar a eficácia de administração dos fármacos, aumentando sua solubilidade, taxa de dissolução e a biodisponibilidade, assim como diminuindo os possíveis desconfortos e efeitos colaterais, estudos têm sido conduzidos na busca por novas formas de aplicação. Facilidade de administração, aumento da absorção, melhora na potência clínica e diminuição de toxicidade tem movido a comunidade científica na busca por sistemas de liberação de drogas mais eficientes. (FAN *et al.*, 2022; NARANG; DELMARRE; GAO, 2007).

1.1. Hidrogéis

Os hidrogéis são uma classe de materiais hidrofílicos que apresentam uma rede polimérica tridimensional com grande capacidade de absorção de água ou fluido biológico, sem perder a sua forma (MISTURA, 2018; SENNA, 2016). Devido a sua capacidade de intumescimento em condições biológicas e propriedades, tais como maciez e elasticidade, pode-se ter a difusão facilitada de nutrientes carregados pelos fluidos corporais através do gel. Este conjunto de características os torna muito semelhantes aos tecidos naturais, o que permite sua aplicação em diversas áreas, em especial a biomédica (PELLÁ *et al.*, 2018). A Figura 2 apresenta a grande variedade de formas, no qual, o hidrogel pode ser classificado, seja por suas propriedades físicas, químicas ou biológicas.

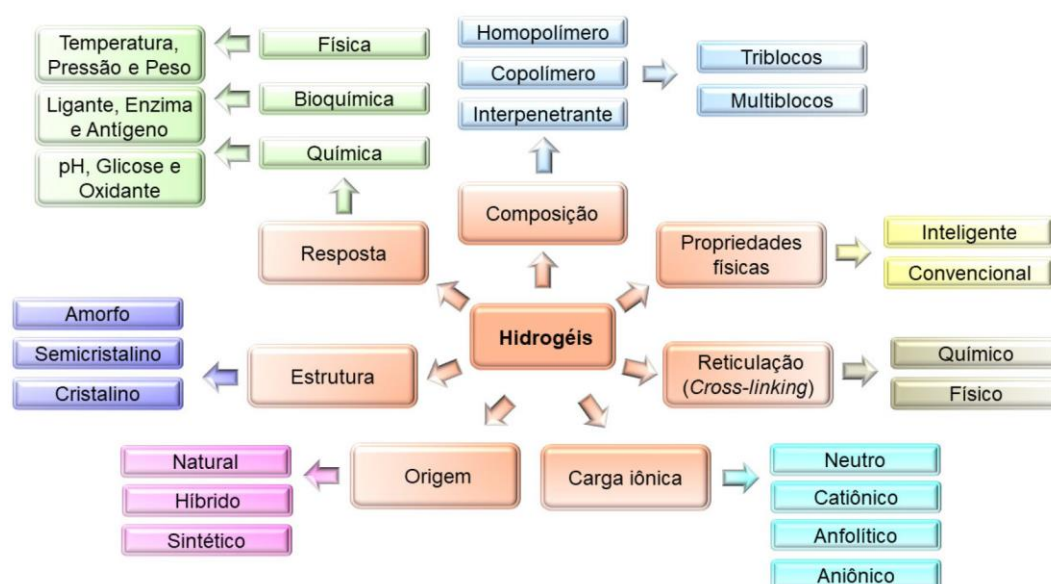


Figura 2: Classificação de hidrogéis com base em diferentes propriedades.

Fonte: (A. DE ALMEIDA; F. GIMENEZ, 2022)

Dependendo do método de preparação, os hidrogéis podem ser classificados como géis químicos ou géis físicos. Tradicionalmente, a formação de hidrogéis químicos ocorre por meio da associação de cadeias poliméricas ou monômeros através da formação de ligação covalente, formando de maneira permanente uma rede polimérica interligada, esta reticulação pode ocorrer entre grupos funcionais dos polímeros formadores ou através da inserção de um agente reticulante. (BRANT, 2008;

MISTURA, 2018; MOREIRA, 2018). Devido a sua estrutura química, são mais resistentes que os físicos, mantendo sua estrutura mesmo com aumento de temperatura ou adição de solventes. Contudo, as ligações polímero-polímero podem ser quebradas por estresse mecânico oriundo de meios externos ou degradadas por reações químicas (BRANT, 2008). Seu grau de reticulação influenciará em sua solubilidade (DE MOURA; RUBIRA; MUNIZ, 2008).

Os hidrogéis físicos, também conhecidos como pseudo géis, são formados a partir de emaranhados moleculares e/ou interações físicas secundárias incluindo as ligações de hidrogênio, interações eletrostáticas e interações hidrofóbicas. Possuem tendência de variar de forma e podem dissolver-se em condições específicas (NOBRE, 2016; REIS, 2007; RIBEIRO, 2012).

Na Figura 3 pode-se ver um exemplo da diferença de hidrogéis químicos e físicos.

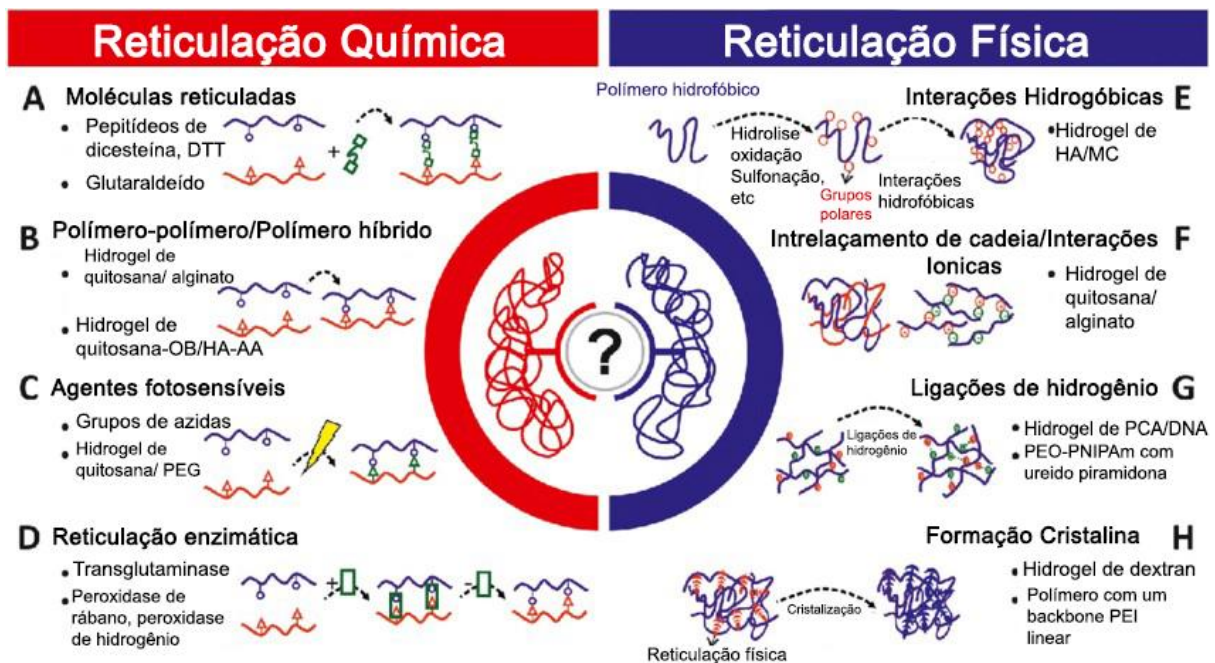


Figura 3: Representação visual de hidrogéis físicos e químicos

Fonte: Adaptado de (BAVARESCO *et al.*, 2000; GEORGE *et al.*, 2020)

Os hidrogéis podem ser definidos como neutros ou iônicos, dependendo dos grupos químicos que o formam (-NH₂, -COOH, -CONH₂, -SO₃H) (SALA, 2018). Grupos químicos influenciam na hidrofiliicidade do hidrogel, podendo ser adicionados

ou retirados para alcançar características desejadas para um uso específico. Podem ser formados por homopolímeros (um único tipo de polímero compões todo o hidrogel) ou copolímero (dois ou mais tipos de polímeros reticulados juntos), e sua estrutura física pode ser amorfa, semicristalina, super molecular ou agrupamento hidrocoloidal (REIS, 2007).

Alguns hidrogéis tem propriedades responsivas à estímulos, também chamados de materiais inteligentes. A vantagem destes materiais é que a liberação do fármaco pode acontecer a partir de um estímulo externo, como mudança de temperatura, pH, campo magnético ou luz. Por exemplo, os hidrogéis termicamente responsivos gelificam e intumescem a partir da mudança de temperatura. Em um ambiente fisiológico, esta é uma propriedade interessante, já que desta forma prepara-se o hidrogel *in situ*, onde o material é entregue em solução de forma minimamente invasiva e com a temperatura do corpo, solidifica-se. Outra vantagem para este tipo de hidrogel está no fato de que neste caso elimina-se o uso de agentes químicos para a formação do gel, diminuindo assim uma possível toxicidade. Este hidrogéis não apresentam aplicação somente para a liberação controlada de fármacos, mas também em crescimento celular, agricultura e medicina regenerativa (KLOUDA, 2015; PELLÁ *et al.*, 2018; REIS, 2007).

Os estudos de hidrogéis visando aplicações na área biomédica tem atraído grande atenção no meio científico devido ao fato que este material pode apresentar propriedades mecânicas interessantes que viabilizam a ancoragem celular, colonização e atividade metabólica. No entanto, fica claro que este material deve ser biocompatível e biodegradável em tempo hábil, sem que seja induzido a uma resposta imune ao ser implantado ou administrado (SACCO *et al.*, 2018).

Dentro deste contexto, alguns polímeros podem ser processados na forma de hidrogel enquadram-se nestas características e, dependendo das propriedades intrínsecas, aplicados na área biomédica. Dentre os possíveis candidatos, pode-se citar os polímeros naturais, tais como colágeno, agarose, quitosana, ácido hialurônico, alginatos; os semi-sintéticos, como polímeros naturais modificados, dextrana ou galactomanana reticuladas e os sintéticos, por exemplo a poliacrilamida, poli(hidroxietil

metacrílico), poli(N-isopropil acrilamida)) (MISTURA, 2018). A Figura 4 mostra alguns polímeros naturais e sintéticos que podem ser processados na forma de hidrogel.

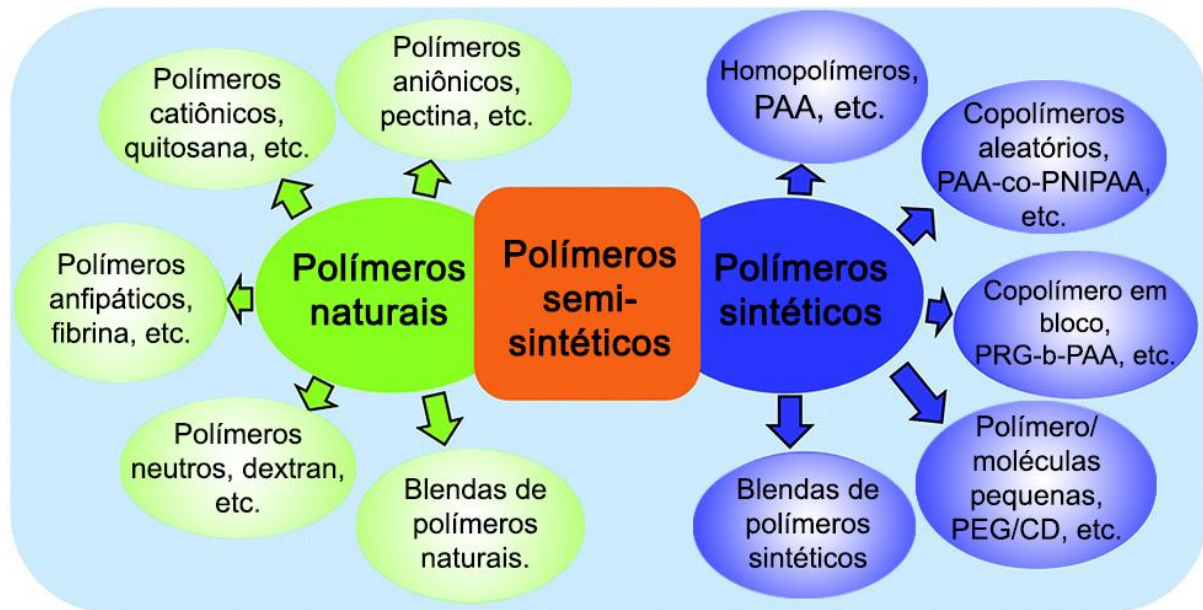


Figura 4: Exemplos de polímeros naturais e sintéticos que podem ser utilizados para a obtenção de hidrogéis.

Fonte: Adaptado de (HE et al., 2019)

No geral, polímeros naturais apresentam maior biocompatibilidade com tecidos vivos. Contudo tem como desvantagem a necessidade de purificação para evitar o carregamento de moléculas de contaminantes ao organismo, que podem causar inflamações ou alergias. Por outro lado, polímeros sintéticos tendem a ter boas propriedades mecânicas, mas baixa biocompatibilidade (CAVENAGUE *et al.*, 2015; MISTURA, 2018; REIS, 2007). Com o objetivo de contornar esta dificuldade, os polímeros semi-sintéticos são obtidos a partir de uma copolimerização entre compostos naturais e sintéticos, a fim de unir características vantajosas que apresentam individualmente no produto final (REIS, 2007).

As distintas estruturas macromoleculares que se formam em hidrogéis estão representadas na Figura 5. Nesta imagem pode-se observar que em hidrogéis formados a partir de um único polímero (Figura 5a) apresentam redes interpenetradas (*Interpenetrating polymer network*, ou simplesmente IPN) que interagem entre si

através de ligações não covalentes, tendo assim que rompê-las para separar os componentes, sendo preparado ao reticular um polímero na presença de outro já reticulado (b); por redes semi-IPNs, que consiste em polímeros entrincheirados entre uma rede reticulada, é preparado de forma similar ao anterior, no entanto, um é reticulado e o outro é linear (c); duas redes poliméricas com propriedades diferentes reticuladas juntas (d), por dois materiais reticulados na mesma rede (e); ou por ligações reversíveis, que dão parâmetros dinâmicos aos hidrogéis (f) (SALA, 2018; YANG, 2012).

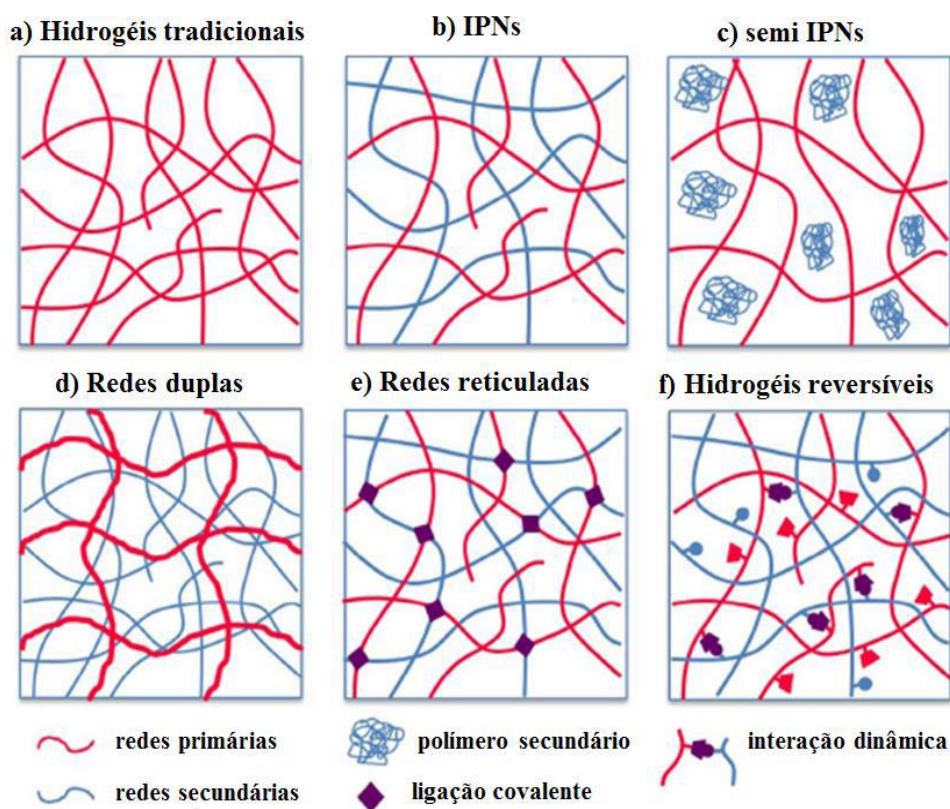


Figura 5: Diferentes estruturas encontradas em hidrogéis desde (a) redes tradicionais de um único polímero (a), até aquelas que incluem redes múltiplas (b, c) e misturas de polímeros (d-f).

Fonte:(SALA, 2018)

Sendo assim, pode-se afirmar que as propriedades de um hidrogel podem ser moduladas por meio da sua reticulação, mudança na natureza química dos grupos que o compõem e da própria natureza dos polímeros, a fim de obter características desejadas

para os mais variados fins. Desta forma, pode-se preparar hidrogéis com aplicações em diversas áreas, tais como tratamento de queimaduras (ANDRADE, 2018), lentes de contato (ALVEZ, 2016), enchimento de ossos esponjosos (ZHANG *et al.*, 2009), substituição ou reparação de cartilagens (FELICIANO, 2011; WEI *et al.*, 2021), liberação controlada de fármacos (BERNHARD; TIBBITT, 2021; CHEN *et al.*, 2021), substrato para cultura de células (NARITA *et al.*, 2009), músculos artificiais (CUI *et al.*, 2021), baterias (CAO *et al.*, 2022; MA; XU; WANG, 2022), capacitores (MA; XU; WANG, 2022), sensores (LI *et al.*, 2022), dispositivos ópticos (XIONG; KUNWAR; SOMAN, 2021), janelas inteligentes (NAKAMURA; OGAI; MURAKAMI, 2021; ZHANG *et al.*, 2022), entre outras aplicações.

Com essa versatilidade de configurações, hidrogéis apresentam muitas vantagens sobre outros compostos. Por exemplo, o emprego de hidrogéis *in vivo* pode ser modulado para que estes sejam aplicados de forma minimamente invasiva, utilizando seringas e cateteres através de soluções diluídas. Quando dentro do corpo, ocorre a gelificação *in situ*, desencadeada por mudanças externas, como variação de pH, temperatura, concentração iônica, ou por reações químicas que irão reestruturar a forma do gel (SALA, 2018). Quando hidrogéis apresentam esta capacidade de reagir a mudanças externas reorganizando sua estrutura intramolecular, ganham o nome de “*smart hydrogels*” ou hidrogéis inteligentes (REIS, 2007; RIBEIRO, 2012).

Uma das características dos hidrogéis que se deve destacar corresponde a capacidade de intumescimento na presença de água ou fluidos biológicos. Hidrogéis secos possuem propriedades vítreas, porém quando hidratados suas propriedades mudam, adquirindo características elásticas. Quando um hidrogel seco é imerso em uma solução termodinamicamente compatível, as primeiras moléculas da solução se difundem pela rede tridimensional hidratando os grupos polares mais hidrofílicos. Estas moléculas recebem o nome de água de ligação primária. Este processo expõe as cadeias mais hidrofóbicas, que se ligam fracamente a outras moléculas da solução. Estas moléculas, por sua vez, ganham o nome de água de ligação secundária ou água ligada hidrofobicamente. A soma dessas duas águas nos dá a água de ligação total (MISTURA, 2018; REIS, 2007).

Na sequência, uma quantidade adicional de líquido se difundirá para dentro do hidrogel, ocupando todos os espaços existentes entre as cadeias poliméricas. Este estágio da difusão será controlado por um equilíbrio entre a força osmótica gerada pelo hidrogel na água e a força elástica retrativa das cadeias poliméricas, gerada pela expansão das cadeias do hidrogel. Esta força é influenciada pelo grau de reticulação do hidrogel, quando estas forças entram em equilíbrio (que leva o nome de equilíbrio de intumescimento), o hidrogel estará totalmente hidratado. A água que entrará nesse processo ganha o nome de água livre (REIS, 2007).

Na Figura 6 mostra-se um exemplo da estrutura tridimensional formada por um hidrogel.

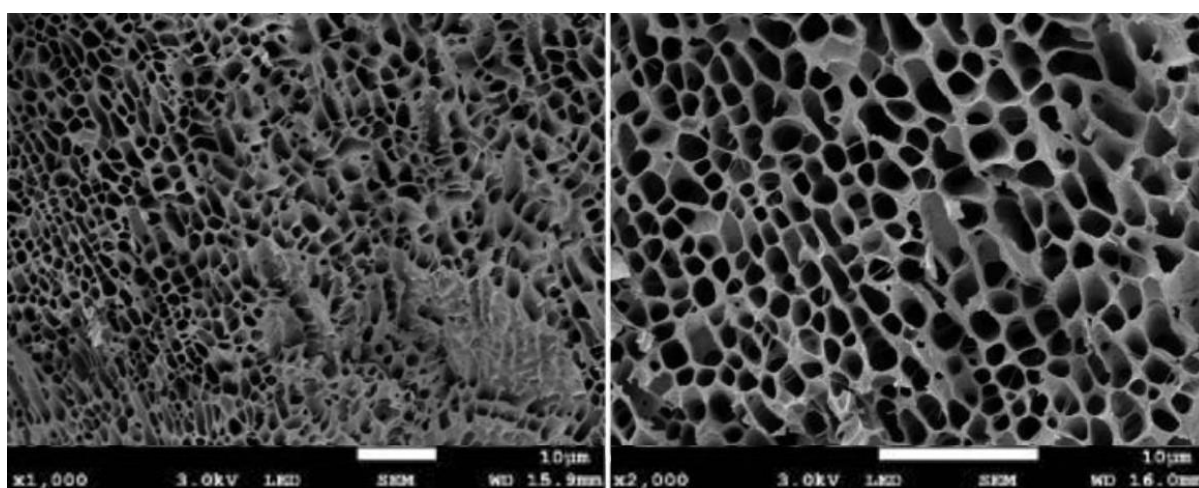


Figura 6: Estrutura tridimensional formada por um hidrogel.

Fonte: Adaptado de (FAN *et al.*, 2022)

1.2. Hidrogéis inteligentes

A formação de hidrogéis supramoleculares, isto é, hidrogel fisicamente reticulado por meio de ligações não-covalentes, apresentam características interessantes como reversibilidade, capacidade de respostas, reparabilidade e outras propriedades interessantes. Este conjunto de características permite projetar os chamados hidrogéis inteligentes (do inglês “*smart hydrogels*”) (ZHANG; XUE; LOH, 2021).

Hidrogéis inteligentes são capazes de responder a pelo menos um estímulo externo dentre os diversos, conforme mostrado na Figura 7, com efeitos vantajosos para

determinadas aplicações. Entre os estímulos pode-se citar: mudanças de pH, temperatura, força iônica, pressão, campo elétrico, dentre outros. Ao aplicar estes estímulos, o hidrogel poderá responder com mudanças no nível de retenção de água, estrutura da rede, permeabilidade ou resistência (REIS, 2007).



Figura 7: Respostas possíveis de polímeros a estímulos externos.

Fonte: Adaptado de (SUN *et al.*, 2021)

Esta capacidade de resposta às mudanças no ambiente externo oferece aos hidrogéis uma vasta gama de aplicações, tais como: músculos artificiais (CUI *et al.*, 2021), biossensores (LI *et al.*, 2022), sistemas de liberação controlada de fármacos (BERNHARD; TIBBITT, 2021; CHEN *et al.*, 2021), lentes de contato (ALVEZ, 2016), peles artificiais (XUE *et al.*, 2022), membrana de separação (YAN *et al.*, 2022), etc (REIS, 2007). Os hidrogéis supramoleculares são ditos como materiais promissores uma vez que possuem a capacidade de imitar a matriz extracelular e ao mesmo tempo responder a estímulos previamente determinados (HOLZAPFEL *et al.*, 2013).

Dentre os tipos de hidrogéis inteligentes, dois deles destacam-se em termos de pesquisas e suas aplicações: os termossensíveis, que respondem à mudanças de temperatura alterando suas ligações intermoleculares, e os pH responsivos, que são

afetados pela mudança de pH do meio, que afeta suas cadeias laterais e influência em sua hidrofiliidade (FAN *et al.*, 2022; REIS, 2021).

No presente trabalho pretendeu-se elucidar as propriedades de hidrogéis termosensíveis, assim como os principais polímeros que podem ser utilizados para a obtenção deste material.

2. Hidrogel Termossensível

Dentre os hidrogéis inteligentes, os termossensíveis (ou termogéis ou hirogéis termo-responsivos) ganharam grande destaque nos últimos anos (CAMARA *et al.*, 2021). Estes hidrogéis correspondem a uma subcategoria dos hidrogéis supramoleculares que irão gelificar, por meio de interações hidrofóbicas, respondendo a mudanças de temperatura contraindo-se ou expandindo-se, alterando assim sua solubilidade. São materiais que sofrem uma transição de fase sol-gel e, em geral, são formados de polímeros chamados de anfifílicos, ou seja, possuem partes hidrofílicas e partes hidrofóbicas em sua estrutura química (KIM; MATSUNAGA, 2017). Em uma temperatura crítica sua interação com o solvente muda. Esta temperatura varia de polímero para polímero, e dois tipos de comportamentos podem ser observados (CAMARA *et al.*, 2021).

O mecanismo de gelificação dos hidrogéis termossensíveis depende de alguns fatores que afetam suas propriedades. Ao descrever os polímeros termorresponsivos obrigatoriamente deve-se conectar ao comportamento destes materiais com relação a temperatura crítica da solução (ZHANG; XUE; LOH, 2021).

Quando o polímero apresenta temperatura a Temperatura de Solução Crítica (UCST, do inglês “*Upper Critical Solution Temperature*”), sua solubilidade aumenta conforme a temperatura aumenta. Acima da temperatura de UCST, o polímero é solúvel. Isso acontece porque, com o aumento da temperatura, as cadeias se expandem, expondo as partes hidrofílicas do hidrogel, desfavorecendo as interações hidrofóbicas polímero-polímero. Porém, quando a temperatura diminui, o hidrogel colapsa e se agrega, fazendo com que as interações hidrofóbicas sejam favorecidas e as ligações soluto-polímero são desfavorecidas, voltando a forma de gel. A aplicação destes

hidrogéis na área médica é ainda restrita já que devem ser utilizados apenas em temperatura mais alta, podendo desnaturar alguns medicamentos carregados, como polipeptídeos e proteínas (CHEE; YOUNG; LOH, 2018). Exemplos de soluções poliméricas do tipo UCST pode-se citar o acetato de celulose/tetracloroetano, N-acrilóil glicinamida (XU; LIU, 2018), poliestireno/cicloexano e poliisobutileno/benzeno (CAMARA *et al.*, 2021; MISTURA, 2018; OLIVEIRA, 2016).

Já para o polímero que apresenta Temperatura de Solução Crítica Inferior (LCST, do inglês “*Lower Critical Solution Temperature*”) funciona de forma contrária. Quando aquecidos, eles se tornam insolúveis, sofrendo contração e liberando o solvente de sua estrutura. Já quando resfriado, suas cadeias se estendem e ficam rodeadas de moléculas de água, tornando-se solúveis. Estas transições de fase são reversíveis, podendo ocorrer diversas vezes sem causar danos estruturais ao hidrogel (CAMARA *et al.*, 2021; SALA *et al.*, 2018).

Tabela 1: Polímeros e suas respectivas temperaturas críticas.

Polímero	Abreviação	UCST (°C)	LCST (°C)	Referência
Poli-N-isopropilamida	(PNIPAAM)	-	32-34	(MARSILI <i>et al.</i> , 2021; MISTURA, 2018)
Poli-N-vinilcaprolactama	(PNVCL)	-	25-50	(CERQUEIRA, 2022; SALA, 2018)
Poli(vinilalcool)	(PVA)	-	241	(MARSILI <i>et al.</i> , 2021; SILVA, 2017)
Poli(hidroxiethylmethacrilato)	(PHEMA)	22	-	(MARSILI <i>et al.</i> , 2021; MEDEIROS, 2014)
Polaxamer 407	P-407	-	12,5-52,5	(MARSILI <i>et al.</i> , 2021; MEDEIROS, 2014)
Poli(etilenoglicol)	PEO	-	100-175	(CAVENAGUE <i>et al.</i> , 2015; MARSILI <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: adaptado de (MARSILI *et al.*, 2021)

A Figura 8 mostra um diagrama de fases de temperaturas de UCST e LCST.

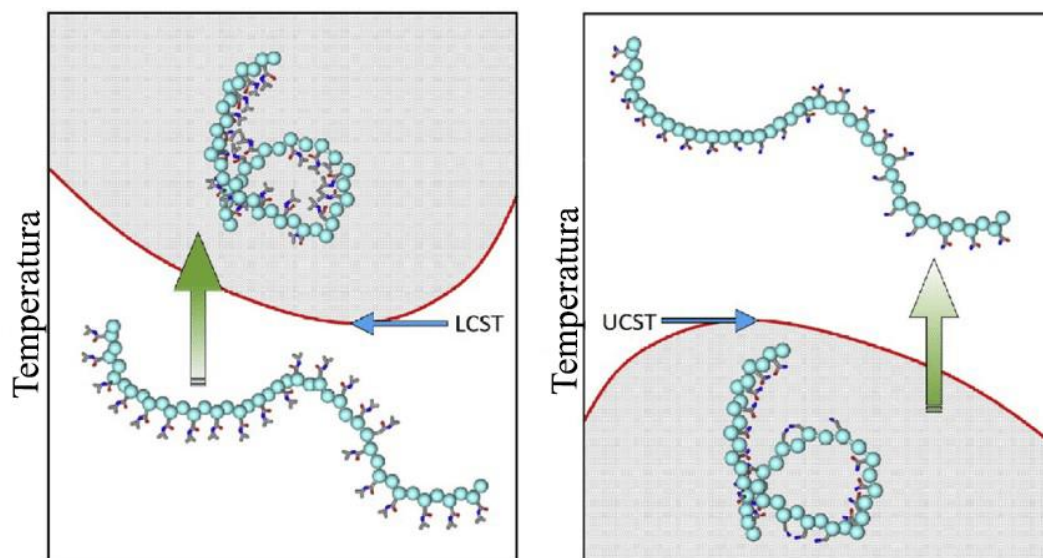


Figura 8: Diagrama de fases para polímeros com LCST e UCST

Fonte: Adaptado de (NASSERI et al., 2020)

Assim como outras propriedades dos hidrogéis, a LCST também pode ser alterada através de processo de copolimerização, utilizando co-mônômeros com grupos hidrofílicos ou hidrofóbicos, buscando aumentar ou diminuir a temperatura de transição, respectivamente. Esta possibilidade é muito importante quando o objetivo do trabalho é a liberação controlada de fármacos, onde se deseja que a transição ocorra próximo da temperatura corporal (SALA, 2018). Caso a temperatura seja acima da corporal, a liberação pode ser feita através de hipertermia local. Na Figura 9, temos um exemplo de um hidrogel com LCST.

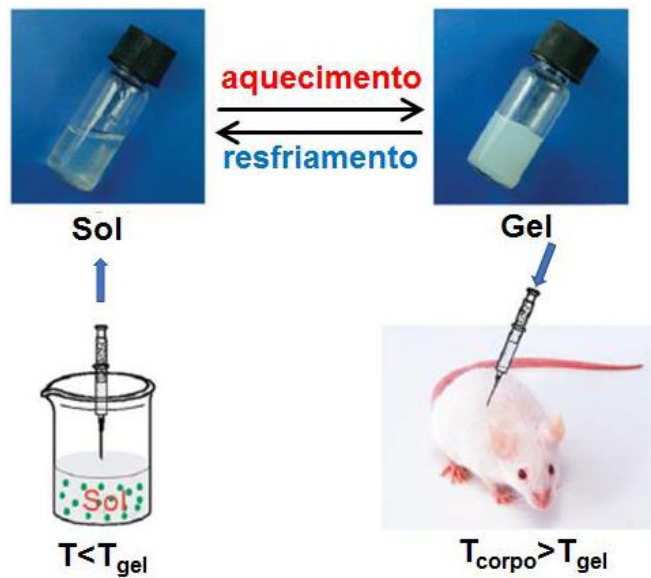


Figura 9: Esquema de hidrogel injetável desenvolvido por YU e DING e adaptado por SALA que apresenta temperatura de LCST e pode ser injetado in vivo.

Fonte: (SALA, 2018)

3. Hidrogéis termossensíveis e suas aplicações

Existem diversos hidrogéis termossensíveis que vem sendo estudados na comunidade científica. Neste capítulo serão apresentados os mais estudados atualmente, assim como suas propriedades e características. A Tabela 2 mostra um resumo breve dos polímeros escolhidos.

Tabela 2: Resumo dos hidrogéis apresentados com suas principais vantagens e desvantagens.

Polímero	Vantagem	Desvantagem	Referencia
Poli (N-isopropilacrilamida), PNIPAm	Apresenta LCST próxima da temperatura corporal	Não é biodegradável, gerando resíduos tóxicos.	(ALMEIDA, 2015; LIU <i>et al.</i> , 2022; RIBEIRO, 2012; ZHANG <i>et al.</i> , 2022)
Poli(ácido acrílico), PAA	Multiresponsivo e superabsorvente, sendo normalmente utilizado para melhorar a absorção de outros polímeros.	-	(BRANT, 2008; TAKAHASHI, 2014)
Poli(N-vinilcaprolactama), PNVCL	Possui fácil maleabilidade na LCST, variando com o tamanho da cadeia, copolímeros e solventes utilizados. Biodegradável e altamente versátil.	-	(CERQUEIRA, 2022; DE CAMARGO, 2018; LIU <i>et al.</i> , 2014; SALA, 2018)
Poloxamer 407, P407	Ótimo polímero termossensível, podendo ser utilizado para melhorar, ou até adicionar propriedades termossensíveis de outros polímeros.	Não apresenta propriedades mucoadesivas	(NOBRE, 2016; SILVA, 2017)
Poli(metacrilato de 2-hidroxietila), pHEMA	Baixo coeficiente de atrito, inerte e não é facilmente degradado ou absorvido pelo corpo humano. Permite fácil passagem de fluidos corporais e pode-se adicionar grupos alquil, melhorando a mobilidade da cadeia. Ótimas propriedades ópticas.	Baixa resistência mecânica, precisando de copolímeros para aprimoramento mecânico.	(MEDEIROS, 2014; OUYANG <i>et al.</i> , 2022; SAPTAJI <i>et al.</i> , 2021; ZARE <i>et al.</i> , 2021)
Poli(etileno glicol), PEG ou PEO	Aplicação versátil em função da alteração de massa molar, podendo ser líquido incolor ou pó além de serem solúveis em vários solventes.	Não se adere facilmente, necessitando e pode gerar radicais na presença de radiação ionizante.	(CAVENAGUE <i>et al.</i> , 2015; FELICIANO, 2011)

3.1. Poli (N-isopropilacrilamida) (PNIPAm)

A poli (N-isopropilacrilamida), conhecida como PNIPAm, é um polímero derivado dos polímeros de acrilamida N-substituídos. Sua unidade monomérica é mostrada na Figura 10 (MISTURA, 2018). Um dos pontos de destaque para o PNIPAM trata-se do fato deste ser um dos polímeros termossensíveis mais estudados devido à sua temperatura de LCST próxima de 32 °C, ou seja, próximo da temperatura fisiológica. Além disso, apresenta uma grande capacidade de absorção de líquido, podendo absorver até 30 vezes o seu peso seco. No entanto, o PNIPAm não é um polímero biodegradável e produz compostos de amida tóxicos em condições ácidas, além de apresentar baixas propriedades mecânicas, o que o torna inviável, sem devidas modificações, para usos em meio ácidos, como no tratamento de cânceres. Uma possível solução para contornar tais características é a utilização de copolímeros que melhorem sua propriedade mecânica e o tornem um material biodegradável. Como por exemplo, pode-se adicionar poli(ácido lático) (PLA) (GUAN; ZHANG, 2011) ou poli(trimetileno carbono) (FUJIMOTO *et al.*, 2009).

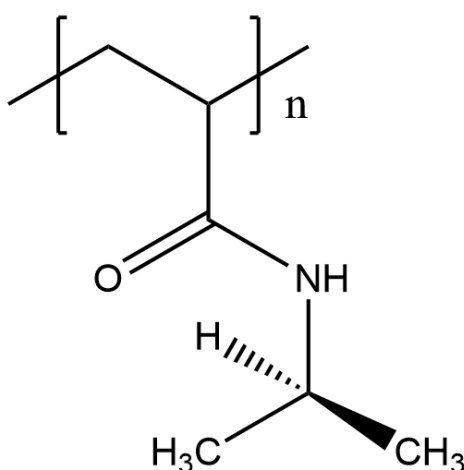


Figura 10: Representação do monômero de PNIPAm

Fonte: Próprio autor

A primeira descrição para o PNIPAm ocorreu no ano de 1956 e desde então este polímero vem sendo amplamente estudado e aplicado em diferentes processos. PNIPAm encontra aplicação em diversas áreas, tais como separação e imobilização de enzimas e

proteínas; músculos artificiais; dispositivos para liberação controlada de fármacos (GUAN; ZHANG, 2011); blendas; dentre outras aplicações (LIU *et al.*, 2022; RIBEIRO, 2012; ZHANG *et al.*, 2022).

Como pode ser observado na Figura 10, este polímero apresenta grupos hidrofílicos NH e C=O e um grupo hidrofóbico isopropil, que determinam sua sensibilidade térmica. No entanto, comonômeros com grupos hidrofílicos e hidrofóbicos ou a adição de cosolventes, como sais, surfactantes ou eletrólitos podem alterar sua temperatura de LCST (RIBEIRO, 2012).

Dentre o desenvolvimento de copolímeros de PNIPAm, pode-se citar os copolímeros de PNIPAm e DMAAm (dimetilacrilamida), estudado por Kohori e colaboradores (KOHORI *et al.*, 1999). Estes copolímeros foram utilizados em tratamentos tumorais, com a liberação controlada do fármaco Doxorrubicina, obtendo a temperatura de transição de LCST de 40°C, sendo injetado no local e aquecido a 42,5°C através de hipertermia local.

Como um dos hidrogéis termossensíveis mais estudados, inúmeros trabalhos foram realizados, com os mais diferentes tipos de configurações de copolímeros e comonômeros para melhoramento de suas propriedades mecânicas, físicas, químicas e biodegradáveis. No geral, bons resultados foram obtidos na maioria dos trabalhos desenvolvidos com o PNIPAm, o que mostra sua grande versatilidade e aplicabilidade nas mais diversas áreas biomédicas (ALMEIDA, 2015; CAMPESE *et al.*, 2007; DE MOURA; RUBIRA; MUNIZ, 2008; LIU *et al.*, 2022).

3.2 Poli(ácido acrílico) (PAA)

O poli(ácido acrílico) (PAA) forma hidrogéis a partir do monômero ácido acrílico (Figura 8). Estes hidrogéis tem a característica de serem aniônicos, pH-responsivos, termicamente sensíveis e respondem a mudança de campo elétrico (TAKAHASHI, 2014). Os hidrogéis de PAA são biodegradáveis, não tóxicos, biocompatíveis, além de ser o principal dentre os hidrogéis superabsorventes comercializados (TAKAHASHI, 2014). Muitas vezes, o monômero de ácido acrílico é

utilizado como monômero para outros polímeros, a fim de melhorar suas propriedades mecânicas e hidrofílicas (BRANT, 2008).

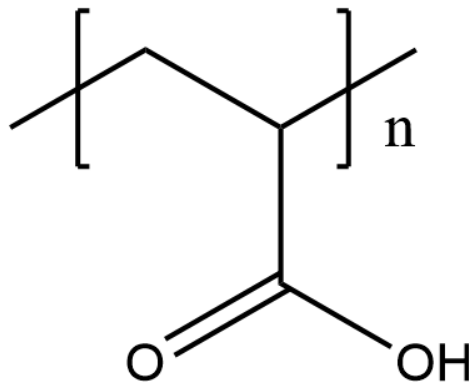


Figura 11: Monômero de ácido acrílico

Fonte: Próprio autor

Dentre suas diversas aplicações, podemos citar liberação de fertilizantes, remoção de metais pesados, recuperação de áreas desertificadas e aplicação como músculos artificiais (TAKAHASHI, 2014). Estudos foram conduzidos relatando o uso de PAA devido a suas características magnéticas, através de liberação de fármacos por diferença de campo magnético (TAKAHASHI, 2014).

3.3. Poli(N-vinilcaprolactama) (PNVCL)

Conforme descrito anteriormente, o PNIPAm é o mais conhecido e pesquisado hidrogel termossensível. No entanto, devido a algumas desvantagens, estudos tem buscado por sistemas alternativos. Dentre as possibilidades, pode-se citar o poli(N-vinilcaprolactama) (PNVCL) que vem se mostrando um candidato promissor (SALA, 2018).

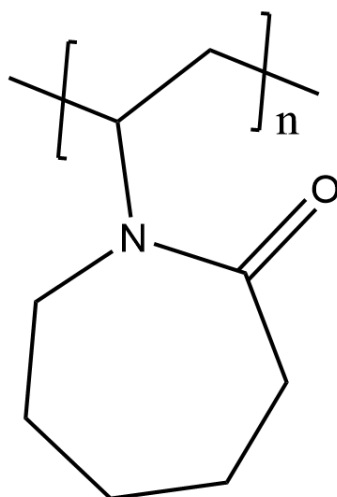


Figura 12: Monômero do poli(N-vinilcaprolactama).

Fonte: Próprio autor

O PNVCL possui características similares ao PNIPAm, como baixa toxicidade, biocompatibilidade, temperatura de LCST próxima à fisiológica, entre 32 e 37°C. Contudo não apresenta produtos de degradação por hidrólise tóxicos, ou seja, é biodegradável. Derivado do monômero de N-vinilcaprolactama (NVCL), mostrados na Figura 12, este polímero apresenta inúmeras aplicações biomédicas. A ligação direta do grupo amida e a cadeia hidrofóbica do PNVCL faz com que grupos de ácidos carboxílicos formem-se em condições de hidrólise fortemente ácida, liberando grupos carboxílicos, diferentemente do que acontece no PNIPAAm, que libera grupos amidas com características tóxicas (CERQUEIRA, 2022). Outro fator importante é que a LCST é sensível a alteração na concentração da massa molar do polímero e da composição da solução, o que permite maior controle sobre a mesma (CERQUEIRA, 2022; DE CAMARGO, 2018).

Devido a sua alta biocompatibilidade e sua resposta rápida a estímulos de temperatura, aliada à sua variedade estrutural topológica (micelas, hidrogéis, nano-híbridos e superfícies funcionalizadas), o PNVCL tem sido empregado como biomaterial amplamente explorado. Dentre as possíveis utilizações, destaca-se o transporte e liberação controlada de drogas e na microencapsulação de enzimas, além de pesquisas nas áreas de suporte para crescimento celular e na reconstrução de tecidos (SALA, 2018), dispositivos termossensíveis (DE CAMARGO, 2018), aplicações

odontológicas (CERQUEIRA, 2022) e usado como nanopartículas funcionais em outros polímeros (CERQUEIRA, 2022; DE CAMARGO, 2018; MARSILI *et al.*, 2021). Alguns desses usos estão representados na Figura 13.

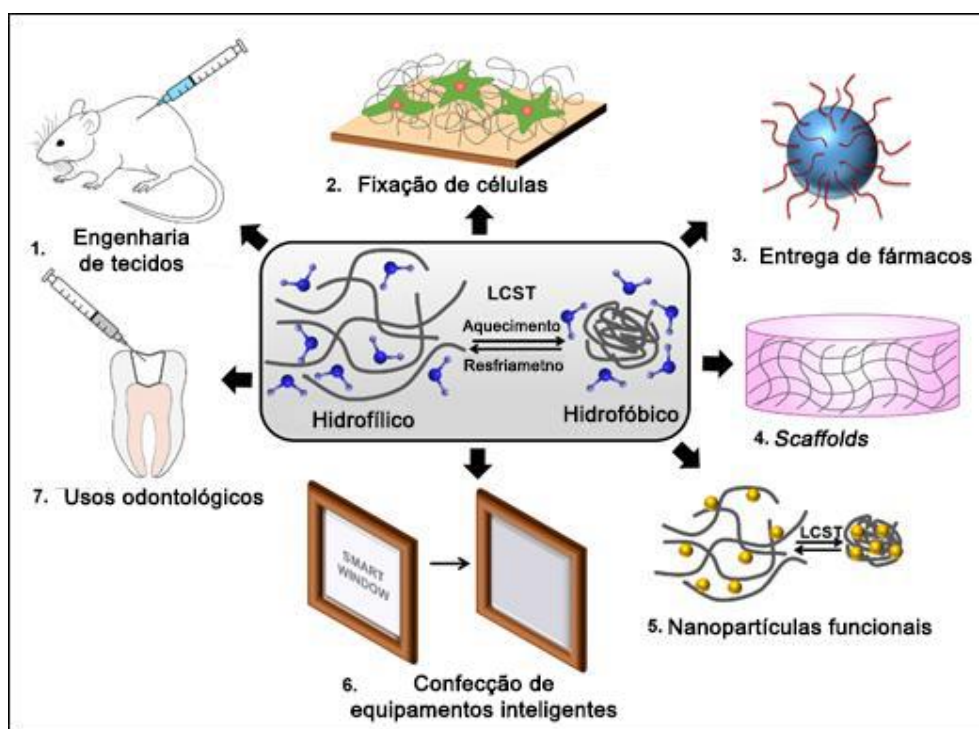


Figura 13: Representação visual da utilização do PNVCL usado como hidrogel injetável para engenharia de tecidos (1), como substrato para crescimento celular (2), como sistema de entrega de drogas (3), como andaime para fabricar órgãos sintéticos bioartificiais ou biohíbridos (4), como nanopartículas funcionais (5), sistema de janelas inteligentes (6) e para tratamento odontológico (7).

Fonte: Adaptado de (DE CAMARGO, 2018)

A síntese do PNVCL pode ser conduzida através de diversas formas, por meio de copolímeros aleatórios, copolímeros em blocos, copolímeros enxertados e nanogéis para a aprimoração de suas aplicações (SALA, 2018). A Figura 14 é apresentada uma representação visual de suas formas, assim como sua alteração em algumas aplicações quando aquecido acima de seus LCST.

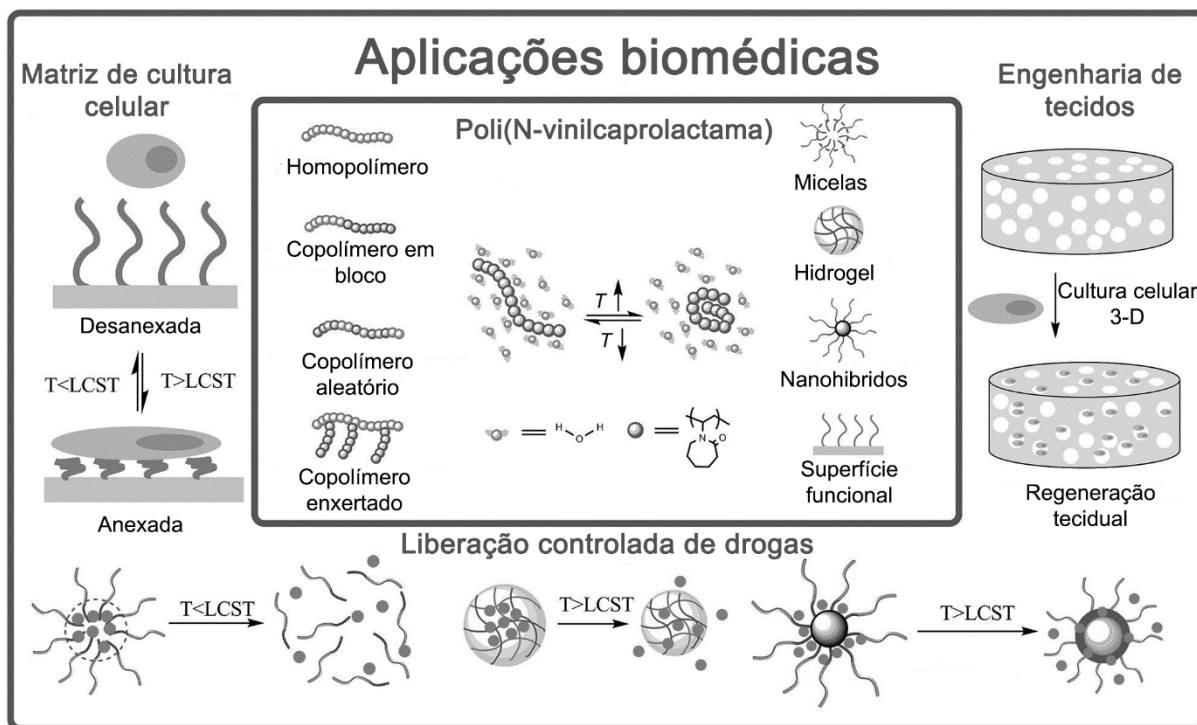


Figura 14: Representação geral de utilização do PNVCL

Fonte: Adaptado de (LIU et al., 2014)

3.4. Poloxamer 407 (P407)

O Poloxamer 407 (P407) é um copolímero muito utilizado para obtenção de sistemas termoresponsivos. Sua estrutura é formada por três monômeros, formando desta forma um tribloco não iônico, sendo um bloco hidrofóbico com unidades de polioxipropileno (PPO) e dois blocos de polioxietileno (PEO). A Figura 15 mostra a estrutura química para o P407 (SILVA, 2017).

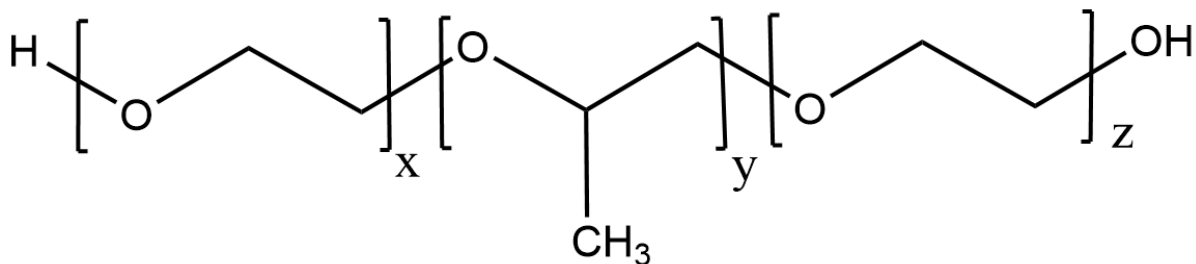


Figura 15: Estrutura química do poloxamer 407

Fonte: Próprio autor

Este polímero apresenta como característica ser solúvel em água fria, entre 4 e 8°C. Nesta temperatura, uma camada de hidratação envolve o composto e o solubiliza, porém com o aumento da temperatura, seus blocos hidrofóbicos interagem mais fortemente, o que conduz a formação do gel (SILVA, 2017). Embora esse processo já tenha sido amplamente estudado, ainda não se chegou a um consenso sobre o real mecanismo desse fenômeno. No entanto, acredita-se que a formação de micelas em solução aquosa é o resultado da desidratação do P407. Essas micelas entrariam em contato entre si, formando uma estrutura altamente ordenada, que leva então a formação do gel (NOBRE, 2016).

Formulações farmacêuticas a base de P407 apresentam excelente potencial como sistema de liberação controlada de fármacos devido as propriedades interessantes, tais como alta capacidade de solubilização e baixa toxicidade, além de ser termossensíveis. Apesar de não apresentarem boas propriedades mucoadesivas, o que torna-se necessário a associação com um copolímero mucoadesivo (SILVA, 2017). Dentre os polímeros mucoadesivos mais utilizados, pode-se citar os derivados de celulose, como metil celulose, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose sódica), e outros polissacarídeos, como gomas de ágar, alginato de sódio, quitosana, goma de caranguejo, goma de karaya, entre outras (NOBRE, 2016).

3.5. Poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (pHEMA)

O poli(metacrilato de 2-hidroxietila) (pHEMA) é um polímero atático e amorfo. A Figura 16 mostra a estrutura química do polímero, que apresenta como característica baixo coeficiente de atrito, biocompatibilidade, além de permitir o fluxo de fluidos corporais para as células cartilaginosas. Destaca-se o fato de ser inerte ao processo biológico, ou seja, é resistente à degradação e não é absorvido pelo organismo. Contudo, apresentam baixa resistência mecânica, principalmente quando intumescidos (MONÇÃO, 1997). Buscando melhorar a propriedade mecânica deste hidrogel, blendas de redes IPN e semi-IPN foram estudadas através da incorporação de polímeros lineares, como polimetacrilatos e celulosas modificadas (MEDEIROS, 2014; SAPTAJI *et al.*, 2021).

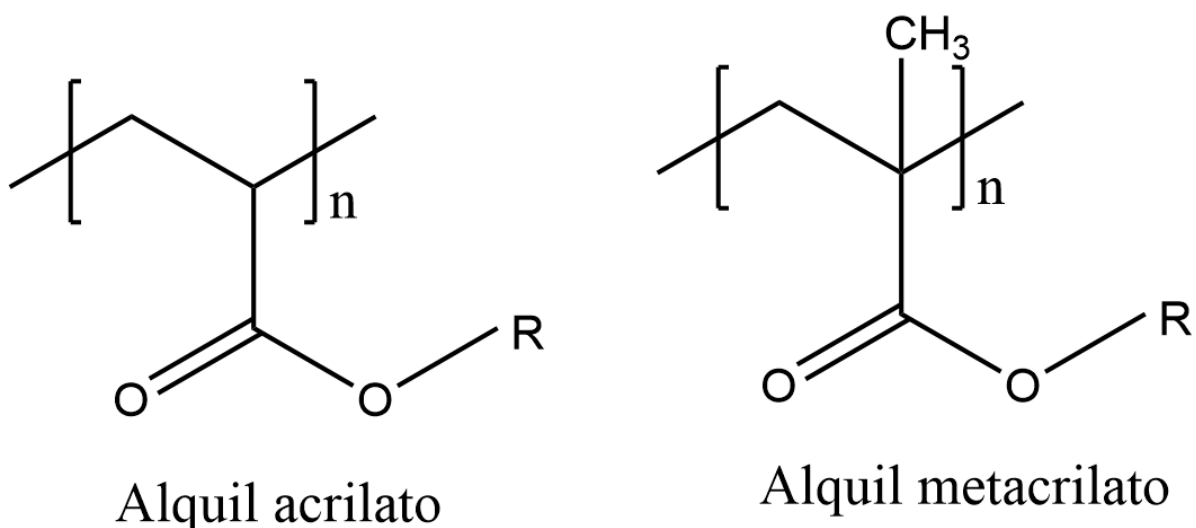


Figura 16: Fórmulas estruturais de acrilatos e metacrilatos.

Fonte: Próprio autor

Outra característica interessante deste polímero é que a mobilidade da cadeia pode ser controlada adicionando radicais alquil. Portanto poli (alquil metacrilatos) são menos flexíveis que os poli (alquil acrilatos) correspondentes, podendo ser ajustado de acordo com a necessidade (MEDEIROS, 2014; MONÇÃO, 1997). A aplicação como sistema de liberação controlada e para lentes de contato também são amplamente conhecidos e estudados (SAPTAJI *et al.*, 2021; ZARE *et al.*, 2021).

Destaca-se o estudo em que utilizou o polímero como uma alternativa para próteses no tratamento de juntas. As próteses apresentam grande desgaste com o tempo, principalmente devido à falta de lubrificação quando dentro do corpo humano. Sendo assim, hidrogéis à base de pHEMA foram desenvolvidos para funcionar como uma superfície complacente (MEDEIROS, 2014; OUYANG *et al.*, 2022; ZARE *et al.*, 2021).

Seu uso também é bem conhecido na oftalmologia, sendo um hidrogel muito similar a córnea humana e com ótimas propriedades ópticas, podendo ser usado como lentes intra-oculares para tratamento de catarata. Este tratamento é feito através de uma cirurgia para a aplicação das lentes dobradas por uma pequena incisão, deixando o implante se desdobrar para substituir a lente natural do olho (SAPTAJI *et al.*, 2021).

3.6. Polietileno Glicol (PEG)

Hidrogéis de polietileno glicol (PEG) são obtidos através da polimerização de óxidos de etileno. A Figura 17 mostra a unidade monomérica da molécula de PEG. São polímeros sintéticos que apresentam forma viscosa ou sólida em temperatura ambiente, dependendo de sua massa molar. São polímeros biocompatíveis, não tóxicos, solúveis em água e na maioria dos solventes orgânicos, frequentemente utilizados nas áreas biomédicas. Seu uso mais comum é na liberação controlada de drogas, mas também é utilizada para regeneração tecidual, direcionamento de funções celulares e diferenciação celular (CAVENAGUE *et al.*, 2015).

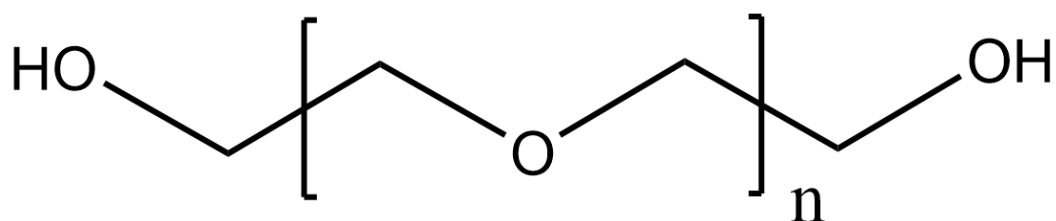


Figura 17: Estrutura molecular do PEG.

Fonte: *Próprio autor*

A denominação de PEG normalmente é utilizada para baixas massas molares (abaixo de $20.000 \text{ g.mol}^{-1}$) e quando o polímero apresenta massa molar maior que $20.000 \text{ g.mol}^{-1}$, recebe o nome de PEO (poli (óxido de etileno)) (CAVENAGUE *et al.*, 2015; FELICIANO, 2011).

O PEG é muito usado na confecção de pomadas, alimentos e veículos de drogas. Quando possuem massas molares inferiores a 1.000 g.mol^{-1} , são encontrados na forma de soluções incolores, já quando suas massas acima de 1.000 g.mol^{-1} , são encontradas como pó ou flocos brancos (CAVENAGUE *et al.*, 2015; FELICIANO, 2011). Hidrogéis de PEG também podem ser utilizados para encapsulamento de células, como proteínas, ácidos nucleicos e até células inteiras (FELICIANO, 2011).

Este polímero não apresenta fácil adesão às células, por isso, é comum que seja modificado com peptídeos adesivos. Além disso, na presença de radiação ionizante, utilizada para promover a reticulação do hidrogel e esterilizá-lo, pode levar a formação

de radicais decorrentes da cisão da cadeia, tornando o material citotóxico. Esta toxicidade se mostrou proporcional à concentração de PEO na formulação.

4. Aplicações Funcionais de Hidrogéis Termossensíveis na Área Biomédica

Com os recentes avanços na área médica, os hidrogéis termossensíveis apresentam uma vasta gama de aplicações devido as diversas classe de formulações composta por polímeros funcionais. Os hidrogéis supramoleculares apresentam propriedades estruturais e mecânicas interessantes, podendo ser preparados como materiais nanocompósitos, injetáveis, tópicos, condutores, biossensores, liberação de drogas, etc. Portanto, neste capítulo será apresentado algumas de suas utilidades biotécnicas e tecnológicas em geral. A Figura 18 apresenta uma pequena visão geral sobre a aplicabilidade de vários hidrogéis e suas respectivas zonas de atuação, além de exemplificar quais polímeros podem ser empregados para cada aplicação.

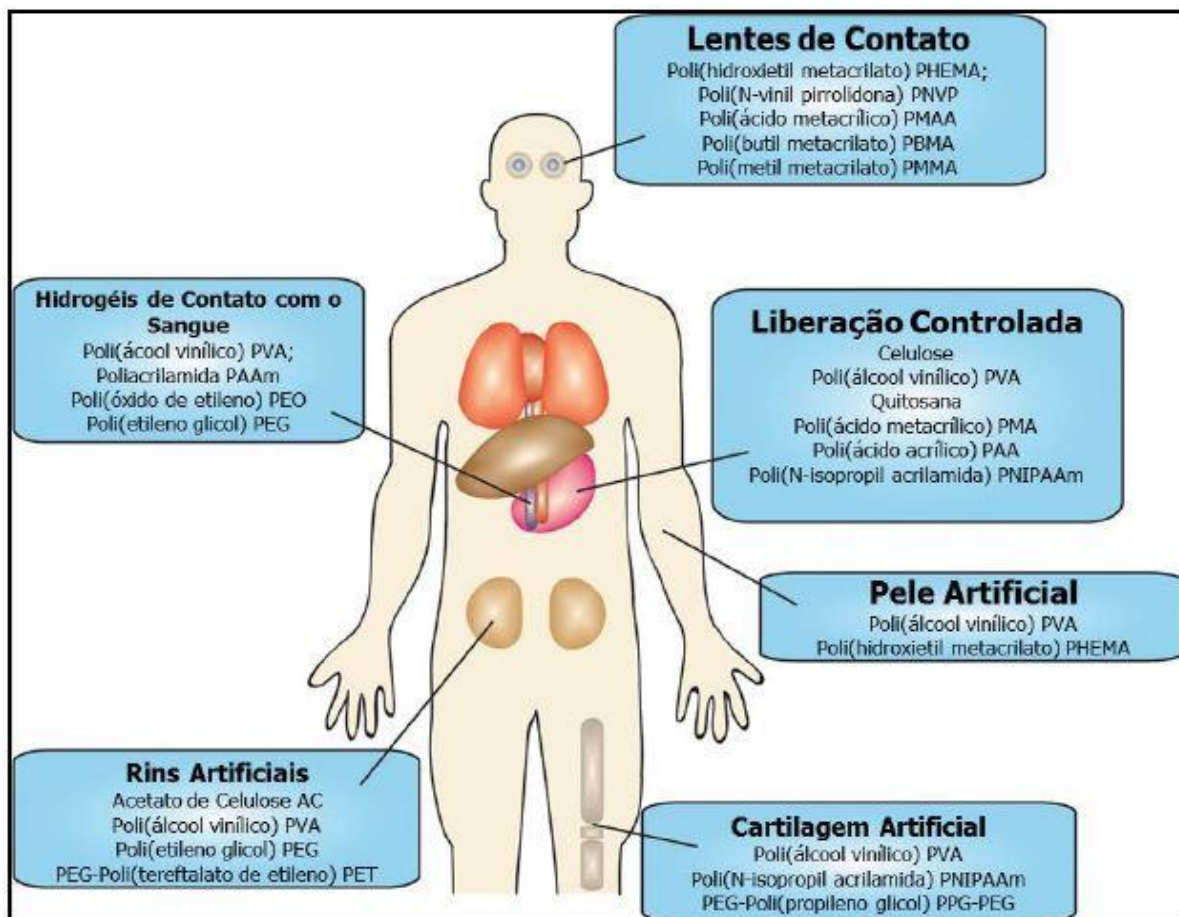


Figura 18: Hidrogéis e seus respectivos usos na biomedicina.

Fonte: (MISTURA, 2018)

Polímeros termoresponsivos apresentam excelente potencial em biomedicina como pode ser visto na imagem anterior. Pesquisas empregando estes polímeros fizeram avanços consideráveis com aplicações diversas, tais como biosensores, materiais para curativos, entre outros. Sendo assim, nesta parte do trabalho, buscar-se-á elucidar as principais características que estes materiais apresentam com relação a liberação controlada de fármacos, atuação na engenharia de tecido e criação de janelas inteligentes.

4.1. Liberação Controlada de Fármacos

A possibilidade de transição de fase de sol para gel que os hidrogéis termossensíveis apresentam acabaram por inspirar inúmeras aplicações na área biomédica. A ampla gama de medicamentos que podem ser liberados utilizando estes materiais funcionais é ampla (ZHANG; XUE; LOH, 2021).

Todo fármaco apresenta três níveis de atuação referentes a sua concentração no corpo humano. Quando sua concentração é baixa, o fármaco não apresenta ação terapêutica, estando em um nível subterapêutico ou subótimo. Quando há excesso, por outro lado, a droga se torna tóxica, muitas vezes causando efeitos colaterais indesejados. Seu real efeito terapêutico ocorre quando sua concentração está entre estes dois extremos (RIBEIRO, 2012). Em geral, o comportamento de fármacos introduzidos regularmente apresentam estes 3 estágios, muito alto quando administrado e decaindo até perder seu efeito terapêutico, sendo necessário assim outra administração (RIBEIRO, 2012).

Quando um fármaco é administrado no organismo por formas convencionais (via oral, retal, intramuscular ou subcutânea), grande parte deles é degradado ou excretado antes de alcançar o local de atuação. Isto causa uma perda considerável do princípio ativo, o que muitas vezes significa que são necessárias doses maiores para conseguir o tratamento adequado (COSTA, 2013).

Em um sistema controlado de liberação, o hidrogel serve como uma película polimérica que protege a droga da degradação no organismo, além de controlar sua

liberação com base em fatores externos como mudança de temperatura, pH ou força iônica. Dessa forma tem-se um aproveitamento muito melhor em comparação ao sistema convencional, visto que o princípio ativo será menos degradado e terá sua liberação localizada, além de manter a concentração na faixa terapêutica por mais tempo, sem necessidade de doses constantes (DE MOURA; RUBIRA; MUNIZ, 2008). Uma comparação entre o sistema convencional e a liberação controlada pode ser visto na Figura 19.

Quando temos uma liberação por via convencional, tem-se uma alta concentração do fármaco após sua administração, sendo inclusive superior a concentração terapêutica, podendo causar efeitos colaterais. Contudo, devido a absorção e degradação no organismo, esta concentração cai rapidamente, chegando até o nível sub-terapêutico, sendo necessário novas dosagens. Quando se utiliza um sistema de liberação controlada, tem-se a manutenção do nível terapêutico por mais tempo, evitando possíveis efeitos colaterais e constantes doses do fármaco.

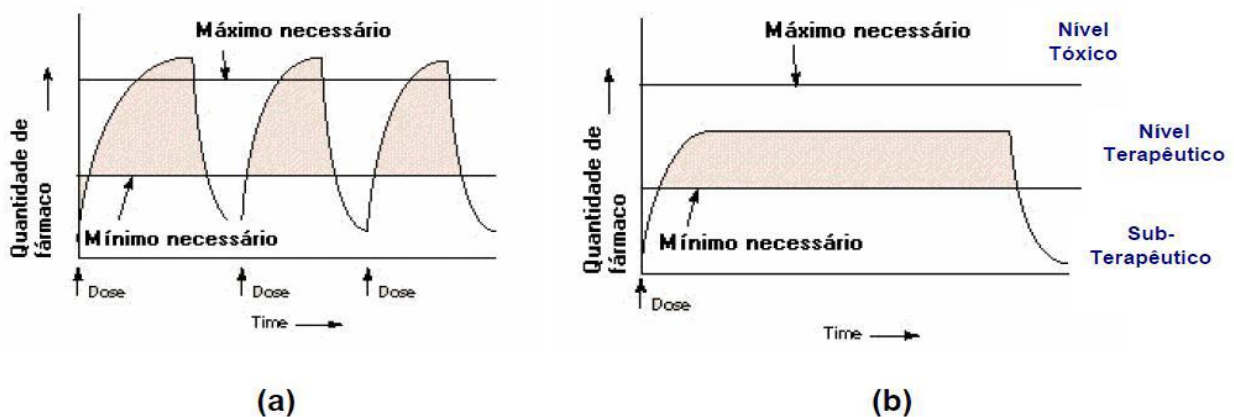


Figura 19: Comparação entre o sistema convencional (a) e a liberação controlada (b).

Fonte:(DE MOURA; RUBIRA; MUNIZ, 2008)

Atualmente os hidrogéis inteligentes são os materiais mais utilizados como sistema de liberação controlada, devido a sua grande quantidade de água e sua capacidade elástica, que faz deles os mais similares aos tecidos orgânicos dentre os biomateriais (DE MOURA; RUBIRA; MUNIZ, 2008; MISTURA, 2018). Polímeros que possuem LCST são ótimos sistemas de liberação, pois são solúveis em baixas

temperaturas, contudo quando inseridas no organismo ocorre a gelificação. Com isso, parte do fármaco é absorvido pelo hidrogel que intumescer, protegendo-o e posteriormente liberando-o (REIS, 2007).

Tabela 3: Fármacos carregados por hidrogéis

Polímero utilizado	Molécula carregada	Função da molécula	Aplicação da molécula
Poli(N-isopropilacrilamida)	Rhodamina 6G	Modelo molecular	-
Polaxamer 407	Azul de metileno	Modelo molecular	Terapia fotodinâmica antimicrobiana
Quitosana	Vitamina C	Nutriente	Suplemento alimentar
Polivinil álcool	Gentamicina	Antibiótico	Curativo
Poli(etilenoglicol)	Diclofenaco	Anti-inflamatório	Medicamento oral
N-succinil quitosana-g-poli (ácido acrílico)	Teofilina	Broncodilatador	Doenças respiratórias
Poli(etileno glicol)	Diclofenaco	Anti-inflamatório	Medicamento oral
Alginato polidopamina	Bortezomibe	Anti-câncer	Câncer

Fonte: Adaptado de (VIGATA *et al.*, 2020)

Os sistemas de liberação podem ser classificados segundo o parâmetro que controla sua velocidade de liberação, dentre as quais temos (REIS, 2007) :

- sistema de liberação controlado por difusão;
- sistema de liberação controlado por intumescimento;
- sistema de liberação controlado por degradação química;
- sistema de liberação controlado osmoticamente.

4.1.1. Sistema de liberação controlada por difusão

Neste modelo, o soluto é liberado por difusão para fora da rede polimérica. Esta difusão envolve um sistema simultâneo de absorção de água e liberação do fármaco (REIS, 2007). Este é o modelo mais utilizado para descrever a liberação do soluto. Quando o soluto é isolado do meio externo por uma ou mais camadas do polímero, o sistema de liberação é chamado de reservatório. Se o soluto é incorporado à rede

polimérica do hidrogel, é chamado de matricial (NOBRE, 2016). Quando o sistema é do tipo reservatório, pode-se expressar a liberação matematicamente utilizando a primeira lei de Fick, que relaciona o fluxo de um material com seu gradiente de concentração. A velocidade de reação de um soluto em sistemas reservatórios é independente do tempo e pode ser descrita através da equação (REIS, 2007):

$$J_s = -D_s \frac{dC_s}{dx}$$

Eq 1

onde J_s é a transferência de massa do soluto por unidade de área, D_s é o coeficiente de difusão do soluto pela matriz do hidrogel, C_s é a concentração do soluto e x é a posição (variável independente) (REIS, 2007).

Já nos sistemas matriciais, pode-se calcular a liberação utilizando a segunda lei de Fick. Esta lei, diferente da primeira, descreve que a distribuição da concentração de um soluto em um sistema tem dependência espacial e temporal. A fórmula que descreve matematicamente esta lei é (REIS, 2007):

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} = D_s \frac{\partial^2 C_s}{\partial x^2}$$

Eq 2

4.1.2. Sistema de liberação controlada por intumescimento

O hidrogel no estado desidratado possui características de estado vítreo, isto é, estado onde o composto não responde elasticamente, mas sim absorve a energia e a dissipa. Contudo, quando hidratado, seu comportamento muda de vítreo para elástico (estado onde o composto responde com deformação elástica). A interface entre estes dois estados é chamada simplesmente de interface vítreo-elástica ou frente de intumescimento (REIS, 2007). No estado vítreo, as moléculas do soluto estão dispersas no hidrogel e são imóveis. No estado elástico, as moléculas têm maior mobilidade, estando assim mais aptas a se difundirem para fora do gel (REIS, 2007). A liberação inicia-se a partir da interface vítreo-elástica e sua velocidade de liberação é gerenciada pela velocidade de transição vitro-elástica. Se o polímero for mais resistente a esta

mudança de fase, o avanço será mais lento e com isso a velocidade de liberação será menor (REIS, 2007).

4.1.3. Sistema de liberação controlada por degradação química

Este modelo é utilizado quando a liberação do soluto ocorre a partir de reações químicas que levam a dissolução do hidrogel ou a clivagem da ligação entre o soluto e a matriz polimérica. A reação mais comum é a clivagem via hidrólise ou degradação enzimática (REIS, 2007). A liberação controlada por degradação ocorre em dois tipos de sistemas: os sistemas de cadeia pendentes e os superficialmente degradáveis. No sistema de cadeia pendente, o soluto está ligado quimicamente a rede polimérica e ocorre somente a clivagem da ligação entre o soluto e a matriz polimérica (REIS, 2007). Nos sistemas superficialmente degradáveis, a liberação do soluto é medida pela velocidade de degradação da superfície do hidrogel (REIS, 2007).

4.1.4. Sistema de liberação controlado osmoticamente

Sistemas de liberação controlada por efeito osmótico funcionam com base na absorção de água pelo hidrogel em solução aquosa ou no organismo. O hidrogel absorve água da vizinhança, aumentando seu volume e aplicando pressão sobre o fármaco, que se difunde para fora da cadeia polimérica (ALMEIDA, 2010). Este sistema se enquadra em duas categorias: Bomba osmótica implantável e bomba osmótica oral, cada uma delas possui uma gama de variações para aplicações distintas (PATEL; PARIKH; PATEL, 2021).

A bomba osmótica é um pequeno dispositivo implantável de liberação, tendo sua liberação formada por meio de uma membrana semipermeável e seu lado interno uma camada permeável. A alta osmotalidade da camada osmótica faz com que a água do tecido flua para dentro através da membrana semipermeável, promovendo a liberação do fármaco (WANG *et al.*, 2021).

A bomba osmótica oral costuma se tratar de comprimidos que podem ser ingeridos facilmente. Estes comprimidos possuem uma membrana semipermeável que

controla a velocidade de osmose com base na afinidade que apresenta com a água e nas propriedades osmóticas da formulação. Após entrar em contato com os fluidos gastrointestinais, absorve água a uma certa taxa e forma uma solução saturada de droga no núcleo, que é liberada a uma taxa controlada por uma porta de entrega presente na membrana, como mostrada na Figura 20. Também existem membranas que não apresentam esta porta de entrega, porém são porosas o suficiente para que o princípio ativo se difunda por ela (ROCA, 2021).

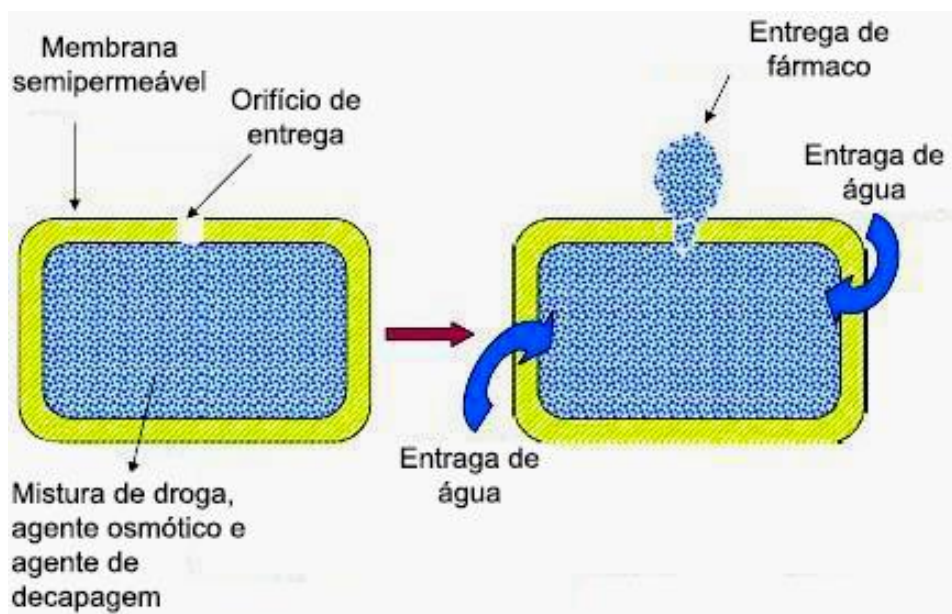


Figura 20: Representação de um sistema de liberação controlada osmoticamente simples.

Fonte: Adaptado de (PATEL; PARIKH; PATEL, 2021)

5. Aplicações Funcionais de Hidrogéis Termossensíveis em Outras Áreas

5.1. Potencial de Aplicação na Engenharia de Tecidos

O conceito de engenharia de tecidos surgiu pela primeira vez por volta de 1980 com a finalidade de regenerar ou substituir tecidos lesados. O processo tem por base o desenvolvimento de novos e funcionais tecidos, empregando células vivas que são

associadas a estruturas de suportes biodegradáveis, chamadas de “*scaffolds*”, que orientam o desenvolvimento do tecido (SALA, 2018).

O processo inicia com a colheita das células, seguida da preparação do suporte. Neste suporte serão inoculados a cultura celular e adicionadas moléculas bioativas, fatores de crescimento e fatores de sinalização. Após a preparação, faz-se o crescimento do tecido em ambiente controlado para posterior implante cirúrgico. Neste âmbito, a preparação das estruturas de suporte são de vital importância para o desenvolvimento da engenharia tecidual (SALA, 2018).

Associado ao desenvolvimento da engenharia de tecidos, deu-se também a evolução na área dos biomateriais. Dentro deste contexto, os hidrogéis ganharam destaque devido a suas propriedades muito próximas da matriz extracelular. Além disso, hidrogéis termossensíveis podem promover este crescimento dos tecidos *in vivo*, ou seja, ser injetados diretamente no local onde o tecido está danificado, não necessitando assim de processos cirúrgicos (COSTA, 2013; SALA, 2018).

Como principal desvantagem para seu uso, pode-se citar sua baixa resistência mecânica dependendo do polímero de origem e a necessidade de processos de esterificação e purificação. O hidrogel deverá ser escolhido analisando o objetivo final da aplicação (COSTA, 2013; SALA, 2018).

Os hidrogéis de polímeros naturais destacam-se na utilização como “*scaffolds*”. Na Tabela 4 pode-se ver os principais polímeros naturais utilizados, assim como suas aplicações.

Tabela 4: Aplicações de polímeros naturais como scaffolds

Polímeros	<i>Células estruturadas</i>	<i>Tecido pretendido</i>
Ácido hialurônico	Hepatócitos	Cardiovascular
	Condrócitos	Cartilagem
	Fibroblastos	Tecido Conjuntivo e pele
	Osteoblastos	Tecido ósseo
Ácido hialurônico-gelatina	-	Cordas Vocais
Gelatina	Condrócitos	Cartilagem
	Fibroblastos	Matriz extracelular
	-	Tecido Vascular
Colágeno	Fibroblastos	Pele
	Condrócitos	Cartilagem
Alginato	Hepatócitos	Cardiovascular
	Condrócitos	Cartilagem
	Osteoblastos	Tecido Ósseo
Quitosana	Osteoblastos	Tecido Ósseo
Carboximetilcelulose	Hepatócitos	Cardiovascular
Fibrina	Células da medula óssea	Cardiovascular
	Condrócitos	Cartilagem

Fonte: Adaptado de (NOBRE, 2016)

5.2. Hidrogéis na construção de janelas inteligentes

Janelas inteligentes são uma mais das promissoras tecnologias na área da ciência verde. Estes materiais são projetados com o intuito de diminuir o consumo de energia de aparelhos de ar condicionado, alterando sua opacidade em função da temperatura, bloqueando a luz solar no verão e otimizando a luz no inverno (SALA *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2021).

Sua funcionalidade é baseada na transmitância óptica variável em função de um estímulo externo. Tradicionalmente estes dispositivos empregam materiais

eletrocromicos, como óxidos de metais de transição, partículas suspensas ou polímeros dispersos em cristais líquidos. No entanto, estes dispositivos podem ser caros, requerendo etapas para o desenvolvimentos dos materiais e construções de multicamadas, que afetam a visibilidade, além disso, reações eletroquímicas podem ter uma redução em sua vida útil devido a reações colaterais indesejáveis como decomposição de eletrólitos e redução da eficiência na geração de cargas entre o eletrólito e os materiais ativos (SALA *et al.*, 2018).

Neste âmbito, hidrogéis termossensíveis estão sendo estudados como possíveis soluções para estes problemas, visto que sua transição solução-gel é totalmente reversível e não gera resíduos. Com isso, polímeros que apresentem LCST podem vir a ser ótimos substitutos para os compostos eletroquímicos (SALA *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2020). Sala e colaboradores desenvolveram uma janela inteligente utilizando PNVCL como material ativo. Este polímero foi escolhido para o trabalho devido a suas maleabilidade na LCST através da adição de sais, diferentes solventes, polímeros ou presença de surfactantes, tendo assim uma variabilidade na temperatura ambiente que se deseja para a janela (SALA *et al.*, 2018).

Sua transição para gel pode também ser alcançada por aquecimento induzido de substratos condutores, que permitem que a transição aconteça sem que o ambiente alcance a temperatura de LCST, dando assim maior controle da janela inteligente (SALA *et al.*, 2018).

Zhang e colaboradores criaram uma versão de janela inteligente que funciona de forma similar, porém, utilizando hidroxipropilcelulose (HPC) alterada com PAA para a diminuição de sua LCST e conseguiram uma janela funcional a uma temperatura agradável, próxima de 26,5°C, em uma solução com pH de 2,5 com excelente desempenho de blindagem e estável mesmo após 100 ciclos de aquecimento e resfriamento (ZHANG *et al.*, 2021). Este é um ótimo exemplo de aplicação de hidrogéis termossensíveis fora da biomedicina, um ambiente para o qual seu uso ainda não é tão difundido. A Figura 21 mostra um esquema da funcionalidade das janelas inteligente.

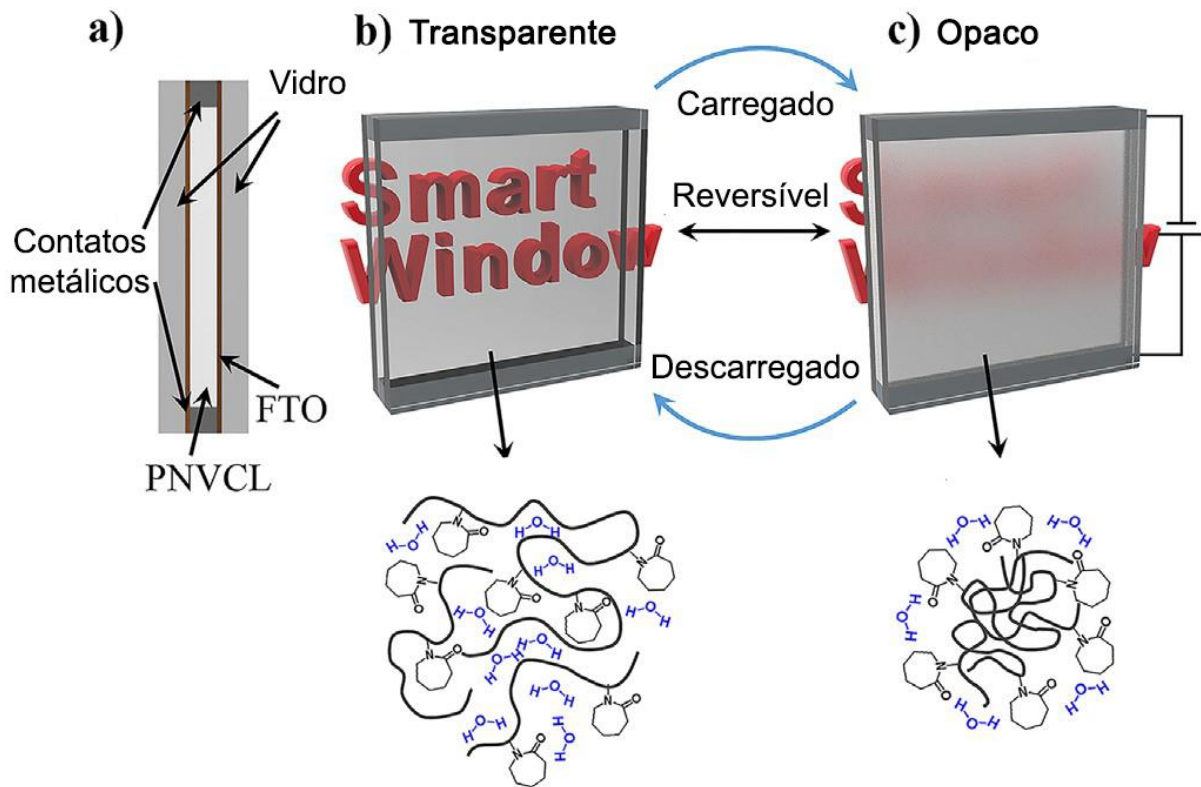


Figura 21: Esquema ilustrativo da funcionalidade de uma janela inteligente: a) estrutura da janela; b) janela em temperaturas baixas, sendo translúcida e permitindo a passagem de luz; c) janela em altas temperaturas, se tornando opaca e limitando a passagem da luz solar.

Fonte: (SALA *et al.*, 2018)

6. Conclusão

Graças a sua alta versatilidade de composições, os hidrogéis apresentam uma gama de aplicações em diversas áreas. Devido a sua similaridade aos tecidos orgânicos, sua aplicação como biomaterial para uso *in vivo* tem sido amplamente estudada, principalmente quando se refere a polímeros capazes de reagir a estímulos externos.

Como destaques, pode-se citar seu emprego na liberação controlada de fármacos, atuando como substituto para as formas convencionais de administração, emprego na engenharia tecidual, sendo esta uma forma de tratamento mais confortável ao paciente que os tratamentos convencionais. Estes materiais ainda encontram aplicações para fins não médicos, embora estes ainda não sejam vastamente divulgados como os anteriores, utilizando de suas propriedades físicas para a construção de ferramentas “*smart*”, como

janelas que diminuem sua opacidade com variação da temperatura. Ressalta-se que as pesquisas nessas áreas ainda são minoria, o que mostra um grande espaço para a expansão dos seus estudos.

Isso demonstra como os hidrogéis são extremamente versáteis, característica esta que se dá graças quantidade de copolímeros, blendas e compósitos, alterações ou adições de cadeia e formas de interações entre as partes que compõem o gel, que alteram as propriedades mecânicas, físicas e responsivas do mesmo, tornando suas propriedades adaptáveis para cada aplicação.

Embora suas aplicações sejam vantajosas, ainda existem obstáculos a serem superados. Primeiramente, é necessário a melhor compreensão sobre os fatores que afetam a solubilidade do polímero, além das interações polímero-polímero, polímero-água e polímero-copolímero para que seja possível, possível projetar polímeros sensíveis a temperatura ideal para uso biomédico.

Para usos não clínicos, os hidrogéis termossensíveis ainda apresentam grande potencial na área de ferramentas inteligentes, sendo um possível caminho no crescimento de suas aplicações.

7. Bibliografia

A. DE ALMEIDA, Yslaine; DE F. GIMENEZ, Iara. Recent Advances in Polypyrrole Hydrogels: A Brief Review. **Revista Virtual de Química**, v. 14, n. 4, p. 587–603, 2022.

ALMEIDA, Hugo Emanuel Pereira Pinto de Jesus. **Aplicação de polímeros sensíveis a estímulos em sistemas de liberação modificada de fármacos para uso oftálmico**. 2015. - Universidade do Porto, 2015.

ALMEIDA, José Filipe da Silva Lapas. Preparação e caracterização de hidrogéis para aplicações biomédicas. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra. Portugal. p. 308, 2010.

ALVEZ, Bárbara Sofia Larisma. **Esterilização de hidrogéis para lentes de contacto: efeito da radiação gama e do calor húmido nas propriedades óticas, intumescimento e molhabilidade.** 2016. 1–78 f. - EGAS MONIZ, 2016.

ANDRADE, Laura Freitas de. **Vetorização de compostos 5-nitro-heterocíclicos com atividade frente a microrganismos multirresistentes. Obtenção de nanopartículas carregadas e avaliação da atividade antimicrobiana.** Dissertação (Mestrado em Tecnologia Químico-Farmacêutico) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. p. 114, 2018.

BAVARESCO, Vanessa *et al.* **Estudo da morfologia de hidrogéis de poliHEMA e de blendas do tipo rede polimérica semi- interpenetrante por Microscopia Eletrônica de Varredura.** 2000. 40601–47609 f. - UNICAMP, 2000.

BERNHARD, Stéphane; TIBBITT, Mark W. Supramolecular engineering of hydrogels for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 171, p. 240–256, 2021.

BRANT, Antônio Jedson Caldeira. Preparação e caracterização de hidrogéis a partir de misturas de soluções de quitosana e poli (N-vinil-2-pirrolidona). **Tese (Doutorado em Química), Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP**, p. 170, 2008.

CAMARA, Moussa *et al.* Molecular dynamics study of the thermosensitive properties of poly (N-vinyl caprolactam) in water. **Fluid Phase Equilibria**, v. 527, p. 112831, 2021.

CAMPESE, Gilsinei Marques *et al.* Resistência mecânica de hidrogéis termo-sensíveis constituídos de alginato-Ca²⁺/PNIPAAm, tipo semi-IPN. **Química Nova**, v. 30, n. 7, p. 1649–1652, 2007.

CAO, Xuguang *et al.* High-performance fully-stretchable solid-state lithium-ion battery with a nanowire-network configuration and crosslinked hydrogel. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 10, n. 21, p. 11562–11573, 2022.

CAVENAGUE, M. F. *et al.* Desenvolvimento De Hidrogéis De Polietileno Glicol E Alginato Para a Liberação Controlada De Bromelina. p. 1003–1008, 2015.

CERQUEIRA, GRAZIELLE ROZENDO. **Filmes de poliuretano inteligentes modificados com poli(n- vinilcaprolactama)** Dissertação (Mestrado em Ciência de Materiais) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife.p. 69, 2022.

CHEE, Pei Lin; YOUNG, David James; LOH, Xian Jun. Chapter 7. Degradation Behaviour of Biodegradable Thermogels. *In*: 2018. p. 113–132. *E-book*.

CHEN, Yun-Chu *et al.* Local drug delivery systems for inflammatory diseases: Status quo, challenges, and opportunities. **Journal of Controlled Release**, v. 330, p. 438–460, 2021.

COSTA, Rita. **Síntese e Teste de Hidrogéis Inteligentes para a Libertação Controlada de Fármacos**. 2013. 5–25 f. - Estig, 2013.

CUI, Yande *et al.* Bioinspired Shape Memory Hydrogel Artificial Muscles Driven by Solvents. **ACS Nano**, v. 15, n. 8, p. 13712–13720, 2021.

DE CAMARGO, Emerson R. Multi-Purpose Functional Materials Based on Thermosensitive Poly (N-vinylcaprolactam). **Archives of Nanomedicine: Open Access Journal**, v. 1, n. 1, 2018.

DE MOURA, Márcia R.; RUBIRA, Adley F.; MUNIZ, Edvani C. Hidrogéis semi-IPN baseados em rede de alginato-Ca²⁺ com PNIPAAm entrelaçado: Propriedades

hidrofílicas, morfológicas e mecânicas. **Polimeros**, v. 18, n. 2, p. 132–137, 2008.

FAN, Ranran *et al.* **Thermosensitive Hydrogels and Advances in Their Application in Disease Therapy**. 2022.

FELICIANO, Danielle Ferreira. **Cinética de formação do hidrogel de polivinil álcool - polietileno glicol (PVAI-PEG) para a reparação de cartilagem articular**. Dissertação (Mestrado_ - Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas. p. 64, 2011.

FUJIMOTO, Kazuro L. *et al.* Synthesis, characterization and therapeutic efficacy of a biodegradable, thermoresponsive hydrogel designed for application in chronic infarcted myocardium. **Biomaterials**, v. 30, n. 26, p. 4357–4368, 2009.

GEORGE, Julian *et al.* Neural tissue engineering with structured hydrogels in CNS models and therapies. **Biotechnology Advances**, v. 42, p. 107370, 2020.

GHASEMIYEH, Parisa; MOHAMMADI-SAMANI, Soliman. Hydrogels as Drug Delivery Systems; Pros and Cons. **Trends in Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 1, p. 7–24, 2019.

GUAN, Ying; ZHANG, Yongjun. PNIPAM microgels for biomedical applications: from dispersed particles to 3D assemblies. **Soft Matter**, v. 7, n. 14, p. 6375, 2011.

HE, Chao *et al.* Heparin-based and heparin-inspired hydrogels: size-effect, gelation and biomedical applications. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 7, n. 8, p. 1186–1208, 2019.

HOLZAPFEL, Boris Michael *et al.* How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 4, p. 581–603, 2013.

KIM, Young-Jin; MATSUNAGA, Yukiko T. Thermo-responsive polymers and their application as smart biomaterials. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 5, n. 23, p. 4307–4321, 2017.

KLOUDA, Leda. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 97, p. 338–349, 2015.

KOHORI, Fukashi *et al.* Control of adriamycin cytotoxic activity using thermally responsive polymeric micelles composed of poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide)-b-poly(d,l-lactide). **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 16, n. 1–4, p. 195–205, 1999.

LI, Gang *et al.* Development of Conductive Hydrogels for Fabricating Flexible Strain Sensors. **Small**, v. 18, n. 5, p. 2101518, 2022.

LIU, Ji *et al.* Poly(N -vinylcaprolactam): A Thermoresponsive Macromolecule with Promising Future in Biomedical Field. **Advanced Healthcare Materials**, v. 3, n. 12, p. 1941–1968, 2014.

LIU, Jia *et al.* Recent progress in PNIPAM-based multi-responsive actuators: A mini-review. **Chemical Engineering Journal**, v. 433, p. 133496, 2022.

MA, Rujiao; XU, Zhixiao; WANG, Xiaolei. Polymer hydrogel electrolytes for flexible and multifunctional zinc-ion batteries and capacitors. **Energy & environmental materials**, 2022.

MARSILI, Lorenzo *et al.* Chitosan-Based Biocompatible Copolymers for Thermoresponsive Drug Delivery Systems: On the Development of a Standardization System. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 11, p. 1876, 2021.

MEDEIROS, Maria Fernanda Xavier Pinto. Desenvolvimento e caracterização de hidrogéis eletroativos baseados em poli (metacrilato de 2- hidroxietila) (pHEMA) e polianilina. Tese (Doutorado em Materiais para Engenharia) - Universidade Federal de Itajubá, Itajubá. p. 171, 2017.

MISTURA, Daniel Vinícius. **Síntese e Caracterização de uma Classe de Hidrogéis Injetáveis, Termossensíveis e Biodegradáveis como Substrato para Diferenciação Celular.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, p. 154, 2018.

MONÇÃO, Ana Paula dos Santos. Síntese de hidrogéis de pHEMA para liberação controlada de drogas em meios ácido e neutro e estudo da difusão. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, p. 95, 1993.

MOREIRA, Cheisy D F. **Hidrogéis injetáveis a base de quitosana / gelatina / nanopartículas de vidro bioativo com potencial para regeneração óssea : estudo in vitro e in vivo Hidrogéis injetáveis a base de quitosana / gelatina / nanopartículas de vidro bioativo.** 2018. 149p f. - Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.

NAKAMURA, Ayano; OGAI, Ryohei; MURAKAMI, Kenji. Development of smart window using an hydroxypropyl cellulose-acrylamide hydrogel and evaluation of weathering resistance and heat shielding effect. **Solar Energy Materials and Solar Cells**, v. 232, p. 111348, 2021.

NARANG, A; DELMARRE, D; GAO, D. Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 345, n. 1–2, p. 9–25, 2007.

NARITA, Atsushi *et al.* Effect of gelatin hydrogel incorporating fibroblast growth factor 2 on human meniscal cells in an organ culture model. **The Knee**, v. 16, n. 4, p.

285–289, 2009.

NASSERI, R. *et al.* Cellulose nanocrystals in smart and stimuli-responsive materials: a review. **Materials Today Advances**, v. 5, p. 100055, 2020.

NOBRE, Rita Maria Lages. Hidrogéis: potencial de aplicação em engenharia de tecidos. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, p. 67, 2016.

OLIVEIRA, Tiago. **Investigação computacional das propriedades estruturais , termodinâmicas e dinâmicas do polímero termossensível poli (N - isopropilacrilamida) em solução aquosa . poli (N -isopropilacrilamida) em solução aquosa.** 2016.

OUYANG, Hongyan *et al.* Compliant, Tough, Anti-Fatigue, Self-Recovery, and Biocompatible PHEMA-Based Hydrogels for Breast Tissue Replacement Enabled by Hydrogen Bonding Enhancement and Suppressed Phase Separation. **Gels**, v. 8, n. 9,

PATEL, Jayendrakumar; PARIKH, Shalin; PATEL, Shwetaben. Comprehensive review on osmotic drug delivery system. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 5, p. 523–550, 2021.

PELLÁ, Michelly C.G. *et al.* Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 196, p. 233–245, 2018.

REIS, Adriano Valim. **Aplicações de goma arábica modificada no desenvolvimento de hidrogéis para uso como dispositivos de liberação modificada de fármaco.** Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-graduação em Química, p. 145, 2007.

REIS, Adrielle. **Hidrogéis baseados em goma arábica e guar: síntese e aplicação na remoção de corante e estudo de liberação controlada de fármaco.** 2021. 6 f. - Universidade Estadual de Ponta Grossa, 2021.

RIBEIRO, Charlene Aparecida. **Síntese e Caracterização de Hidrogéis Termossensíveis Baseados em Poli (N-isopropilacrilamida).** 2012. 118 f. - Universidade Federal de Itajubá, 2012.

ROCA, Rubén Rodrigo. **Diseño de una bomba osmótica para la distribución de fármacos en pacientes con disfunciones cardiacas.** 2021.

SACCO, Pasquale *et al.* Concepts for Developing Physical Gels of Chitosan and of Chitosan Derivatives. **Gels**, v. 4, n. 3, p. 67, 2018.

SALA, Renata L. **Desenvolvimento de Nanocompósitos Poliméricos Aplicados em Engenharia Tecidual.** 2018. - UFSCar, 2018.

SALA, Renata L. *et al.* Thermosensitive poly(N-vinylcaprolactam) as a transmission light regulator in smart windows. **Solar Energy Materials and Solar Cells**, v. 186, n. June, p. 266–272, 2018.

SAPTAJI, Kushendarsyah *et al.* Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate) Hydrogels for Contact Lens Applications—A Review. **Makara Journal of Science**, v. 25, n. 3, 2021.

SENNA, André. **Síntese, caracterização e aplicação de hidrogel derivado de acetato de celulose e etilendiaminotetracético (EDTA) como substrato de liberação controlada de fertilizantes NPK e retenção de água em solo.** 2016.

SILVA, Camila Maria Barros. **Formulação De Gel Termossensível Mucoadesivo Contendo Cloridrato De Pilocarpina Para Tratamento De Xerostomia.** 2017. 1–87 f. - Universidade Federal de Pernambuco, 2017.

SUN, Xiaohang *et al.* Hydrogel-Based Sensor Networks: Compositions, Properties, and Applications—A Review. **ACS Applied Bio Materials**, v. 4, n. 1, p. 140–162, 2021.

TAKAHASHI, Suelen Harumi. Desenvolvimento de Hidrogéis Inteligentes como meio de Liberação Controlada de Fármaco, p. 80, 2014.

TIBBITT, Mark W.; DAHLMAN, James E.; LANGER, Robert. Emerging Frontiers in Drug Delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 3, p. 704–717, 2016.

VIGATA, Margaux *et al.* Hydrogels as Drug Delivery Systems: A Review of Current Characterization and Evaluation Techniques. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 12, p. 1188, 2020.

WANG, Xiaorui *et al.* Osmotic Pump-based Drug-delivery for In Vivo Remyelination Research on the Central Nervous System. **Journal of Visualized Experiments**, n. 178, 2021.

WEI, Wei *et al.* Advanced hydrogels for the repair of cartilage defects and regeneration. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 4, p. 998–1011, 2021.

XIONG, Zheng; KUNWAR, Puskal; SOMAN, Pranav. Hydrogel-Based Diffractive Optical Elements (hDOEs) Using Rapid Digital Photopatterning. **Advanced Optical Materials**, v. 9, n. 2, p. 2001217, 2021.

XU, Ziyang; LIU, Wenguang. Poly(N -acryloyl glycinamide): a fascinating polymer that exhibits a range of properties from UCST to high-strength hydrogels. **Chemical Communications**, v. 54, n. 75, p. 10540–10553, 2018.

XUE, Bin *et al.* Stretchable and self-healable hydrogel artificial skin. **National Science Review**, v. 9, n. 7, 2022.

YAN, Linlin *et al.* Bio-inspired mineral-hydrogel hybrid coating on hydrophobic PVDF membrane boosting oil/water emulsion separation. **Separation and Purification Technology**, v. 285, p. 120383, 2022.

ZARE, Mina *et al.* pHEMA: An Overview for Biomedical Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6376, 2021.

ZHANG, Haoyuan *et al.* A novel bidirectional fast self-responsive PVA-PNIPAM/LimCsnWO₃ composite hydrogel for smart window applications. **Chemical Engineering Journal**, v. 431, p. 133353, 2022.

ZHANG, Lijie *et al.* Arginine-glycine-aspartic acid modified rosette nanotube–hydrogel composites for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 30, n. 7, p. 1309–1320, 2009.

ZHANG, Liangmiao *et al.* Energy-Saving Smart Windows with HPC/PAA Hybrid Hydrogels as Thermochromic Materials. **ACS Applied Energy Materials**, v. 4, n. 9, p. 9783–9791, 2021.

ZHANG, Kaiwen; XUE, Kun; LOH, Xian Jun. Thermo-Responsive Hydrogels: From Recent Progress to Biomedical Applications. **Gels**, v. 7, n. 3, p. 77, 2021.

ZHOU, Yang *et al.* Liquid Thermo-Responsive Smart Window Derived from Hydrogel. **Joule**, v. 4, n. 11, p. 2458–2474, 2020.

ZIA, Fatima *et al.* Alginate-Poly(Ethylene) Glycol and Poly(Ethylene) Oxide Blend Materials. *In: algae based polymers, blends, and composites: Elsevier, 2017. p. 581–601. E-book.*

