

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

HIDROGÉIS CONDUTIVOS NANOESTRUTURADOS PARA A LIBERAÇÃO TUNÁVEL DE FÁRMACOS

Rayssa de Souza Lopes*

Tese apresentada como parte dos
requisitos para a obtenção do título de
DOUTORA EM CIÊNCIAS, área de
concentração: FÍSICO-QUÍMICA

Orientador: Prof. Dr. Caio Marcio Paranhos da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Henrique Cristovan

***Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**

SÃO CARLOS-SP

2026

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Rayssa de Souza Lopes, realizada em

25 / 02 / 2026.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Caio Marcio Paranhos da Silva (DQ/UFSCar)

Prof. Dr. Elton Fabiano Sitta (DQ/UFSCar)

Profa. Dra. Renata Lang Sala (DQ/UFSCar)

Prof. Dr. Daniel Komatsu (FATEC-Sorocaba)

Dr. Francisco Nunes de Souza Neto (Pos-doc/UEG)

*Vim do interior, onde sonhar é um ato de coragem.
Escolhi a Química e aprendi, no tempo paciente da
ciência, que toda transformação exige método,
energia e persistência.
No caminho, enfrentei o improvável: a dor silenciosa, a
quase desistência, as provas difíceis e o medo de não
pertencer.
Quando a vida exigiu mais do que eu podia oferecer,
foi no amor e na família que encontrei sustentação.
A chegada foi consequência;
permanecer foi escolha.*
Rayssa de Souza Lopes

Dedico esse trabalho aos meus pais, por todo amor e confiança depositadas á mim.

AGREDECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem ele eu não teria forças para concluir essa longa jornada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço à CAPES pela bolsa nº 88887.661303/2022-00.

Agradeço ao Prof. Dr. Caio Marcio Paranhos da Silva, pela orientação, bem como pela paciência, por todas as ideias, sugestões, acessibilidade, conhecimento compartilhado, pelos auxílios tanto na área acadêmica quanto na vida pessoal.

Ao Prof. Dr. Fernando Henrique Cristovan, pela co-orientação, por todas as ideias, sugestões e conhecimento compartilhado.

Agradeço ao Prof. Dr. Elton Fabiano Sitta e ao Me. Charles Garcia da Cunha, pelo apoio fundamental no desenvolvimento do método de liberação controlada, bem como pela orientação na utilização do potenciostato, nos testes de impedância e nas medidas de condutividade. Suas contribuições foram essenciais para a realização deste trabalho.

Agradeço a Profa.Dra. Elaine Paris e a Ana Casalis da EMBRAPA, pela liofilização das amostras.

Agradeço ao grupo LabPol. À Isabelly Veroneze e Jessica Pereira pela assistência nas análises térmicas, ao Maciel Barbosa e à Fiana Martins pela assistência nas análises de FTIR.

Agradeço a Giovanna Grasser pela assistência nas análises de DRX das amostras.

Agradeço ao LIEC, onde foram realizadas diversas análises.

Agradeço a minha mãe ÂNGELA, guerreira que me deu apoio em todas as minhas decisões embora que muita das vezes não concordasse com algumas delas. Pelo incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço. Por ter confiado em mim, e permitido embora que tão cedo pudesse ir atrás dos meus sonhos. Por ter trabalhado

dia e noite para que eu pudesse hoje está aqui concluindo mais essa etapa da minha vida.

Agradeço ao meu pai LUIZ (*in memoriam*) que infelizmente não está mais presente nessa terra, mas esteve me acompanhando durante todo o processo e durante todas as dificuldades me fortaleceu e apoiou todas minhas decisões, obrigada pela confiança e todo o auxílio pai, espero que aí do céu possa estar se orgulhando de mim.

Agradeço aos meus irmãos HUGO e GUSTAVO, por sempre terem acreditado e confiado em mim. Por terem estado comigo nos momentos que mais precisei de alguém para conversar, nos momentos de angústia, nos momentos de enfermidades. E nos momentos de conquista e felicidades.

Meus agradecimentos aos amigos JORDANNA, SAMUEL e ANDERSON, que foram tão importantes. Obrigada pelos ensinamentos compartilhados, pela paciência e conselhos que tanto me ajudaram.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

LISTA DE ABREVIações E SIMBOLOS

AC – Corrente Alternada (*Alternating Current*)

CE – *Counter Electrode* (Contra-eletrodo)

DBSA – Ácido dodecilbenzeno sulfônico (*dopante ácido e surfactante*)

DICLO – Diclofenaco de sódio

EDS – *Energy Dispersive Spectroscopy* (Espectroscopia por Energia Dispersiva)

EIS – *Electrochemical Impedance Spectroscopy* (Espectroscopia de Impedância Eletroquímica)

FEG – *Field Emission Gun* (canhão de emissão de campo, em microscopia)

FTIR – *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier)

HEC – *Hydroxy Ethyl Cellulose* (Hidroxietilcelulose) (*referência citada na tese*)

IBU – Ibuprofeno

IPN – *Interpenetrating Polymer Network* (Rede Polimérica Interpenetrante)

KH – Constante do modelo cinético de Higuchi

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura (*equivalente a SEM*)

NOVA – Software Autolab para aquisição de dados de EIS

OCP – *Open Circuit Potential* (Potencial de Circuito Aberto)

PPy – Poli(pirrol) (*Polypyrrole*)

PVA – Poli(álcool vinílico)

PBS – *Phosphate Buffered Saline* (Tampão Fosfato Salino)

POEA – Poli(o-etoxianilina)

Qt – Quantidade de fármaco liberado no tempo t (modelo de Higuchi)

RE – *Reference Electrode* (Eletrodo de Referência)

Rs – Resistência série da célula eletroquímica

R_p – Resistência do polímero na célula de EIS

UV-Vis – Espectroscopia no Ultravioleta-Visível

WE – *Working Electrode* (Eletrodo de Trabalho, hidrogel conectado como WE)

σ – condutividade elétrica

R_s – resistência da solução

R_p – resistência do polímero

Φ_p – fração volumétrica do polímero

M_c – massa molar entre pontos de reticulação

ξ – tamanho de malha da rede

χ – parâmetro de interação polímero-solvente

V_s – volume molar da água

f.d. – fator de diluição (*também representado no texto como 12,5 ou 12,5×*)

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 2.1.1 – Esquema geral de uma rede tridimensional de hidrogel reticulado, destacando os pontos de <i>crosslinking</i>	7
FIGURA 2.1.2– Comparação esquemática entre reticulação física e reticulação química.....	8
FIGURA 2.2 – Estrutura química do PVA, com destaque para os grupos hidroxila (–OH).....	12
FIGURA 2.3 – Estrutura química do poli(pirrol) (PPy)	15
FIGURA 2.4 – Estrutura química da poli(o-etoxianilina) (POEA)	18
FIGURA 2.5– Estrutura química do ácido dodecilbenzeno sulfônico (DBSA).....	21
FIGURA 2.7.1– Comparação geral entre liberação convencional e liberação controlada de fármacos.....	26
FIGURA 2.7.2 – Perfil de concentração plasmática em função do tempo comparando liberação convencional e liberação controlada.....	27
FIGURA 2.9 – Representação esquemática do mecanismo de liberação controlada de fármacos por estímulo elétrico em sistemas poliméricos condutores.....	33
FIGURA 2.10.1— Estrutura química do ibuprofeno.....	37
FIGURA 2.10.2 — Estrutura química do Diclofenaco de Sódio.....	37
FIGURA 3.1— Mecanismo de síntese do Polipirrol.....	45
FIGURA 3.3.1— Sistema experimental utilizado no preparo dos hidrogéis.....	47
FIGURA 3.3.2— Hidrogéis reticulados fisicamente após moldagem e corte.....	48
FIGURA 3.4 — Dopagem dos hidrogéis com DBSA.....	49

FIGURA 3.5— Incorporação dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco de sódio.....	50
FIGURA 3.7— Sistema elétrico utilizado no estudo de liberação controlada de fármacos.....	52
FIGURA 3.8— Montagem utilizada para a determinação da densidade das amostras.....	54
FIGURA 4.1.2— Espectros de FTIR dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco puros.....	63
FIGURA 4.1.3— Espectros de FTIR dos Hidrogeis de PVA, Hidrogeis de PVA+Ibuprofeno e Hidrogeis de PVA+Diclofenaco de Sódio.....	64
FIGURA 4.1.4— Espectros de FTIR dos Hidrogeis de PVA puro e com os polimeros condutores.....	66
FIGURA 4.1.5— Espectros de FTIR dos Hidrogeis condutores dopados e não dopados com DBSA.....	67
FIGURA 4.1.6— Espectros de FTIR dos Hidrogeis condutores com os fármacos na matriz.....	69
FIGURA 4.1.7— Espectros de FTIR dos Hidrogeis condutores dopados com DBSA com fármacos na matriz.....	71
FIGURA 4.2.1— Curvas de DSC do comportamento térmico das matrizes puras.....	74
FIGURA 4.2.2— Curvas de DSC do comportamento térmico dos hidrogéis contendo Diclofenaco de Sódio na estrutura.....	76
FIGURA 4.2.3— Curvas de DSC do comportamento térmico dos hidrogéis contendo Ibuprofeno na estrutura.....	78
FIGURA 4.2.4— Curvas de DSC da comparação entre hidrogéis dopados e não dopados com DBSA.....	79

FIGURA 4.3.1— Difratoograma dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco puros.....	83
FIGURA 4.3.2— Difratoogramas dos Hidrogeis de PVA, Hidrogeis de PVA+Ibuprofeno e Hidrogeis de PVA+Diclofenaco de Sódio.....	84
FIGURA 4.3.3— Difratoogramas dos Hidrogeis de PVA puro e com os polimeros condutores.....	85
FIGURA 4.3.4— Difratoogramas dos sistemas ternários contendo PVA, polímero condutor e fármaco.....	86
FIGURA 4.3.5— Difratoogramas dos Hidrogeis condutores dopados com DBSA.....	87
FIGURA 4.4.1 — Micrografias de MEV: (a) PVA; (b) PVA-IBU; (c) PVA-DICLO.....	91
FIGURA 4.4.2 — Micrografias de MEV: (a) PVA/PPY; (b) PVA/PPY-IBU; (c) PVA/PPY-DICLO.....	92
FIGURA 4.4.3 — Micrografias de MEV: (a) PVA/POEA; (b) PVA/POEA-IBU; (c) PVA/POEA-DICLO.....	94
FIGURA 4.4.4 — Micrografias de MEV: (a) PVA/POEA/DBSA; (b) PVA/POEA/DBSA-IBU; (c) PVA/POEA/DBSA-DICLO.....	96
FIGURA 4.4.5 — Micrografias de MEV: (a) PVA/PPy/DBSA; (b) PVA/PPy/DBSA-IBU; (c) PVA/PPy/DBSA-DICLO.....	98
FIGURA 4.6.1— Curvas de intumescimento dos Hidrogeis de PVA, Hidrogeis de PVA+Ibuprofeno e Hidrogeis de PVA+Diclofenaco de Sódio.....	106
FIGURA 4.6.2— Curvas de intumescimento avaliando efeito do polímero condutor, fármacos e dopagem, nos Hidrogeis de PPY.....	107
FIGURA 4.6.3— Curvas de intumescimento avaliando efeito do polímero condutor, fármacos e dopagem, nos Hidrogeis de POEA.....	108
FIGURA 4.7— Espectro de reflectância UV-Vis das membranas sólidas.....	109

FIGURA 4.8.1— Curva de Potencial de Circuito Aberto (OCP) registrada ao longo do tempo durante o estudo de liberação do ibuprofeno.....	113
FIGURA 4.8.2— Espectros de UV-Vis liberação Ibuprofeno em OCP: (a) Hidrogel de PVA; (b) Hidrogel de PVA/PPy.....	115
FIGURA 4.8.3— Espectros de UV-Vis liberação Ibuprofeno em $E = -0,3v$: (a) Hidrogel de PVA/POEA; (b) Hidrogel de PVA/PPy.....	116
FIGURA 4.8.4 — Espectros de UV-Vis liberação Ibuprofeno em potencial alternado: (a) Hidrogel de PVA/POEA dopado; (b) Hidrogel de PVA/PPy dopado.....	118
FIGURA 4.8.5— Curva de Potencial de Circuito Aberto (OCP) registrada ao longo do tempo durante o estudo de liberação do Diclofenaco de Sódio.....	121
FIGURA 4.8.6— Espectros de UV-Vis liberação Diclofenaco de Sódio em potencial alternado: (a) Hidrogel de PVA/POEA dopado; (b) Hidrogel de PVA/PPy dopado.....	122
FIGURA 4.8.7 — Espectros de UV-Vis liberação Diclofenaco em potencial $E = -0,25v$: (a) Hidrogel de PVA/POEA dopado; (b) Hidrogel de PVA/PPy dopado.....	124
FIGURA 4.9.1 — Avaliação dos modelos cinéticos de liberação do diclofenaco de sódio a partir do hidrogel de PVA + POEA: (a) curva experimental de absorbância em função do tempo; (b) modelo de Higuchi; (c) modelo de Korsmeyer-Peppas; e (d) modelo cinético de primeira ordem.....	127
FIGURA 4.9.2 — Ajuste do modelo de Higuchi para a fase inicial da liberação do diclofenaco de sódio (10–40 min), representando a relação entre a absorbância e a raiz quadrada do tempo.....	127
FIGURA 4.9.3 — Avaliação dos modelos cinéticos de liberação do ibuprofeno a partir do hidrogel de PVA + POEA + DBSA: (a) curva experimental de absorbância em função do tempo; (b) modelo de Higuchi; (c) modelo de Korsmeyer-Peppas; e (d) modelo de primeira ordem.....	129

FIGURA 4.10.1—Diagrama de Nyquist do hidrogel de PVA + PPy + DBSA obtido por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS).....130

FIGURA 4.10.2— Circuito equivalente utilizado para o ajuste dos dados de impedância do hidrogel de PVA + PPy + DBSA.....131

LISTA DE TABELAS

TABELA 4.1.2 — Principais bandas dos fármacos puros.....	64
TABELA 4.1.3 — PVA e sistemas com fármacos.....	65
TABELA 4.1.4 — Sistemas binários (PVA + polímero condutor)	67
TABELA 4.1.5 — Principais bandas dos sistemas dopados (PVA + polímero + DBSA).....	68
TABELA 4.1.6 — Sistemas ternários.....	70
TABELA 4.1.7 — Sistemas Quaternários.....	72
TABELA 4.2.7— Valores grau de cristalinidade.....	80
TABELA 4.3.1— Grau de cristalinidade (X_c) dos sistemas obtido por difração de raios X (DRX).....	88
TABELA 4.5.1 — Hidrogéis de PVA não dopados.....	101
TABELA 4.5.2 — Hidrogéis de PVA dopados.....	102
TABELA 4.5.3 — Parâmetros de rede dos hidrogéis de PVA não dopados.....	103
TABELA 4.5.4— Parâmetros de rede dos hidrogéis de PVA dopados com DBSA....	103
TABELA 4.10.3 — Parâmetros elétricos obtidos por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) para os hidrogéis analisados.....	132

RESUMO

HIDROGÉIS CONDUTIVOS NANOESTRUTURADOS PARA A LIBERAÇÃO TUNÁVEL DE FÁRMACOS. Hidrogéis à base de poli(álcool vinílico) (PVA) têm sido amplamente investigados para aplicações biomédicas, especialmente em sistemas de liberação controlada de fármacos, devido à sua elevada capacidade de intumescimento, biocompatibilidade e facilidade de modificação estrutural. Nesse contexto, a incorporação de polímeros condutores e agentes dopantes surge como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de materiais multifuncionais com propriedades ajustáveis, capazes de integrar transporte de massa e resposta elétrica. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar hidrogéis condutores à base de PVA incorporados com poli(pirrol) (PPy) e poli(o-etoxianilina) (POEA), na presença do dopante ácido dodecilbenzenossulfônico (DBSA), avaliando o efeito da incorporação de ibuprofeno e diclofenaco de sódio sobre as propriedades estruturais, térmicas, morfológicas e elétricas dos sistemas. Os hidrogéis foram preparados por reticulação física e caracterizados por calorimetria exploratória diferencial (DSC), ensaios de intumescimento em água destilada, microscopia eletrônica de varredura (MEV), determinação de densidade por flotação com posterior cálculo de parâmetros de rede via modelo de Flory-Rehner, e espectroscopia de impedância eletroquímica. A morfologia dos materiais foi analisada qualitativa e quantitativamente, por meio da distribuição de diâmetro de poros com ajuste log-normal, quando aplicável. Os resultados de DSC indicaram que a incorporação dos polímeros condutores, do dopante e dos fármacos promove alterações nas transições térmicas do PVA, refletindo mudanças na organização estrutural e na mobilidade das cadeias. Os ensaios de intumescimento evidenciaram elevada capacidade de absorção de água para todos os sistemas ($\approx 135\text{--}180\%$), sendo modulada pela composição, com aumento em sistemas dopados e variações associadas à presença dos fármacos. A análise morfológica por MEV revelou estrutura porosa interconectada para o PVA puro e modificações significativas na presença de PPy, POEA e DBSA, com redução do tamanho médio de poros nos sistemas contendo fármacos. Nos sistemas com ibuprofeno, observou-se perda de definição superficial, atribuída à possível precipitação, recobrimento da matriz ou interação com o polímero, dificultando a quantificação dos poros. Os parâmetros de rede indicaram variações na densidade de reticulação e no tamanho de malha, corroborando os resultados de

intumescimento e morfologia. As análises de impedância demonstraram comportamento semicondutor e evidenciaram a formação de caminhos condutores na matriz, especialmente nos sistemas dopados. De forma geral, os resultados demonstram que a combinação de PVA com polímeros condutores, dopante e fármacos permite modular as propriedades estruturais, morfológicas e elétricas dos hidrogéis, resultando em materiais com potencial para aplicação em sistemas de liberação controlada e dispositivos biomédicos multifuncionais.

Palavras-Chave: Hidrogéis, Polímeros condutores, Liberação controlada

ABSTRACT

NANOSTRUCTURED CONDUCTIVE HYDROGELS FOR TUNABLE DRUG RELEASE. Poly(vinyl alcohol) (PVA)-based hydrogels have been widely investigated for biomedical applications, particularly in controlled drug delivery systems, due to their high swelling capacity, biocompatibility, and ease of structural modification. In this context, the incorporation of conducting polymers and dopant agents emerges as a promising strategy for the development of multifunctional materials with tunable properties, capable of integrating mass transport and electrical response. The present work aimed to develop and characterize conductive hydrogels based on PVA incorporated with polypyrrole (PPy) and poly(o-ethoxyaniline) (POEA), in the presence of the dopant dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA), evaluating the effect of ibuprofen and diclofenac sodium incorporation on the structural, thermal, morphological, and electrical properties of the systems. The hydrogels were prepared by physical crosslinking and characterized by differential scanning calorimetry (DSC), swelling tests in distilled water, scanning electron microscopy (SEM), density determination by flotation with subsequent calculation of network parameters using the Flory–Rehner model, and electrochemical impedance spectroscopy. The morphology of the materials was analyzed both qualitatively and quantitatively through pore size distribution, fitted using a log-normal function when applicable. The DSC results indicated that the incorporation of conducting polymers, dopant, and drugs promotes changes in the thermal transitions of PVA, reflecting modifications in structural organization and chain mobility. Swelling tests showed high water absorption capacity for all systems (≈ 135 – 180%), modulated by composition, with increased swelling in doped systems and variations associated with drug incorporation. SEM analysis revealed an interconnected porous structure for pure PVA and significant morphological changes in the presence of PPy, POEA, and DBSA, including a reduction in average pore size in drug-loaded systems. In ibuprofen-containing samples, loss of surface definition was observed, attributed to possible drug precipitation, surface coating, or interaction with the polymer matrix, which hindered pore quantification. Network parameters indicated variations in crosslink density and mesh size, corroborating swelling and morphological results. Impedance analysis demonstrated semiconducting behavior and confirmed the formation of conductive pathways within the polymer matrix, especially in doped systems.

Overall, the results demonstrate that the combination of PVA with conducting polymers, dopant, and drugs enables modulation of structural, morphological, and electrical properties, resulting in multifunctional hydrogels with potential applications in controlled drug delivery systems and biomedical devices.

Keywords: Hydrogels, Conducting polymers, Controlled release.

SUMÁRIO

1 – Introdução	1
1.1 Contextualização do tema	1
1.2 Problema científico e lacunas	3
1.3 Hipótese do trabalho	5
1.4 Objetivos	6
1.4.1 Objetivo geral	6
1.4.2 Objetivos específicos	6
2 – Revisão Bibliográfica	7
2.1 Hidrogéis: Estrutura, Propriedades e Aplicações em Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos.....	7
2.2 Hidrogéis de Poli(Álcool Vinílico) (PVA).....	11
2.3 Poli(pirrol): síntese, propriedades e aplicações em sistemas eletroativos.....	14
2.4 Poli(o-etoxianilina) (POEA): estrutura, solubilidade e comportamento eletroativo.....	17
2.5 Dopagem com ácido dodecilbenzeno sulfônico (DBSA).....	19
2.6 Sistemas PVA/PPy e PVA/POEA dopados com DBSA.....	22
2.7 Liberação Convencional versus Liberação Controlada de Fármacos.....	24
2.8 Liberação controlada por difusão.....	28
2.9 Liberação controlada de fármacos por estímulo elétrico	31
2.10 Liberação de ibuprofeno e diclofenaco de sódio em sistemas eletroativos.....	34
2.11 Estado da arte e lacuna científica.	38
3 – Metodologia	42
3.1 Síntese do Poli(pirrol) por Polimerização Química Oxidativa.....	42
3.2 Síntese da Poli(o-etoxianilina) por Oxidação Química em Meio Ácido.....	42
3.3 Preparação dos Hidrogéis de PVA contendo Polímeros Condutores.....	43
3.4 Dopagem Química dos Hidrogéis Condutores.....	45
3.5 Incorporação dos Fármacos nos Hidrogéis pelo Método de Difusão em Intumescimento.....	45

3.6 Ensaio de intumescimento de fármacos aos Hidrogéis.....	47
3.7 Liberação de Ibuprofeno e Diclofenaco a partir de Hidrogéis de PVA/POEA e PVA/PPy.....	48
3.8 Densidade e parâmetros de rede.....	49
3.9 Técnicas de caracterizações.....	51
3.9.1 Caracterização dos hidrogéis por FTIR-ATR.....	51
3.9.2 Caracterização dos hidrogéis por UV–Vis.....	52
3.9.3 Quantificação da liberação dos fármacos por UV–Vis.....	52
3.9.4 Análise térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	52
3.9.5 — Difração de Raios-X (XRD).....	60
3.9.6 Caracterização por Microscopia de eletrônica de varredura (MEV).....	61
3.9.7 Caracterização Elétrica e Medidas de Condutividade dos Hidrogéis por Impedância (EIS).....	61
4 – Resultados e Discussão	62
4.1 Caracterização Estrutural dos Hidrogéis (FTIR).....	62
4.1.1 Fármacos puros.....	63
4.1.2 Hidrogel de PVA puro e influencia dos fármacos na matriz.....	64
4.1.3 Sistemas binários: PVA + polímero condutor.....	66
4.1.4 Sistemas dopados: efeito do DBSA.....	67
4.1.5 Sistemas ternários: PVA + polímero condutor + fármaco.....	69
4.1.6 Sistemas quaternários: PVA + polímero condutor + DBSA + fármaco.....	71
4.2 Propriedades Térmicas dos Hidrogéis (DSC).....	73
4.2.1 Comportamento térmico das matrizes puras.....	73
4.2.2 Sistemas contendo Diclofenaco de Sódio.....	75
4.2.3 Sistemas contendo ibuprofeno.....	77
4.2.4 Comparação entre sistemas dopados e não dopados.....	79
4.3 Análise por Difração de Raios X (DRX).....	82
4.4 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	90
4.4.1 Sistema PVA e incorporação de fármacos.....	90
4.4.2 Sistemas contendo PPy.....	92

4.4.3	Sistemas contendo POEA.....	94
4.4.4	Sistemas dopados com DBSA contendo POEA.....	96
4.4.5	Sistemas dopados com DBSA contendo PPy.....	97
4.4.6	Interpretação geral dos resultados.....	99
4.5	Análise de Densidade e Parâmetros Estruturais da Rede dos Hidrogéis.....	100
4.6	Estudo de intumescimento dos hidrogéis.....	105
4.6.1	Sistema PVA: efeito da incorporação de fármacos.....	105
4.6.2	Sistema PPy: efeito do polímero condutor, fármacos e dopagem.....	106
4.6.3	Sistemas contendo POEA.....	107
4.7	Análises de UV-Vis em Reflectância Sólida.....	108
4.8	Estudos de Liberação dos Fármacos (UV-Vis)	112
4.8.1	Liberação Ibuprofeno.....	112
4.8.1.1	Liberação em circuito aberto.....	112
4.8.1.2	Liberação em potencial constante $E = -0,3v$	115
4.8.1.3	Liberação sob potenciais alternados em amostras dopadas com DBSA.....	117
4.8.2	Liberação Diclofenaco de Sódio.....	120
4.8.2.1	Liberação em circuito aberto para amostras dopadas com DBSA.....	121
4.8.2.2	Liberação em potencial constante $E = -0,25v$ para amostras dopadas com DBSA.....	123
4.9	Cinética de Liberação.....	126
4.9.1	Liberação do Diclofenaco de Sódio.....	126
4.9.2	Liberação do Ibuprofeno.....	129
4.9.3	Comparação entre Diclofenaco de Sódio e Ibuprofeno.....	131
4.10	Propriedades Elétricas dos Hidrogéis Condutores (Impedância).....	130
4.10.1	Análise dos diagramas de Nyquist.....	130
4.10.2	Ajuste por circuito equivalente.....	131
4.10.3	Parâmetros elétricos e condutividade.....	132
4.10.4	Influência dos polímeros condutores e do dopante.....	133

Conclusões e Perspectivas	135
--	------------

Referências Bibliográficas	137
---	------------

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização do tema

O desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos representa um avanço estratégico na farmacoterapia moderna, permitindo a administração precisa de medicamentos em doses adequadas e em locais específicos (EZIKE et al., 2023). Essa abordagem contribui para a redução de efeitos colaterais sistêmicos e para a maximização da eficácia terapêutica, proporcionando maior segurança e conforto ao paciente (GUPTA et al., 2022; KHAN et al., 2025). Entre os diversos materiais empregados nesse contexto, os hidrogéis destacam-se por sua capacidade de absorver grandes volumes de água sem perda de integridade estrutural, além de possibilitarem a incorporação e a liberação controlada de agentes bioativos. Os hidrogéis à base de poli(álcool vinílico) (PVA) têm se mostrado particularmente promissores em razão de sua elevada biocompatibilidade, boa estabilidade mecânica, facilidade de modificação química e alta capacidade de intumescimento (EZIKE et al., 2023; KHAN et al., 2025). A estrutura tridimensional desses polímeros hidrofílicos permite que fármacos sejam encapsulados e liberados predominantemente por difusão através da rede polimérica. O perfil de liberação pode ser ajustado em função de parâmetros como grau de reticulação, porosidade, tamanho dos poros e interações químicas estabelecidas entre o polímero e a molécula ativa.

A incorporação de polímeros condutores, como o poli(pirrol) (PPy) e a poli(o-etoxianilina) (POEA), aos hidrogéis de PVA resulta na formação de sistemas híbridos eletroativos capazes de responder a estímulos elétricos externos (BASIT et al., 2023; MADANE et al., 2025). Essa funcionalidade permite modular a liberação de fármacos por meio da aplicação de potencial elétrico, possibilitando perfis de liberação controlados, sob demanda ou em ciclos do tipo “ligar/desligar”.

Para otimizar a condutividade elétrica e a estabilidade estrutural desses hidrogéis, dopantes surfactantes, como o ácido dodecilbenzeno sulfônico (DBSA), são frequentemente utilizados. O DBSA contribui para o aumento da homogeneidade da rede polimérica, melhora a interação entre o polímero condutor e a matriz de PVA e favorece a obtenção de perfis de liberação mais previsíveis. Além disso, a presença

do dopante influencia diretamente a difusão dos fármacos e a cinética de liberação, possibilitando o ajuste da velocidade de entrega conforme a necessidade terapêutica (BORDBAR-KHIABANI & GASIK, 2022; KAROYO & WILSON, 2021; ZHAO et al., 2024).

O grau de reticulação da matriz de PVA constitui outro fator determinante no comportamento de liberação dos fármacos (KHAN et al., 2025). Redes com maior densidade de reticulação tornam-se mais rígidas e compactas, reduzindo a taxa de difusão e prolongando o tempo de liberação. Em contrapartida, redes menos reticuladas apresentam maior porosidade, favorecendo a difusão do fármaco. Dessa forma, o controle do grau de reticulação permite ajustar o perfil de liberação de acordo com as propriedades do medicamento e as exigências do tratamento.

A morfologia superficial e a porosidade dos hidrogéis também desempenham papel fundamental na liberação de fármacos. Estruturas homogêneas e poros uniformes favorecem uma liberação mais controlada e previsível, enquanto heterogeneidades na superfície podem resultar em perfis de liberação irregulares ou acelerados. Nesse sentido, técnicas de caracterização como microscopia eletrônica de varredura (SEM), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e análises térmicas (TGA/DSC) são essenciais para correlacionar a estrutura dos hidrogéis com seu desempenho funcional (AKGUN et al., 2025).

Os mecanismos de liberação de fármacos em hidrogéis condutores podem ocorrer por diferentes processos. A liberação difusional acontece quando o fármaco migra gradualmente através da rede polimérica em resposta ao gradiente de concentração (AVALLONE et al., 2025; BIALIK-WĄS et al., 2021; LI & MOONEY, 2016; VASILE et al., 2020). A liberação por intumescimento ocorre quando a absorção de água promove a expansão do hidrogel, aumentando a mobilidade do fármaco. Já a liberação eletrocontrolada baseia-se na aplicação de estímulos elétricos que induzem alterações conformacionais nos polímeros condutores, modulando a taxa de liberação em tempo real. Essa última abordagem permite, a princípio, um controle preciso da entrega do medicamento, tornando os sistemas altamente versáteis para aplicações clínicas.

Os polímeros condutores apresentam características distintas que influenciam diretamente o desempenho dos hidrogéis. O PPy destaca-se por sua elevada condutividade elétrica e boa estabilidade mecânica, enquanto a POEA apresenta maior flexibilidade estrutural e responsividade a estímulos externos (AKGUN et al., 2025). A escolha do polímero condutor, ou a combinação entre diferentes polímeros, possibilita o desenvolvimento de sistemas customizados para distintos fármacos e perfis terapêuticos.

A aplicação de hidrogéis condutores em terapias envolvendo anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) mostra-se particularmente promissora. O ibuprofeno e o diclofenaco de sódio atuam por meio da inibição das enzimas ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), responsáveis pela mediação da dor e da inflamação. Entretanto, a inibição não seletiva dessas enzimas pode resultar em efeitos adversos gastrointestinais. Nesse contexto, a liberação controlada e localizada desses fármacos a partir de hidrogéis condutores permite manter concentrações terapêuticas adequadas, reduzir efeitos colaterais e melhorar a adesão ao tratamento, configurando uma estratégia eficiente para terapias de longo prazo (BRANCO et al., 2022; GUPTA et al., 2022).

Além das aplicações em liberação de AINEs, os hidrogéis condutores vêm sendo explorados em outras áreas biomédicas, incluindo sistemas de entrega de hormônios, agentes antimicrobianos e biomoléculas sensíveis, bem como em atuadores e sensores inteligentes (OSMANI et al., 2023; SAEIDI et al., 2023). A capacidade desses materiais de responder a estímulos externos de forma controlada e reversível amplia significativamente seu potencial de aplicação em dispositivos terapêuticos, monitoramento de pacientes e estratégias de medicina personalizada (DELGADO-PUJOL et al., 2025; SEGNEANU et al., 2025).

Diante desse contexto, o presente trabalho propõe o desenvolvimento de hidrogéis condutores à base de PVA, incorporando PPy e POEA e dopados com DBSA, para a avaliação da liberação controlada de ibuprofeno e diclofenaco de sódio. A pesquisa contempla a síntese dos materiais, sua caracterização físico-química, morfológica e eletroquímica, bem como ensaios *in vitro* de liberação de fármacos. Espera-se que os resultados obtidos contribuam para o avanço do conhecimento sobre sistemas eletroativos de liberação de medicamentos, auxiliando no

desenvolvimento de terapias localizadas, dispositivos biomédicos inteligentes e estratégias de medicina personalizada

1.2 Problema científico

Apesar do elevado potencial dos hidrogéis condutivos como plataformas para sistemas inteligentes de liberação de fármacos, ainda existem desafios científicos e tecnológicos relevantes a serem superados. Muitos desses materiais apresentam condutividade elétrica limitada, o que compromete sua resposta a estímulos elétricos, e a liberação de fármacos ocorre, em grande parte dos casos, predominantemente por difusão, sem controle preciso sobre a taxa, o momento ou o regime de liberação. Além disso, tanto a condutividade elétrica quanto a sensibilidade eletroativa dos hidrogéis dependem fortemente do tipo de polímero condutor empregado e da presença de agentes dopantes, evidenciando a necessidade de investigar estratégias que aumentem a eficiência, a estabilidade e a tunabilidade desses sistemas.

A dopagem de polímeros condutores com surfactantes ácidos, como o DBSA, tem se mostrado uma abordagem promissora para o aumento da condutividade elétrica, da estabilidade estrutural e da homogeneidade da fase condutora em matrizes poliméricas. O DBSA atua como agente dopante, promovendo maior mobilidade de cargas ao longo das cadeias poliméricas e favorecendo a formação de caminhos percolativos de condução, o que pode intensificar a resposta dos hidrogéis aos estímulos elétricos aplicados.

Nesse contexto, o presente trabalho propõe o desenvolvimento de hidrogéis baseados em PVA, PPy e POEA, dopados e não dopados com DBSA, visando aprimorar a condutividade elétrica e viabilizar a liberação modulável de fármacos, mesmo considerando que, em condições fisiológicas de tampão (pH 7,4), a liberação inicial possa ocorrer predominantemente por difusão. Dessa forma, o estudo busca contribuir para a criação de plataformas inteligentes de liberação de fármacos, com aplicações potenciais em terapias personalizadas e em dispositivos biomédicos.

1.3 Hipótese do trabalho

A hipótese central deste trabalho baseia-se na premissa de que a dopagem dos polímeros condutores poli(pirrol) (PPy) e poli(o-etoxianilina) (POEA) com o ácido

dodecilbenzenossulfônico (DBSA) influencia simultaneamente as propriedades elétricas e estruturais dos hidrogéis à base de poli(álcool vinílico) (PVA). Supõe-se que o DBSA, devido à sua natureza anfifílica e à presença de grupos sulfonato, atue como agente de dopagem e compatibilização, promovendo interações intermoleculares tanto com as cadeias condutoras quanto com a matriz polimérica.

Essas interações tendem a favorecer uma melhor dispersão da fase condutora, contribuir para a formação de caminhos condutores mais eficientes e induzir modificações na organização estrutural da matriz de PVA, incluindo a redução de sua cristalinidade e o aumento da fração amorfa. Como consequência, espera-se maior mobilidade de portadores de carga e facilitação dos processos de transporte iônico e eletrônico no material.

Adicionalmente, propõe-se que essas modificações estruturais e elétricas possam impactar o comportamento de liberação de fármacos, de modo que a aplicação de estímulos elétricos contribua para modular a liberação, complementando os mecanismos difusionais predominantes em sistemas hidrofílicos.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

O objetivo do trabalho é sintetizar hidrogéis condutivos a partir da matriz de PVA com os polímeros condutores PPy e POEA, utilizando o DBSA como agente dopante e compatibilizante, a fim de otimizar as propriedades elétricas e estruturais do material para aplicação em sistemas de liberação controlada e modulável de fármacos

1.4.2 Objetivo específico:

- Sintetizar o poli(pirrol) e a poli(o-etoxianilina), conforme o procedimento proposto e caracterizar os mesmos;
- Preparar membranas de poli(álcool vinílico) (PVA) puras e membranas de PVA dopadas com os devidos polímeros condutores;

- Obter o grau de intumescimento dos hidrogéis em função do tempo e se os mesmos, alteram devido alguma interação do hidrogel com o polímero condutor, dopante e farmacos;
- Caracterização e aplicação dos hidrogéis formados em sistemas de liberação controlada de fármacos por estímulos como variação de pH e corrente elétrica ou um campo elétrico;
- Determinar o perfil, a eficiência e o teor de liberação do material;
- Caracterizar os materiais preparados quanto as propriedades estruturais, eletrônica, morfológicas, elétricas e térmicas;

2. Revisão bibliográfica

2.1 Hidrogéis: Estrutura, Propriedades e Aplicações em Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos

Os hidrogéis constituem materiais poliméricos tridimensionais altamente hidratáveis, caracterizados pela presença de redes macromoleculares reticuladas capazes de absorver e reter grandes quantidades de água sem sofrer dissolução ou perda de integridade estrutural. Essa elevada capacidade de hidratação está diretamente relacionada à abundância de grupos funcionais hidrofílicos ao longo das cadeias poliméricas, como hidroxilas ($-\text{OH}$), carboxilas ($-\text{COOH}$), aminas ($-\text{NH}_2$) e sulfonatos ($-\text{SO}_3\text{H}$), os quais interagem intensamente com moléculas de água por meio de ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas. Como consequência, esses materiais apresentam elevado grau de intumescimento, comportamento viscoelástico característico, permeabilidade ajustável e propriedades físico-mecânicas que se aproximam daquelas observadas em diversos tecidos biológicos (AVALLONE et al., 2025; LI & MOONEY, 2016; VASILE et al., 2020).

Embora a presença de grupos hidrofílicos seja fundamental para a elevada afinidade dos hidrogéis por água, a formação e a estabilidade dessas redes poliméricas também podem ser significativamente influenciadas pela presença de domínios hidrofóbicos ao longo das cadeias. Em determinados sistemas, interações hidrofóbicas promovem associações físicas entre segmentos poliméricos, contribuindo para a formação da rede tridimensional e para a integridade estrutural do hidrogel. Esse comportamento é particularmente evidente em hidrogéis à base de polímeros naturais, como a gelatina, nos quais regiões hidrofóbicas oriundas de resíduos aminoácidos não polares atuam como pontos de associação física, favorecendo a formação de uma rede coesa mesmo na ausência de reticulação química permanente (AVALLONE et al., 2025; LI & MOONEY, 2016; VASILE et al., 2020).

A estrutura fundamental dos hidrogéis é formada por redes poliméricas reticuladas, nas quais as cadeias macromoleculares encontram-se interconectadas por pontos de cruzamento, denominados *crosslinks*, conforme ilustrado na FIGURA 2.1.1.

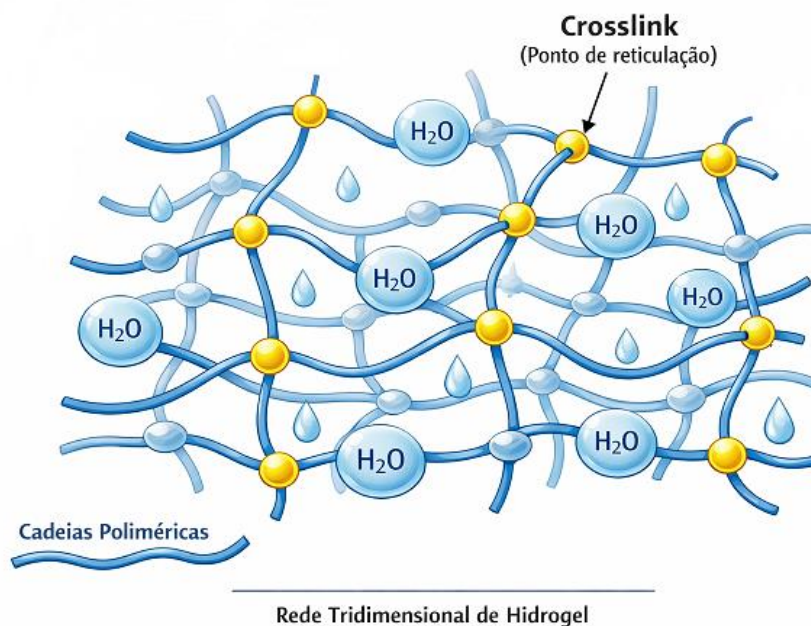


FIGURA 2.1.1 – Esquema geral de uma rede tridimensional de hidrogel reticulado, destacando os pontos de *crosslinking*. Fonte: autoria própria

Esses pontos de reticulação desempenham papel essencial ao impedir a dissolução das cadeias poliméricas em meio aquoso e ao garantir a estabilidade da estrutura tridimensional do material. A reticulação pode ocorrer por mecanismos físicos ou químicos. Nos hidrogéis fisicamente reticulados, as cadeias são mantidas coesas por interações secundárias reversíveis, como ligações de hidrogênio, interações iônicas, forças de Van der Waals, interações hidrofóbicas ou pela formação de microdomínios cristalinos. Em contraste, nos hidrogéis quimicamente reticulados, ligações covalentes permanentes conferem maior resistência mecânica, maior estabilidade térmica e menor susceptibilidade a variações do meio (BIALIK-WĄS et al., 2021; KOWALSKI et al., 2024; VASILE et al., 2020). As diferenças entre os tipos de reticulação são ilustradas na FIGURA 2.1.2.

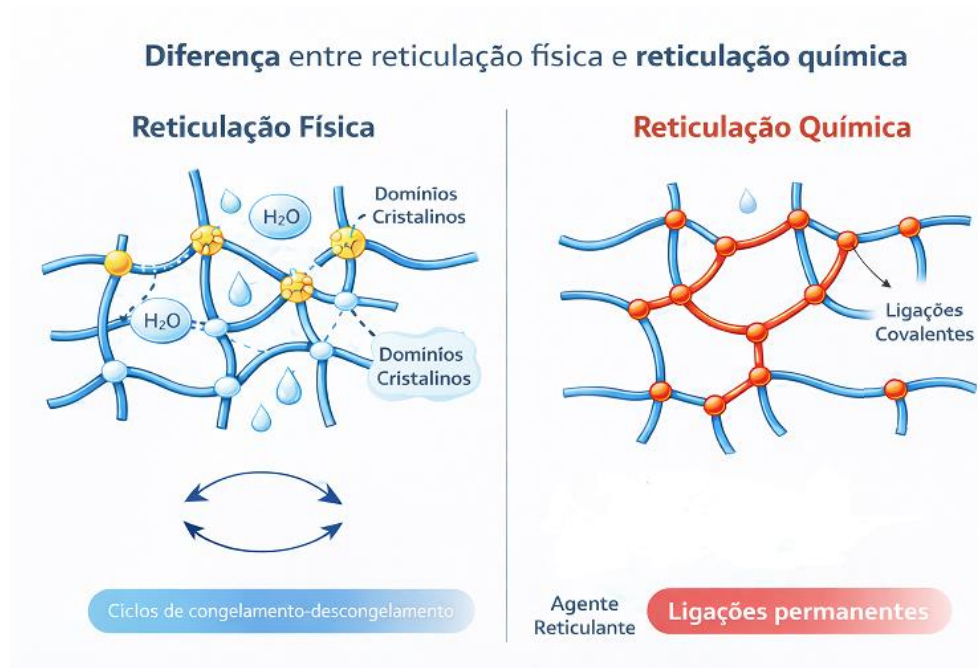


FIGURA 2.1.2– Comparação esquemática entre reticulação física e reticulação química. Fonte: autoria própria

A densidade de reticulação constitui um parâmetro crucial no controle das propriedades estruturais e funcionais dos hidrogéis. Redes com baixa densidade de *crosslinks* apresentam maior capacidade de intumescimento, maior flexibilidade da matriz, maior mobilidade das cadeias poliméricas e maior permeabilidade molecular, características que favorecem processos de difusão interna. Em contrapartida, redes com elevada densidade de reticulação tornam-se mais rígidas, exibindo menor grau de intumescimento, redução do tamanho dos poros e aumento da resistência mecânica. Dessa forma, a densidade de reticulação influencia diretamente parâmetros como módulo elástico, estabilidade estrutural, porosidade e cinética de transporte de solutos (BIALIK-WAŚ et al., 2021; DAABOUL et al., 2025).

A morfologia dos hidrogéis depende fortemente do tipo de polímero empregado, do método de síntese e das condições de reticulação adotadas. Esses materiais podem apresentar desde estruturas densas, com poros reduzidos, até redes altamente porosas e interconectadas. Hidrogéis macroporosos, caracterizados pela presença de poros micrométricos interligados, favorecem o transporte de fluidos e de moléculas bioativas, além de facilitar as trocas internas no interior da matriz (BUSTAMANTE-TORRES et al., 2021; KOWALSKI et al., 2019; SEGNEANU et al., 2025). Por outro lado, hidrogéis mais densos são mais adequados quando se busca

uma liberação prolongada e controlada ou quando são exigidas propriedades mecânicas mais robustas.

A origem do polímero utilizado na obtenção dos hidrogéis exerce influência significativa sobre suas propriedades finais. Polímeros naturais, como alginato, quitosana, gelatina, colágeno e ácido hialurônico, apresentam biocompatibilidade intrínseca e biodegradabilidade, características desejáveis em aplicações biomédicas. No entanto, esses materiais frequentemente exibem menor estabilidade mecânica e maior variabilidade estrutural. Em contrapartida, polímeros sintéticos, como PVA, poli(acrilamida), poli(etileno glicol) e poli(ácido acrílico), oferecem maior reprodutibilidade, maior estabilidade química e controle mais preciso das propriedades físico-mecânicas (ADELNIA et al., 2022; BIALIK-WĄS et al., 2021; LIANG et al., 2024). Assim, a escolha do polímero base determina não apenas a biocompatibilidade e a estabilidade térmica do hidrogel, mas também seu comportamento frente a variações de pH e temperatura, bem como sua interação com moléculas bioativas.

Outra característica relevante dos hidrogéis refere-se à natureza dos grupos funcionais presentes em sua estrutura, permitindo sua classificação como neutros, aniônicos, catiônicos ou anfóteros. Essa distinção é particularmente importante em aplicações farmacêuticas, uma vez que interações eletrostáticas entre o fármaco e a matriz hidrogel influenciam diretamente a quantidade incorporada, a estabilidade da molécula ativa no interior da rede e o perfil de liberação (BRIGGS et al., 2022; CĂLINA et al., 2024; KHAN et al., 2022; MONJUR et al., 2025).

Além dos aspectos estruturais, os hidrogéis apresentam comportamento reológico viscoelástico, respondendo simultaneamente como sólidos e fluidos quando submetidos a tensões mecânicas. Essas propriedades são fundamentais para aplicações em curativos, sistemas injetáveis, implantes e matrizes tridimensionais para crescimento celular, pois permitem deformação controlada sem comprometimento da integridade estrutural.

Essas características estruturais e físico-químicas tornam os hidrogéis plataformas altamente adequadas para aplicação como sistemas de liberação controlada de fármacos. Quando um fármaco é incorporado à rede tridimensional do hidrogel, a matriz atua como um sistema carreador capaz de proteger a molécula ativa

contra degradação química, enzimática ou fotoquímica, ao mesmo tempo em que promove liberação gradual e sustentada. Em hidrogéis convencionais, a liberação ocorre predominantemente por difusão através da rede hidratada, sendo governada pelas leis de Fick. Esse processo é fortemente influenciado por fatores internos, como grau de intumescimento, densidade de reticulação, tamanho e distribuição dos poros, bem como pela afinidade entre o fármaco e a matriz polimérica (BIALIK-WĄS et al., 2021; DAABOUL et al., 2025; KOWALSKI et al., 2024).

Além disso, condições do meio externo, como pH, temperatura, força iônica e composição do fluido, influenciam diretamente a cinética de liberação, especialmente em hidrogéis contendo grupos ionizáveis, nos quais variações ambientais podem induzir expansão ou contração da rede polimérica.

A utilização de hidrogéis em sistemas de liberação controlada oferece diversas vantagens terapêuticas, incluindo a redução de picos de concentração plasmática, maior segurança farmacológica, possibilidade de liberação localizada no sítio-alvo e manutenção da concentração do fármaco dentro da faixa terapêutica por períodos prolongados, reduzindo a frequência de administração. Além disso, diferentes estratégias de incorporação podem ser empregadas, como encapsulamento físico, interações eletrostáticas ou ligações químicas reversíveis, permitindo modular a estabilidade e o mecanismo de liberação da molécula ativa (BUSTAMANTE-TORRES et al., 2021; DAABOUL et al., 2025; KOWALSKI et al., 2019; SEGNEANU et al., 2025).

Avanços recentes incluem o desenvolvimento de hidrogéis responsivos a estímulos, projetados para sofrer alterações estruturais em resposta a variações de pH, temperatura, luz, força iônica ou campo elétrico. Dentre esses sistemas, destacam-se os hidrogéis sensíveis a estímulos elétricos, especialmente quando integrados a polímeros condutores. Nesses materiais, a liberação do fármaco pode ser controlada de forma “sob demanda”, ocorrendo ou sendo intensificada apenas durante a aplicação do estímulo elétrico. Essa abordagem possibilita controle ativo e preciso da liberação, com elevada reprodutibilidade e excelente controle espaço-temporal, características altamente desejáveis para sistemas transdérmicos, implantes inteligentes e dispositivos bioeletrônicos (BRIGGS et al., 2022; CĂLINA et al., 2024; DREISS, 2020).

Assim, a combinação entre as características estruturais das redes poliméricas reticuladas e a versatilidade funcional das matrizes hidratadas consolida os hidrogéis como plataformas indispensáveis para o desenvolvimento de sistemas avançados de liberação controlada de fármacos. A possibilidade de modulação da cinética de liberação, proteção do fármaco, responsividade a estímulos externos e compatibilidade com diferentes aplicações biomédicas estabelece esses materiais como ferramentas-chave no avanço de tecnologias terapêuticas inovadoras

2.2 Hidrogéis de Poli(Álcool Vinílico) (PVA)

O poli(álcool vinílico) (PVA) é um dos polímeros sintéticos mais amplamente estudados no contexto de hidrogéis, devido à sua combinação singular de biocompatibilidade, estabilidade físico-química, capacidade de formação de filmes e elevada afinidade por água. Diferentemente de muitos polímeros vinílicos, o PVA não é obtido pela polimerização direta do álcool vinílico, uma vez que esse monômero é instável. Sua produção ocorre por meio da hidrólise parcial ou total do poli(acetato de vinila) (PVAc), processo que permite controlar de forma precisa o grau de hidrólise, a cristalinidade e a quantidade de grupos hidroxila disponíveis ao longo da cadeia polimérica (ADELNIA et al., 2022; KHAN et al., 2025; LIANG et al., 2024; WANG et al., 2021; ZHONG et al., 2024).

A estrutura química do PVA é apresentada na FIGURA 2.2.1. Os grupos –OH são responsáveis por grande parte das propriedades características do PVA, uma vez que estabelecem ligações de hidrogênio intra e intermoleculares que influenciam diretamente a cristalinidade, a solubilidade e o comportamento térmico do material. Quanto maior o grau de hidrólise, maior a quantidade de hidroxilas disponíveis e, consequentemente, maior a tendência à formação de regiões semicristalinas na matriz polimérica. Essas regiões cristalinas atuam como pontos de reforço estrutural, conferindo maior resistência mecânica, maior estabilidade térmica e menor solubilidade em água (DARABI et al., 2020; KUMAR & HAN, 2017; WANG et al., 2021).

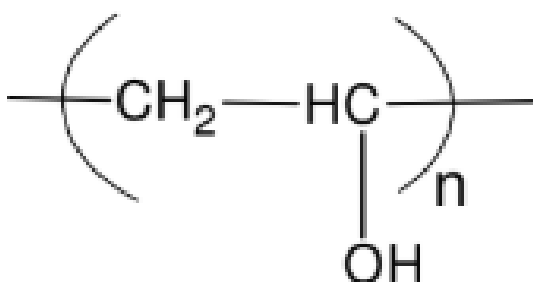


FIGURA 2.2 – Estrutura química do PVA. Fonte: autoria própria

A presença simultânea de regiões cristalinas e regiões amorfas altamente hidratáveis confere ao PVA um caráter semicristalino com propriedades ajustáveis. Polímeros totalmente hidrolisados apresentam maior cristalinidade e menor solubilidade, sendo, portanto, mais rígidos e estruturalmente estáveis. Em contraste, o PVA parcialmente hidrolisado apresenta menor cristalinidade, maior flexibilidade, melhor processabilidade e maior capacidade de interação com outros polímeros, surfactantes ou plastificantes. Essa versatilidade estrutural possibilita a adaptação do PVA para aplicações biomédicas, farmacêuticas, ambientais e industriais (BERCEA, 2024; KOGAN & GOTTLIEB, 2025; PATACHO et al., 2021).

A elevada afinidade do PVA por água decorre da abundância de grupos hidroxila, que favorecem o intumescimento, a elevada absorção de solvente e a boa permeabilidade a moléculas hidrofílicas. Simultaneamente, a presença de regiões cristalinas contribui para a manutenção da forma e da resistência da rede, mesmo sob elevados níveis de hidratação. Essa combinação torna o PVA particularmente adequado para a produção de hidrogéis, os quais podem ser estruturados por reticulação física ou química (KAMOUN et al., 2021; SEERA et al., 2020; THIRUMALAIVASAN et al., 2025).

A reticulação física, amplamente empregada na preparação de hidrogéis de PVA, ocorre predominantemente por meio de ciclos de congelamento e descongelamento. Durante o congelamento, a cristalização da água promove a aproximação das cadeias poliméricas, facilitando a formação de domínios cristalinos e de ligações de hidrogênio organizadas (ZHANG et al., 2019; KAMOUN et al., 2021; THIRUMALAIVASAN et al., 2025). Durante o descongelamento, esses domínios permanecem estáveis, atuando como pontos de reticulação física que sustentam a

rede tridimensional. O aumento do número de ciclos resulta em maior densidade de regiões cristalinas, originando hidrogéis mais densos, mecanicamente mais resistentes e com menor grau de intumescimento.

Por outro lado, a reticulação química envolve a formação de ligações covalentes entre as cadeias de PVA por meio de agentes reticulantes, como glutaraldeído, ácido bórico, diisocianatos ou epóxidos, além de métodos baseados em radiação ultravioleta, radiação gama ou feixe de elétrons. Essa rota de síntese produz hidrogéis estruturalmente mais estáveis, menos solúveis e com maior resistência térmica e mecânica. No entanto, o uso de agentes químicos pode gerar subprodutos potencialmente tóxicos, exigindo cuidados adicionais quando destinados a aplicações biomédicas, além de etapas adicionais de purificação (KAMOUN et al., 2021; LOCARNO et al., 2024; ZAKRZEWSKA et al., 2025).

A microestrutura dos hidrogéis de PVA, independentemente do método de reticulação empregado, caracteriza-se pela coexistência de regiões amorfas altamente hidratadas e regiões parcialmente cristalinas. Essa morfologia influencia diretamente parâmetros como porosidade, capacidade de intumescimento, elasticidade, módulo mecânico e difusão de moléculas bioativas (LOCARNO et al., 2024; TORRES-FIGUEROA et al., 2023). Hidrogéis com elevada densidade de domínios cristalinos apresentam menor permeabilidade e perfis de liberação mais lentos, enquanto sistemas com menor cristalinidade exibem maior flexibilidade e maior capacidade de difusão.

Devido à sua estabilidade, biocompatibilidade e ajustabilidade estrutural, os hidrogéis de PVA são amplamente utilizados em diversas aplicações biomédicas. Destacam-se seu emprego em sistemas de liberação controlada de fármacos, nos quais a matriz hidratada possibilita liberação gradual e sustentada; em curativos avançados e substitutos dérmicos, em virtude da capacidade de manter um ambiente úmido favorável à cicatrização; e em engenharia tecidual, atuando como matrizes tridimensionais para adesão e proliferação celular (KAMOUN et al., 2021; LOCARNO et al., 2024; ZAKRZEWSKA et al., 2025). Adicionalmente, o PVA é empregado em lentes de contato, implantes moles, simuladores biomédicos e dispositivos biossensoriais.

O PVA também pode ser funcionalizado ou combinado com polímeros condutores, nanopartículas ou surfactantes, resultando em hidrogéis eletroativos, responsivos a estímulos externos ou com propriedades mecânicas aprimoradas. Essa capacidade de modificação amplia significativamente seu potencial de aplicação em tecnologias emergentes, incluindo sistemas inteligentes de liberação sob demanda e dispositivos bioeletrônicos (CHEN et al., 2024; LI et al., 2023; LOCARNO et al., 2024).

Assim, o PVA destaca-se como um polímero altamente versátil e ajustável. Sua estrutura química, aliada à capacidade de formar redes tridimensionais por reticulação física ou química, à excelente compatibilidade biológica e à possibilidade de modificação estrutural, consolida o PVA como um dos materiais de maior relevância no desenvolvimento de hidrogéis avançados, especialmente para aplicações biomédicas e farmacêuticas (KAMOUN et al., 2021; KENAWY et al., 2014; SEERA et al., 2020; THIRUMALAIVASAN et al., 2025; ZAKRZEWSKA et al., 2025).

2.3 Poli(pirrol) (PPy): síntese, propriedades e aplicações em sistemas eletroativos

O PPy, cuja estrutura química é apresentada na FIGURA 2.3, é um dos polímeros intrinsecamente condutores mais amplamente estudados e utilizados em aplicações eletroquímicas, eletrônicas e biomédicas, em razão de seu conjunto singular de propriedades. Entre essas propriedades destacam-se a elevada condutividade elétrica, a boa estabilidade, a facilidade de síntese, o comportamento redox reversível e a biocompatibilidade, quando devidamente processado (RAMANAVIČIUS & RAMANAVIČIENĖ, 2006; RAMANAVIČIUS & RAMANAVIČIUS, 2021; ZARE et al., 2021).

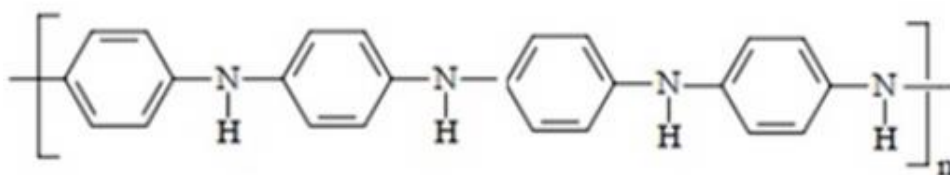


FIGURA 2.3 – Estrutura química do poli(pirrol) (PPy). Fonte: autoria própria.

Quimicamente, o PPy é um polímero heterocíclico conjugado derivado do monômero pirrol, no qual a condutividade elétrica está associada à presença de um sistema π -conjugado ao longo da cadeia polimérica. Esse sistema permite a deslocalização de elétrons e o transporte eficiente de carga elétrica ao longo da estrutura do material (HAO et al., 2024; KÁČEROVÁ et al., 2023; RAMANAVIČIUS et al., 2022).

A condutividade elétrica do poli(pirrol) depende diretamente de seu estado de oxidação e do tipo de dopante incorporado à estrutura (JAROSZ & LEDWON, 2021; RAMANAVIČIUS et al., 2022). Em sua forma neutra, o PPy apresenta baixa condutividade; entretanto, quando submetido ao processo de oxidação, conhecido como dopagem, ocorre a formação de portadores de carga, como pólarons e bipólarons, ao longo da cadeia polimérica, elevando significativamente sua condutividade elétrica. Essa característica confere ao poli(pirrol) um comportamento elétrico ajustável, tornando-o altamente atrativo para aplicações em dispositivos eletroativos e inteligentes (GUARIN et al., 2024; VERNITSKAYA & EFIMOV, 1997).

A síntese do PPy pode ser realizada por duas rotas principais: química e eletroquímica. Na polimerização química, o monômero pirrol é oxidado na presença de um agente oxidante, como persulfato de amônio ou cloreto férrico, em meio aquoso ou orgânico. Esse método permite a obtenção de grandes quantidades de material em diferentes formas físicas, incluindo pós, filmes, revestimentos, partículas e compósitos poliméricos (BHATTACHARYYA, 2024; RAMANAVIČIUS et al., 2022). Em contrapartida, na polimerização eletroquímica, o PPy é depositado diretamente sobre a superfície de um eletrodo por meio da oxidação do monômero em solução, sob aplicação de um potencial elétrico controlado. Essa abordagem possibilita a obtenção de filmes aderentes, homogêneos e com propriedades eletroquímicas finamente ajustáveis (ATEH et al., 2006; BALINT et al., 2014; FONNER et al., 2008).

A rota de síntese empregada influencia diretamente a morfologia, a condutividade elétrica, a cristalinidade, a estabilidade térmica e as propriedades mecânicas do PPy. Materiais obtidos por síntese química tendem a apresentar morfologias particuladas ou fibrosas, dependendo das condições reacionais e do meio de polimerização. Por outro lado, polímeros sintetizados por via eletroquímica geralmente exibem estruturas mais compactas e orientadas. Além disso, parâmetros

como tipo e concentração do agente oxidante, pH do meio, temperatura, natureza do dopante e tempo de reação exercem influência decisiva sobre as propriedades finais do material (HAO et al., 2025; MARTÍNEZ-CARTAGENA et al., 2022; XIE, 2019).

Do ponto de vista eletroquímico, o PPy apresenta comportamento redox reversível, alternando de forma controlada entre estados oxidado, eletricamente condutor, e reduzido, menos condutor. Essa transição ocorre mediante a aplicação de um potencial elétrico e está associada à entrada e saída de íons da matriz polimérica, de modo a manter a neutralidade elétrica da cadeia (MOLONEY & BRESLIN, 2019; RAMANAVIČIUS et al., 2022; XIE, 2019). Esse fenômeno resulta em alterações no volume do material, na distribuição de cargas e nas interações eletrostáticas com espécies iônicas presentes no meio, como fármacos, eletrólitos e biomoléculas. Tal propriedade é particularmente relevante para aplicações em sistemas eletroativos, pois confere ao PPy a capacidade de atuar como um material funcional responsivo a estímulos elétricos externos (BALINT et al., 2014; XIE, 2019).

Em termos de propriedades físico-mecânicas, o PPy apresenta, de forma isolada, certa rigidez e fragilidade, o que limita seu uso direto em aplicações que exigem elevada flexibilidade mecânica. Dessa forma, uma estratégia amplamente adotada consiste na incorporação do PPy em matrizes poliméricas flexíveis, como hidrogéis ou polímeros isolantes, resultando na formação de compósitos que combinam condutividade elétrica com resistência mecânica, elasticidade e capacidade de deformação (CHEN et al., 2024; HAO et al., 2025; LI et al., 2023).

No campo das aplicações biomédicas, o PPy tem sido extensivamente investigado em sensores eletroquímicos, biossensores, atuadores, engenharia tecidual, interfaces neurais, estimulação elétrica de tecidos e sistemas inteligentes de liberação controlada de fármacos (ATEH et al., 2006; BALINT et al., 2014; GEETHA et al., 2006; RAMANAVIČIUS et al., 2022).. Sua biocompatibilidade, aliada à condução elétrica e ao comportamento redox reversível, permite a interação direta com sistemas biológicos eletricamente ativos, como nervos e músculos, favorecendo sua aplicação em dispositivos implantáveis e interfaces bioeletrônicas (FONNER et al., 2008; GUO & MA, 2018; HAO et al., 2025; KÁČEROVÁ et al., 2023; ZARE et al., 2021).

Em sistemas de liberação controlada acionados por estímulo elétrico, o PPy desempenha papel central como fase eletroquimicamente ativa. Durante a aplicação de um potencial elétrico, o PPy sofre processos de oxidação ou redução, promovendo a migração de íons e a reorganização estrutural da matriz polimérica. Essas alterações modificam as interações entre o polímero e as moléculas de fármaco incorporadas, resultando na liberação controlada do princípio ativo (BANSAL et al., 2020; BASIT et al., 2023; MOLONEY & BRESLIN, 2019). Esse mecanismo permite a obtenção de perfis de liberação pulsáteis, reprodutíveis e ajustáveis, nos quais a quantidade de fármaco liberada pode ser controlada por parâmetros elétricos, como potencial aplicado, tempo de estímulo e número de ciclos.

Além disso, a elevada estabilidade química do PPy em meio fisiológico favorece sua utilização em ambientes biológicos sem degradação significativa, enquanto sua versatilidade de síntese possibilita sua incorporação em diferentes arquiteturas, como hidrogéis, microfibras, nanofibras e filmes poliméricos (GUARIN et al., 2024; HAO et al., 2025; RODRIGUES et al., 2019). Essas características consolidam o PPy como um dos materiais mais promissores para o desenvolvimento de sistemas eletroativos voltados à liberação controlada de fármacos e a aplicações biomédicas avançadas.

Dessa forma, o PPy estabelece-se como um polímero condutor estratégico para a construção de dispositivos bioeletroativos e sistemas inteligentes de liberação terapêutica, sendo amplamente integrado a matrizes poliméricas, como hidrogéis à base de PVA, com o objetivo de combinar condutividade elétrica, flexibilidade mecânica, biocompatibilidade e resposta controlável a estímulos externos.

2.4 Poli(o-etoxianilina) (POEA): estrutura, solubilidade e comportamento eletroativo

A POEA é um derivado estrutural da polianilina (PAni), obtido a partir da substituição do anel aromático por um grupo etóxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) na posição *orto* em relação ao grupo amina, conforme ilustrado na FIGURA 2.4.

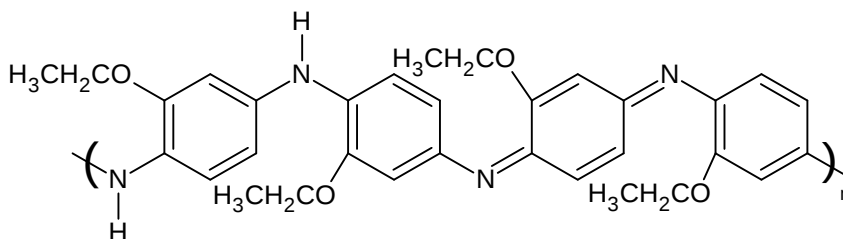


FIGURA 2.4 – Estrutura química da POEA. Fonte: autoria própria

Essa modificação estrutural promove alterações significativas nas propriedades eletrônicas, morfológicas e físico-químicas do polímero, resultando em materiais com maior flexibilidade de cadeia, melhor solubilidade, maior facilidade de processamento e maior compatibilidade com matrizes poliméricas quando comparados à polianilina convencional (BANSAL et al., 2020; DHAWAN & TRIVEDI, 1995; GHOSH et al., 2024). O impedimento estérico introduzido pelo grupo etóxi reduz a rigidez da cadeia polimérica, enfraquecendo as interações intermoleculares intensas presentes na PAni, o que favorece a dispersão e a solubilidade do polímero em diferentes meios (FIRDA & JEON, 2022; PYARASANI et al., 2018). Do ponto de vista molecular, a presença do substituinte etóxi também influencia a densidade eletrônica do sistema conjugado, promovendo alterações na distribuição de cargas ao longo da cadeia polimérica (BEYGISANGCHIN et al., 2021; DEVI et al., 2024; SAMADI et al., 2021). Essa característica permite que a POEA mantenha os processos de oxidação e redução típicos da PAni, porém com variações nos potenciais redox e, em muitos casos, com melhor reversibilidade eletroquímica. Assim, a POEA preserva o comportamento eletroativo característico das polianilinas, apresentando transições reversíveis entre estados condutores e não condutores, associadas às formas leucoemeraldina, emeraldina e pernigranilina (GUO & MA, 2018; PALZA et al., 2019; SILVA et al., 2014). Em termos de solubilidade, a POEA apresenta desempenho significativamente superior ao da polianilina não substituída. Enquanto a PAni

apresenta baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos e aquosos, a POEA pode ser solubilizada em diversos solventes orgânicos polares, ampliando consideravelmente suas possibilidades de processamento, como a obtenção de filmes, fibras, revestimentos e compósitos poliméricos. Essa maior solubilidade também facilita sua incorporação homogênea em matrizes poliméricas isolantes e hidrofílicas, como o PVA, possibilitando a formação de materiais híbridos com distribuição uniforme da fase condutora (BEYGISANGCHIN et al., 2024; KOUGKOLOS et al., 2023; WU et al., 2013).

Do ponto de vista eletroquímico, a POEA mantém comportamento redox reversível, sendo capaz de alternar entre diferentes estados de oxidação com condutividades distintas mediante a aplicação de potencial elétrico. Esse comportamento viabiliza sua aplicação em sensores eletroquímicos, dispositivos eletrocromáticos, revestimentos funcionais e, mais recentemente, em sistemas eletroativos inteligentes voltados à liberação controlada de fármacos (ALIPULY et al., 2025; WALKER et al., 2019). Durante os processos redox, ocorre a entrada e saída de íons na matriz polimérica, promovendo alterações na densidade de carga, no volume do material e nas interações com espécies iônicas presentes no meio, incluindo moléculas de fármacos.

A melhor solubilidade da POEA favorece diretamente sua dispersão em matrizes poliméricas hidrofílicas, aspecto essencial para a obtenção de compósitos homogêneos com boa resposta elétrica e elevada estabilidade estrutural. Em sistemas à base de PVA, por exemplo, a POEA pode ser incorporada de forma mais uniforme, resultando em hidrogéis condutores com propriedades elétricas mais reproduzíveis e melhor desempenho mecânico quando comparados a sistemas baseados exclusivamente na PANi convencional (LI & GONG, 2020; WALKER et al., 2019). Adicionalmente, a presença do substituinte etóxi pode influenciar positivamente a estabilidade térmica do polímero, reduzindo a taxa de degradação térmica e favorecendo sua aplicação em processos que envolvem variações de temperatura.

Outro aspecto relevante refere-se à influência da POEA nas interações intermoleculares em sistemas compósitos. A presença do grupo etóxi favorece interações específicas com cadeias poliméricas hospedeiras, como o PVA, por meio de ligações de hidrogênio e interações dipolo–dipolo, contribuindo para o aumento da

compatibilidade entre as fases e para a estabilidade morfológica do sistema híbrido. Essas interações são fundamentais para a formação de redes percolativas eficientes, responsáveis pelo transporte de carga elétrica ao longo do material (OSMANI et al., 2023; VISWANATHAN & SHETTY, 2022).

Essas características estruturais, eletroquímicas e de processabilidade tornam a POEA um polímero altamente promissor para aplicações em hidrogéis condutores, especialmente quando combinada com agentes dopantes adequados, como o DBSA. A dopagem potencializa a condutividade elétrica da POEA e favorece sua dispersão em matrizes poliméricas, ampliando significativamente seu desempenho em sistemas eletroativos inteligentes (LI & GONG, 2020; OSMANI et al., 2023; VISWANATHAN & SHETTY, 2022; WALKER et al., 2019).

Nesse contexto, a POEA destaca-se como um componente fundamental no desenvolvimento de hidrogéis condutores e compósitos eletroativos destinados à liberação controlada de fármacos e a aplicações biomédicas avançadas, ao aliar comportamento eletroquímico ajustável, elevada solubilidade e excelente compatibilidade com matrizes poliméricas flexíveis.

2.5 Dopagem com ácido dodecilbenzeno sulfônico (DBSA)

A dopagem constitui uma etapa fundamental para a ativação elétrica de polímeros conjugados, como o PPy e a POEA, sendo responsável pela conversão dessas macromoléculas de um estado isolante ou semicondutor para um estado eletricamente condutor (JAYAMURGAN et al., 2013; KESORNSIT et al., 2022; TUMOVÁ et al., 2023). Entre os diversos agentes dopantes, o DBSA destaca-se por sua elevada eficiência na indução de condutividade elétrica, além de exercer simultaneamente a função de agente surfactante. Essa combinação de propriedades torna o DBSA particularmente adequado para a produção de compósitos condutores baseados em matrizes poliméricas hidrofílicas, como o PVA (KESORNSIT et al., 2022; TUMOVÁ et al., 2023).

Do ponto de vista químico, o DBSA é um ácido sulfônico de cadeia longa, composto por um grupo sulfônico fortemente ácido ($-\text{SO}_3\text{H}$) ligado a um anel aromático e a uma longa cadeia alquílica hidrofóbica, conforme ilustrado na FIGURA 2.5. Essa estrutura anfifílica confere ao DBSA propriedades singulares, permitindo sua atuação tanto na

protonação das cadeias poliméricas quanto na estabilização de dispersões coloidais do polímero condutor no interior da matriz polimérica isolante (CHEN et al., 2020; JAYAMURGAN et al., 2013).

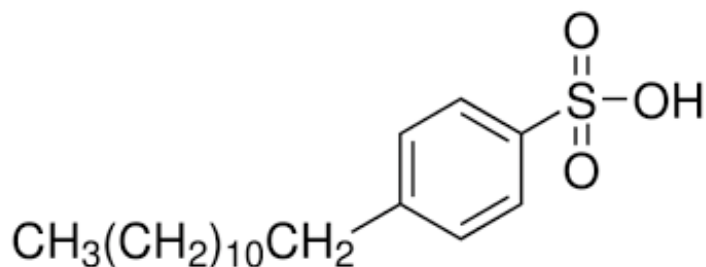


FIGURA 2.5— Estrutura química do DBSA. Fonte: autoria própria

O mecanismo de dopagem com DBSA envolve a protonação das cadeias do polímero conjugado, promovendo a geração de cargas positivas deslocalizadas ao longo do sistema π -conjugado. Essas cargas, na forma de pólarons e bipólarons, são as principais responsáveis pelo transporte de carga elétrica no material, resultando em um aumento significativo da condutividade elétrica. Simultaneamente, os contraíons sulfonato provenientes do DBSA permanecem associados às cadeias poliméricas, garantindo a neutralidade elétrica do sistema e contribuindo para a estabilização da estrutura dopada (BILAL et al., 2020; IRFAN et al., 2024; BIBI & SHAKOOR, 2021).

Além de seu papel eletrônico, a longa cadeia alquílica do DBSA desempenha função essencial na compatibilização entre a fase condutora e a matriz polimérica isolante, como o PVA. Essa característica reduz a tendência de agregação do polímero condutor, favorecendo sua dispersão homogênea ao longo da matriz (BIBI & SHAKOOR, 2021; IRFAN et al., 2024; JURIN et al., 2024; ZILBERMAN et al., 1997). Como consequência, obtêm-se compósitos com maior homogeneidade morfológica, maior estabilidade estrutural e formação mais eficiente de redes percolativas, fundamentais para a condução elétrica em materiais híbridos (HINO et al., 2006; LU et al., 2002; ZILBERMAN et al., 1997).

A dopagem com DBSA também exerce influência direta sobre a morfologia dos compósitos poliméricos. Dependendo das condições de síntese, da concentração do dopante e do tipo de polímero condutor empregado, o DBSA pode induzir a formação

de diferentes nanoestruturas, como partículas, nanofibras, nanobastões e domínios alongados. Essas nanoestruturas favorecem a criação de caminhos contínuos para o transporte de carga elétrica no interior da matriz polimérica, aumentando significativamente a eficiência da condução elétrica (BHADRA et al., 2017; HINO et al., 2006; KHER et al., 2015; LU et al., 2002; SU & KURAMOTO, 2000). Em sistemas de hidrogéis condutores, essa organização morfológica é particularmente relevante, pois assegura uma resposta elétrica homogênea em todo o volume do material.

Outro aspecto relevante da dopagem com DBSA refere-se à sua contribuição para a processabilidade dos polímeros condutores. Polímeros como PANi, PPy e seus derivados, em sua forma não dopada, apresentam baixa solubilidade e elevada rigidez de cadeia, o que limita sua aplicação direta. A presença do DBSA reduz as interações intermoleculares intensas entre as cadeias conjugadas, promovendo maior flexibilidade estrutural, melhor solubilidade em determinados meios e maior facilidade de incorporação em matrizes poliméricas flexíveis, como o PVA. Esse efeito é particularmente importante no desenvolvimento de hidrogéis condutores, nos quais se busca simultaneamente condutividade elétrica, flexibilidade mecânica e elevada capacidade de intumescimento (MORSY et al., 2024; MUSTAFFA et al., 2017; TAHRIM et al., 2020; WANG et al., 2013).

Do ponto de vista eletroquímico, a dopagem com DBSA também influencia a reversibilidade dos processos redox dos polímeros condutores. A presença de íons volumosos e estruturalmente estáveis, como os sulfonatos do DBSA, pode favorecer ciclos sucessivos de oxidação e redução com menor degradação da estrutura polimérica, contribuindo para a estabilidade eletroquímica do sistema em aplicações que envolvem estímulos elétricos repetidos, como dispositivos bioeletroativos e sistemas de liberação controlada de fármacos (HINO et al., 2006; LU et al., 2002).

Em sistemas de liberação acionados por estímulo elétrico, a dopagem com DBSA assume papel ainda mais estratégico. Durante os ciclos de oxidação e redução do polímero condutor, os íons associados ao dopante participam ativamente dos processos de troca iônica com o meio externo, promovendo variações no volume da rede polimérica e nas interações eletrostáticas com as moléculas de fármaco. Esse mecanismo é diretamente responsável pela ativação da liberação sob estímulo

elétrico, permitindo a obtenção de perfis de liberação pulsáteis, reproduzíveis e controláveis (HAMMED et al., 2016; TAHRIM et al., 2020; WANG et al., 2013).

Nesse contexto, a dopagem com DBSA não apenas viabiliza a condutividade elétrica de polímeros como PPy e POEA, mas também atua como elemento-chave na modulação estrutural, morfológica, mecânica e eletroquímica dos sistemas híbridos. Sua atuação integrada torna o DBSA um componente estratégico no desenvolvimento de hidrogéis condutores à base de PVA destinados a aplicações em sistemas eletroativos e em liberação controlada de fármacos.

2.6 Sistemas PVA/PPy e PVA/POEA dopados com DBSA

A combinação do PVA como matriz estrutural com os polímeros condutores PPy ou POEA, dopados com DBSA, resulta na formação de sistemas híbridos com propriedades altamente favoráveis para aplicações eletroativas, especialmente no desenvolvimento de hidrogéis condutores voltados à liberação controlada de fármacos. Nessa arquitetura, o PVA atua como a fase contínua responsável pela integridade estrutural, estabilidade mecânica, elevada hidrofiliabilidade, biocompatibilidade e capacidade de formação de redes tridimensionais reticuladas, enquanto o PPy e a POEA constituem a fase eletroquimicamente ativa, conferindo condutividade elétrica e comportamento redox ao sistema (CHEN et al., 2024; LI et al., 2023; LIANG et al., 2024; WANG et al., 2021).

O PVA apresenta elevada afinidade por água e capacidade de formar hidrogéis altamente hidratados por meio de reticulação física ou química, o que possibilita a incorporação eficiente dos polímeros condutores em sua estrutura. Essa característica favorece a obtenção de hidrogéis com elevada capacidade de intumescimento, porosidade ajustável e permeabilidade adequada ao transporte de íons e moléculas bioativas. Simultaneamente, a matriz de PVA confere ao sistema resistência mecânica suficiente para aplicações biomédicas, minimizando a fragilidade característica de polímeros condutores utilizados de forma isolada (MALEČKOVÁ et al., 2025; RODRÍGUEZ et al., 2019; YEN et al., 2025; ZAHRA et al., 2023).

Os polímeros PPy e POEA, quando incorporados à matriz de PVA e devidamente dopados com DBSA, conferem ao sistema propriedades eletroativas essenciais para aplicações inteligentes. O PPy é responsável por elevada

condutividade elétrica e intensa resposta redox, enquanto a POEA contribui com maior solubilidade, melhor processabilidade e maior compatibilidade com a matriz polimérica (SAEIDI et al., 2023; WU et al., 2023; ZHONG et al., 2024). Essa complementaridade de propriedades permite a obtenção de hidrogéis condutores com comportamento elétrico ajustável, maior estabilidade estrutural e melhor homogeneidade morfológica quando comparados a sistemas baseados em apenas um polímero condutor.

A presença do DBSA é determinante para o desempenho desses sistemas híbridos. Além de promover a protonação das cadeias conjugadas e a ativação elétrica do PPy e da POEA, o DBSA atua como agente compatibilizante e surfactante, favorecendo a dispersão homogênea da fase condutora no interior da matriz de PVA. Essa dispersão uniforme é fundamental para a formação de redes percolativas eficientes, responsáveis pelo transporte contínuo de carga elétrica ao longo do material. A eficiência dessas redes influencia diretamente a condutividade do hidrogel e a intensidade de sua resposta eletroquímica sob aplicação de estímulos elétricos (JUNTANON et al., 2008; SAEIDI et al., 2023; ZHONG et al., 2024). Do ponto de vista estrutural, os sistemas PVA/PPy e PVA/POEA dopados com DBSA apresentam morfologia porosa interconectada, característica essencial para aplicações em liberação controlada de fármacos. A porosidade favorece a difusão de fluidos, eletrólitos e moléculas bioativas, enquanto a presença da fase condutora assegura a capacidade de modulação ativa da liberação por estímulo elétrico. Além disso, esses sistemas apresentam boa resistência térmica e elevada estabilidade química em meio aquoso e fisiológico, requisitos fundamentais para aplicações biomédicas (GAMBOA et al., 2024; ZHONG et al., 2024).

A condutividade elétrica desses sistemas híbridos pode ser ajustada por diferentes parâmetros, como a concentração do polímero condutor, o grau de dopagem com DBSA, a densidade de reticulação do PVA e o método de síntese empregado. Essa possibilidade de ajuste permite adequar o material às exigências específicas de cada aplicação, seja em sistemas de liberação controlada de fármacos, sensores, dispositivos bioeletroativos ou interfaces neurais (SAEIDI et al., 2023; ZHONG et al., 2024).

Outro aspecto de grande relevância é a possibilidade de combinar simultaneamente PPy e POEA em um mesmo sistema, explorando efeitos sinérgicos

entre as propriedades de ambos os polímeros (BASHIR et al., 2020; GAMBOA et al., 2024; ZHOU et al., 2019; ZHONG et al., 2024). Enquanto o PPy contribui predominantemente para o aumento da condutividade elétrica e da resposta redox, a POEA favorece a processabilidade, a dispersão homogênea e a compatibilidade com a matriz polimérica (BASHIR et al., 2020; BRANCO et al., 2022). Essa combinação possibilita a obtenção de hidrogéis condutores com desempenho superior, reunindo elevada resposta elétrica, boa estabilidade mecânica, maior homogeneidade estrutural e maior facilidade de processamento.

Do ponto de vista funcional, esses sistemas híbridos apresentam elevado potencial para aplicações em sistemas inteligentes de liberação controlada de fármacos por estímulo elétrico, uma vez que integram, em uma única plataforma, a capacidade de incorporação de fármacos fornecida pelo hidrogel de PVA, a resposta eletroquímica ativa conferida pelo PPy e pela POEA e a estabilidade estrutural e morfológica promovida pelo DBSA. Durante a aplicação de um potencial elétrico, os polímeros condutores sofrem processos redox, promovendo alterações no volume da rede, na densidade de carga e nas interações eletrostáticas com as moléculas do fármaco, desencadeando sua liberação controlada (BASHIR et al., 2020; BRANCO et al., 2022; JANNESARI et al., 2011; ZHOU et al., 2019).

Diante dessas características, os sistemas PVA/PPy e PVA/POEA dopados com DBSA consolidam-se como plataformas altamente versáteis, estáveis e funcionais para o desenvolvimento de dispositivos eletroativos e sistemas avançados de liberação controlada de fármacos, representando uma estratégia promissora na interface entre ciência de materiais, eletroquímica e aplicações biomédicas.

2.7 Liberação Convencional versus Liberação Controlada de Fármacos

O modo como um fármaco é administrado no organismo influencia diretamente sua eficácia terapêutica, sua biodisponibilidade, a ocorrência de efeitos adversos e a adesão do paciente ao tratamento. Tradicionalmente, a maior parte dos medicamentos é administrada segundo o modelo de liberação convencional, no qual o princípio ativo é disponibilizado rapidamente após a administração, resultando em absorção imediata e baixo controle sobre a cinética de liberação. Com o avanço da

engenharia de materiais e da tecnologia farmacêutica, surgiram os sistemas de liberação controlada, cujo objetivo é modular a taxa, a duração e, em muitos casos, o local de liberação da molécula ativa, permitindo maior precisão terapêutica e superando limitações inerentes à administração convencional (CHAUDHARI et al., 2025; EZIKE et al., 2023; TRIPATHI et al., 2025; ZHANG et al., 2019). Uma visão geral comparativa entre esses dois modelos de administração é apresentada na FIGURA 2.7.1.



FIGURA 2.7.1– Comparação geral entre liberação convencional e liberação controlada de fármacos. Fonte: autoria própria

Na liberação convencional, também denominada liberação imediata, o fármaco é liberado de forma rápida e praticamente completa logo após sua administração. Esse perfil é observado em comprimidos não revestidos, soluções, suspensões e formulações injetáveis simples (ADEPU & RAMAKRISHNA, 2021; TRIPATHI et al., 2025; VASILE et al., 2020). Uma característica marcante desse tipo de liberação é a obtenção de um perfil farmacocinético caracterizado por um aumento abrupto da concentração plasmática, atingindo rapidamente a concentração máxima, seguido de um declínio acelerado à medida que ocorrem os processos de metabolismo, distribuição e eliminação. Como consequência, a concentração plasmática tende a oscilar de forma significativa, frequentemente ultrapassando o limite superior da janela terapêutica, o que aumenta o risco de toxicidade, ou caindo abaixo do limite inferior, comprometendo a eficácia do tratamento, conforme ilustrado na FIGURA 2.7.2.

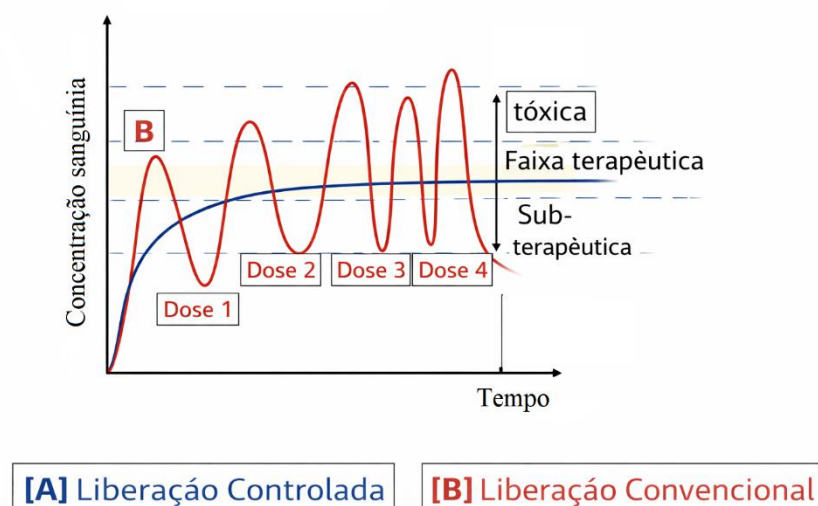


FIGURA 2.7.2 – Perfil de concentração plasmática em função do tempo comparando liberação convencional e liberação controlada. Fonte: Lopes, S., 2016. Adaptado.

Essas oscilações são particularmente problemáticas no caso de fármacos com meia-vida curta, índice terapêutico estreito ou efeitos colaterais relevantes em concentrações elevadas (BISWAS et al., 2025; KHAN et al., 2022; RAZA et al., 2019). Em razão da rápida queda da concentração plasmática após o pico, a liberação convencional geralmente exige múltiplas administrações ao longo do dia para manter níveis terapêuticos adequados, o que reduz a adesão do paciente ao tratamento e aumenta a probabilidade de esquecimentos ou doses irregulares. Além disso, a exposição sistêmica indiscriminada constitui uma limitação importante, uma vez que o fármaco se distribui por todo o organismo, mesmo quando apenas um sítio específico requer tratamento. Esse padrão de distribuição pode potencializar efeitos adversos, reduzir a eficácia terapêutica e aumentar a dose total necessária para atingir a concentração desejada no local de ação (BISWAS et al., 2025; RAZA et al., 2019).

Em contrapartida, os sistemas de liberação controlada foram desenvolvidos com o propósito de superar essas limitações e fornecer perfis de liberação mais precisos, eficientes e seguros. Nesses sistemas, o fármaco é incorporado a matrizes, reservatórios, carreadores nanométricos ou dispositivos poliméricos capazes de regular sua liberação ao longo do tempo (JAIN et al., 2022; LIN et al., 2021; LIU & CHEN, 2024; SWARNALATHA et al., 2024). Assim, em vez de ser disponibilizado de forma imediata, o fármaco é liberado gradualmente, de maneira contínua, modulada

ou responsiva a estímulos internos ou externos. O objetivo central é manter a concentração plasmática dentro da faixa terapêutica por períodos prolongados, reduzindo flutuações e minimizando tanto picos tóxicos quanto níveis subterapêuticos.

A liberação controlada pode ocorrer por diferentes mecanismos físico-químicos, incluindo difusão através da matriz, erosão controlada do material, degradação polimérica, intumescimento do sistema, forças osmóticas ou respostas a estímulos específicos, como pH, temperatura, campo elétrico ou campo magnético (AHMADI et al., 2020; SWARNALATHA et al., 2024). Esses mecanismos podem atuar de forma isolada ou combinada, resultando em perfis terapêuticos mais sofisticados, como liberação prolongada, liberação pulsátil, cinética de ordem zero ou liberação sob demanda. A escolha do sistema mais adequado depende das propriedades físico-químicas do fármaco, do tipo de aplicação, do sítio de ação desejado e das condições fisiológicas do meio biológico (BENET & SODHI, 2025; HUSSAIN et al., 2024).

Entre as principais vantagens da liberação controlada destacam-se a redução da frequência de administração, que contribui para maior adesão do paciente; a diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos, decorrente da menor variação nas concentrações plasmáticas; o menor risco de toxicidade, associado à liberação gradual e controlada; e a possibilidade de liberação localizada, que direciona o princípio ativo ao sítio de ação, aumentando a eficácia terapêutica. Adicionalmente, muitos sistemas permitem a redução da dose total administrada, uma vez que a liberação mais eficiente diminui a eliminação precoce do fármaco (AHMADI et al., 2020; BENET & SODHI, 2025; HUSSAIN et al., 2024).

Para fármacos com janelas terapêuticas estreitas, como hormônios, agentes antineoplásicos, analgésicos potentes e anti-inflamatórios de uso crônico, a liberação controlada representa um avanço particularmente relevante. Esses sistemas também são essenciais para moléculas instáveis, sensíveis à degradação ou com meia-vida extremamente curta, pois oferecem proteção estrutural e maior estabilidade ao longo do tratamento (AHMADI et al., 2020; BENET & SODHI, 2025; LOMBARDO et al., 2020).

O desenvolvimento das tecnologias de liberação controlada tem sido impulsionado pela engenharia de materiais, com destaque para hidrogéis,

nanopartículas, lipossomas, sistemas micelares, polímeros biodegradáveis, arcabouços tridimensionais e dispositivos implantáveis. Entre essas abordagens, os hidrogéis poliméricos se destacam pela elevada capacidade de intumescimento em meio aquoso, pela biocompatibilidade e pela possibilidade de modulação estrutural. Nesses sistemas, a cinética de liberação pode ser ajustada por parâmetros como densidade de reticulação, grau de hidratação, porosidade, afinidade entre o polímero e o fármaco e condições externas, como pH, força iônica e temperatura (BENET & SODHI, 2025; HUSSAIN et al., 2024).

Além disso, os hidrogéis responsivos a estímulos ampliaram ainda mais as possibilidades terapêuticas. Em sua forma mais avançada, esses materiais permitem a liberação sob demanda, na qual o fármaco é liberado apenas quando um estímulo específico é aplicado, como um campo elétrico em hidrogéis contendo polímeros condutores. Essa capacidade confere controle espaço-temporal altamente preciso da liberação, sendo especialmente útil em terapias localizadas, implantes inteligentes, sistemas de analgesia controlada, dispositivos transdérmicos e plataformas bioeletrônicas integradas (HUSSAIN et al., 2024; KIM et al., 2024; LEE et al., 2024).

Por fim, embora a liberação convencional permaneça amplamente empregada em razão de sua simplicidade, baixo custo e resposta imediata, a liberação controlada consolida-se como uma abordagem mais adequada para tratamentos prolongados, terapias complexas ou fármacos com comportamento farmacocinético sensível. O avanço contínuo desses sistemas representa uma das áreas mais promissoras da nanotecnologia, bioengenharia e farmacotecnologia moderna, com impacto direto na forma como os tratamentos terapêuticos serão desenvolvidos e administrados no futuro.

2.8 Liberação controlada por difusão

A liberação controlada por difusão é um dos mecanismos mais clássicos para sistemas de liberação de fármacos baseados em matrizes poliméricas, incluindo hidrogéis. Nesse mecanismo, o fármaco inicialmente incorporado ao interior da matriz migra gradualmente em direção ao meio externo em razão de um gradiente de concentração, tendendo ao equilíbrio entre as concentrações interna e externa. Esse processo é fundamentalmente descrito pelas leis de difusão de Fick, nas quais o fluxo

de massa é proporcional ao gradiente de concentração e ao coeficiente de difusão do soluto no meio polimérico (CHAUDHARI et al., 2025; EZIKE et al., 2023).

Em sistemas matriciais, como os hidrogéis, a difusão do fármaco ocorre através de uma rede polimérica hidratada, cuja microestrutura desempenha papel determinante no controle da cinética de liberação. Parâmetros como grau de intumescimento, densidade de reticulação, tamanho e distribuição dos poros, solubilidade do fármaco no meio aquoso e interações fármaco–polímero influenciam diretamente o coeficiente de difusão efetivo e, conseqüentemente, a taxa de liberação. Hidrogéis mais intumescidos, com maior fração de água e poros de maior dimensão, tendem a permitir uma difusão mais rápida, enquanto redes mais densamente reticuladas e menos hidratadas restringem o transporte molecular, resultando em perfis de liberação mais lentos e prolongados (BASIT et al., 2023; MADANE et al., 2025).

Historicamente, um dos primeiros modelos matemáticos propostos para descrever a liberação controlada por difusão a partir de sistemas matriciais foi o modelo de Higuchi. Nesse modelo, considera-se uma matriz inicialmente saturada de fármaco, na qual a liberação ocorre predominantemente por difusão unidimensional a partir de uma superfície plana em contato com um meio receptor (CHAUDHARI et al., 2025; EZIKE et al., 2023). Assume-se, ainda, que o fármaco apresenta solubilidade muito maior no meio de dissolução do que na matriz polimérica e que o coeficiente de difusão permanece constante ao longo do processo. Nessas condições, Higuchi demonstrou que a quantidade de fármaco liberada é proporcional à raiz quadrada do tempo, resultando em uma cinética descrita pela relação:

$$Q_t = K_H \sqrt{t}$$

em que K_H é a constante de liberação de Higuchi, a qual incorpora características estruturais e geométricas do sistema. A linearidade do gráfico de Q_t em função de $\sqrt{t}$ é indicativa de um mecanismo de liberação predominantemente controlado por difusão.

Esse comportamento, no qual a liberação é proporcional à raiz do tempo, é frequentemente observado em sistemas matriciais não incháveis ou levemente

incháveis, nos quais a difusão constitui o principal mecanismo de controle, com contribuição limitada de processos como erosão ou relaxação das cadeias poliméricas.

Com o avanço dos estudos envolvendo sistemas poliméricos hidratáveis e incháveis, como os hidrogéis, tornou-se evidente que, em muitos casos, o mecanismo de liberação não pode ser descrito exclusivamente pela difusão Fickiana clássica. Em matrizes hidrofílicas que apresentam intumescimento significativo, a relaxação das cadeias poliméricas, a reorganização estrutural da rede e, eventualmente, a erosão do material também passam a contribuir para a cinética de liberação. Para descrever esses comportamentos mais complexos, modelos empíricos e semiteóricos mais gerais foram propostos, destacando-se o modelo de Korsmeyer–Peppas, que relaciona a fração de fármaco liberada a uma potência do tempo:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n$$

Nessa expressão, M_t/M_∞ representa a fração de fármaco liberada no tempo t , K é uma constante característica do sistema e n é o expoente difusional, cujo valor fornece informações sobre o mecanismo predominante de liberação. Para sistemas planos, valores de n próximos de 0,5 indicam difusão Fickiana; valores intermediários ($0,5 < n < 1$) estão associados a transporte anômalo, no qual coexistem difusão e relaxação de cadeias; enquanto valores próximos de 1 sugerem mecanismos próximos à liberação de ordem zero ou controlados predominantemente pela relaxação da matriz ou erosão (BASIT et al., 2023; CHAUDHARI et al., 2025; EZIKE et al., 2023).

No contexto dos hidrogéis, a densidade de reticulação é um parâmetro particularmente relevante. Redes mais densamente reticuladas apresentam malhas menores, restringindo a mobilidade tanto das moléculas de água quanto dos fármacos, o que reduz o coeficiente de difusão efetivo e resulta em perfis de liberação mais lentos e prolongados. Em contrapartida, hidrogéis com menor densidade de *crosslinks* exibem maior grau de intumescimento, poros mais amplos e maior mobilidade das cadeias poliméricas, favorecendo uma liberação mais rápida. De modo semelhante, hidrogéis que apresentam elevada afinidade química pelo fármaco, seja por interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio ou interações hidrofóbicas, tendem a reter a molécula por períodos mais longos, reduzindo sua taxa de difusão

para o meio externo (CĂLINA et al., 2024; DAABOUL et al., 2025). Além das características estruturais da matriz, as propriedades do fármaco exercem influência decisiva sobre o processo difusional. Fármacos mais hidrofílicos tendem a difundir-se mais rapidamente em hidrogéis altamente hidratados, enquanto moléculas hidrofóbicas podem apresentar maior retenção em domínios menos hidratados ou hidrofóbicos da rede polimérica. A massa molar e o tamanho hidrodinâmico do fármaco também afetam sua mobilidade, de modo que macromoléculas, peptídeos e proteínas geralmente apresentam coeficientes de difusão significativamente menores quando comparados a pequenas moléculas (BASIT et al., 2023; CHAUDHARI et al., 2025; EZIKE et al., 2023).

Embora a liberação controlada por difusão seja amplamente explorada e relativamente bem descrita por modelos matemáticos consolidados, esse mecanismo apresenta limitações importantes do ponto de vista do controle fino da cinética de liberação. Uma vez que o sistema entra em contato com o meio de liberação, o processo difusional tende a ocorrer de maneira espontânea, contínua e, em muitos casos, irreversível, tornando difícil interromper ou modular ativamente a taxa de liberação sem alterações significativas das condições externas, como pH, temperatura ou composição do meio (AKGUN et al., 2025; AVALLONE et al., 2025). Adicionalmente, em muitos sistemas convencionais observa-se um perfil de liberação inicial rápida, conhecido como *burst effect*, associado à liberação do fármaco presente nas regiões mais superficiais da matriz, seguido por uma fase de liberação mais lenta e sustentada, controlada pela difusão a partir das regiões internas (CĂLINA et al., 2024; DAABOUL et al., 2025). Em determinadas aplicações, especialmente aquelas envolvendo fármacos potentes ou com janelas terapêuticas estreitas, esse efeito inicial pode ser indesejável e clinicamente problemático.

Essas limitações impulsionaram o desenvolvimento de sistemas de liberação mais sofisticados, nos quais a difusão permanece como mecanismo central, mas é combinada com outros fenômenos, como intumescimento controlado, degradação da rede polimérica, resposta a estímulos externos e incorporação de polímeros condutores, como ocorre nos hidrogéis eletroativos. Nesses sistemas, a difusão deixa de ser um processo puramente passivo e passa a ser modulada por estímulos externos, permitindo maior controle espacial e temporal da liberação (BASIT et al., 2023; CHAUDHARI et al., 2025; EZIKE et al., 2023; MADANE et al., 2025).

Sob essa perspectiva, a liberação controlada por difusão em hidrogéis estabelece a base conceitual e mecanística para o desenvolvimento de estratégias mais avançadas, como a liberação eletroestimulada. A compreensão aprofundada da difusão, de sua relação com a estrutura da matriz e com as propriedades do fármaco é essencial para o projeto de sistemas mais complexos, como os hidrogéis condutores à base de PVA/PPy/POEA/DBSA, que associam o transporte difusional clássico à possibilidade de modulação ativa da liberação por estímulo elétrico.

2.9 Liberação controlada de fármacos por estímulo elétrico

A liberação controlada de fármacos por estímulo elétrico representa uma das estratégias mais avançadas no campo dos sistemas inteligentes de liberação, constituindo uma evolução significativa em relação aos sistemas puramente difusionais. Nessa abordagem, a liberação do fármaco não ocorre de forma exclusivamente passiva, mas é ativada e modulada ativamente por meio da aplicação de um campo elétrico externo, permitindo o controle preciso da dose liberada no tempo e no espaço. Essa estratégia baseia-se fundamentalmente na incorporação de polímeros intrinsecamente condutores à matriz do sistema carreador, como o PPy, a POEA, a PANi seus derivados (BASIT et al., 2023; GHOSH et al., 2024; OSMANI et al., 2023). Um esquema representativo do princípio geral da liberação controlada por estímulo elétrico é apresentado na FIGURA 2.9.

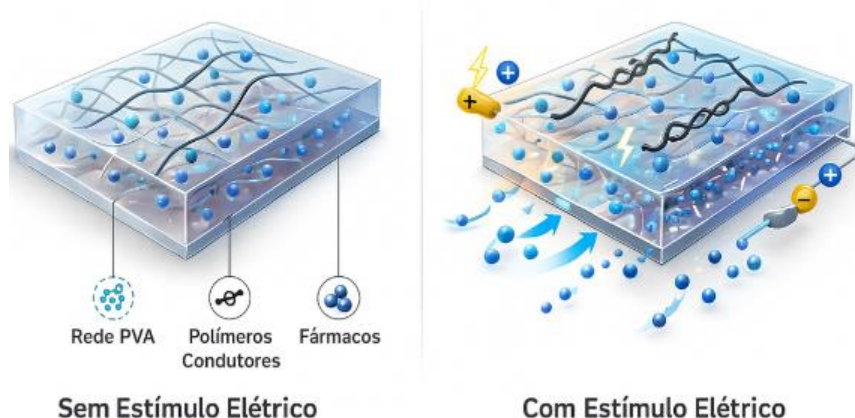


FIGURA 2.9 – Representação esquemática do mecanismo de liberação controlada de fármacos por estímulo elétrico em sistemas poliméricos condutores. Fonte: autoria própria.

O princípio de funcionamento da liberação elétrica está diretamente associado ao comportamento redox reversível dos polímeros condutores. Quando um potencial elétrico é aplicado ao sistema, o polímero sofre oxidação ou redução, promovendo alterações na distribuição de cargas ao longo da cadeia conjugada. Para manter a neutralidade elétrica da estrutura polimérica, ocorre simultaneamente a entrada ou saída de íons do meio externo, que podem corresponder a contraíons do eletrólito, do dopante ou do próprio fármaco. Esse processo de troca iônica está intimamente relacionado às variações estruturais da rede polimérica, podendo provocar expansão ou contração da matriz, além de modificar as interações eletrostáticas entre o polímero e o fármaco (BANSAL et al., 2020; BASIT et al., 2023; ZARE et al., 2021).

Durante o processo de oxidação do polímero condutor, ocorre, em geral, a inserção de contraíons na matriz polimérica, o que leva à expansão do material e pode facilitar a difusão do fármaco para o meio externo. Em contrapartida, durante a redução, os íons tendem a ser expulsos da estrutura, ocasionando contração da rede e alterações nas forças de retenção do fármaco. Essa dinâmica eletroquímica resulta em um mecanismo altamente eficiente de liberação controlada, no qual a liberação do fármaco está diretamente acoplada ao estado de oxidação do polímero (GUARIN et al., 2024; RAMANAVIČIUS & RAMANAVIČIENĖ, 2006; XIE, 2019).

Uma das principais vantagens da liberação por estímulo elétrico é a possibilidade de obtenção de perfis de liberação do tipo liga/desliga. Diferentemente dos sistemas puramente difusionais, nos quais a liberação ocorre de forma contínua e praticamente irreversível após o início do processo, nos sistemas eletroestimulados a liberação pode ser ativada apenas durante a aplicação do estímulo elétrico e interrompida quando o estímulo é cessado (BASIT et al., 2023; GHOSH et al., 2024; PALZA et al., 2019). Esse comportamento permite um controle extremamente preciso da liberação, tanto em termos temporais quanto da quantidade de fármaco administrada.

A quantidade de fármaco liberada pode ser modulada por diversos parâmetros elétricos, tais como a intensidade da voltagem aplicada, o tempo de estímulo, o número de pulsos, a frequência dos pulsos e a forma do sinal elétrico, seja contínuo ou pulsado. Além disso, características estruturais do sistema, como a concentração do polímero condutor, o grau de dopagem, a densidade de reticulação da matriz

polimérica e a condutividade elétrica do hidrogel, exercem influência direta sobre a eficiência da liberação eletroestimulada (BASIT et al., 2023; BRIGGS et al., 2022; SAEIDI et al., 2023; ZHONG et al., 2024).

Quando comparados aos sistemas puramente difusionais, os sistemas de liberação por estímulo elétrico apresentam vantagens relevantes, como maior precisão no controle da dose, possibilidade de liberação pulsátil, redução do efeito de liberação inicial rápida e melhor adequação a terapias de longa duração. Ademais, a liberação elétrica permite ajustar dinamicamente o regime de liberação em resposta às necessidades terapêuticas do paciente, o que representa um avanço significativo no contexto da medicina personalizada (BASHIR et al., 2020; BASIT et al., 2023; GHOSH et al., 2024).

Do ponto de vista mecânico, a liberação por estímulo elétrico em hidrogéis condutores resulta da atuação simultânea de três fenômenos principais: a troca iônica associada aos processos redox do polímero condutor, as variações no volume da rede polimérica decorrentes de expansão e contração e as alterações nas interações eletrostáticas entre o polímero e o fármaco (BANSAL et al., 2020; BASIT et al., 2023; GHOSH et al., 2024). Esses fenômenos podem atuar de forma isolada ou sinérgica, dependendo das características do sistema e das condições de estímulo aplicadas.

Em sistemas de hidrogéis condutores à base de PVA/PPy/POEA dopados com DBSA, a aplicação de um campo elétrico promove a oxidação ou redução do PPy e da POEA, acompanhada da migração de íons associados ao dopante e ao eletrólito. Esse processo altera a estrutura interna da rede polimérica, modifica o grau de intumescimento do hidrogel e reduz as forças de interação entre a matriz e as moléculas de fármaco, desencadeando sua liberação de forma controlada. Quando o estímulo elétrico é interrompido, o sistema tende a retornar gradualmente ao seu estado inicial, reduzindo ou cessando a liberação do fármaco (BRANCO et al., 2022; JUNTANON et al., 2008; SAEIDI et al., 2023).

A liberação controlada por estímulo elétrico mostra-se especialmente promissora para terapias localizadas, nas quais se deseja administrar o fármaco diretamente no sítio de ação, minimizando efeitos sistêmicos. Entre as principais aplicações destacam-se sistemas transdérmicos inteligentes, implantes

bioeletroativos, tratamento localizado de processos inflamatórios, regeneração tecidual, interfaces neurais e dispositivos implantáveis para liberação de fármacos sob controle externo (GUO & MA, 2018; OSMANI et al., 2023; WALKER et al., 2019).

Nos sistemas transdérmicos, por exemplo, a estimulação elétrica pode ser empregada para controlar a permeação do fármaco através da pele, complementando mecanismos como eletroforese e iontoforese. Em implantes inteligentes, a liberação elétrica possibilita a administração repetida e controlada de fármacos ao longo do tempo, sem a necessidade de intervenções cirúrgicas frequentes. Já em interfaces neurais, a liberação local de agentes anti-inflamatórios ou neuroprotetores sob estímulo elétrico pode contribuir para a redução de processos inflamatórios e para a melhoria da integração entre o dispositivo e o tecido biológico (OSMANI et al., 2023; SAEIDI et al., 2023; WALKER et al., 2019).

Sob essa perspectiva, a liberação controlada de fármacos por estímulo elétrico destaca-se como uma abordagem altamente sofisticada e funcional no desenvolvimento de sistemas terapêuticos avançados. Sua integração com hidrogéis condutores à base de PVA, PPy, POEA e DBSA configura uma estratégia de elevada relevância científica e tecnológica para a criação de plataformas inteligentes de liberação sob demanda, com alto grau de controle, reprodutibilidade e potencial de aplicação clínica (BASIT et al., 2023; GHOSH et al., 2024; ZHONG et al., 2024).

2.10 Liberação de ibuprofeno e diclofenaco de sódio em sistemas eletroativos.

O ibuprofeno, cuja estrutura química é mostrada na FIGURA 2.10.1, e o diclofenaco de sódio, apresentado na FIGURA 2.10.2, são fármacos pertencentes à classe dos AINEs, amplamente utilizados no manejo terapêutico da dor e inflamação (CĂLINA et al., 2024; DAABOUL et al., 2025; SEGNEANU et al., 2025).

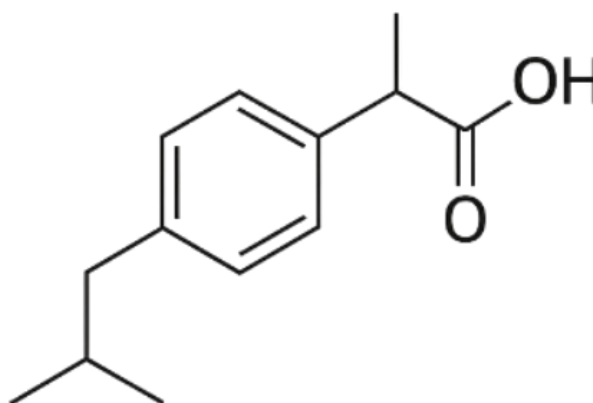


FIGURA 2.10.1— Estrutura química do ibuprofeno. Fonte: autoria própria.

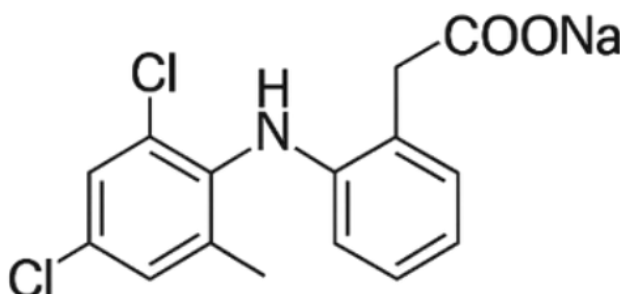


FIGURA 2.10.2— Estrutura química do Diclofenaco de Sódio. Fonte: autoria própria.

Esses fármacos exercem sua ação terapêutica principalmente por meio da inibição das COX, responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, mediadores lipídicos fundamentais nos processos de inflamação, nocicepção, regulação do fluxo sanguíneo e proteção tecidual (KOWALSKI et al., 2024; MADANE et al., 2025; VASILE et al., 2020).

Existem duas principais isoformas, COX-1 e COX-2, que desempenham funções fisiológicas distintas. A COX-1 é uma enzima constitutiva, expressa continuamente em diversos tecidos, sendo responsável por funções essenciais à manutenção da homeostase, como a proteção da mucosa gástrica por meio da produção de muco e bicarbonato, a regulação do fluxo sanguíneo renal e a participação na agregação plaquetária pela síntese de tromboxano A_2 . A COX-2, por sua vez, é uma enzima induzível, cuja expressão aumenta principalmente em situações de inflamação, trauma e lesão tecidual, sendo responsável pela produção

de prostaglandinas inflamatórias associadas à dor, edema, febre e vasodilatação no sítio inflamatório (CĂLINA et al., 2024; SEGNEANU et al., 2025).

A maioria dos AINEs tradicionais, como o ibuprofeno e o diclofenaco, não apresenta seletividade entre COX-1 e COX-2, inibindo ambas as isoformas. Embora a inibição da COX-2 esteja relacionada aos efeitos anti-inflamatórios e analgésicos desejados, a inibição concomitante da COX-1 compromete mecanismos fisiológicos protetores (CĂLINA et al., 2024; DAABOUL et al., 2025; SEGNEANU et al., 2025). Como consequência, surgem efeitos adversos associados ao uso prolongado desses fármacos, especialmente no trato gastrointestinal, nos rins e no sistema cardiovascular. No trato gastrointestinal, a redução das prostaglandinas protetoras torna a mucosa mais suscetível à ação do ácido gástrico, resultando em gastrite, erosões, úlceras e hemorragias (ADEPU & RAMAKRISHNA, 2021; JAIN et al., 2022; LIN et al., 2021). No sistema renal, a inibição das prostaglandinas pode levar à redução da perfusão glomerular, retenção de sódio e água, aumento da pressão arterial e, em casos mais graves, insuficiência renal (ADEPU & RAMAKRISHNA, 2021; JAIN et al., 2022). Já no sistema cardiovascular, o desequilíbrio homeostático entre prostaciclina e tromboxanos eleva o risco de eventos trombóticos, como o infarto do miocárdio (LIU & CHEN, 2024). Diante dessas limitações, o desenvolvimento de estratégias alternativas de liberação controlada e localizada de ibuprofeno e diclofenaco de sódio tem despertado crescente interesse científico e tecnológico, com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais sistêmicos, minimizar flutuações na concentração plasmática e aumentar a eficiência terapêutica (AHMADI et al., 2020; SWARNALATHA et al., 2024). Entre essas estratégias, destaca-se a incorporação desses fármacos em hidrogéis condutores eletroativos, que permitem a liberação sob demanda por meio da aplicação de estímulo elétrico externo.

Do ponto de vista físico-químico, o ibuprofeno é um fármaco fracamente ácido ($pK_a \approx 4,9$), de caráter relativamente hidrofóbico, enquanto o diclofenaco de sódio apresenta maior caráter iônico e maior hidrofiliabilidade em meio aquoso, em função da presença do contra-íon sódio. Essas diferenças estruturais influenciam diretamente a afinidade dos fármacos pela matriz polimérica, sua mobilidade no interior do hidrogel e seus perfis de liberação (AKGUN et al., 2025; AVALLONE et al., 2025). Em hidrogéis de natureza hidrofílica, como aqueles baseados em PVA, ambos os fármacos podem ser incorporados de forma eficiente, embora os mecanismos de retenção e liberação

dependam de suas propriedades moleculares e das interações estabelecidas com a rede polimérica.

Em sistemas eletroativos contendo polímeros condutores, como o PPy e a POEA, o mecanismo de liberação desses fármacos está diretamente associado às transições redox do polímero sob aplicação de um campo elétrico. Durante a oxidação do polímero condutor, ocorre a inserção de contraíons na matriz para manter a neutralidade elétrica, o que pode promover a expulsão de espécies iônicas associadas ao fármaco ou reduzir as forças de interação eletrostática entre o fármaco e a matriz. Durante a redução, ocorre o processo inverso, com possível reabsorção parcial de íons ou reorganização estrutural da rede polimérica. Esse comportamento possibilita a obtenção de perfis de liberação pulsáteis, reprodutíveis e controlados por parâmetros elétricos, como voltagem aplicada, tempo de estímulo e número de ciclos (BANSAL et al., 2020; BASIT et al., 2023; GHOSH et al., 2024; SAEIDI et al., 2023).

Nos hidrogéis condutores à base de PVA/PPy/POEA dopados com DBSA, a matriz de PVA atua como sistema carreador e reservatório do fármaco, garantindo elevada capacidade de incorporação, estabilidade estrutural e biocompatibilidade (AKGUN et al., 2025; AVALLONE et al., 2025). Os polímeros condutores, por sua vez, são responsáveis pela ativação elétrica do processo de liberação. A dopagem com DBSA, além de aumentar significativamente a condutividade elétrica do sistema, favorece os processos de troca iônica durante as reações redox e intensifica a resposta do material ao estímulo elétrico, tornando o sistema altamente eficiente na liberação controlada de ibuprofeno e diclofenaco.

Uma das principais vantagens da liberação eletroestimulada desses AINEs é a possibilidade de liberação localizada diretamente no sítio de ação, como tecidos inflamados, articulações ou regiões musculares, reduzindo de forma significativa a exposição sistêmica e, conseqüentemente, os efeitos adversos gastrointestinais, renais e cardiovasculares. Além disso, o controle ativo da liberação permite ajustar dinamicamente a dose administrada em função da resposta clínica, representando um avanço relevante em relação às formas farmacêuticas convencionais.

Essa abordagem mostra-se particularmente promissora para aplicações transdérmicas, nas quais os hidrogéis condutores podem atuar como reservatórios

aderidos à pele, liberando o fármaco de maneira contínua ou pulsátil de acordo com a programação do estímulo elétrico. Essa estratégia possibilita o tratamento de dores musculares, articulares e processos inflamatórios locais com maior eficiência e menor risco sistêmico (ADEPU & RAMAKRISHNA, 2021; JAIN et al., 2022; LIN et al., 2021; VASILE et al., 2020). Em aplicações implantáveis, a liberação eletroativa permite a administração prolongada de ibuprofeno ou diclofenaco diretamente na região de interesse, como em implantes ortopédicos, cateteres ou dispositivos médicos, contribuindo para a prevenção de processos inflamatórios crônicos e favorecendo a integração do dispositivo ao tecido biológico.

Em tratamentos de inflamações crônicas, nos quais o uso prolongado de anti-inflamatórios é frequentemente necessário, a liberação controlada por estímulo elétrico apresenta-se como uma alternativa altamente atrativa, pois combina doses reduzidas, liberação localizada e ajuste dinâmico da terapia ao longo do tempo. Além disso, a liberação pulsátil possibilita a simulação de regimes terapêuticos mais fisiológicos, evitando a exposição contínua do organismo ao fármaco (LOMBARDO et al., 2025).

Dessa forma, a utilização de sistemas eletroativos para a liberação controlada de ibuprofeno e diclofenaco de sódio representa um avanço relevante na área de sistemas terapêuticos inteligentes, unindo controle preciso da dose, redução de efeitos colaterais, possibilidade de liberação sob demanda e elevada eficiência terapêutica. Sua integração com hidrogéis condutores à base de PVA, PPy, POEA e DBSA consolida-se como uma estratégia altamente promissora para o desenvolvimento de plataformas avançadas de liberação farmacêutica com elevado potencial de aplicação clínica.

2.11 Estado da arte e lacuna científica.

Os hidrogéis condutores vêm sendo amplamente investigados como plataformas promissoras para o desenvolvimento de sistemas inteligentes de liberação controlada de fármacos, especialmente aqueles responsivos a estímulos elétricos. Diversos estudos relatam a incorporação de polímeros intrinsecamente condutores, como o PPy e a PANi, em matrizes poliméricas hidrofílicas, com o objetivo

de combinar propriedades mecânicas adequadas, biocompatibilidade e resposta eletroativa (GUPTA et al., 2022; MADANE et al., 2025; DAABOUL et al., 2025).

Salas et al. (2022) desenvolveram hidrogéis nanocompósitos de goma gelana contendo nanopartículas de PPy para a liberação elétrica de ibuprofeno, demonstrando que a aplicação de potenciais catódicos promoveu um aumento significativo na taxa de liberação do fármaco quando comparado à difusão passiva. Os autores observaram que a presença do PPy possibilitou um controle mais eficiente da liberação sob estímulo elétrico, validando o potencial dos hidrogéis eletroativos para aplicações de liberação sob demanda.

De forma semelhante, Krathumkhet et al. (2021) investigaram sistemas transdérmicos baseados em pectina e celulose bacteriana contendo PPy para liberação elétrica de ibuprofeno, obtendo resultados positivos na modulação da taxa de liberação mediante aplicação de voltagem. Ovando-Medina et al. (2021) também demonstraram a eficiência de hidrogéis de poliacrilamida/quitosana/PPy na liberação elétrica de captopril, evidenciando a capacidade desses sistemas de responder ativamente a estímulos externos.

No contexto do uso do PVA como matriz polimérica, diversos trabalhos confirmam sua elevada capacidade de atuar como suporte mecânico e hospedeiro para polímeros condutores. Bhadra et al. e Han et al. relataram a obtenção de blendas PANi–PVA dopadas com DBSA, apresentando elevada condutividade elétrica, boa processabilidade e estabilidade estrutural. Estudos mais recentes indicam que a dopagem com DBSA favorece a incorporação do polímero condutor na matriz de PVA devido à sua estrutura anfifílica, promovendo interações intermoleculares mais eficientes e maior formação de caminhos condutores.

Estudos de caracterização térmica e espectroscópica de sistemas PANi (DBSA)/PVA indicam que a presença do dopante altera significativamente o comportamento térmico e eletrônico do material, evidenciando maior estabilidade térmica e aumento do nível de dopagem efetiva, refletido diretamente no incremento da condutividade elétrica (EZIKE et al., 2023; BASIT et al., 2023).

No que se refere especificamente à POEA, os trabalhos disponíveis demonstram que a inserção do grupo etóxi na cadeia da PANi promove maior

solubilidade, melhor dispersão em matrizes poliméricas e comportamento eletroativo mais estável (KAROYO & WILSON, 2021; LI & MOONEY, 2016). A literatura reporta aplicações da POEA em sensores, dispositivos eletrocromicos e compósitos funcionais; entretanto, observa-se uma quantidade significativamente menor de estudos envolvendo sua aplicação direta em sistemas de liberação controlada de fármacos por estímulo elétrico, quando comparada ao poli(pirrol) (KAROYO & WILSON, 2021; LI & MOONEY, 2016).

Além disso, embora a literatura apresente inúmeros estudos envolvendo sistemas binários, como PVA/PPy e PVA/PAni, a maioria dos trabalhos se restringe à avaliação de apenas um polímero condutor por sistema, com foco exclusivo na resposta elétrica ou nas propriedades mecânicas. Dessa forma, são escassos os estudos que exploram comparações sistemáticas entre diferentes polímeros condutores sob condições experimentais equivalentes (AVALLONE et al., 2025; BORDBAR-KHIABANI & GASIK, 2022; EZIKE et al., 2023; MADANE et al., 2025). A maior parte dos estudos utiliza exclusivamente sistemas dopados, sem realizar comparações diretas com materiais não dopados. Essa limitação dificulta a compreensão isolada do papel do dopante DBSA na condutividade elétrica, na morfologia, na estabilidade estrutural e na eficiência da liberação controlada (BORDBAR-KHIABANI & GASIK, 2022; KOWALSKI et al., 2024; SEGNEANU et al., 2025).

No que diz respeito aos fármacos modelo, o ibuprofeno é amplamente empregado em estudos de liberação elétrica, conforme observado nos trabalhos de Ezike et al. (2023) e Gupta et al (2022). Entretanto, há uma carência significativa de estudos que envolvam simultaneamente o diclofenaco de sódio em sistemas eletroativos baseados em PVA e polímeros condutores, especialmente em abordagens comparativas de liberação entre esses dois AINEs.

Já existem diversos estudos consolidados envolvendo hidrogéis à base de poli(pirrol) aplicados à liberação elétrica de fármacos, os quais demonstram de forma consistente a eficiência desses sistemas na modulação ativa da cinética de liberação (BASIT et al., 2023; SAEIDI et al., 2023). Da mesma forma, encontram-se relatos robustos acerca de blendas PAni (DBSA)/PVA, nos quais são enfatizadas principalmente as propriedades elétricas, térmicas e estruturais, com foco em

aplicações em dispositivos eletrônicos e compósitos funcionais (BHADRA et al., 2017; CHEN et al., 2020).

Entretanto, apesar desses avanços, observa-se que são praticamente inexistentes estudos que realizem uma comparação direta, sob as mesmas condições experimentais, entre sistemas de PVA contendo PPy e sistemas de PVA contendo POEA, especialmente no contexto de hidrogéis aplicados à liberação eletroestimulada de fármacos. Adicionalmente, verifica-se uma lacuna evidente quanto à comparação sistemática entre sistemas dopados e não dopados com DBSA, o que limita a compreensão isolada do papel do dopante sobre a condutividade elétrica, a morfologia do material e a eficiência da resposta eletroativa.

Outro aspecto relevante é que poucos trabalhos avaliam simultaneamente, em uma mesma plataforma eletroativa, a liberação elétrica de ibuprofeno e diclofenaco de sódio, dois AINEs de grande relevância clínica. Essa limitação dificulta o estabelecimento de correlações mais aprofundadas entre a natureza do fármaco, as interações fármaco–matriz e o comportamento eletroativo do sistema.

Diante dessas lacunas, o presente trabalho propõe uma contribuição original e metodologicamente sistematizada ao desenvolver hidrogéis de PVA/PPy e PVA/POEA, tanto em suas formas dopadas quanto não dopadas com DBSA, possibilitando uma análise comparativa inédita dessas quatro classes de sistemas. Essa abordagem permite avaliar diretamente o impacto do tipo de polímero condutor e do processo de dopagem sobre as principais propriedades funcionais dos hidrogéis.

Este estudo possibilita isolar, de forma sistemática, os efeitos da natureza da fase condutora e do estado de dopagem sobre a condutividade elétrica, a morfologia do hidrogel, o grau de intumescimento, a eficiência da liberação controlada e a resposta aos estímulos elétricos aplicados. A investigação comparativa entre sistemas contendo PPy e POEA, associados ou não ao DBSA, contribui diretamente para o entendimento das relações entre estrutura, composição e desempenho eletroativo.

Ao empregar simultaneamente o ibuprofeno e o diclofenaco de sódio, este trabalho amplia o potencial de aplicação dos sistemas desenvolvidos em plataformas transdérmicas, implantes e dispositivos terapêuticos inteligentes. A avaliação comparativa da liberação desses dois fármacos permite estabelecer correlações

relevantes entre suas propriedades físico-químicas e o comportamento eletroativo dos hidrogéis.

A partir dessa análise, torna-se evidente que este trabalho contribui para o esclarecimento das relações entre composição, estrutura e desempenho funcional. Essa abordagem permite avançar na racionalização do projeto de hidrogéis condutores, fornecendo subsídios científicos para o desenvolvimento de sistemas terapêuticos mais eficientes, ajustáveis e direcionados a aplicações clínicas específicas.

3.0 Metodologia

3.1.1—Materiais

TABELA 3.1— Materiais utilizados na preparação dos hidrogéis.

Reagente	Fórmula	Pureza / Especificação	Função	Fornecedor
Pirrol	C_4H_5N	≥ 98% (destilado antes do uso)	Monômero para PPy	Sigma-Aldrich
o-Fenetidina	$C_8H_{11}NO$	≥ 98% (destilada antes do uso)	Monômero para POEA	Sigma-Aldrich
Poli(álcool vinílico) (PVA)	$(C_2H_4O)_n$	Grau de hidrólise: > 99%; $M_n \approx 120.000 - 140.000$	Matriz polimérica (solução 10% m/v)	Sigma-Aldrich
Ácido dodecilbenzenossulfônico (DBSA)	$C_{18}H_{29}SO_3H$	≥ 95%	Dopante químico (0,1 mol/L)	Sigma-Aldrich
Ibuprofeno	$C_{13}H_{18}O_2$	Grau farmacêutico	Fármaco modelo	Fragon
Diclofenaco de sódio	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$	Grau farmacêutico	Fármaco modelo	SM Empreendimentos
Persulfato de amônio	$(NH_4)_2S_2O_8$	≥ 98%	Agente oxidante (razão 4:1)	Sigma-Aldrich
Permanganato de potássio	$KMnO_4$	≥ 99%	Agente oxidante (razão 4:1)	Sigma-Aldrich
Ácido clorídrico	HCl	Grau P.A.	Meio ácido (1,0 mol/L)	High Purity
Metanol	CH_3OH	Grau P.A.	Lavagem	High Purity
Hidróxido de amônio	NH_4OH	Grau P.A.	Desdopagem (0,1 mol/L)	Synth

N-metil-2-pirrolidona (NMP)	C_5H_9NO	Grau P.A.	Solvente	Synth
Tetracloreto de carbono	CCl_4	Grau P.A.	Determinação de densidade	Synth
Heptano	C_7H_{16}	Grau P.A.	Determinação de densidade	Exodo
Etanol	C_2H_5OH	Grau P.A.	Co-solvente	High Purity
Fosfato de sódio dibásico	Na_2HPO_4	Grau analítico	Tampão fosfato	Exodo
Fosfato de sódio monobásico	NaH_2PO_4	Grau analítico	Tampão fosfato	Exodo
Água destilada	H_2O	—	Meio reacional	—

3.1.2 — Purificação dos monômeros

Antes das reações de polimerização, os monômeros pirrol e o-fenetidina foram submetidos a etapas de purificação, com o objetivo de remover impurezas e produtos de oxidação que poderiam interferir na formação dos polímeros condutores.

O pirrol foi purificado por destilação simples sob atmosfera inerte, sendo posteriormente armazenado sob refrigeração e protegido da luz, a fim de minimizar sua oxidação espontânea.

A o-fenetidina foi purificada por destilação sob pressão reduzida, permitindo a remoção de impurezas e subprodutos presentes no reagente comercial.

Após a purificação, os monômeros foram utilizados imediatamente nas reações de polimerização, a fim de garantir maior reprodutibilidade e eficiência do processo.

3.1 — Síntese do Poli(pirrol) por Polimerização Química Oxidativa

Para a síntese do PPy, adicionaram-se 30 a 50 mL de água destilada em um erlenmeyer de 250 mL, sob agitação magnética constante. Em seguida, foram incorporados 2,0 mL do monômero pirrol, mantendo o sistema em agitação. Separadamente, preparou-se a solução oxidante contendo persulfato de amônio, calculando-se previamente a massa necessária para assegurar a razão molar monômero:oxidante de 4:1, conforme descrito no método clássico de Sugimoto (YOSHINO, K.; HAYASHI, S.; SUGIMOTO, R. (1984). *Jpn. J. Appl. Phys.*, 23, L899).

A solução de persulfato foi então adicionada ao Erlenmeyer contendo o pirrol. O reator foi mantido tampado, sob agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas, período no qual se observou o escurecimento progressivo da solução, indicativo da formação do PPy. O mecanismo de síntese está apresentado na FIGURA 3.1 a seguir:

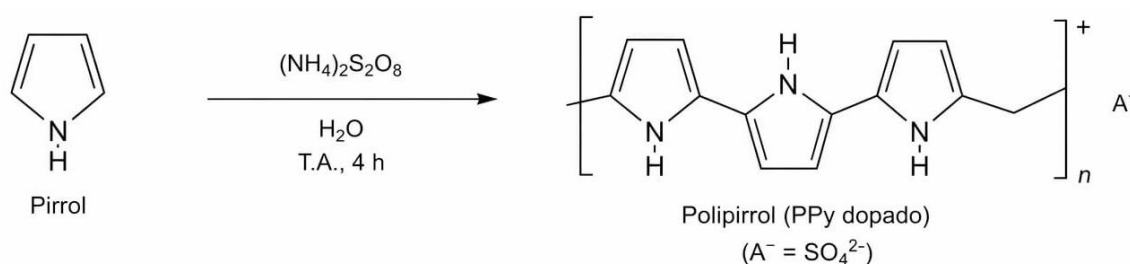


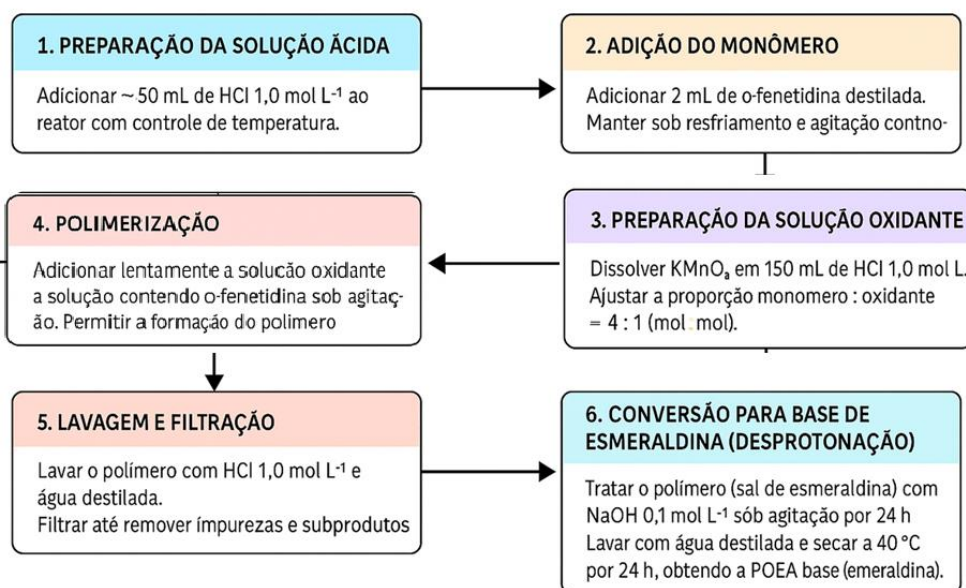
FIGURA 3.1— Mecanismo de síntese do Polipirrol.

Após a reação, o polímero foi separado por filtração a vácuo, seguido de sucessivas etapas de lavagem com água destilada e metanol para remoção de subprodutos e oxidante residual. O material foi posteriormente seco em estufa a vácuo até massa constante, armazenado em frascos apropriados e mantido para incorporação nas etapas subsequentes de preparação dos hidrogéis condutores.

3.2 — Síntese da Poli(o-etoxianilina) por Oxidação Química em Meio Ácido

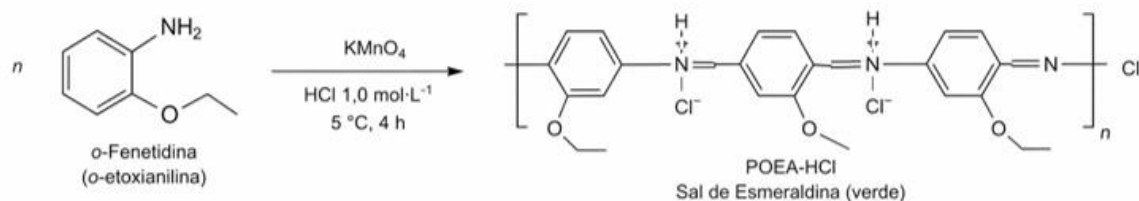
A síntese da POEA foi realizada pela rota de polimerização química oxidativa, em meio ácido, para obtenção do polímero na forma de sal de esmeraldina e posterior conversão para base de esmeraldina. O passo a passo pode ser observado no fluxograma a seguir:

FLUXOGRAMA – Polimerização da POEA por oxidação química



O mecanismo de síntese é apresentado na FIGURA 3.2 a seguir:

Síntese da Poli(o-etoxianilina) – Sal de Esmeraldina



Desdopagem – Obtenção da Base de Esmeraldina

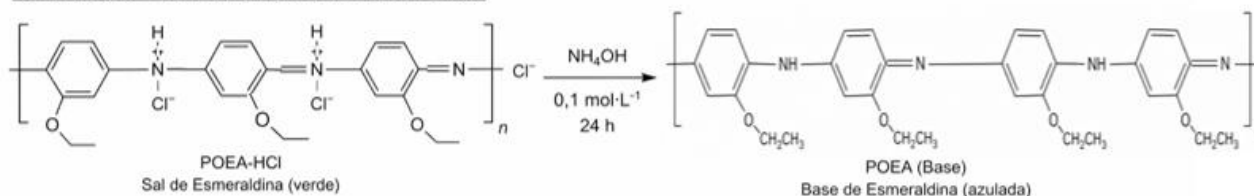


FIGURA 3.2— Mecanismo de síntese da Poli(o-etoxianilina).

3.3 — Preparação dos Hidrogéis de PVA contendo Polímeros Condutores

Para a obtenção da matriz polimérica, o PVA foi dissolvido em água destilada a fim de se obter uma solução 10% (m/v). O processo ocorreu em um balão de fundo redondo de 500 mL, acoplado a um sistema de refluxo com manta de aquecimento e agitação mecânica (FIGURA 3.3.1). A mistura foi mantida sob agitação contínua a 80

°C por 4 horas, até a formação de uma solução transparente e homogênea, indicando a completa solubilização do polímero.



FIGURA 3.3.1— Sistema experimental utilizado no preparo dos hidrogéis.

Após a dissolução do PVA, incorporou-se ao meio reacional o polímero condutor (PPy ou POEA), previamente sintetizado, na proporção de 3% em relação à massa de PVA. A agitação foi mantida até a dispersão uniforme da fase condutora na matriz, resultando nos sistemas PVA/PPy ou PVA/POEA. Visualmente, a homogeneidade foi evidenciada pelo escurecimento progressivo e uniforme da solução.

Em seguida, as misturas foram vertidas em placas de Petri e submetidas à reticulação física por ciclos de congelamento e descongelamento (freezing–thawing). O procedimento consistiu em dois ciclos principais: o primeiro com duração de 17 h e o segundo de 24 h. Iniciou-se pelo congelamento a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido pelo descongelamento até a temperatura ambiente e subsequente recongelamento. Este processo promove a separação de fases e a cristalização das cadeias de PVA, criando pontos de reticulação física que conferem estabilidade tridimensional e resistência mecânica aos hidrogéis, sem o uso de agentes químicos.



FIGURA 3.3.2— Hidrogéis reticulados fisicamente após moldagem e corte.

Por fim, os hidrogéis foram cortados no formato de "bandeira" (FIGURA 3.3.2) antes das etapas de dopagem e carregamento dos fármacos. Essa geometria específica foi adotada para garantir uma área superficial definida e facilitar o acoplamento do material na célula eletroquímica.

3.4 — Dopagem Química dos Hidrogéis Condutores

Após a formação do hidrogel, as amostras contendo polímeros condutores foram submetidas à redopagem química utilizando DBSA, com o intuito de melhorar a solubilidade e a condutividade elétrica das cadeias condutoras na matriz aquosa do gel.

Os hidrogéis cortados foram imersos em uma solução $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de DBSA na proporção volumétrica 20:80 (v/v, etanol:água) e mantidos sob agitação branda por 24 horas à temperatura ambiente, conforme apresentado na FIGURA 3.4.



FIGURA 3.4 — Dopagem dos hidrogéis com DBSA.

Após esse período, as amostras foram removidas e lavadas com água destilada e solução tampão fosfato (PBS) $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ pH 7,4, para estabilização do pH do material antes da incorporação dos fármacos.

3.5 — Incorporação dos Fármacos nos Hidrogéis pelo Método de Difusão em Intumescimento

A incorporação dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco de sódio nos hidrogéis foi realizada pelo método de difusão durante o processo de intumescimento do material. Para isso, preparou-se uma solução de cada fármaco em 0,5% (m/v) utilizando PBS como meio dispersante, sob agitação até completa solubilização ou dispersão homogênea da molécula ativa no meio, conforme FIGURA 3.5.



FIGURA 3.5— Incorporação dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco de sódio.

Cada hidrogel previamente seco foi imerso individualmente na solução contendo o fármaco, garantindo o contato total entre o material e o meio carregador. O sistema foi mantido sob agitação branda por 24 horas à temperatura ambiente, período suficiente para o intumescimento da matriz e a difusão do fármaco para o interior da rede polimérica do gel.

Ao final, as amostras foram removidas da solução, secas suavemente com papel absorvente para remoção do excesso superficial de líquido e armazenadas em frascos fechados e identificados até a etapa de caracterização.

3.6 — Ensaio de intumescimento de fármacos aos Hidrogéis

O estudo de intumescimento foi realizado com o objetivo de avaliar a capacidade de absorção de água dos hidrogéis e, conseqüentemente, inferir aspectos estruturais da rede polimérica, como densidade de reticulação, mobilidade das cadeias e acessibilidade difusional. Esse parâmetro é especialmente relevante em sistemas voltados à liberação controlada de fármacos, uma vez que a difusão do meio aquoso no interior da matriz está diretamente relacionada à cinética de liberação.

As curvas de intumescimento foram obtidas em água destilada, de modo a avaliar o comportamento intrínseco da matriz polimérica sem interferências adicionais provenientes de íons ou tampões.

O grau de intumescimento foi expresso em termos percentuais, de acordo com a equação abaixo:

$$Q = \frac{m_t - m_0}{m_0}$$

Onde m_0 representa a massa seca inicial da amostra e m_t a massa no tempo t . Dessa forma, valores entre aproximadamente 135% e 180% indicam que os hidrogéis absorveram entre 1,35 e 1,80 vezes sua massa inicial em água.

Após cada intervalo de tempo, as amostras foram removidas do meio e submetidas à secagem superficial padronizada com papel absorvente, de modo a

minimizar a contribuição de água livre aderida à superfície e garantir maior reprodutibilidade das medições.

As análises foram realizadas em duplicata, apresentando elevada reprodutibilidade, com curvas praticamente sobrepostas entre as replicatas. Embora o número de amostras seja limitado ($n = 2$), a baixa dispersão observada indica consistência experimental e permite a comparação qualitativa entre os diferentes sistemas.

3.7 — Liberação de Ibuprofeno e Diclofenaco a partir de Hidrogéis de PVA/POEA e PVA/PPy

A liberação de ibuprofeno e diclofenaco a partir dos hidrogéis de PVA contendo os polímeros condutores POEA ou PPy foi avaliada em uma célula eletroquímica de três eletrodos utilizando PBS como eletrólito suporte. Em todos os ensaios, o próprio hidrogel previamente carregado com o fármaco foi utilizado como eletrodo de trabalho, sendo fixado em suporte adequado para garantir contato elétrico eficiente. Um fio de platina foi empregado como contra eletrodo, enquanto um eletrodo Ag/AgCl foi utilizado como eletrodo de referência. Os experimentos foram conduzidos em um potenciostato controlado por software dedicado, conforme apresentado na FIGURA 3.7:

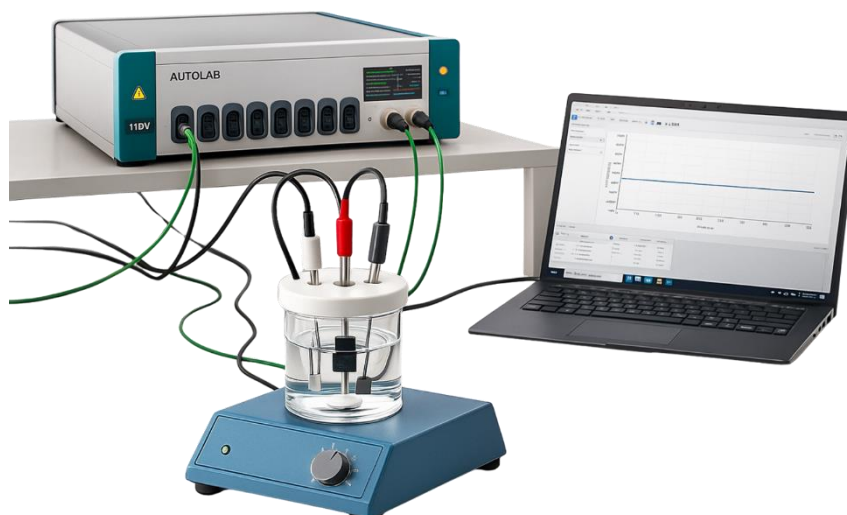


FIGURA 3.7— Montagem utilizada no estudo de liberação controlada de fármacos.

A liberação passiva foi inicialmente avaliada a 0V (vs. Ag/AgCl) para ambos os fármacos, estabelecendo uma condição de controle na qual o potencial do eletrodo de trabalho é equalizado ao da referência, permitindo observar a difusão passiva em equilíbrio eletroquímico. Para os ensaios sob potenciais contínuos, aplicou-se -0,30V para o ibuprofeno e -0,25V para o diclofenaco. A adoção desses valores fundamentou-se em ensaios prévios de Potencial de Circuito Aberto (OCP), sendo esses os potenciais de repouso estáveis de cada sistema. A distinção entre os potenciais de OCP e, conseqüentemente, dos potenciais aplicados, correlaciona-se às propriedades físico-químicas intrínsecas dos fármacos-modelo e suas interações com a matriz polimérica. Primeiramente, as diferenças de pKa (aproximadamente 4,9 para o ibuprofeno e 4,0 para o diclofenaco) implicam em densidades de carga aniônica distintas em pH fisiológico (7,4). O diclofenaco, apresentando caráter mais ácido e maior polaridade devido à presença de átomos de cloro e nitrogênio, estabelece interações intermoleculares (dipolo e ligações de hidrogênio) mais intensas com os polímeros condutores (PPy/POEA). Assim, o potencial de -0,25V atua como um ajuste fino para romper tais interações e promover a repulsão eletrostática sem comprometer a integridade do filme polimérico. Adicionalmente, deve-se considerar o efeito estérico e a geometria molecular. O diclofenaco é uma molécula mais volumosa e rígida, o que impõe maior impedimento estérico à sua difusão através dos poros da matriz de PVA. Em contrapartida, o ibuprofeno, sendo menor e mais flexível, exige um sobrepotencial levemente superior (-0,30V) para vencer a barreira difusional e atingir fluxos de liberação comparáveis. Durante a aplicação do estímulo redutor, as cadeias de PPy ou POEA transitam para o estado reduzido, e, para manter a eletroneutralidade do sistema, os ânions dos fármacos que atuam como contra-íons, são expulsos da matriz para o meio eletrolítico. Adicionalmente, foram realizados ensaios de liberação sob potencial alternado, a fim de avaliar a influência de ciclos sucessivos de oxidação e redução sobre o comportamento eletroresponsivo dos hidrogéis. Para o ibuprofeno, aplicou-se a sequência: -0,30 V, seguida de +0,30 V e novamente -0,30 V, mantendo-se cada etapa pelo mesmo intervalo de tempo. Para o diclofenaco, a sequência aplicada foi: -0,25 V, +0,25 V e novamente -0,25 V, também com tempos iguais em cada etapa. Durante todos os ensaios, o hidrogel permaneceu imerso no PBS, sem renovação do eletrólito ao longo do processo de liberação.

As alíquotas foram retiradas em intervalos de tempo pré-determinados, sem reposição do volume coletado. As amostras foram analisadas por espectrofotometria UV–Vis nos comprimentos de onda característicos de cada fármaco. A conversão dos valores de absorbância para concentração foi realizada utilizando as curvas de calibração previamente construídas para ibuprofeno e diclofenaco. Os valores obtidos foram posteriormente corrigidos pelo fator de diluição utilizado nas análises (f.d. = 12,5), de acordo com a relação:

$$C_{\text{final}} = C_{\text{UV-Vis}} \times 12,5$$

A partir das concentrações corrigidas, foram construídos os perfis de liberação acumulada ao longo do tempo para cada condição testada (0 V, potencial contínuo e potencial alternado), permitindo avaliar a influência dos diferentes estímulos elétricos na cinética de liberação dos hidrogéis PVA/POEA e PVA/PPy.

3.8 — Densidade e parâmetros de rede

A densidade das amostras foi obtida pelo método da flotação, onde se utilizou dois líquidos miscíveis com diferentes densidades, sendo que a densidade da amostra se encontra em um valor intermediário ao dos líquidos utilizados. Neste caso, foi utilizado tetracloreto de carbono e heptano. A amostra foi colocada juntamente com o tetracloreto de carbono em uma proveta graduada de 50 mL em temperatura ambiente. Com o auxílio de uma bureta de 25 mL, heptano foi cuidadosamente adicionado na proveta, e a cada adição, a proveta foi mantida em repouso por 30 minutos. FIGURA 3.8, apresenta a montagem utilizada para a determinação da densidade das amostras.

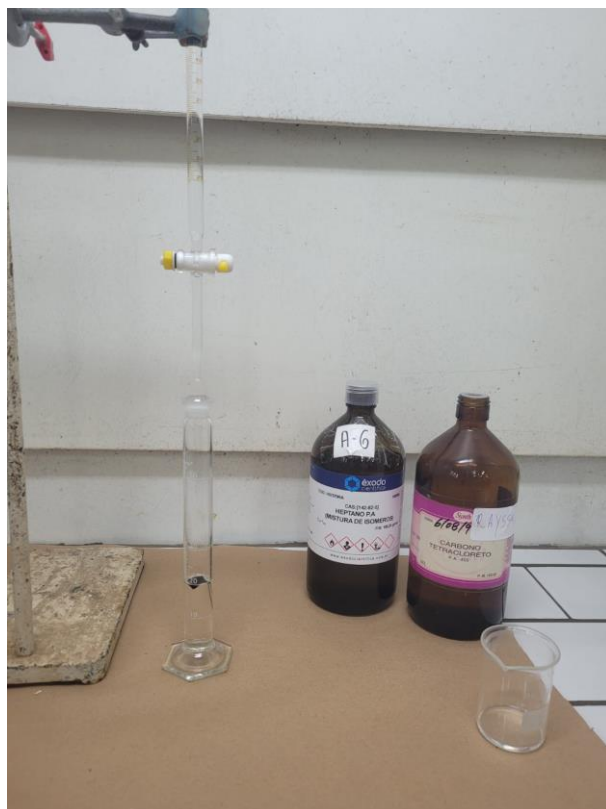


FIGURA 3.8— Montagem utilizada para a determinação da densidade das amostras.

Quando a amostra flota na mistura dos líquidos, a solução é mantida em repouso e se confirmado o equilíbrio, a mesma é recolhida e pesada em um picnômetro previamente aferido. Desta forma, a densidade da mistura de líquidos corresponde à densidade da amostra. Os ensaios foram feitos em triplicata. Os parâmetros de rede das amostras foram calculados a partir de diversas equações empíricas [Matsuyama, 1997]. Os valores de massa molar entre pontos de reticulação ($\overline{M}_c$) foram calculados a partir do modelo de Flory-Rehner:

$$\overline{M}_c = -\delta_p \overline{V}_s \phi_p^{1/3} [\ln(1 - \phi_p) + \phi_p + \chi \phi_p^2]^{-1}$$

onde δ_p é a densidade do polímero, ϕ_p é a fração volumétrica de polímero no gel, χ é o parâmetro de interação polímero-solvente (PVA-água $\sim 0,494$) [Matsuyama, 1997] e $\overline{V}_s$ é o volume molar da água ($18 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$). A fração volumétrica de polímero pode ser calculada por:

$$\phi_p = \left[1 + \left(\frac{m_s}{m_d} - 1 \right) \frac{\delta_p}{\delta_s} \right]$$

onde m_s e m_d são as massas secas e inchadas, respectivamente, em água destilada por 24 horas a 30°C e δ_s é a densidade da água. O tamanho de malha foi estipulado pela equação:

$$\xi = l_c \left(2\overline{M_c} / M_r \right)^{1/2} C_n^{1/2} \phi_p^{-1/3}$$

onde l_c é o comprimento da ligação C-C (1,54 Å), M_r é a massa molar da unidade repetitiva do PVA ($M_r = 44$ g/mol) e C_n é uma constante igual a 8,9.

3.9 — Técnicas de caracterizações

3.9.1 — Caracterização dos hidrogéis por FTIR-ATR

A caracterização estrutural dos hidrogéis e dos polímeros condutores foi realizada por Espectroscopia de Reflectância Total Atenuada por Transformada de Fourier no Infravermelho (FTIR-ATR). Essa técnica baseia-se na incidência de radiação eletromagnética na região do infravermelho sobre a amostra em contato direto com o cristal ATR, permitindo a identificação dos principais grupos funcionais e a confirmação das ligações químicas presentes na matriz polimérica, sem a necessidade de recobrimento ou preparo destrutivo adicional. Os espectros foram obtidos em um espectrofotômetro de infravermelho Bruker, modelo Vertex 70, equipado com acessório ATR de cristal inerte. As varreduras espectrais foram realizadas na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} , com 32 scans acumulados e resolução de 4 cm^{-1} , à temperatura ambiente, no modo de transmitância.

3.9.2 — Caracterização dos hidrogéis por UV-Vis

As membranas sólidas de hidrogel e os filmes contendo polímeros condutores foram analisados por espectroscopia UV-Vis, a fim de investigar a presença de bandas eletrônicas características das cadeias conjugadas e verificar possíveis alterações no perfil óptico decorrentes da dopagem e da incorporação dos fármacos. As amostras sólidas foram posicionadas diretamente no compartimento do equipamento, na forma de filmes/membranas autossustentadas, sem diluição ou preparo químico adicional. Os espectros foram coletados em um espectrofotômetro Agilent-Cary Series UV-VisNIR à temperatura ambiente, na faixa de comprimento de onda 190-600nm, em modo adequado para leitura de amostras sólidas.

3.9.3 — Quantificação da liberação dos fármacos por UV-Vis

A concentração dos fármacos liberados a partir dos hidrogéis foi quantificada por UV-Vis, utilizando PBS como meio de intumescimento e liberação. Em intervalos de tempo pré-determinados, alíquotas do eletrólito foram coletadas e analisadas nos comprimentos de onda característicos de cada fármaco: ibuprofeno 222 nm e diclofenaco de sódio 275 nm. Os valores de absorbância obtidos foram convertidos em concentração por meio de curvas de calibração previamente construídas para os fármacos, e posteriormente corrigidos pelo fator de diluição aplicado durante a leitura das amostras, conforme a equação utilizada no tratamento dos dados experimentais.

3.9.4 — Análise térmica por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A estabilidade térmica e as transições de fase dos hidrogéis foram avaliadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC), com o objetivo de investigar eventos térmicos como temperatura de transição vítrea (T_g), fusão e cristalinidade dos domínios físicos de reticulação da matriz de PVA, além de possíveis modificações no comportamento térmico decorrentes da dopagem química e da incorporação dos fármacos. As análises de DSC foram realizadas em equipamento da marca NETZSCH, sob atmosfera inerte, a fim de evitar processos oxidativos durante o aquecimento. As amostras foram submetidas a um programa de aquecimento contínuo no intervalo de 20 a 300 °C, com taxa de aquecimento de 10 °C·min⁻¹.

3.9.5 — Difração de Raios-X (XRD)

A análise por DRX foi utilizada para determinar o grau de cristalinidade dos sistemas, permitindo distinguir as contribuições das regiões cristalinas e amorfas da matriz de poli(álcool vinílico) (PVA). Essa avaliação é fundamental, uma vez que a incorporação de polímeros condutores, dopante e fármacos pode interferir no empacotamento das cadeias poliméricas e na formação de domínios ordenados.

As análises foram realizadas em um difratômetro Rigaku Ultima IV operando com 40 kV/40 mA de potência usando um tubo de Cu: $\lambda.k\alpha = 1,54056 \text{ \AA}$, no intervalo de varredura de 5 à 80° (2 θ) com velocidade de 2° min⁻¹.

Os difratogramas obtidos foram analisados por deconvolução dos picos, permitindo a separação das contribuições cristalina e amorfa. O grau de cristalinidade (X_c) foi determinado a partir da razão entre a área cristalina (A_c) e a área total (A_c + A_a).

3.9.6 — Caracterização por Microscopia de eletrônica de varredura (MEV)

A análise morfológica e composicional da superfície dos hidrogéis foi conduzida por Microscopia Eletrônica de Varredura com emissão de campo (MEV-FEG), utilizando um microscópio Zeiss, modelo Supra 35, acoplado ao módulo de Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS).

Para a preparação das amostras, os hidrogéis foram previamente submetidos ao processo de liofilização. Esta etapa de secagem por sublimação foi essencial para remover a fase aquosa preservando a porosidade e a integridade da superfície polimérica, evitando o colapso estrutural que ocorreria em uma secagem convencional em estufa. Após a liofilização, as amostras foram fixadas em suportes metálicos (stubs) com fita de carbono condutiva para a análise.

As micrografias coletadas permitiram observar a organização da rede superficial, a homogeneidade da matriz de PVA e a distribuição das fases condutoras (PPy ou POEA). As amostras foram analisadas sem a necessidade de recobrimento metálico adicional, uma vez que a condutividade intrínseca conferida pelos polímeros

condutores, associada à sensibilidade do modo de emissão de campo (FEG), permitiu a aquisição de imagens de alta resolução sem o acúmulo de cargas superficiais (charging).

3.9.7 — Caracterização Elétrica e Medidas de Condutividade dos Hidrogéis por Impedância (EIS)

A condutividade elétrica dos hidrogéis foi determinada de forma indireta a partir da resistência elétrica obtida por Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIS), técnica adequada para a caracterização elétrica de materiais poliméricos condutores em meio eletrolítico, pois permite avaliar a oposição do material à passagem de corrente alternada (AC) sob baixa perturbação, sem promover degradação estrutural da matriz hidrogel. A aplicação desse método foi motivada pela necessidade de comparar a resposta elétrica de hidrogéis contendo polímeros condutores em seus estados dopado e não dopado, possibilitando discutir a influência da dopagem química na condução de cargas do sistema.

Os ensaios de impedância foram realizados em uma célula eletroquímica de três eletrodos, utilizando PBS como eletrólito de suporte, garantindo estabilidade do pH e ambiente iônico controlado durante as medições. O próprio hidrogel foi conectado como eletrodo de trabalho, mantendo a área ativa exposta previamente conhecida de 5 cm × 5 cm (25 cm²), sendo este o único parâmetro geométrico definido antes do ensaio. O potencial do sistema foi monitorado por um eletrodo de referência Ag/AgCl, enquanto um contra-eletrodo de platina foi utilizado para o fechamento do circuito e balanceamento da corrente, devido ao seu comportamento eletroquimicamente inerte nas condições aplicadas.

A aquisição dos espectros foi realizada em um potenciostato/galvanostato da linha Autolab, fabricado pela Metrohm Autolab B.V., modelo AUTOLAB 11 DV, equipado com módulo integrado para EIS. O sistema foi controlado pelo software NOVA (Autolab), empregado para a aplicação do sinal AC e a coleta dos dados. Durante o ensaio, aplicou-se um sinal senoidal de 10 mV (rms) na faixa de frequência de 10⁻¹ Hz a 10⁵ Hz, em varredura logarítmica, à temperatura ambiente, mantendo o material dentro do regime linear de resposta elétrica. A impedância complexa foi registrada conforme a equação:

$$Z(f) = Z' + jZ''$$

Após a coleta dos espectros, a resistência elétrica (R, em ohms) do hidrogel foi extraída do diagrama de Nyquist, sendo definida a partir da interseção do arco de impedância no eixo real (Z'), correspondente à contribuição predominantemente resistiva do WE em meio PBS na célula eletroquímica.

A condutividade elétrica (σ) do material foi calculada utilizando a equação aplicada no tratamento dos dados experimentais:

$$\sigma = \frac{L}{R \cdot A}$$

onde: σ é a condutividade elétrica do material, R (Ω) é a resistência extraída da EIS, A = 25 cm² é a área ativa conhecida da amostra e L é a espessura física da amostra na direção do fluxo elétrico, medida posteriormente com paquímetro digital, representando a distância efetiva atravessada pela corrente elétrica no interior do material entre os eletrodos durante o ensaio.

A partir das condutividades determinadas, foi possível discutir a influência da dopagem química na resistência elétrica e no transporte de cargas da rede condutora dos hidrogéis, correlacionando a resposta elétrica ao estado do material (dopado/não dopado) e ao desempenho dos polímeros condutores incorporados na matriz de PVA.

4. Resultados e Discussões

◊ 4.1 — Caracterização Estrutural dos Hidrogéis (FTIR)

Discussão dos Resultados

A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi empregada neste trabalho como uma técnica essencial para a caracterização estrutural dos materiais desenvolvidos, permitindo a identificação dos principais grupos funcionais presentes e a investigação das interações intermoleculares entre os diferentes componentes dos sistemas.

A aplicação do FTIR em sistemas poliméricos híbridos, como os hidrogéis condutores baseados em poli(álcool vinílico) (PVA), poli(pirrol) (PPy) e poli(o-etoxianilina) (POEA), é particularmente relevante, uma vez que possibilita avaliar modificações estruturais decorrentes da incorporação de fármacos (ibuprofeno e diclofenaco de sódio) e do agente dopante (ácido dodecilbenzenossulfônico – DBSA). Alterações nas posições, intensidades e larguras das bandas de absorção são frequentemente associadas a mudanças no ambiente químico local, sendo indicativas de interações intermoleculares, tais como ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas.

As análises de FTIR foram realizadas em duplicata ($n = 2$) para cada condição experimental, apresentando boa concordância entre os espectros obtidos. As principais bandas observadas mantiveram-se consistentes entre as replicatas, indicando adequada reprodutibilidade qualitativa dos resultados.

Cabe destacar que as análises foram realizadas em amostras previamente secas em dessecador e posteriormente submetidas à secagem em estufa a vácuo a 60 °C por 3 horas. A opção por esse protocolo foi motivada pela observação de que a liofilização promovia a segregação dos fármacos, com acúmulo na superfície do material, o que poderia comprometer a representatividade da análise no modo ATR. Dessa forma, buscou-se minimizar a interferência da água sem induzir redistribuição dos componentes no hidrogel.

Adicionalmente, deve-se considerar que a presença residual de água pode influenciar a análise espectral, especialmente devido às bandas intensas de estiramento O–H ($3700\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$) e à banda de flexão H–O–H em torno de 1640 cm^{-1} , que pode se sobrepor a vibrações características de grupos funcionais orgânicos, como C=O, C=C e N–H, dificultando a interpretação de sinais relacionados aos fármacos.

4.1.1. Fármacos puros

Os espectros de FTIR dos fármacos puros estão apresentados na FIGURA 4.1.1, evidenciando perfis vibracionais distintos para o ibuprofeno e o diclofenaco de sódio.

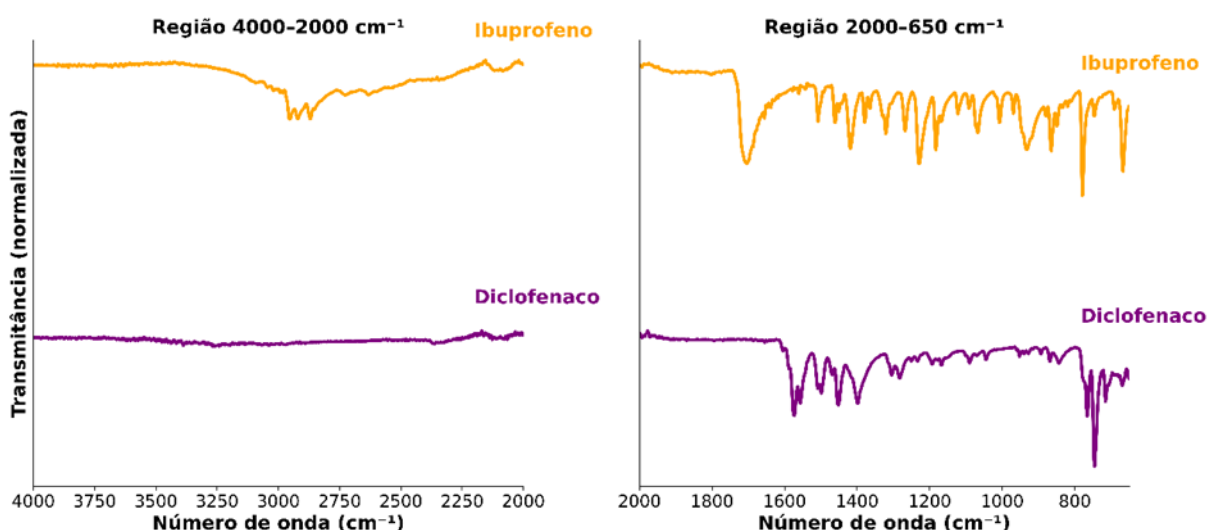


FIGURA 4.1.1— Espectros de FTIR dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco puros.

O ibuprofeno apresenta uma banda intensa em torno de 1700 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da carbonila (C=O) do grupo carboxílico, além de uma banda na região de $\sim 2917\text{ cm}^{-1}$, relacionada ao estiramento C–H alifático. As bandas observadas na região de $1200\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas a vibrações do anel aromático e deformações fora do plano.

Por sua vez, o diclofenaco apresenta bandas predominantes na região de $1600\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$, associadas às vibrações do anel aromático e às contribuições do

grupo carboxilato/carboxílico. Essa diferença espectral entre os fármacos é fundamental para distinguir suas contribuições nos sistemas híbridos.

As principais bandas observadas para os fármacos puros estão resumidas na TABELA 4.1.1.

TABELA 4.1.1 — Principais bandas dos fármacos puros

Amostra	Região (cm ⁻¹)	Banda (cm ⁻¹)	Atribuição
Ibuprofeno	3000–2800	~2917	Estiramento C–H alifático
	1800–1600	~1703	Estiramento C=O (ácido carboxílico)
	1300–1200	~1223	Estiramento C–O
	1000–600	930, 775, 665	Vibrações do anel aromático e deformações fora do plano
Diclofenaco	1600–1400	1565, 1502	Vibrações do anel aromático
	1500–1300	1454, 1398	Deformações do grupo carboxilato
	1300–1200	~1292	Estiramento C–N / C–O
	< 800	~749	Deformação fora do plano do anel aromático

4.1.2. Hidrogel de PVA puro e influencia dos fármacos na matriz

Os espectros de FTIR do PVA puro e dos sistemas contendo fármacos estão apresentados na FIGURA 4.1.2.

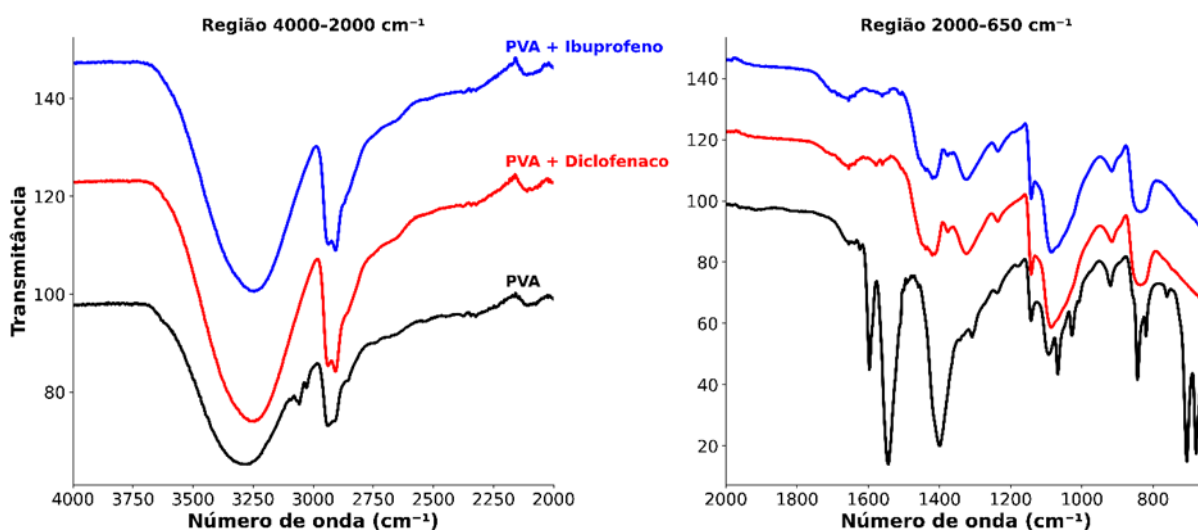


FIGURA 4.1.2— Espectros de FTIR dos Hidrogeis de PVA, Hidrogeis de PVA+Ibuprofeno e Hidrogeis de PVA+Diclofenaco de Sódio.

O espectro do PVA puro é caracterizado por uma banda larga em aproximadamente 3280 cm^{-1} , atribuída ao estiramento O–H, refletindo a forte presença de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. As bandas em $\sim 2930\text{ cm}^{-1}$ (C–H) e $\sim 1080\text{ cm}^{-1}$ (C–O) corroboram a estrutura característica do polímero.

Nos sistemas contendo fármacos, observa-se um leve deslocamento da banda de O–H para menores números de onda ($\sim 3248\text{ cm}^{-1}$), sugerindo aumento das interações por ligação de hidrogênio entre o PVA e os fármacos. Esse comportamento é consistente com interações intermoleculares entre grupos hidroxila do polímero e grupos funcionais dos compostos incorporados. Ressalta-se que a interpretação nessa região deve ser realizada com cautela, uma vez que a contribuição de água residual pode influenciar a largura e a posição da banda de O–H. Além disso, a manutenção das bandas características do PVA indica que não houve modificação química da matriz, mas sim a formação de um sistema híbrido baseado em interações físicas. As variações na região de $1400\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ evidenciam a contribuição dos fármacos.

Os valores das principais bandas e suas atribuições estão apresentados na TABELA 4.1.2.

TABELA 4.1.2 — PVA e sistemas com fármacos

Sistema	Região (cm^{-1})	Banda (cm^{-1})	Interpretação
PVA	3600–3000	~ 3280	O–H (ligações de hidrogênio)
	3000–2800	~ 2932	C–H
	1200–1000	~ 1081	C–O
	< 900	837, 693	Vibrações da cadeia
PVA + Diclofenaco	3600–3000	~ 3248	Deslocamento do O–H (interação intermolecular)
	3000–2800	~ 2915	C–H
	1500–1300	1420–1323	Sobreposição PVA + fármaco
	1200–1000	~ 1081	C–O preservado
PVA + Ibuprofeno	3600–3000	~ 3248	Interação por ligação de hidrogênio
	3000–2800	~ 2915	C–H
	1500–1300	1418–1323	Contribuição do fármaco
	1200–1000	~ 1081	Estrutura do PVA mantida

4.1.3. Sistemas binários: PVA + polímero condutor

Os espectros dos sistemas binários estão apresentados na FIGURA 4.1.4.

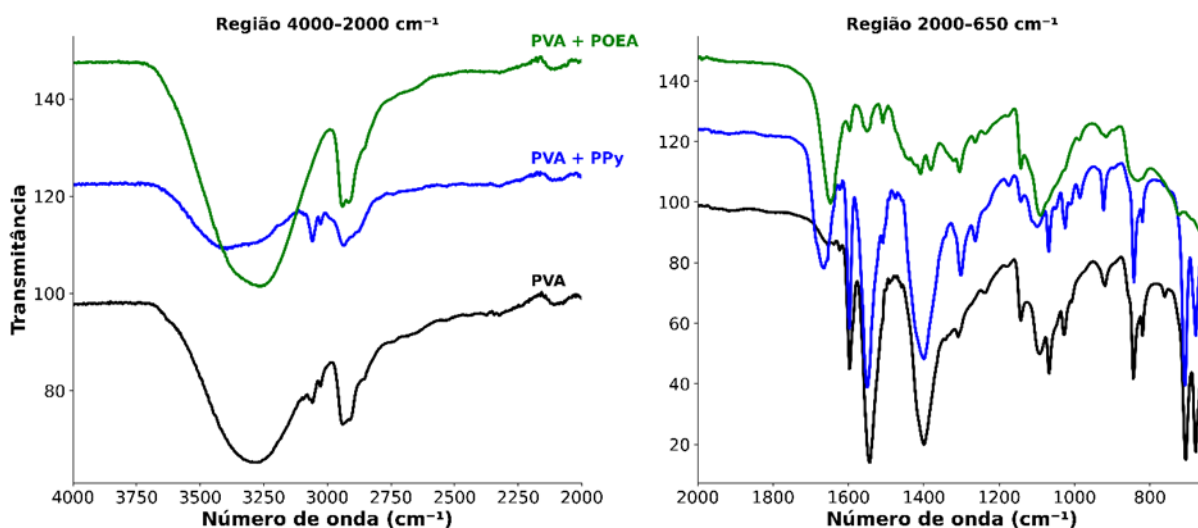


FIGURA 4.1.3— Espectros de FTIR dos Hidrogeis de PVA puro e com os polímeros condutores.

No sistema contendo PPy, a presença de bandas na região de $\sim 1549 \text{ cm}^{-1}$ é atribuída às vibrações do anel pirrólico conjugado, confirmando a incorporação do polímero condutor. A coexistência dessas bandas com aquelas do PVA indica a formação de um sistema híbrido.

No sistema contendo POEA, observam-se bandas na região de $1600\text{--}1400 \text{ cm}^{-1}$, associadas às formas benzenoide e quinonoide, típicas da estrutura da polianilina substituída. Essas bandas indicam a presença do polímero condutor e sugerem interação com a matriz polimérica.

De modo geral, os espectros indicam que a incorporação dos polímeros condutores ocorre de forma eficaz, sem degradação da estrutura do PVA.

As principais bandas desses sistemas estão listadas na TABELA 4.1.3.

TABELA 4.1.3 — Sistemas binários (PVA + polímero condutor)

Sistema	Região (cm ⁻¹)	Banda (cm ⁻¹)	Interpretação
PVA + PPy	1700–1500	1668, 1549	Vibrações do anel do pirrol
	1500–1300	~1403	Estrutura conjugada
	1200–1000	~1079	C–O do PVA
PVA + POEA	3600–3000	~3263	O–H
	3000–2800	~2932	C–H
	1700–1600	~1647	Estrutura aromática
	1500–1300	1418–1312	Forma benzenoide/quinonoide
	1200–1000	~1087	C–O

4.1.4 Sistemas dopados: efeito do DBSA

Os espectros de FTIR dos sistemas contendo PVA, polímero condutor e DBSA estão apresentados na FIGURA 4.1.4, permitindo avaliar de forma isolada o efeito da dopagem sobre a estrutura dos materiais.

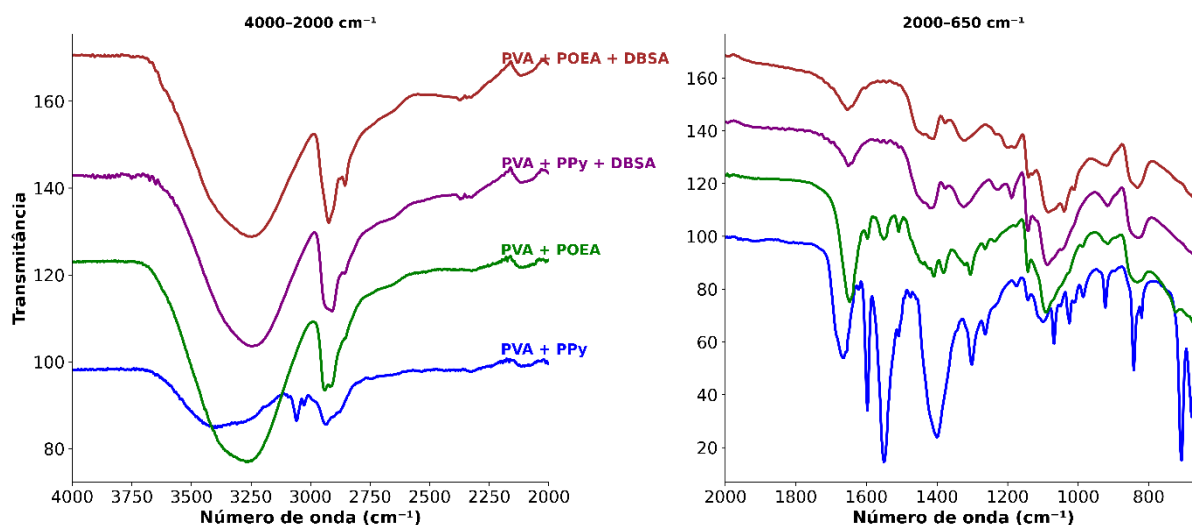


FIGURA 4.1.4— Espectros de FTIR dos Hidrogeis condutores dopados e não dopados com DBSA.

De maneira geral, observa-se que os sistemas PVA + PPy + DBSA e PVA + POEA + DBSA apresentam perfis espectrais bastante semelhantes entre si, especialmente quando comparados aos sistemas binários não dopados. Essa maior similaridade indica que a presença do DBSA exerce influência significativa sobre o

ambiente vibracional dos materiais, promovendo uma reorganização estrutural mais homogênea.

A banda larga na região de $3200\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$, atribuída ao estiramento O–H do PVA, permanece presente em ambos os sistemas, indicando que a matriz polimérica mantém sua integridade estrutural após a dopagem. No entanto, alterações na forma e intensidade dessa banda sugerem mudanças no padrão de ligações de hidrogênio, possivelmente decorrentes da interação entre o PVA e o DBSA.

Destaca-se também a presença de bandas na região de $1200\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$, atribuídas ao estiramento dos grupos sulfonato (S=O), característicos do DBSA. Essas bandas confirmam a incorporação do dopante e estão diretamente relacionadas ao processo de dopagem dos polímeros condutores.

Além disso, observa-se que as diferenças espectrais entre os sistemas contendo PPy e POEA tornam-se menos evidentes após a dopagem, especialmente nas regiões associadas às estruturas conjugadas dos polímeros. Esse comportamento sugere que o DBSA atua como um agente estruturante, promovendo interações eletrostáticas com as cadeias poliméricas e contribuindo para a formação de um ambiente químico mais uniforme.

De modo geral, os resultados indicam que a dopagem com DBSA não apenas modifica o estado eletrônico dos polímeros condutores, mas também influencia a organização molecular da matriz híbrida, reduzindo a distinção espectral entre os diferentes sistemas.

As principais bandas observadas para os sistemas dopados estão apresentadas na TABELA 4.1.4.

TABELA 4.1.4 — Principais bandas dos sistemas dopados (PVA + polímero + DBSA)

Sistema	Região (cm ⁻¹)	Banda (cm ⁻¹)	Atribuição
PVA + PPy + DBSA	3600–3000	~3240–3250	Estiramento O–H (PVA, com interação modificada)
	3000–2800	~2920	Estiramento C–H (cadeias alifáticas do DBSA e PVA)
	1600–1500	~1540	Vibração do anel pirrólico (PPy)
	1500–1300	~1420–1315	Deformações C–H / contribuição do sistema dopado
PVA + POEA + DBSA	1200–1000	~1060–1070	Estiramento S=O (grupo sulfonato do DBSA)
	3600–3000	~3240–3250	Estiramento O–H (PVA)
	3000–2800	~2920–2930	Estiramento C–H
	1700–1600	~1640	Estrutura aromática (POEA)
	1500–1300	~1430–1320	Formas benzenoide/quinonoide (POEA)
	1200–1000	~1060–1065	Estiramento S=O (DBSA)

4.1.5. Sistemas ternários: PVA + polímero condutor + fármaco

Os espectros dos sistemas ternários estão apresentados na FIGURA 4.1.5.

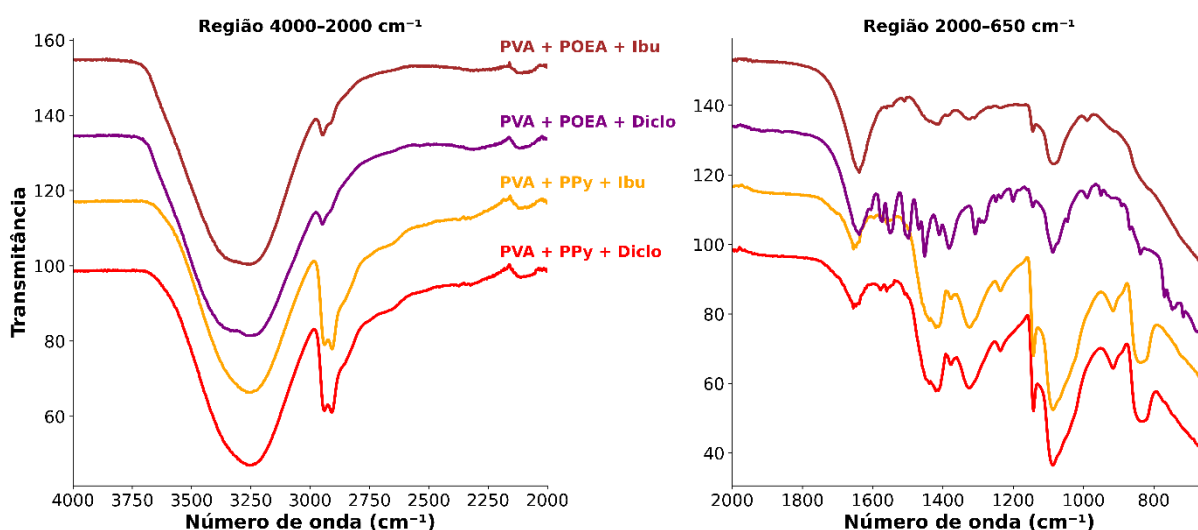


FIGURA 4.1.5— Espectros de FTIR dos Hidrogeis condutores com os fármacos na matriz.

Nos sistemas ternários, os espectros revelam a sobreposição das contribuições do PVA, do polímero condutor e do fármaco, com pequenas variações na posição e intensidade das bandas.

Os sistemas PVA + PPy + diclofenaco e PVA + PPy + ibuprofeno apresentaram bandas muito próximas, em torno de $3254\text{--}3256\text{ cm}^{-1}$, $2915\text{--}2930\text{ cm}^{-1}$, $1420\text{--}1323\text{ cm}^{-1}$, 1083 cm^{-1} e 837 cm^{-1} . Isso indica que a matriz e o polímero condutor permanecem estruturalmente preservados após a incorporação dos fármacos. As diferenças sutis entre os dois sistemas provavelmente decorrem do tipo de fármaco e do modo como ele interage com a rede híbrida.

Os sistemas PVA + POEA + diclofenaco e PVA + POEA + ibuprofeno também mantiveram a banda larga na região de $3256\text{--}3258\text{ cm}^{-1}$, além de bandas em 1640 cm^{-1} , $1424/1379\text{ cm}^{-1}$ e 1083 cm^{-1} . A permanência dessas bandas indica que a presença do fármaco não destrói a estrutura do sistema condutor, mas promove ajustes no ambiente químico local.

De forma geral, os sistemas ternários mostram que a adição do fármaco não leva à formação de novos grupos químicos claramente distintos, mas provoca deslocamentos e reorganizações espectrais, consistentes com interações intermoleculares, especialmente ligações de hidrogênio e interações entre grupos polares do fármaco, do PVA e do polímero condutor.

As principais bandas observadas para os sistemas ternários estão apresentadas na TABELA 4.1.5.

TABELA 4.1.5 — Sistemas ternários

Sistema	Região (cm ⁻¹)	Banda (cm ⁻¹)	Interpretação
PVA + PPy + Diclo	3600–3000	~3254	O–H com interação
	3000–2800	~2930	C–H
	1500–1300	1420–1323	Mistura PPy + diclofenaco
	1200–1000	~1083	Estrutura do PVA
PVA + PPy + Ibu	3600–3000	~3256	Interação intermolecular
	3000–2800	~2915	C–H
	1500–1300	1420–1323	Sobreposição de bandas
PVA + POEA + Diclo	3600–3000	~3256	O–H
	1700–1600	~1640	Estrutura aromática
	1400–1300	1379–1297	POEA + diclofenaco
PVA + POEA + Ibu	3600–3000	~3258	O–H
	3000–2800	~2945	C–H
	1500–1300	~1424	Interação entre componentes

4.1.6. Sistemas quaternários: PVA + polímero condutor + DBSA + fármaco

Os espectros dos sistemas quaternários estão apresentados na FIGURA 4.1.6.

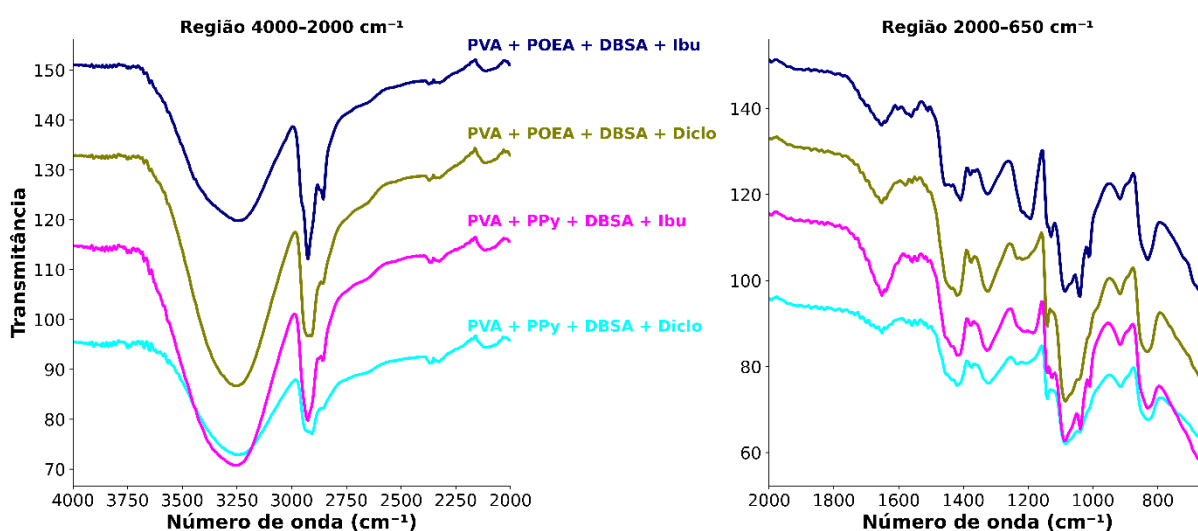


FIGURA 4.1.6— Espectros de FTIR dos Hidrogeis condutores dopados com DBSA com fármacos na matriz.

Nos sistemas quaternários, a presença do DBSA altera de modo mais evidente o perfil espectral, principalmente nas regiões associadas a grupos sulfonato e ao ambiente de dopagem do polímero condutor.

Em continuidade aos resultados observados para os sistemas dopados sem fármaco, verifica-se que o perfil espectral permanece predominantemente governado pela presença do DBSA, mesmo após a incorporação dos fármacos.

Os espectros de PVA + PPy + DBSA + diclofenaco e PVA + PPy + DBSA + ibuprofeno exibiram bandas em $3243\text{--}3254\text{ cm}^{-1}$, $2919\text{--}2922\text{ cm}^{-1}$, 1428 cm^{-1} , $1316\text{--}1319\text{ cm}^{-1}$ e $1066\text{--}1070\text{ cm}^{-1}$. Essas bandas sugerem a coexistência da matriz PVA, do PPy dopado e do agente dopante, além do fármaco incorporado. A manutenção da banda larga de O–H indica que a matriz hidrogel continua ativa em interações por hidrogênio, enquanto as bandas na região de $1300\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ refletem a maior complexidade estrutural do sistema dopado.

Para os sistemas PVA + POEA + DBSA + diclofenaco e PVA + POEA + DBSA + ibuprofeno, observaram-se bandas semelhantes em $3243\text{--}3254\text{ cm}^{-1}$, $2922\text{--}2926\text{ cm}^{-1}$, $1428\text{--}1431\text{ cm}^{-1}$, $1208\text{--}1319\text{ cm}^{-1}$ e $1062\text{--}1066\text{ cm}^{-1}$. A presença de bandas mais definidas nessa faixa é compatível com o DBSA e com o estado dopado do polímero, sugerindo que o dopante foi efetivamente incorporado ao sistema.

Observa-se ainda que as diferenças entre os sistemas contendo ibuprofeno e diclofenaco são pouco pronunciadas, indicando que a contribuição espectral dos fármacos é parcialmente sobreposta pelo ambiente químico dominante estabelecido pelo DBSA.

Esses resultados indicam que a dopagem com DBSA não apenas contribui para a modificação eletrônica do polímero condutor, mas também altera o ambiente vibracional global da matriz híbrida. A persistência das bandas principais do PVA e dos polímeros condutores, associada ao aparecimento/reforço de bandas na região de $1200\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$, sugere formação de um sistema mais complexo, porém estruturalmente coeso.

As principais bandas observadas para os sistemas quaternários estão apresentadas na TABELA 4.1.6.

TABELA 4.1.6 — Sistemas Quartenarios

Sistema	Região (cm ⁻¹)	Banda (cm ⁻¹)	Interpretação
PVA + PPy + DBSA + Diclo	3600–3000	~3243	O–H
	3000–2800	~2919	C–H
	1500–1300	1428–1316	Sistema dopado + fármaco
	1200–1000	~1066	Grupo sulfonato (DBSA)
PVA + PPy + DBSA + Ibu	3600–3000	~3254	O–H
	1700–1600	~1651	Interação com fármaco
	1500–1300	~1428	Estrutura dopada
PVA + POEA + DBSA + Diclo	3600–3000	~3254	O–H
	1500–1300	1431–1319	POEA dopada + fármaco
	1200–1000	~1066	Sulfonato
PVA + POEA + DBSA + Ibu	3600–3000	~3243	O–H
	3000–2800	~2926	C–H
	1300–1200	~1208	DBSA
	1200–1000	~1062	Sulfonato

◇ 4.2 — Propriedades Térmicas dos Hidrogéis (DSC)

Discussão dos Resultados

A análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi realizada com o objetivo de investigar o comportamento térmico dos hidrogéis de PVA e dos sistemas contendo polímeros condutores, dopante (DBSA) e fármacos (diclofenaco e ibuprofeno), com foco na identificação de eventos associados à água residual, à mobilidade das cadeias poliméricas e à organização estrutural dos materiais.

As amostras não foram liofilizadas, uma vez que testes preliminares indicaram que esse processo promovia a precipitação e a migração dos fármacos para a superfície do hidrogel. Para minimizar a influência da água sem alterar a distribuição dos componentes, as amostras foram previamente mantidas em dessecador e, posteriormente, submetidas à secagem em estufa a vácuo a 60 °C por 3 h. Ainda

assim, a presença de água residual é esperada, devido à natureza hidrofílica da matriz de PVA.

As análises foram conduzidas em três etapas: primeiro aquecimento, resfriamento e segundo aquecimento. O primeiro aquecimento reflete o estado inicial da amostra, incluindo histórico térmico e água residual. O resfriamento permite avaliar a capacidade de reorganização estrutural, enquanto o segundo aquecimento fornece informações mais representativas da estrutura do material após a remoção parcial da água e eliminação do histórico térmico.

4.2.1 — Comportamento térmico das matrizes puras

Os termogramas das matrizes puras (FIGURA 4.2.1) mostram que todos os sistemas apresentam eventos endotérmicos amplos na região de baixas temperaturas ($<120\text{ }^{\circ}\text{C}$), atribuídos à evaporação de água livre e fracamente ligada. Esse comportamento é consistente em PVA puro, PVA + PPY, PVA + POEA e seus respectivos sistemas dopados.

DSC - Matrizes puras sem fármacos

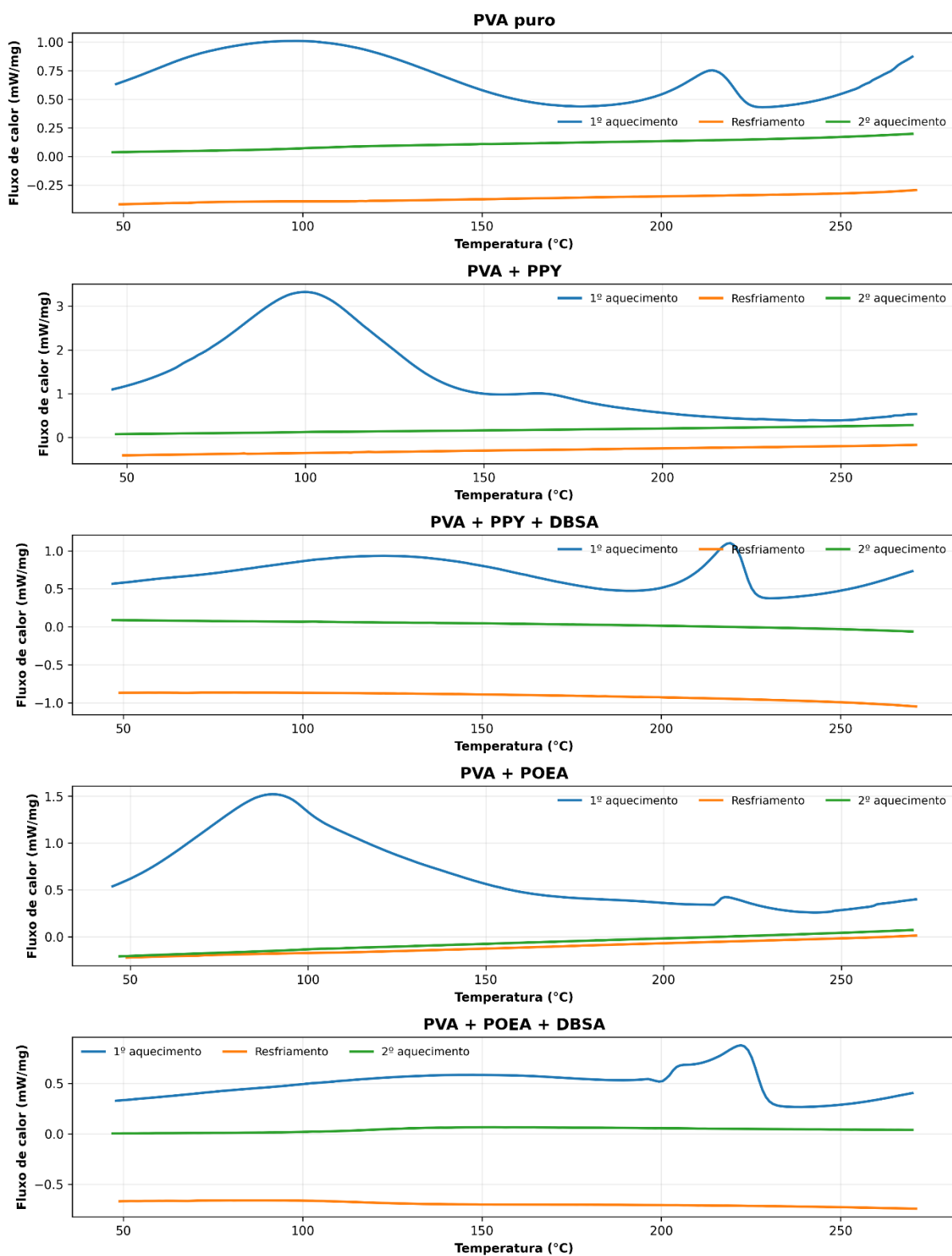


FIGURA 4.2.1— Curvas de DSC do comportamento térmico das matrizes puras.

A transição vítrea (T_g) não foi claramente observada em nenhum dos sistemas. Esse resultado pode ser atribuído à plasticização promovida pela água residual, que

reduz a T_g e pode deslocá-la para temperaturas inferiores à faixa analisada, além de promover sua sobreposição com o evento endotérmico associado à perda de água.

Os resultados obtidos indicam que os eventos térmicos observados são fortemente influenciados pela presença de água residual e pela complexidade estrutural dos sistemas.

O evento endotérmico observado abaixo de $\sim 120^\circ\text{C}$ é predominantemente atribuído à evaporação de água. Já o evento observado na faixa de $\sim 200\text{--}240^\circ\text{C}$ é mais adequadamente descrito como uma reorganização térmica da matriz e/ou fusão parcial de domínios mais organizados, podendo incluir contribuição de processos iniciais de degradação.

Na região de temperaturas mais elevadas ($\sim 200\text{--}240^\circ\text{C}$), observa-se um evento endotérmico mais pronunciado em alguns sistemas, particularmente nos materiais contendo polímeros condutores e dopante. No entanto, esse evento não apresenta a forma característica de fusão cristalina bem definida (pico estreito e simétrico), sendo mais adequadamente descrito como uma reorganização térmica da matriz e/ou fusão parcial de domínios mais organizados, indicando que o PVA, em sua forma de hidrogel reticulado fisicamente, apresenta um caráter predominantemente amorfo ou fracamente semicristalino.

A ausência de picos exotérmicos bem definidos durante o resfriamento indica que não ocorre cristalização significativa após o aquecimento, sugerindo que os sistemas apresentam caráter predominantemente amorfo ou fracamente semicristalino.

4.2.2 — Sistemas contendo Diclofenaco de Sódio.

Nos sistemas contendo diclofenaco (FIGURA 4.2.2), o comportamento térmico mantém as características gerais observadas nas matrizes puras, com eventos endotérmicos amplos associados à remoção de água residual.

DSC - Sistemas contendo diclofenaco

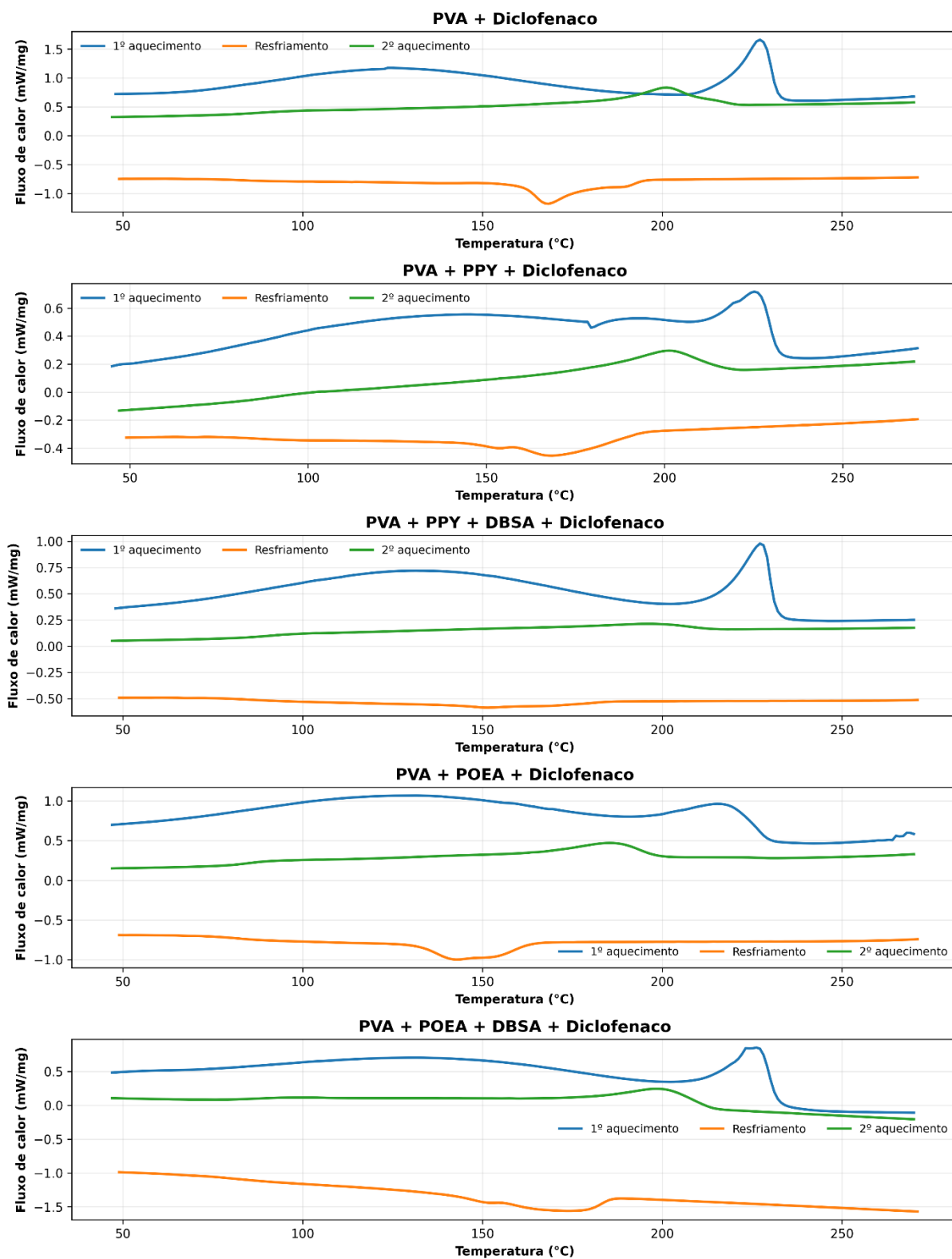


FIGURA 4.2.2— Curvas de DSC do comportamento térmico dos hidrogéis contendo Diclofenaco de Sódio na estrutura.

Entretanto, a presença do fármaco promove modificações no perfil térmico, especialmente na região de temperaturas elevadas ($\sim 220\text{--}230\text{ }^{\circ}\text{C}$), onde se observa um aumento na intensidade do evento endotérmico. Esse comportamento indica que o diclofenaco interage com a matriz polimérica, influenciando a mobilidade das cadeias e promovendo reorganização estrutural durante o aquecimento.

A ausência de picos exotérmicos definidos no resfriamento indica que essas reorganizações não resultam em formação significativa de estruturas cristalinas estáveis, reforçando o caráter amorfo dos sistemas.

4.2.3 — Sistemas contendo ibuprofeno

Os sistemas contendo ibuprofeno (FIGURA 4.2.3) apresentam comportamento semelhante ao observado para o diclofenaco, com predominância de eventos endotérmicos amplos associados à água residual.

DSC - Sistemas contendo ibuprofeno

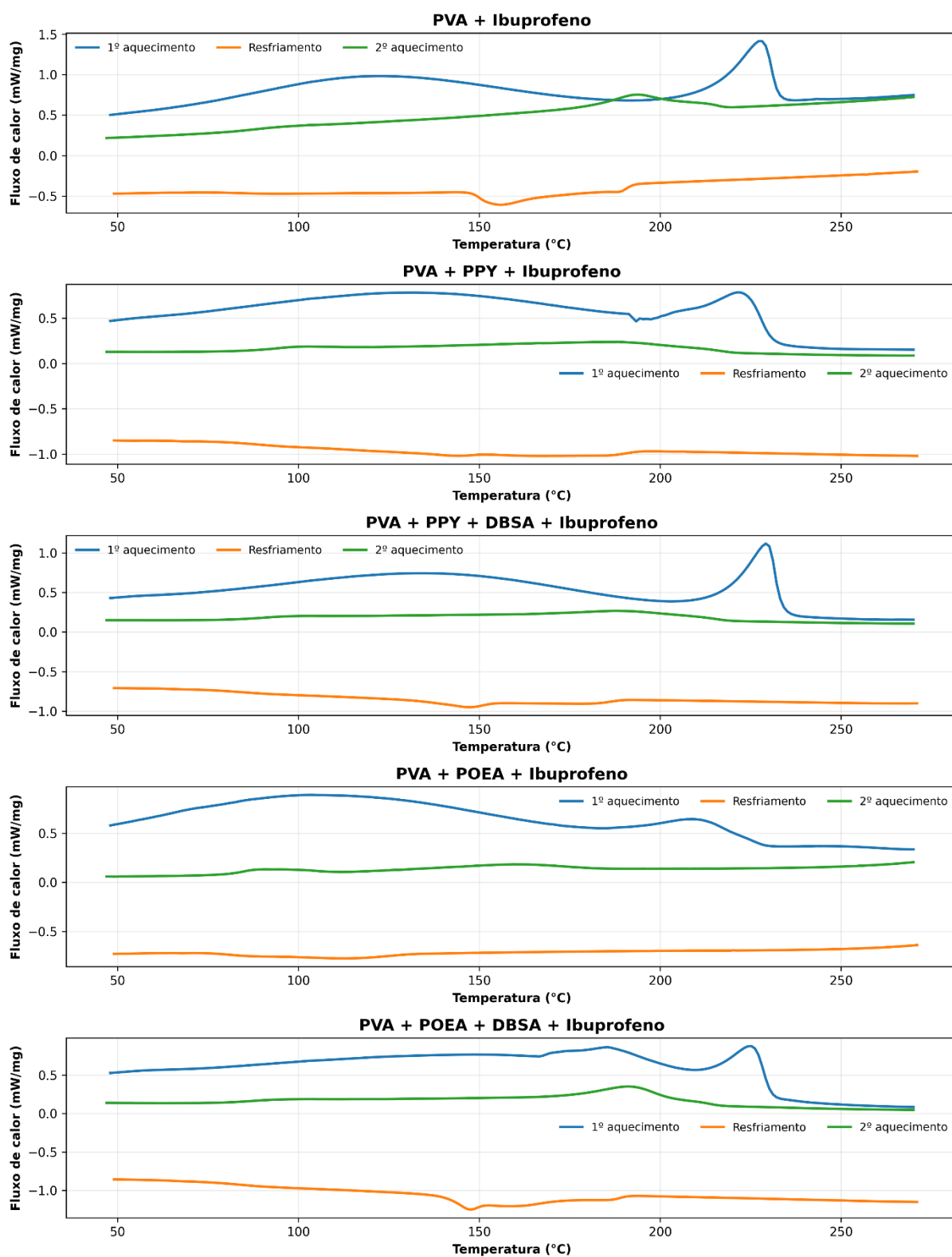


FIGURA 4.2.3— Curvas de DSC do comportamento térmico dos hidrogéis contendo Ibuprofeno na estrutura.

Observa-se também a presença de um evento térmico na região de $\sim 220\text{--}230^\circ\text{C}$, com intensidade variável entre os sistemas, indicando interação entre o fármaco e a matriz polimérica. No entanto, assim como nos sistemas com diclofenaco, esse evento não apresenta características típicas de fusão cristalina bem definida.

A comparação entre primeiro e segundo aquecimento indica que parte das alterações observadas no primeiro aquecimento está relacionada à presença de água e ao histórico térmico da amostra, sendo reduzida no segundo aquecimento.

4.2.4 — Comparação entre sistemas dopados e não dopados

A comparação entre sistemas dopados e não dopados (FIGURA 4.2.4) evidencia o efeito do DBSA sobre o comportamento térmico dos materiais.

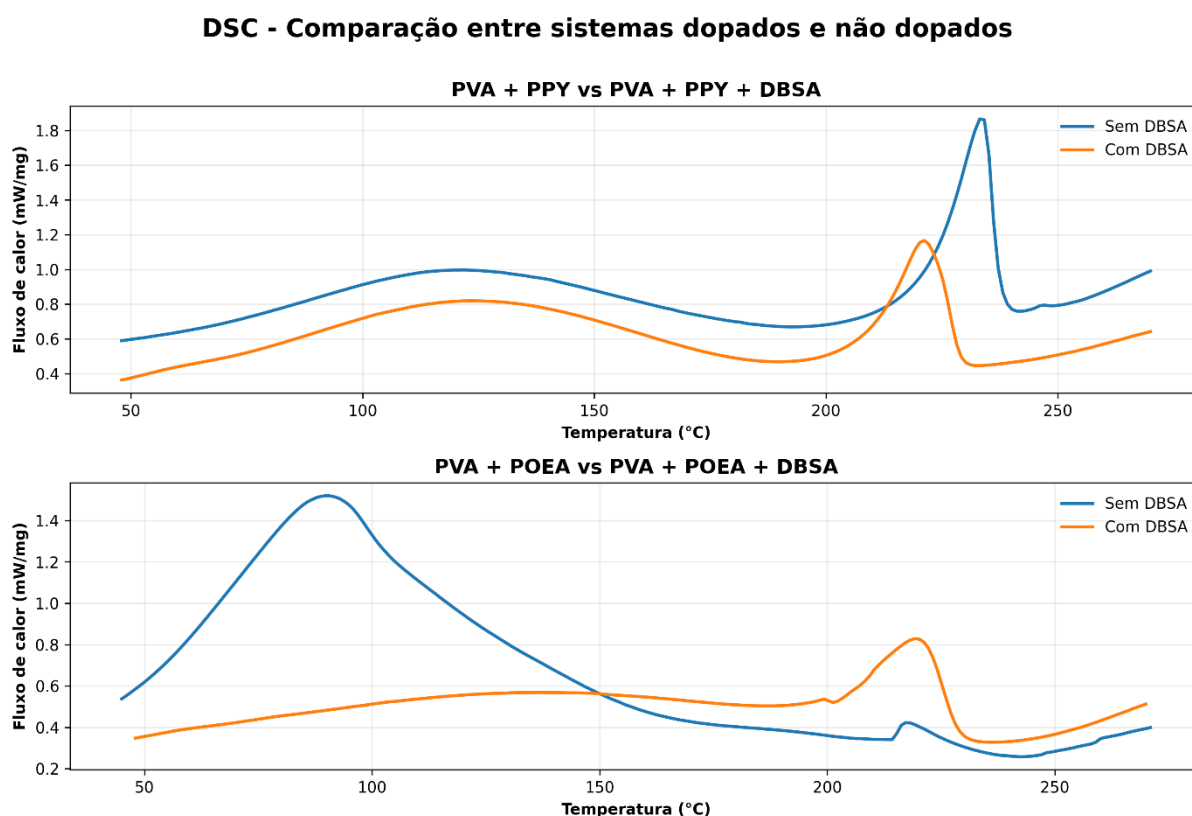


FIGURA 4.2.4— Curvas de DSC da comparação entre hidrogéis dopados e não dopados com DBSA.

Nos sistemas contendo PPY e POEA, a presença do dopante altera significativamente o perfil térmico, especialmente na região de temperaturas elevadas.

Observa-se modificação na intensidade e no formato dos eventos endotérmicos, indicando reorganização estrutural da matriz.

Esse comportamento pode ser interpretado como resultado de dois efeitos simultâneos: i) reorganização local associada à fase condutora dopada, e ii) aumento da desordem global da matriz polimérica, decorrente do efeito plastificante do DBSA.

Assim, a dopagem não implica necessariamente aumento da cristalinidade do sistema, mas sim uma modificação das interações intermoleculares e da organização estrutural.

4.2.5— Grau de cristalinidade do hidrogel

Os valores de X_c foram calculados a partir da entalpia de fusão do PVA totalmente cristalino ($\Delta H^0 = 138,6 \text{ J/g}$), utilizando os dados do primeiro aquecimento.

- $\Delta H_m^0 (\text{PVA}) \approx 138 \text{ J/g}$
- $\Delta H_m = 37,59 \text{ J/g}$
- Amostra **pura** $\rightarrow$ fração mássica $w = 1$

❖ Cálculo

$$X_c(\%) = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^0 \times w} \times 100$$

$$X_c(\%) = \frac{37,59}{138} \times 100$$

$$X_c (\%) = 27,2\%$$

TABELA 4.2.7— Valores grau de cristalinidade.

Amostra	ΔH (J/g)	X_c (%)
PVA puro	37,59	27,12
PVA + ibuprofeno	61,14	44,11
PVA + diclofenaco	58,84	42,45
PVA + PPy	64,62	46,62
PVA + PPy + DBSA	51,03	36,81
PVA + POEA	5,00	3,61
PVA + POEA + DBSA	50,71	36,59
PVA + PPy + ibuprofeno	57,00	41,13
PVA + PPy + diclofenaco	74,84	54,01
PVA + PPy + DBSA + ibuprofeno	22,09	15,94
PVA + PPy + DBSA + diclofenaco	37,30	26,91
PVA + POEA + ibuprofeno	22,88	16,51
PVA + POEA + diclofenaco	41,27	29,78
PVA + POEA + DBSA + ibuprofeno	26,94	19,44
PVA + POEA + DBSA + diclofenaco	35,72	25,77

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foi empregada para investigar o comportamento térmico dos hidrogéis à base de poli(álcool vinílico) (PVA) e para determinar o grau de cristalinidade (X_c) desses sistemas. O X_c foi calculado a partir da entalpia associada ao pico endotérmico de fusão do PVA, considerando a entalpia de fusão do PVA totalmente cristalino ($\Delta H^0 = 138,6$ J/g) e os dados obtidos no primeiro aquecimento.

O hidrogel de PVA puro apresentou entalpia de fusão de 37,59 J/g, correspondente a um grau de cristalinidade de aproximadamente 27%. Esse valor indica que o PVA apresenta uma estrutura semicristalina, compatível com sistemas hidrogéis preparados por métodos físicos, nos quais parte das cadeias poliméricas permanece organizada em domínios cristalinos.

A incorporação dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco resultou em um aumento expressivo do grau de cristalinidade, com valores superiores a 40%. Esse comportamento sugere que os fármacos favorecem a reorganização estrutural do PVA, promovendo maior ordenamento das cadeias poliméricas, possivelmente por meio de interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio.

Nos sistemas contendo poli(pirrol) (PPy), observou-se um aumento adicional do X_c em relação ao PVA puro, indicando que o polímero condutor atua como agente de nucleação heterogênea, estimulando a formação de regiões cristalinas mais

organizadas. O sistema PVA + PPy + diclofenaco apresentou o maior grau de cristalinidade entre todas as amostras analisadas, evidenciando uma interação sinérgica entre o PVA, o PPy e o fármaco.

A presença do dopante DBSA exerceu influência significativa sobre a organização estrutural dos hidrogéis. Em sistemas contendo PPy, a dopagem com DBSA levou à redução do grau de cristalinidade, efeito atribuído à ação plastificante do dopante, que aumenta a mobilidade das cadeias poliméricas e reduz o ordenamento estrutural. Em contrapartida, nos sistemas à base de POEA, a dopagem com DBSA promoveu um aumento expressivo do X_c , indicando que o dopante favorece a reorganização das cadeias do PVA nesses materiais.

Os hidrogéis contendo POEA sem dopagem apresentaram os menores valores de cristalinidade, evidenciando uma matriz predominantemente amorfa. No entanto, a adição de DBSA e/ou fármacos contribuiu para a recuperação parcial da cristalinidade, demonstrando a influência direta da composição do sistema na estrutura final dos hidrogéis.

De modo geral, os valores de grau de cristalinidade obtidos são coerentes com aqueles reportados na literatura para hidrogéis de PVA modificados com polímeros condutores e fármacos, confirmando que as interações entre os componentes desempenham papel fundamental na organização estrutural e no comportamento térmico dos materiais.

◇ 4.3 — Análise por Difração de Raios X (DRX)

Discussão dos Resultados

A análise por difração de raios X foi realizada com o objetivo de investigar as alterações estruturais e o grau de organização cristalina dos sistemas desenvolvidos, incluindo os fármacos puros, a matriz polimérica de PVA e os hidrogéis contendo polímeros condutores e dopantes.

Os difratogramas dos fármacos puros, ibuprofeno e diclofenaco de sódio (FIGURA 4.3.1), apresentaram picos intensos e bem definidos ao longo da faixa de 2θ , evidenciando seu caráter altamente cristalino. O ibuprofeno apresentou grau de

cristalinidade de 88,4%, enquanto o diclofenaco de sódio apresentou cristalinidade de 74,2%. Esses resultados confirmam a elevada organização estrutural desses compostos, característica típica de substâncias cristalinas, e que está diretamente relacionada à sua baixa solubilidade em meio aquoso.

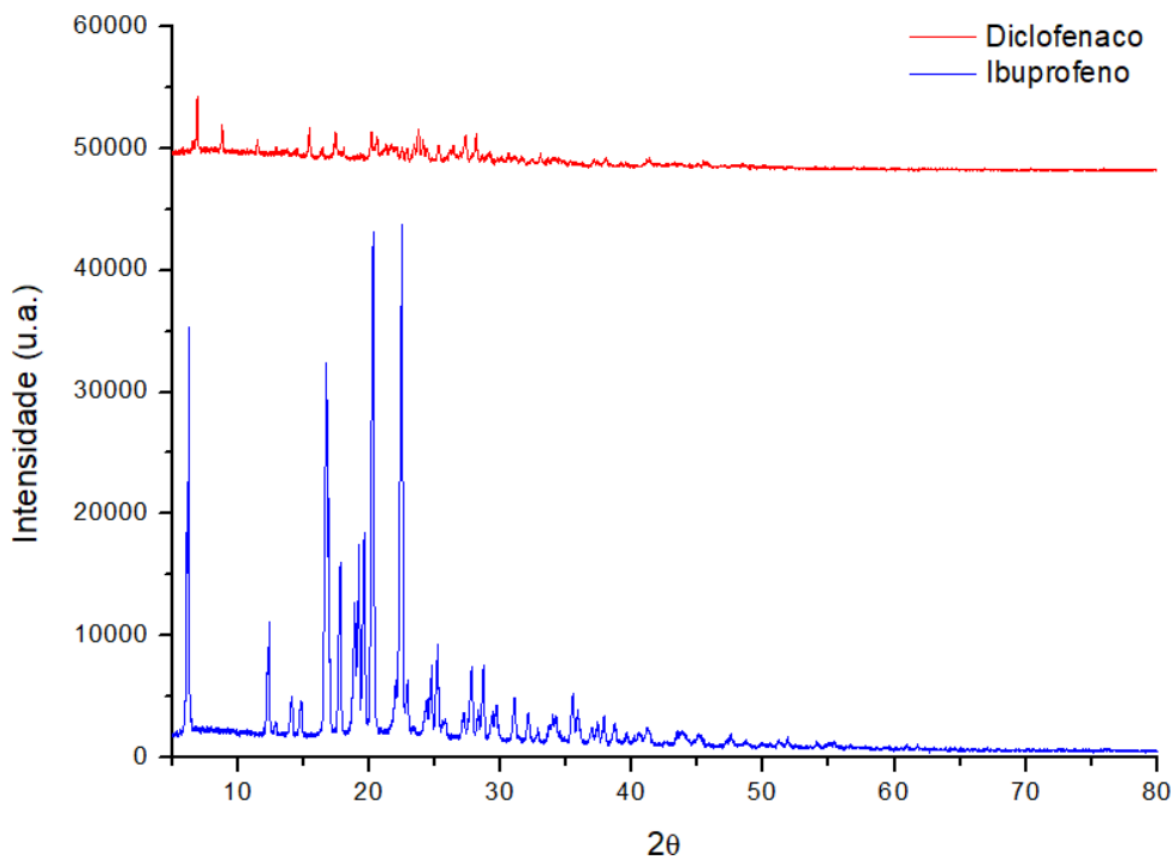


FIGURA 4.3.1— Difratograma dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco puros.

O PVA puro (FIGURA 4.3.2) apresentou um padrão típico de polímero semicristalino, com a presença de um pico largo centrado em aproximadamente $2\theta \approx 19-20^\circ$, associado à organização parcial das cadeias poliméricas por meio de ligações de hidrogênio. O grau de cristalinidade determinado para o PVA foi de 32,4%, indicando a coexistência de regiões cristalinas e amorfas na estrutura do material. A incorporação dos fármacos à matriz de PVA promoveu alterações significativas nos difratogramas, caracterizadas pela redução da intensidade dos picos cristalinos dos fármacos e pelo alargamento das bandas, com predominância de um perfil mais amorfo. Observou-se que a cristalinidade do sistema diminuiu para 26,1% no caso do

PVA-Diclofenaco e 18,7% para o PVA-Ibuprofeno. Esses resultados indicam que os fármacos não se encontram mais em sua forma cristalina original, mas sim parcialmente dispersos na matriz polimérica, possivelmente em estado amorfo ou como pequenas regiões cristalinas dispersas. Esse comportamento sugere uma interação entre o fármaco e o PVA, que promove a desorganização da estrutura cristalina, favorecendo a formação de sistemas mais homogêneos.

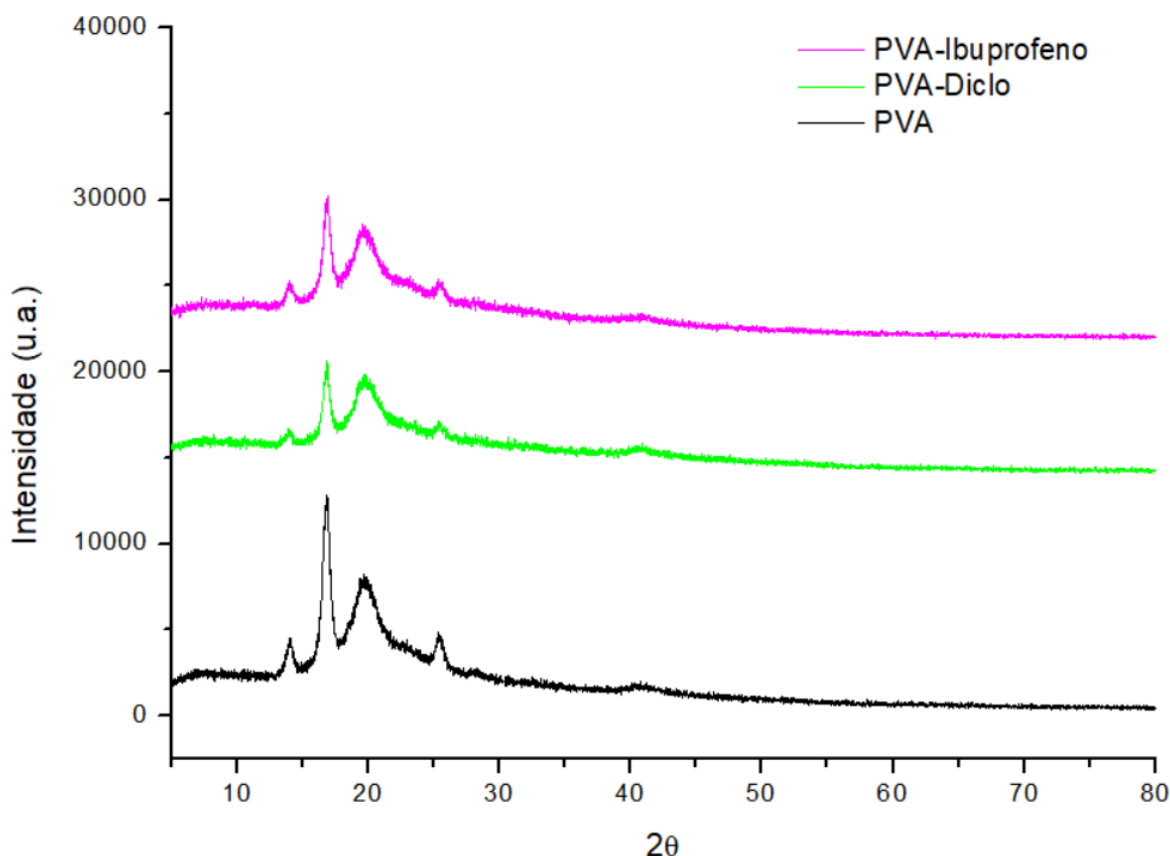


FIGURA 4.3.2— Difratogramas dos Hidrogeis de PVA, Hidrogeis de PVA+Ibuprofeno e Hidrogeis de PVA+Diclofenaco de Sódio.

A introdução dos polímeros condutores, poli(pirrol) (PPY) e poli(o-etoxianilina) (POEA), intensificou ainda mais a redução da cristalinidade dos sistemas. Os difratogramas dessas amostras apresentaram perfis predominantemente amorfos, com ausência ou significativa redução de picos bem definidos. Os valores de cristalinidade obtidos foram de 15,8% para PVA-PPY e 16,6% para PVA-POEA, evidenciando o caráter desorganizador desses polímeros. Esse efeito pode ser atribuído à natureza intrinsecamente amorfa dos polímeros condutores e à sua

capacidade de interferir nas interações intermoleculares do PVA, especialmente nas ligações de hidrogênio responsáveis pela organização parcial da matriz.

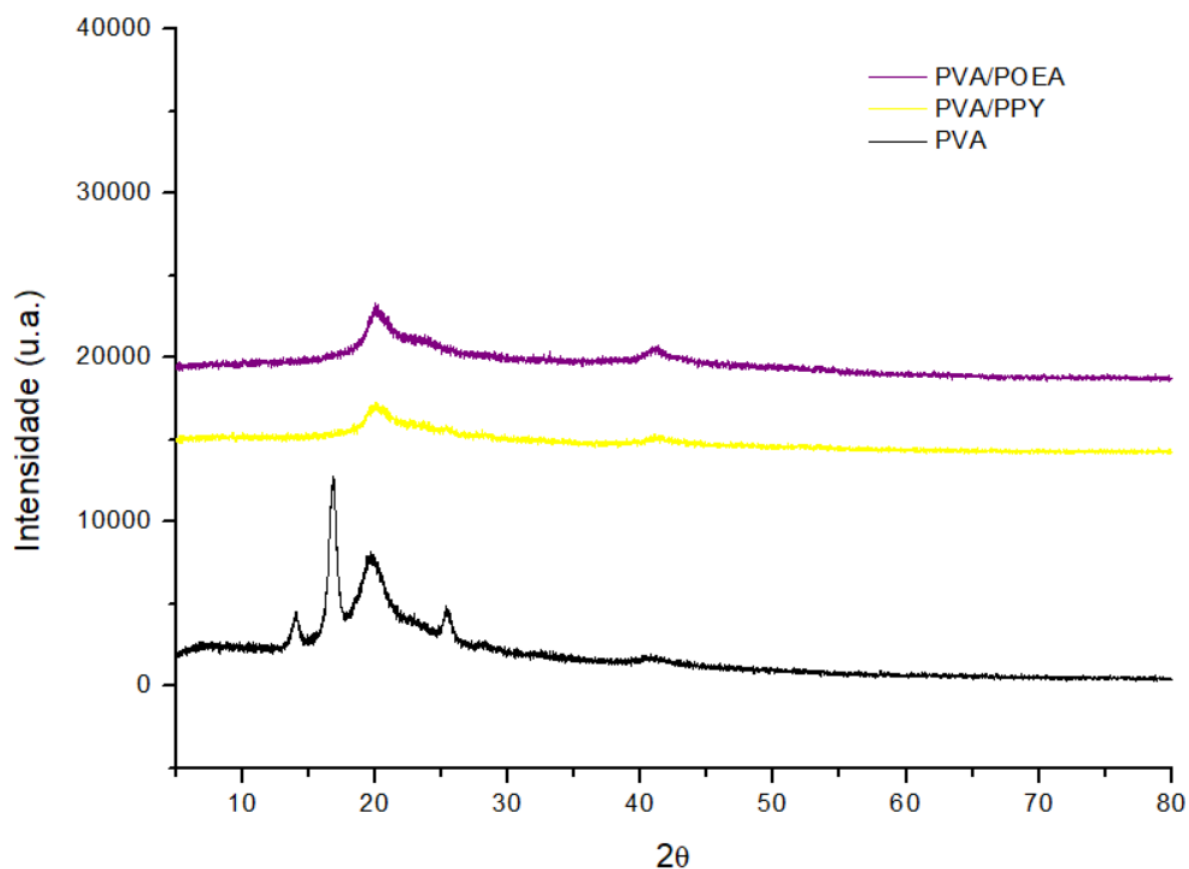


FIGURA 4.3.3— Difrátogramas dos Hidrogeis de PVA puro e com os polimeros condutores.

Nos sistemas ternários contendo PVA, polímero condutor e fármaco, observou-se uma supressão ainda mais pronunciada dos picos cristalinos dos fármacos. Os valores de cristalinidade permaneceram reduzidos, como observado para PVA-PPY-DICLO (19,5%), PVA-PPY-IBU (15,9%) e PVA-POEA-DICLO (23,3%). Esses resultados indicam que os fármacos encontram-se altamente dispersos na matriz, possivelmente formando sistemas amorfos ou soluções sólidas, o que pode estar associado à ocorrência de interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio e interações π - π entre os componentes do sistema.

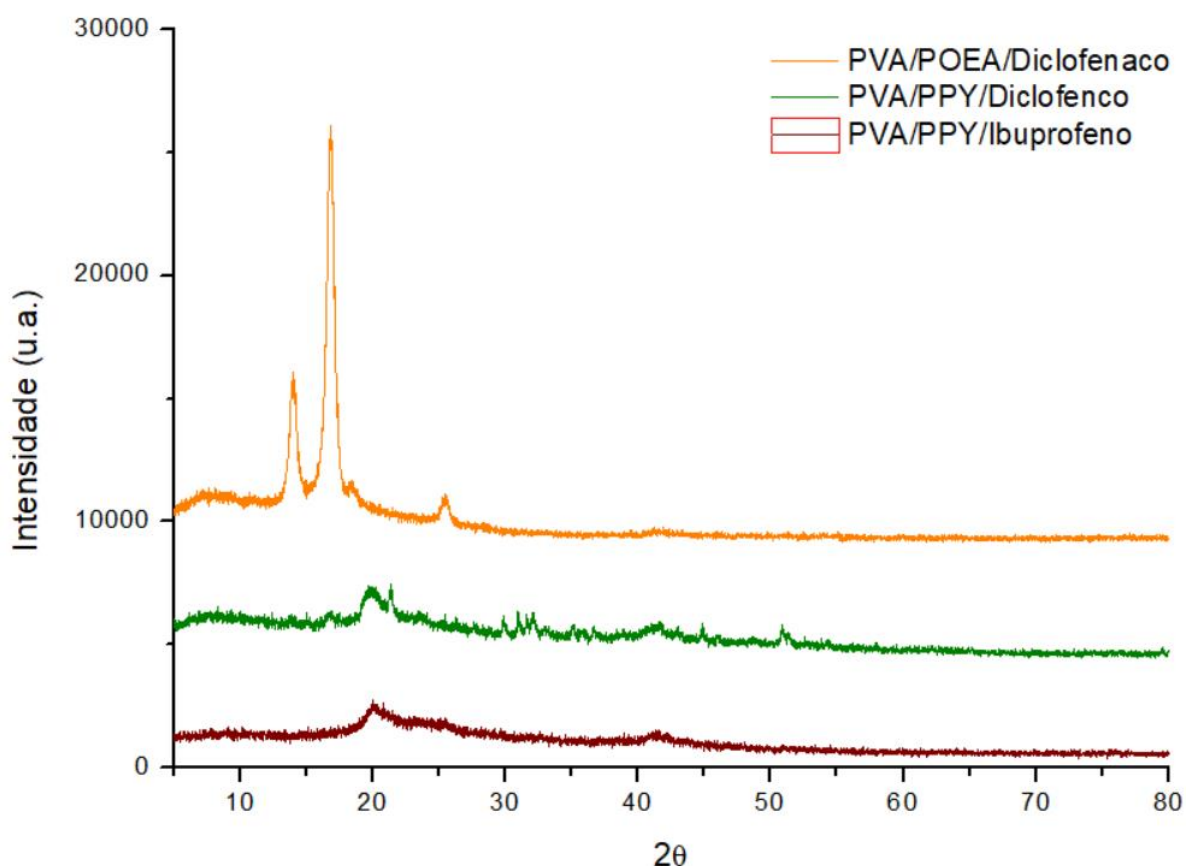


FIGURA 4.3.4— Difrátogramas dos sistemas ternários contendo PVA, polímero condutor e fármaco.

A adição do dopante ácido dodecilbenzeno sulfônico (DBSA) promoveu a maior redução na cristalinidade dentre todas as amostras analisadas. Os sistemas contendo DBSA apresentaram valores de cristalinidade significativamente baixos, como 11,8% para PVA-PPY-DBSA, 12,2% para PVA-PPY-DBSA-IBU e 13,6% para PVA-POEA-DBSA. Os difratogramas dessas amostras exibiram perfis essencialmente amorfos, com ausência de picos cristalinos bem definidos. Esse comportamento pode ser explicado pelo efeito plastificante do DBSA, que aumenta o espaçamento entre as cadeias poliméricas, reduz as interações intermoleculares organizadas e promove maior mobilidade das cadeias, resultando em uma estrutura altamente desordenada.

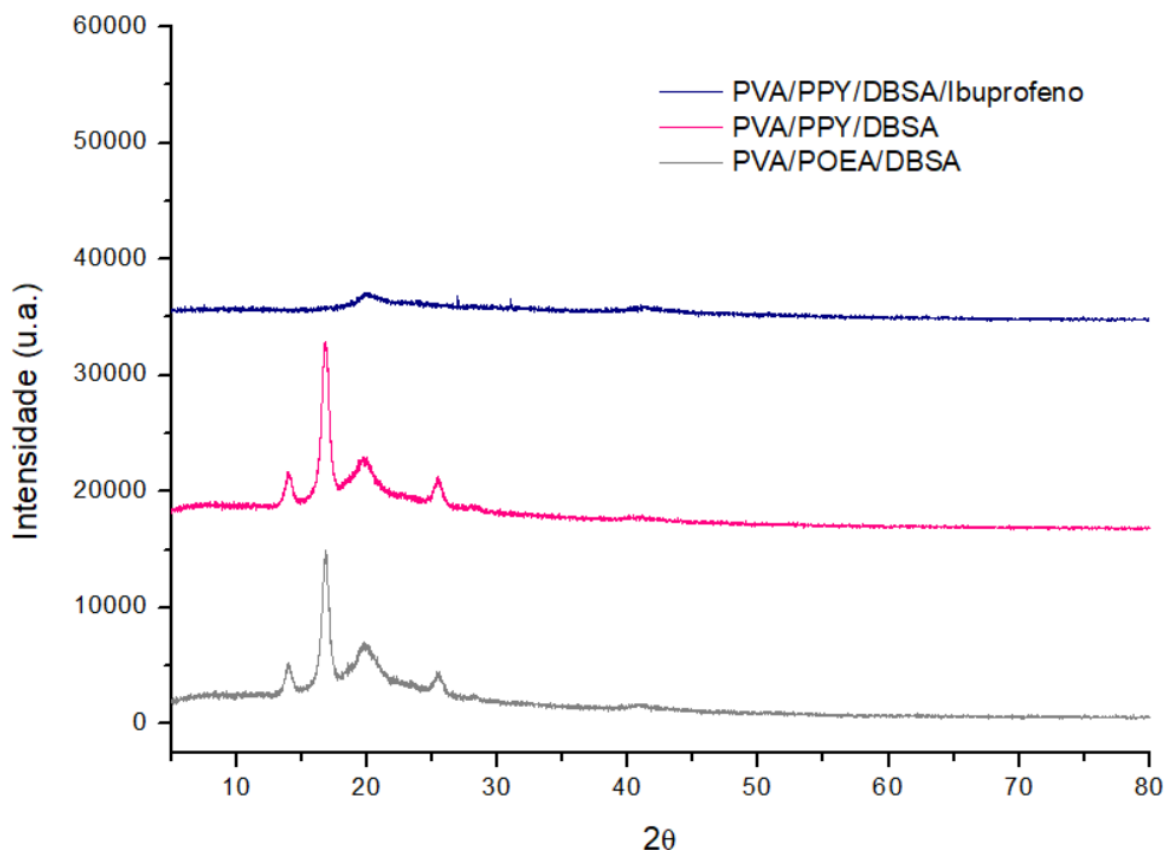


FIGURA 4.3.5— Difratomogramas dos Hidrogeis condutores dopados com DBSA.

De maneira geral, observa-se uma tendência clara de redução da cristalinidade com o aumento da complexidade dos sistemas, partindo dos fármacos puros altamente cristalinos, passando pelo PVA semicristalino, até atingir estruturas predominantemente amorfas nos sistemas contendo polímeros condutores e dopantes. Essa transição estrutural é de grande relevância para aplicações em liberação controlada de fármacos, uma vez que a redução da cristalinidade está diretamente associada ao aumento da solubilidade, da difusão molecular e da taxa de liberação do fármaco.

Além disso, a formação de uma matriz amorfa favorece uma distribuição mais homogênea do fármaco, reduzindo a possibilidade de recristalização e contribuindo para uma maior eficiência terapêutica. Nos sistemas contendo polímeros condutores, essa característica estrutural pode ainda possibilitar a modulação da liberação do fármaco por estímulos externos, como a aplicação de potencial elétrico, ampliando o

potencial de aplicação desses materiais em sistemas inteligentes de liberação controlada.

Dessa forma, os resultados de DRX confirmam que a incorporação de polímeros condutores e dopantes na matriz de PVA é uma estratégia eficaz para reduzir a cristalinidade do sistema e promover a formação de estruturas amorfas, o que é altamente desejável para aplicações farmacêuticas avançadas.

4.3.1— Tabela de cristalinidade do hidrogel

Os valores de área cristalina (Ac), área amorfa (Aa) e grau de cristalinidade (Xc) obtidos para os sistemas analisados são apresentados na TABELA 4.3.1.

TABELA 4.3.1— Grau de cristalinidade (Xc) dos sistemas obtido por difração de raios X (DRX).

Amostra	Área Cristalina (Ac)	Área Amorfa (Aa)	Cristalinidade (Xc)
Ibuprofeno (puro)	54.218	7.120	88,4%
Diclofenaco de Sódio (puro)	42.155	14.652	74,2%
PVA (puro)	12.450	25.980	32,4%
PVA-DICLO	10.824	30.631	26,1%
PVA-POEA	6.420	32.260	16,6%
PVA-IBU	7.422	32.253	18,7%
PVA-PPY	5.890	31.420	15,8%
PVA-PPY-DICLO	8.120	33.540	19,5%

Amostra	Área Cristalina (Ac)	Área Amorfa (Aa)	Cristalinidade (Xc)
PVA-PPY-IBU	6.210	32.880	15,9%
PVA-PPY-DBSA	4.625	34.512	11,8%
PVA-PPY-DBSA-DICLO	5.940	36.210	14,1%
PVA-PPY-DBSA-IBU	4.980	35.820	12,2%
PVA-POEA-DICLO	9.450	31.120	23,3%
PVA-POEA-DBSA	5.120	32.480	13,6%
PVA-POEA-DBSA-DICLO	6.840	34.950	16,4%
PVA-POEA-DBSA-IBU	5.560	34.200	14,0%

Os valores de área cristalina (Ac) e área amorfa (Aa) foram determinados por deconvolução dos difratogramas, sendo o grau de cristalinidade (Xc) calculado a partir da razão entre a área cristalina e a área total (Ac + Aa), permitindo avaliar o efeito da incorporação de polímeros condutores (PPy e POEA), dopante (DBSA) e fármacos (ibuprofeno e diclofenaco de sódio) sobre a organização estrutural da matriz de PVA.

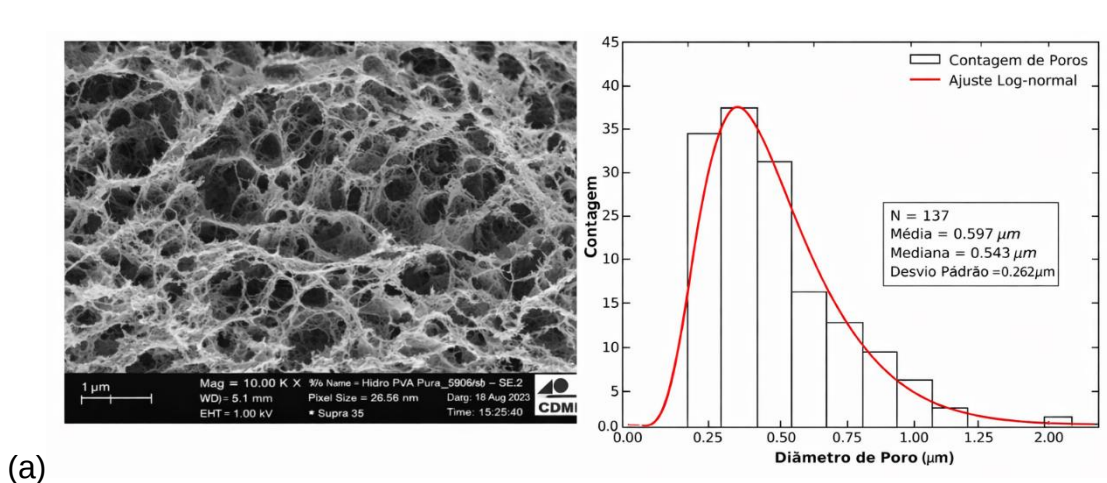
◇ 4.4 — Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Discussão dos Resultados

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi empregada com o objetivo de investigar a morfologia superficial dos hidrogéis e avaliar a organização da rede polimérica, bem como os efeitos da incorporação de polímeros condutores e fármacos sobre a estrutura porosa dos sistemas. Essa análise é particularmente relevante em hidrogéis destinados à liberação controlada de fármacos, uma vez que características como tamanho, distribuição e conectividade dos poros influenciam diretamente o transporte de massa e a difusão de espécies no interior da matriz.

4.4.1 — Sistema PVA e incorporação de fármacos

As micrografias correspondentes ao hidrogel de PVA puro e aos sistemas carregados com ibuprofeno e diclofenaco de sódio são apresentadas na FIGURA 4.4.1.



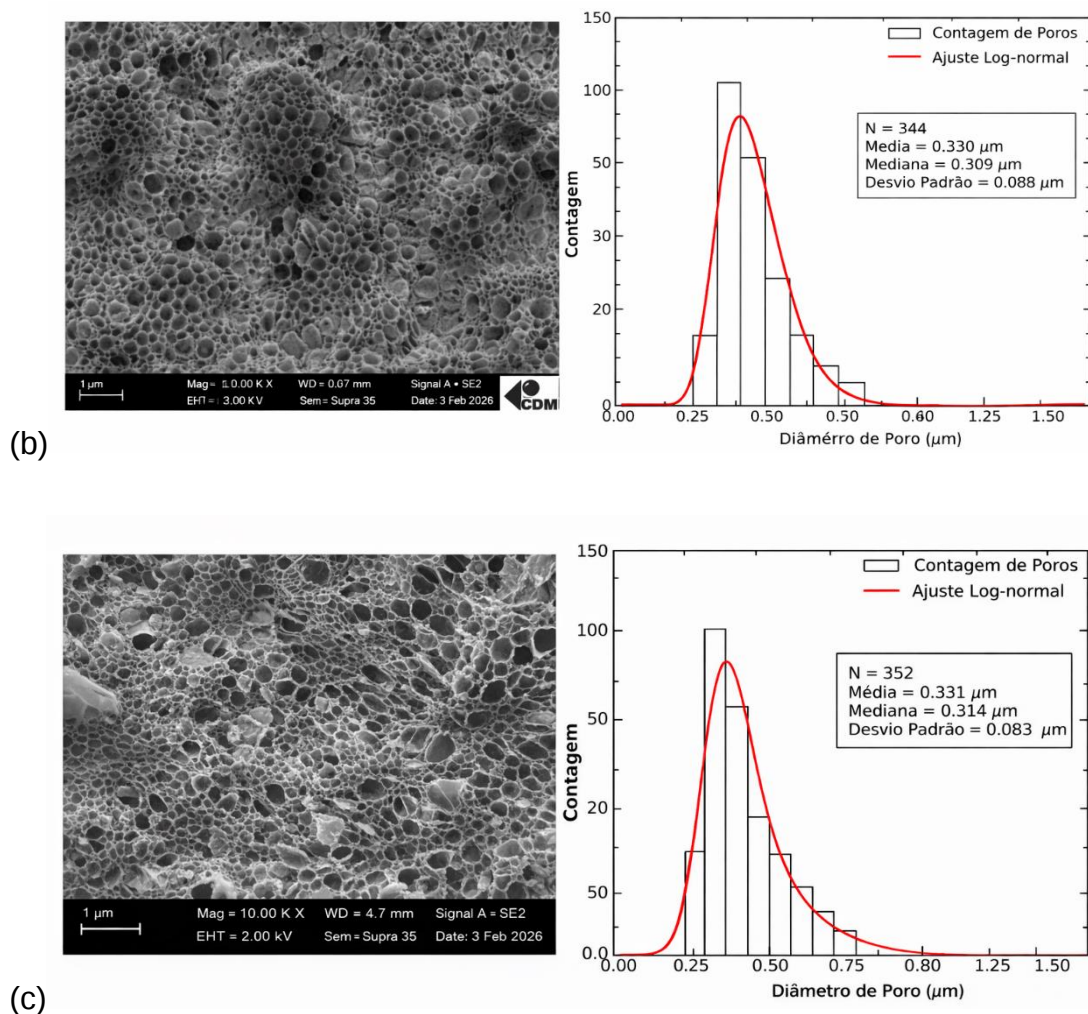


FIGURA 4.4.1 — Micrografias de MEV: (a) PVA; (b) PVA-IBU; (c) PVA-DICLO.

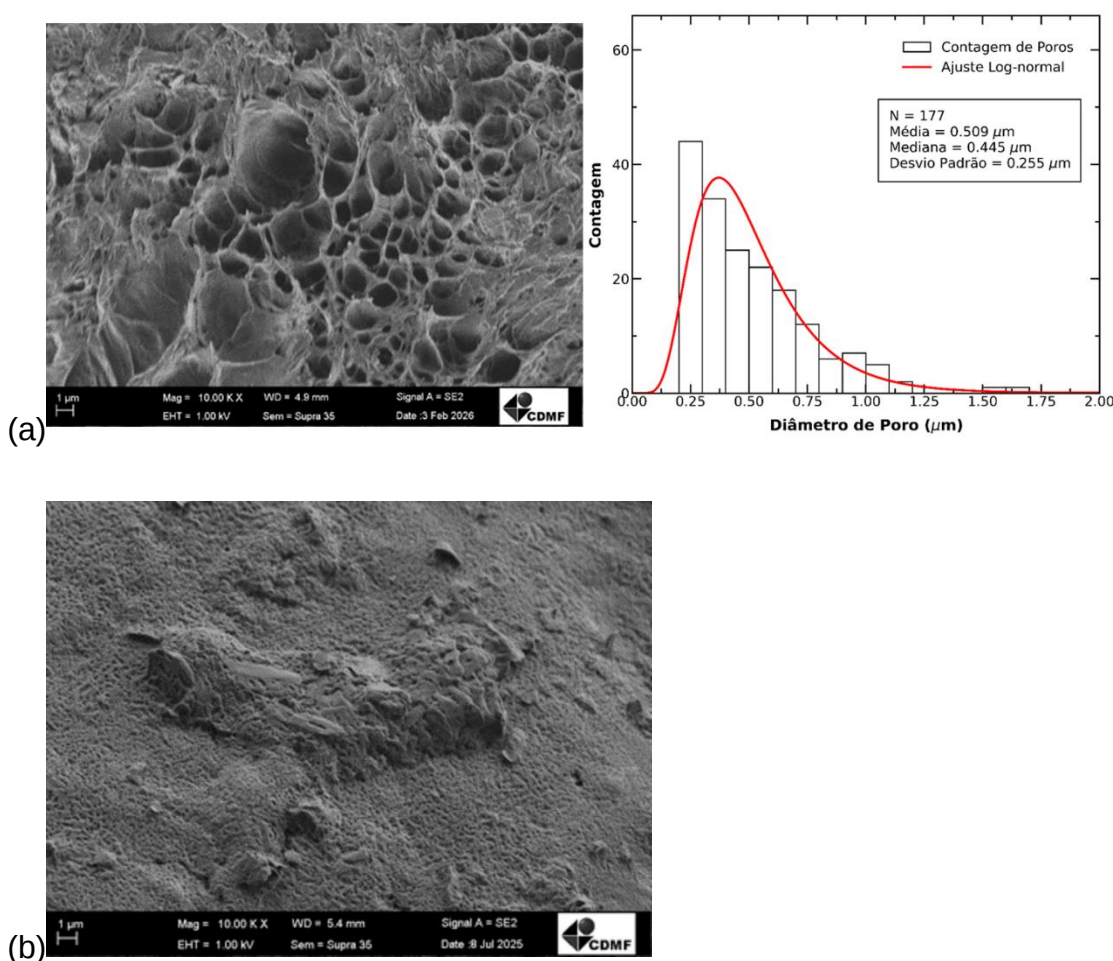
As micrografias do hidrogel de PVA puro evidenciam uma estrutura porosa aberta, com cavidades interconectadas e paredes relativamente finas, característica típica de hidrogéis fisicamente reticulados por PVA após liofilização. A presença dessa rede porosa está de acordo com o comportamento hidrofílico do material e com sua elevada capacidade de absorção de água. A análise quantitativa do diâmetro de poros mostrou distribuição assimétrica, ajustada por função log-normal, com média de aproximadamente 0,597 μm , mediana de 0,543 μm e desvio padrão de 0,262 μm , indicando uma rede relativamente heterogênea, com coexistência de poros pequenos e regiões mais abertas.

Nos sistemas contendo ibuprofeno e diclofenaco, a morfologia da matriz foi modificada. Para PVA + ibuprofeno, observou-se redução do tamanho médio dos poros, com média de aproximadamente 0,330 μm e menor dispersão, sugerindo uma

estrutura mais compacta e homogênea do que a do PVA puro. De forma semelhante, PVA + diclofenaco também apresentou redução do diâmetro médio de poros, com média de aproximadamente $0,331\ \mu\text{m}$ e desvio padrão ainda menor, indicando maior uniformidade estrutural. Esses resultados sugerem que a incorporação dos fármacos interfere na reorganização da rede durante a formação e a secagem do hidrogel, reduzindo o espaço livre disponível e promovendo uma morfologia mais compacta. Essa interpretação é coerente com a ideia de que as moléculas dos fármacos, mesmo sem formar novas ligações covalentes, podem interagir fisicamente com a matriz, alterar o empacotamento local das cadeias e modular a formação de cavidades durante a liofilização.

4.4.2 — Sistemas contendo PPy

As micrografias referentes aos sistemas contendo o polímero condutor poli(pirrol) (PPy) são apresentadas na FIGURA 4.4.2.



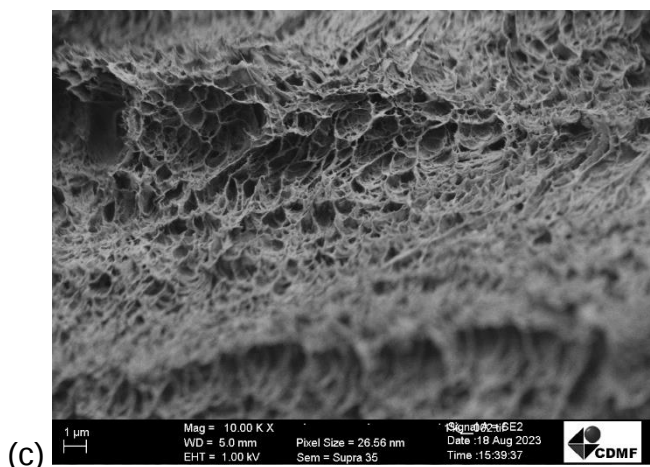


FIGURA 4.4.2 — Micrografias de MEV: (a) PVA/PPY; (b) PVA/PPY-IBU; (c) PVA/PPY-DICLO.

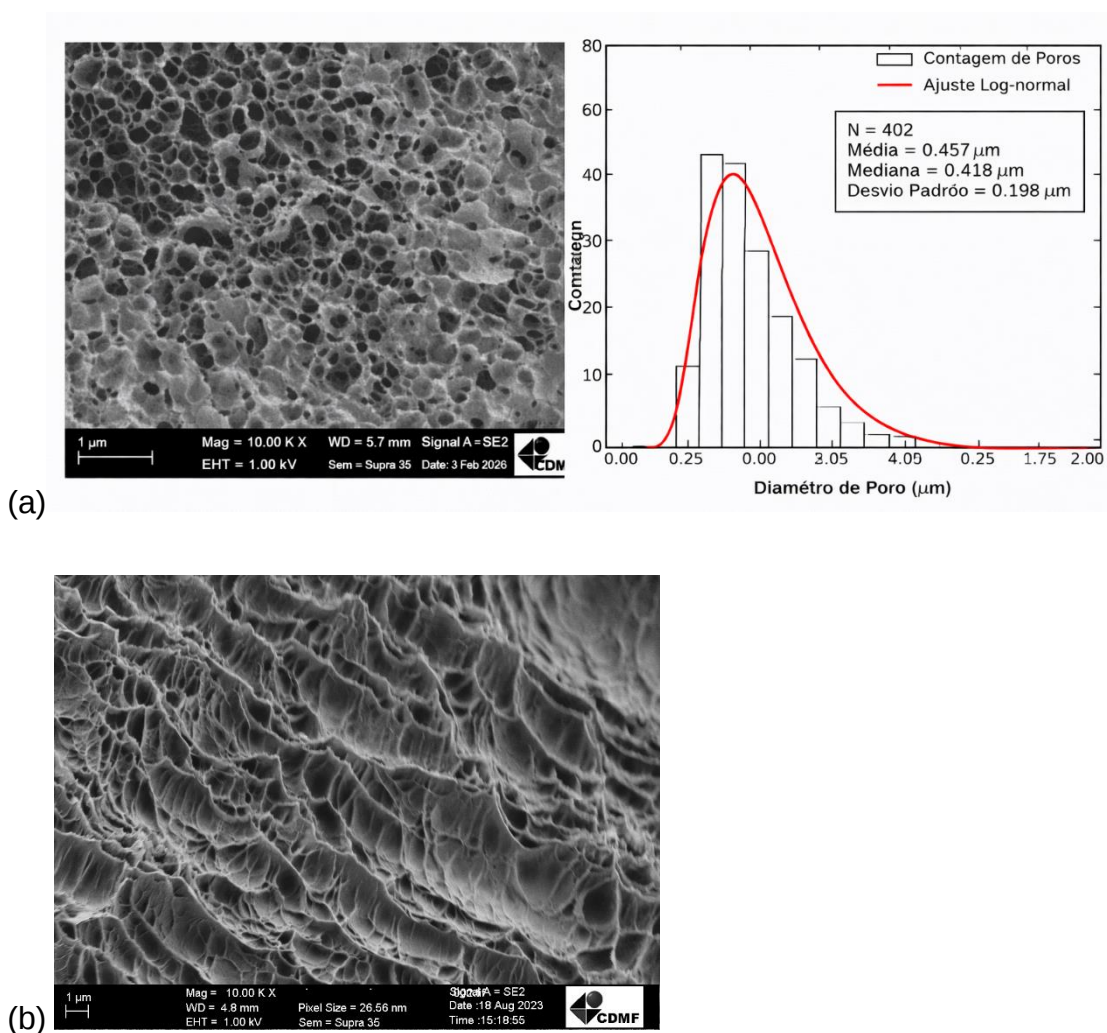
A incorporação de PPY promoveu alterações marcantes na morfologia da matriz de PVA. No sistema PVA/PPy, a micrografia mostra uma estrutura menos aberta que a do PVA puro, com regiões mais compactas e paredes mais espessas, embora ainda seja possível identificar poros distribuídos ao longo da superfície. Essa mudança indica que a presença do polímero condutor modifica o arranjo da rede polimérica e tende a aumentar a densidade local da estrutura liofilizada.

No sistema PVA/PPy/IBU, não foi possível realizar a análise quantitativa da distribuição de poros, pois a superfície observada não apresentou contornos porosos suficientemente definidos para segmentação confiável. Nesse caso, a morfologia sugere que o ibuprofeno pode ter recoberto parcialmente a superfície, precipitado durante a secagem/liofilização ou interagido com a matriz de maneira a mascarar a estrutura porosa originalmente existente. Como o ibuprofeno apresenta baixa solubilidade em água e caráter mais hidrofóbico que o diclofenaco de sódio, é plausível que, durante o processo de secagem, parte do fármaco tenha migrado e se concentrado superficialmente, promovendo o aparecimento de regiões mais lisas, compactadas ou aparentemente colapsadas. Portanto, para essas amostras, a ausência de histograma não deve ser interpretada como ausência de poros, mas como limitação analítica decorrente da perda de definição morfológica da superfície.

Já no sistema PVA/PPy/DICLO, foi possível quantificar os poros, observando-se média de aproximadamente $0,408\ \mu\text{m}$, mediana de $0,374\ \mu\text{m}$ e desvio padrão de $0,140\ \mu\text{m}$. Esses valores indicam uma estrutura mais compacta do que o PVA puro, porém ainda com definição suficiente para análise quantitativa. Comparado ao sistema com ibuprofeno, o diclofenaco preservou melhor a visualização da rede porosa, sugerindo que sua interação com a matriz e com o polímero condutor não levou ao mesmo grau de recobrimento ou mascaramento superficial.

4.4.3 — Sistemas contendo POEA

A morfologia dos sistemas baseados em poli(o-etoxianilina) (POEA) é apresentada na FIGURA 4.4.3.



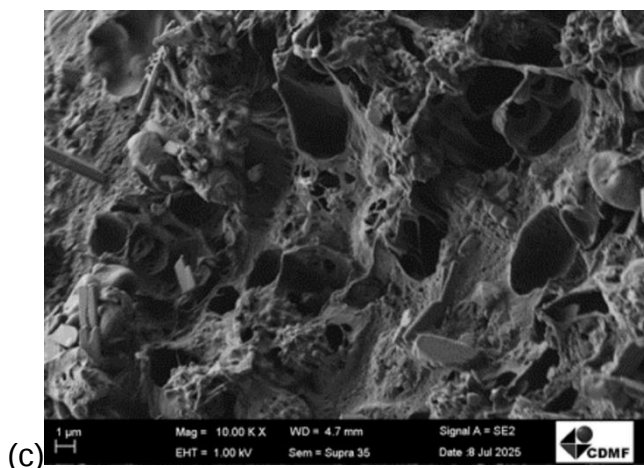


FIGURA 4.4.3 — Micrografias de MEV: (a) PVA/POEA; (b) PVA/POEA-IBU; (c) PVA/POEA-DICLO.

Nos sistemas contendo POEA, a morfologia observada foi distinta daquela dos sistemas com PPy. A micrografia do sistema PVA/POEA mostra uma estrutura com poros bem definidos, embora mais compacta do que a do PVA puro. A análise quantitativa indicou diâmetro médio de poros de aproximadamente $0,509\ \mu\text{m}$, mediana de $0,445\ \mu\text{m}$ e desvio padrão de $0,255\ \mu\text{m}$, revelando uma distribuição ainda relativamente ampla, mas já indicativa de reorganização da matriz na presença do polímero condutor.

No sistema PVA/POEA/IBU, novamente não foi possível construir histograma confiável. A superfície observada apresenta aspecto mais fechado e menos definido, o que sugere que o ibuprofeno pode ter recoberto a superfície, precipitado localmente ou promovido colapso parcial da morfologia porosa durante a secagem. Esse comportamento é coerente com a baixa solubilidade do ibuprofeno e com sua possível segregação durante a liofilização, especialmente em sistemas mais complexos contendo polímero condutor. Assim, a ausência de distribuição quantitativa não invalida a análise morfológica, mas indica que o sistema apresentou perda de contraste estrutural e menor resolução dos contornos dos poros.

Para PVA/POEA/DICLO, foi possível quantificar os poros, com média em torno de $0,442\ \mu\text{m}$, mediana de $0,397\ \mu\text{m}$ e desvio padrão de $0,174\ \mu\text{m}$. Em comparação ao sistema PVA/POEA sem fármaco, observa-se redução do tamanho médio dos poros, sugerindo que o diclofenaco também contribui para uma reorganização mais compacta da rede, porém sem comprometer totalmente a identificação dos poros.

4.4.4 — Sistemas dopados com DBSA contendo POEA

As micrografias dos hidrogéis de POEA dopadas com DBSA são apresentadas nas FIGURAS 4.4.4.

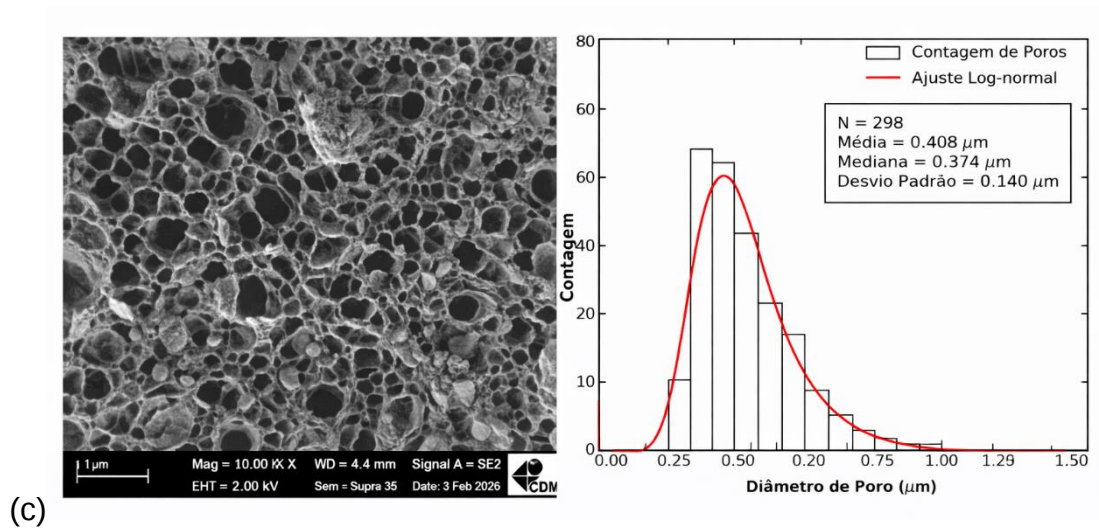
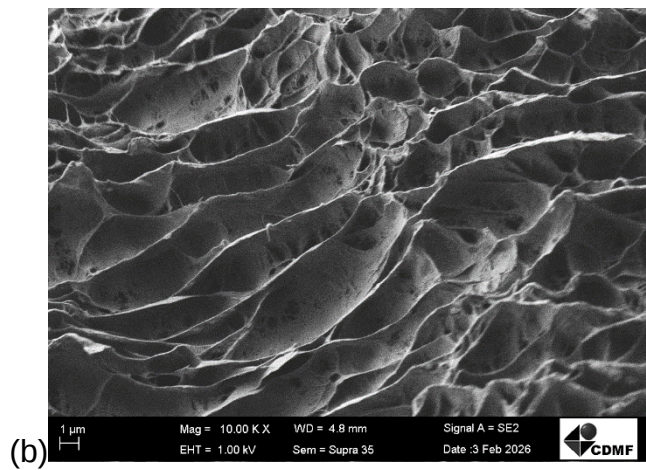
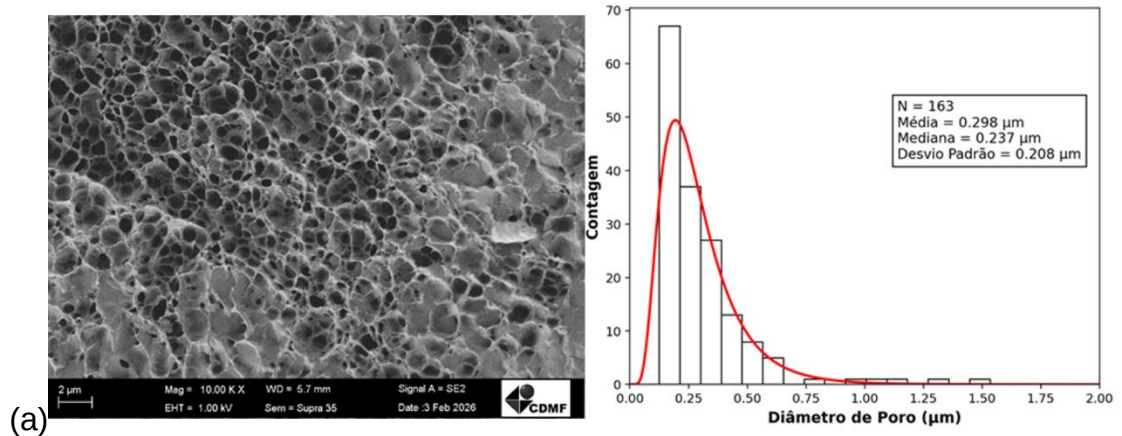


FIGURA 4.4.4 — Micrografias de MEV: (a) PVA/POEA/DBSA; (b) PVA/POEA/DBSA-IBU; (c) PVA/POEA/DBSA-DICLO.

A dopagem com DBSA alterou de maneira importante a morfologia dos sistemas contendo POEA. No sistema PVA/POEA/DBSA, observou-se estrutura porosa mais aberta do que em alguns sistemas não dopados, com poros visíveis e passíveis de quantificação. A análise da distribuição de poros mostrou média próxima de 0,298 μm , mediana de 0,237 μm e desvio padrão de 0,208 μm , indicando uma rede composta majoritariamente por poros menores e distribuição assimétrica.

No sistema PVA/POEA/DBSA/IBU, a morfologia não permitiu quantificação confiável dos poros. Novamente, a presença do ibuprofeno parece ter mascarado a estrutura da superfície, possivelmente por precipitação do fármaco, recobrimento superficial ou interação com a matriz durante a secagem. Em sistemas dopados, esse efeito pode se tornar ainda mais pronunciado devido à complexidade química do meio e à redistribuição dos componentes durante a formação da rede. Assim, a superfície observada não representa necessariamente ausência de poros internos, mas sim uma limitação da análise superficial por MEV.

No sistema PVA/POEA/DBSA/DICLO, por outro lado, foi possível observar e quantificar poros com média em torno de 0,408 μm , mediana de 0,374 μm e desvio padrão de 0,140 μm . Esses resultados mostram que, mesmo após a dopagem, a presença de diclofenaco ainda permite preservação parcial da morfologia porosa e sua quantificação.

4.4.5 — Sistemas dopados com DBSA contendo PPy

As micrografias dos hidrogéis de PPy dopadas com DBSA são apresentadas nas FIGURAS 4.4.4.

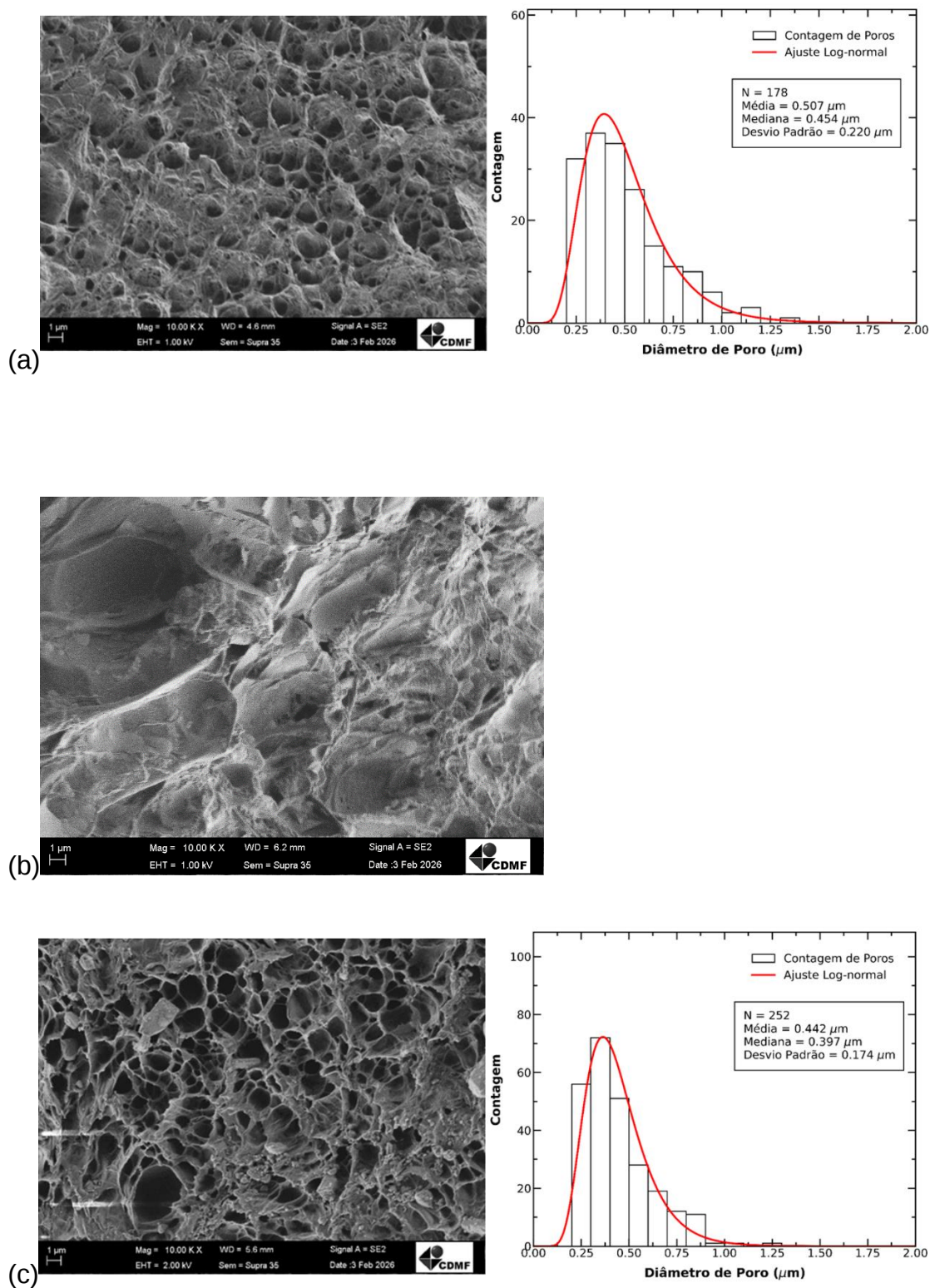


FIGURA 4.4.5 — Micrografias de MEV: (a) PVA/PPy/DBSA; (b) PVA/PPy/DBSA-IBU; (c) PVA/PPy/DBSA-DICLO.

Nos sistemas contendo PPy dopado com DBSA, a morfologia também sofreu alterações expressivas. O sistema PVA/PPy/DBSA apresentou poros visíveis e

distribuição quantificável, com média de aproximadamente 0,507 μm , mediana de 0,454 μm e desvio padrão de 0,220 μm . Esses valores sugerem uma rede com poros relativamente maiores do que alguns sistemas dopados com POEA, o que pode estar associado à maneira como o PPy dopado se distribui na matriz e afeta a organização do sólido após liofilização.

No sistema PVA/PPy/DBSA/IBU, não foi possível determinar a distribuição de tamanho de poros de forma confiável, novamente devido à perda de definição superficial. A micrografia sugere recobrimento parcial da superfície ou colapso local da rede, compatível com a hipótese de segregação ou precipitação do ibuprofeno durante o processo de secagem. Esse comportamento reforça a interpretação de que o ibuprofeno, em várias formulações, interfere significativamente na visualização da estrutura porosa superficial.

Já o sistema PVA/PPy/DBSA/DICLO apresentou poros quantificáveis, com média próxima de 0,442 μm , mediana de 0,397 μm e desvio padrão de 0,174 μm . Tal como observado em outros sistemas com diclofenaco, a presença do fármaco induziu compactação moderada da rede, mas ainda preservou contraste suficiente para a análise quantitativa.

4.4.6 — Interpretação geral dos resultados

De forma geral, os resultados de MEV mostram que a matriz de PVA puro apresenta a estrutura mais aberta e claramente porosa, enquanto a incorporação de polímeros condutores e fármacos modifica substancialmente a morfologia da rede. Os histogramas de distribuição de poros revelam que, sempre que a quantificação foi possível, a incorporação dos fármacos levou, em geral, à redução do tamanho médio dos poros em relação ao PVA puro, sugerindo maior compactação da estrutura.

Os sistemas contendo ibuprofeno merecem interpretação específica. A ausência de histogramas em várias dessas formulações não significa necessariamente que não existam poros, mas sim que a superfície analisada não apresentou contraste ou definição adequados para identificação confiável das cavidades. Esse comportamento pode ser explicado por três mecanismos principais, que podem inclusive ocorrer simultaneamente: i) precipitação do ibuprofeno durante a secagem ou liofilização, em razão de sua baixa solubilidade em meio aquoso; ii)

recobrimento superficial da matriz pelo fármaco, mascarando a topografia porosa; e iii) interação física com a matriz polimérica, alterando o empacotamento local e favorecendo colapso ou fechamento parcial da superfície. Assim, nos sistemas com ibuprofeno, a perda de definição morfológica deve ser interpretada como evidência de forte influência do fármaco sobre a organização superficial do material.

Em contraste, os sistemas contendo diclofenaco, embora também tenham sofrido reorganização estrutural, preservaram melhor a visualização dos poros e permitiram análise quantitativa em mais casos. Isso sugere que o diclofenaco interage com a matriz de modo diferente do ibuprofeno, promovendo compactação, mas sem o mesmo grau de mascaramento superficial.

Em conjunto, os resultados demonstram que a incorporação de PPy, POEA, DBSA e fármacos modifica de maneira importante a morfologia superficial dos hidrogéis de PVA. A análise por MEV confirma que esses materiais constituem sistemas híbridos complexos, nos quais pequenas mudanças de composição promovem efeitos significativos sobre a estrutura porosa final.

◇ 4.5 — Análise de Densidade e Parâmetros Estruturais da Rede dos Hidrogéis.

A densidade das amostras foi determinada pelo método de flotação em líquidos miscíveis, utilizando tetracloreto de carbono e heptano. Nesse método, a amostra atinge equilíbrio quando sua densidade se iguala à densidade da mistura líquida, permitindo estimar a densidade do material sem submetê-lo a aquecimento ou modificação química. Após a estabilização do sistema, a solução foi coletada e sua densidade determinada em picnômetro previamente aferido.

Os valores de densidade dos hidrogéis não dopados são apresentados na Tabela 4.5.1

TABELA 4.5.1 — Hidrogéis de PVA não dopados

Amostra	ρ solução (g/cm³)	ρ seca (g/cm³)
Hidrogel de PVA	1,1206	0,0041
Hidrogel de PVA + IBU	1,1789	0,0072
Hidrogel de PVA + DICLO	1,1233	0,0111
Hidrogel de PVA + PPy	1,1348	0,1837
Hidrogel de PVA + PPy + IBU	1,1367	0,1051
Hidrogel de PVA + PPy + DICLO	1,1041	0,1109
Hidrogel de PVA + POEA	1,1002	0,2256
Hidrogel de PVA + POEA + IBU	1,1504	0,0723
Hidrogel de PVA + POEA + DICLO	1,1406	0,1356

O hidrogel de PVA puro apresentou baixa densidade (0,0041 g/cm³), indicando elevada fração de volume livre e estrutura altamente hidratável. A incorporação dos fármacos promoveu aumento discreto desse valor, com densidades de 0,0072 g/cm³ para PVA + ibuprofeno e 0,0111 g/cm³ para PVA + diclofenaco, sugerindo maior compactação da rede após a liofilização.

Nos sistemas contendo polímeros condutores, observou-se aumento expressivo da densidade dos hidrogéis. O hidrogel PVA + PPy apresentou densidade de 0,1837 g/cm³, enquanto o sistema PVA + POEA apresentou valor ainda superior, de 0,2256 g/cm³. Esses resultados indicam que a incorporação dos polímeros condutores promove uma reorganização significativa da fração sólida, resultando em estruturas mais compactas após a secagem.

A adição de fármacos aos sistemas contendo polímeros condutores resultou em redução da densidade em relação aos sistemas sem fármaco, como observado para PVA + PPy + ibuprofeno (0,1051 g/cm³) e PVA + POEA + ibuprofeno (0,0723 g/cm³). Esse comportamento sugere que as moléculas dos fármacos interferem no empacotamento da rede, dificultando a formação de estruturas mais densas durante a liofilização.

Os valores de densidade dos sistemas dopados com DBSA são apresentados na Tabela 4.5.2.

TABELA 4.5.2 — Hidrogéis de PVA dopados

Amostra dopada	ρ solução dopada (g/cm³)	ρ seca dopada (g/cm³)
Hidrogel de PVA + POEA + DBSA	1,1836	0,00447
Hidrogel de PVA + POEA + IBU + DBSA	1,2051	0,00556
Hidrogel de PVA + POEA + DICLO + DBSA	1,1974	0,00691
Hidrogel de PVA + PPy + DBSA	1,1718	0,01475
Hidrogel de PVA + PPy + IBU + DBSA	1,1782	0,02133
Hidrogel de PVA + PPy + DICLO + DBSA	1,1891	0,01346
Hidrogel de PVA + POEA + DBSA	1,1836	0,00447
Hidrogel de PVA + POEA + IBU + DBSA	1,2051	0,00556

De modo geral, a dopagem resultou em densidades inferiores às observadas para os sistemas contendo apenas os polímeros condutores. Para os sistemas com PPy dopado, as densidades variaram entre 0,01346 e 0,02133 g/cm³, enquanto nos sistemas com POEA dopado os valores ficaram entre 0,00447 e 0,00691 g/cm³.

Esses resultados indicam que a dopagem com DBSA altera o comportamento de colapso estrutural durante a liofilização, influenciando o empacotamento da fase sólida. No entanto, essa propriedade deve ser interpretada considerando que a densidade reflete o estado do material após a remoção da água, não representando diretamente a organização da rede no estado hidratado.

A partir dos dados experimentais de densidade e dos resultados de intumescimento, foram recalculados os parâmetros estruturais da rede polimérica, incluindo a fração volumétrica de polímero (ϕ_p), a massa molar média entre pontos de reticulação (M_c) e o tamanho de malha da rede (ξ), utilizando o modelo de Flory–Rehner. Os valores obtidos são apresentados nas Tabelas 4.5.3 e 4.5.4.

TABELA 4.5. 3 — Parâmetros de rede dos hidrogéis de PVA não dopados

Sistema	ρ (g/cm ³)	m seca (g)	m inchada (g)	ϕ_p	M_c (g/mol)	ξ (nm)
PVA	1,1206	0,04069	0,10896	0,34720	718,38	3,74
PVA + IBU	1,1789	0,10515	0,29450	0,32021	960,81	4,44
PVA + DICLO	1,1233	0,11095	0,24598	0,42246	395,59	2,60
PVA + PPy	1,1348	0,18373	0,50096	0,33791	788,77	3,95
PVA + PPy + IBU	1,1367	0,10443	0,29760	0,32231	908,78	4,31
PVA + PPy + DICLO	1,1041	0,11572	0,27933	0,39047	496,13	2,98
PVA + POEA	1,1002	0,22558	0,39621	0,54579	168,14	1,55
PVA + POEA + IBU	1,1504	0,07232	0,23021	0,28477	1319,97	5,41
PVA + POEA + DICLO	1,1406	0,13558	0,34730	0,35956	658,38	3,53

TABELA 4.5.4— Parâmetros de rede dos hidrogéis de PVA dopados com DBSA

Sistema	ρ (g/cm ³)	m seca (g)	m inchada (g)	ϕ_p	M_c (g/mol)	ξ (nm)
PVA + PPy + DBSA	1,1718	0,14752	0,99579	0,12923	11882,73	21,12
PVA + PPy + IBU + DBSA	1,1782	0,21331	0,63852	0,29863	1177,85	5,03
PVA + PPy + DICLO + DBSA	1,1891	0,13462	0,42851	0,27809	1461,07	5,74
PVA + POEA + DBSA	1,1836	0,04465	0,16678	0,23599	2320,80	7,64
PVA + POEA + IBU + DBSA	1,2051	0,05557	0,19854	0,24387	2153,62	7,28
PVA + POEA + DICLO + DBSA	1,1974	0,06906	0,21089	0,28909	1315,38	5,37

Nos sistemas não dopados, o PVA puro apresentou $\phi_p=0,34720$, $M_c=718,38\text{g/mol}$ e $\xi=3,74\text{nm}$. A incorporação de ibuprofeno resultou em redução de ϕ_p e aumento de M_c e ξ , indicando uma rede menos compacta e com maior espaçamento médio entre cadeias. Em contraste, a presença de diclofenaco promoveu aumento de ϕ_p e redução de M_c e ξ , sugerindo uma estrutura mais compacta.

Nos sistemas contendo PPy, observou-se comportamento intermediário, com pequenas variações nos parâmetros de rede em relação ao PVA puro. A presença de ibuprofeno aumentou M_c e ξ , enquanto o diclofenaco promoveu redução desses parâmetros, indicando que a natureza do fármaco influencia diretamente a organização da rede.

Para os sistemas contendo POEA, observou-se maior sensibilidade às modificações químicas. O sistema PVA + POEA apresentou maior fração volumétrica e menor tamanho de malha entre os não dopados, indicando rede mais compacta. A incorporação de ibuprofeno promoveu aumento significativo de M_c e ξ , enquanto o diclofenaco apresentou efeito intermediário.

Nos sistemas dopados com DBSA, os resultados indicaram aumento significativo de M_c e ξ em relação aos sistemas não dopados, especialmente no sistema PVA + PPy + DBSA, no qual ξ atingiu valores superiores a 20 nm. Esse comportamento indica expansão da rede no estado hidratado.

Essa observação é consistente com os resultados de intumescimento, nos quais a dopagem com DBSA promoveu aumento da capacidade de absorção de água em alguns sistemas. Dessa forma, os resultados indicam que o DBSA não atua necessariamente promovendo maior compactação da rede, mas sim modificando as interações intermoleculares de modo a favorecer a expansão da estrutura em condições hidratadas.

A aparente discrepância entre aumento do intumescimento e redução da densidade seca é explicada pelo fato de que esses parâmetros descrevem estados distintos do material. Enquanto o intumescimento reflete o comportamento da rede polimérica no estado hidratado, a densidade seca está associada à estrutura colapsada após a liofilização.

De forma geral, os resultados demonstram que a incorporação de polímeros condutores, fármacos e dopante modifica significativamente a organização estrutural dos hidrogéis de PVA. A análise conjunta dos dados de densidade e dos parâmetros de rede permite uma interpretação consistente das alterações estruturais, evidenciando que esses sistemas apresentam comportamento dependente da composição e das interações intermoleculares estabelecidas.

◊ 4.6 — Estudo de intumescimento dos hidrogéis

Discussão dos Resultados

O estudo de intumescimento foi realizado com o objetivo de avaliar a capacidade de absorção de água dos hidrogéis e, consequentemente, inferir características estruturais da rede polimérica, tais como densidade de reticulação, porosidade e interação entre os componentes do sistema.

O grau de intumescimento (%) foi calculado em função do tempo, permitindo analisar tanto a cinética de absorção quanto o comportamento em equilíbrio. Esse parâmetro é particularmente relevante para hidrogéis destinados a aplicações em liberação controlada de fármacos, uma vez que a difusão do meio aquoso no interior da matriz está diretamente relacionada à liberação do ativo.

As curvas de intumescimento evidenciam um comportamento típico de hidrogéis hidrofílicos, caracterizado por um aumento acentuado do grau de intumescimento nos tempos iniciais, seguido por uma desaceleração progressiva até o estabelecimento de um platô, correspondente ao equilíbrio de absorção de água. Esse perfil indica que, inicialmente, a difusão do solvente é favorecida por um elevado gradiente de concentração entre o meio externo e o interior da matriz, enquanto, em tempos mais longos, a expansão da rede polimérica e o equilíbrio entre forças osmóticas e elásticas passam a controlar o processo. Esse comportamento foi observado de forma consistente em todos os sistemas avaliados, independentemente da composição, indicando que a matriz de PVA exerce papel dominante na cinética inicial de absorção.

4.6.1 — Sistema PVA: efeito da incorporação de fármacos

A FIGURA 4.6.1 apresenta as curvas de intumescimento para o sistema base de PVA e suas modificações com diclofenaco e ibuprofeno.

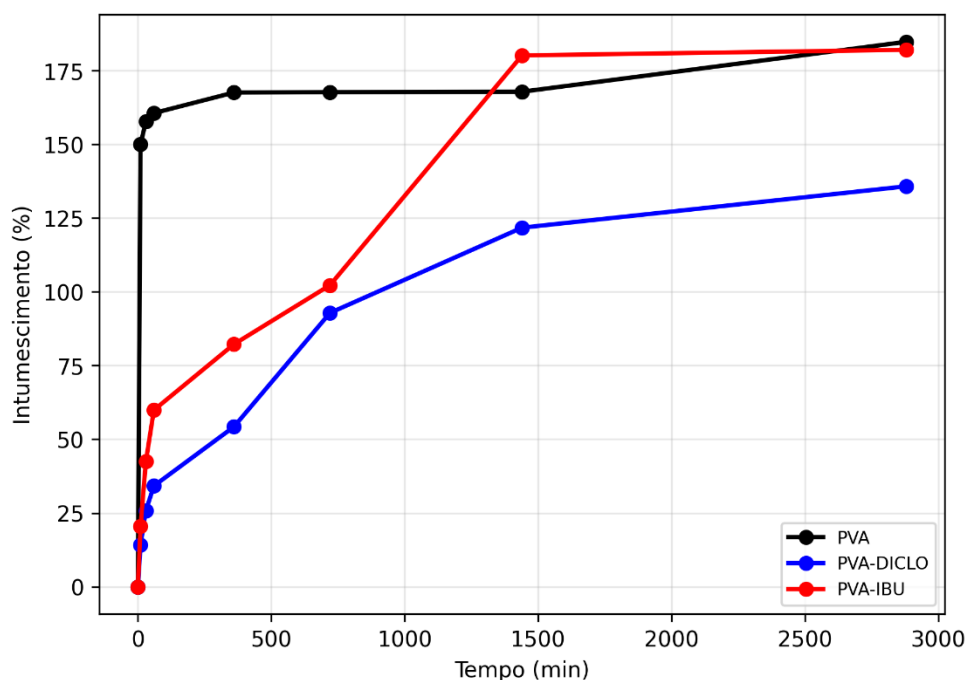


FIGURA 4.6.1— Curvas de intumescimento dos Hidrogéis de PVA, Hidrogéis de PVA+Ibuprofeno e Hidrogéis de PVA+Diclofenaco de Sódio.

Observa-se que o PVA puro apresenta elevado grau de intumescimento, o que está diretamente relacionado à sua natureza hidrofílica, decorrente da presença de grupos hidroxila capazes de estabelecer ligações de hidrogênio com moléculas de água. A incorporação dos fármacos promove alterações no valor de equilíbrio do intumescimento, porém sem modificar significativamente o perfil geral das curvas. Esse comportamento indica que a estrutura global da rede de PVA permanece predominante no controle da absorção de água, enquanto os fármacos atuam principalmente modulando o ambiente químico local. Assim, as diferenças observadas podem ser atribuídas ao equilíbrio entre interações hidrofílicas e hidrofóbicas introduzidas pelos fármacos, sem evidência de mudanças estruturais profundas na rede polimérica.

4.6.2 — Sistema PPy: efeito do polímero condutor, fármacos e dopagem

As curvas apresentadas na FIGURA 4.6.2 evidenciam que a incorporação do polímero condutor PPy promove alterações significativas no comportamento de intumescimento em relação ao PVA puro.

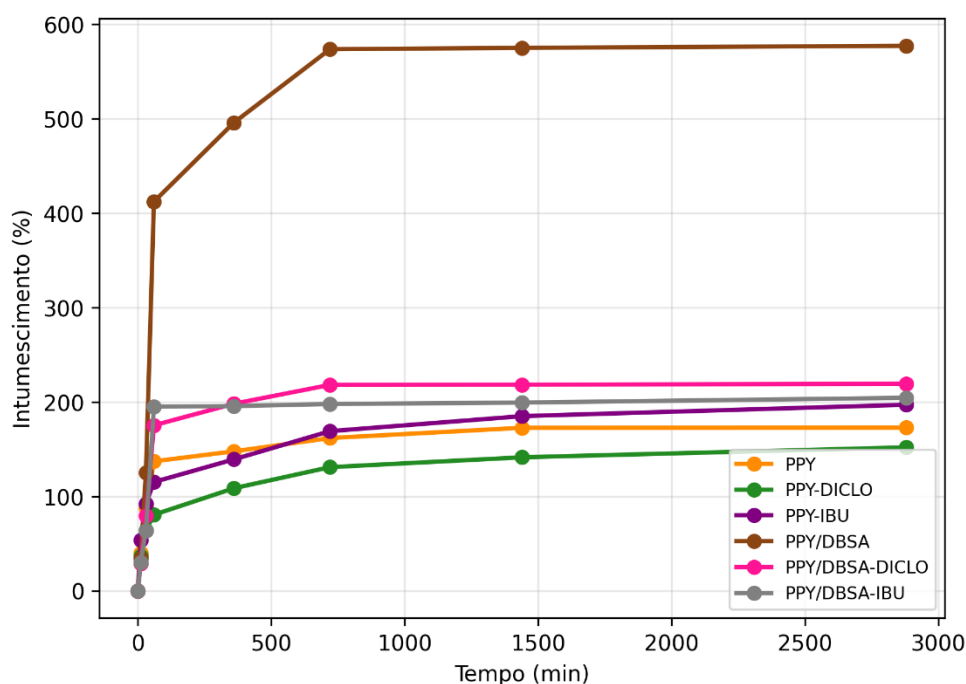


FIGURA 4.6.2— Curvas de intumescimento avaliando efeito do polímero condutor, fármacos e dopagem, nos Hidrogéis de PPY.

De modo geral, observa-se uma tendência de redução do grau de intumescimento, indicando que a presença do PPY resulta em uma rede mais rígida ou com menor mobilidade de cadeias, possivelmente devido à formação de interações adicionais entre o polímero condutor e a matriz de PVA. A introdução de diclofenaco e ibuprofeno nesse sistema promove variações no valor de equilíbrio, sugerindo interação entre os fármacos e a rede polimérica, com consequente modificação do ambiente químico interno. No entanto, com base apenas nos dados de intumescimento, não é possível afirmar a formação de microdomínios estruturais ou a atuação dos fármacos como agentes espaçadores, sendo essa interpretação dependente de evidências morfológicas adicionais. A dopagem com DBSA resulta em mudanças mais pronunciadas no perfil das curvas, indicando que o dopante altera de forma significativa as interações intermoleculares e a organização da rede. Esse efeito pode ser associado à modificação da afinidade do sistema com a água e à reorganização estrutural induzida pelo dopante, embora não seja possível, a partir desses dados, inferir diretamente a formação de poros interconectados ou a redução de barreiras difusionais.

4.6.3 — Sistema POEA: efeito do polímero condutor, fármacos e dopagem

Na FIGURA 4.6.3 são apresentadas as curvas de intumescimento para os sistemas contendo POEA, evidenciando comportamento semelhante ao observado para o PPy, porém com diferenças relevantes.

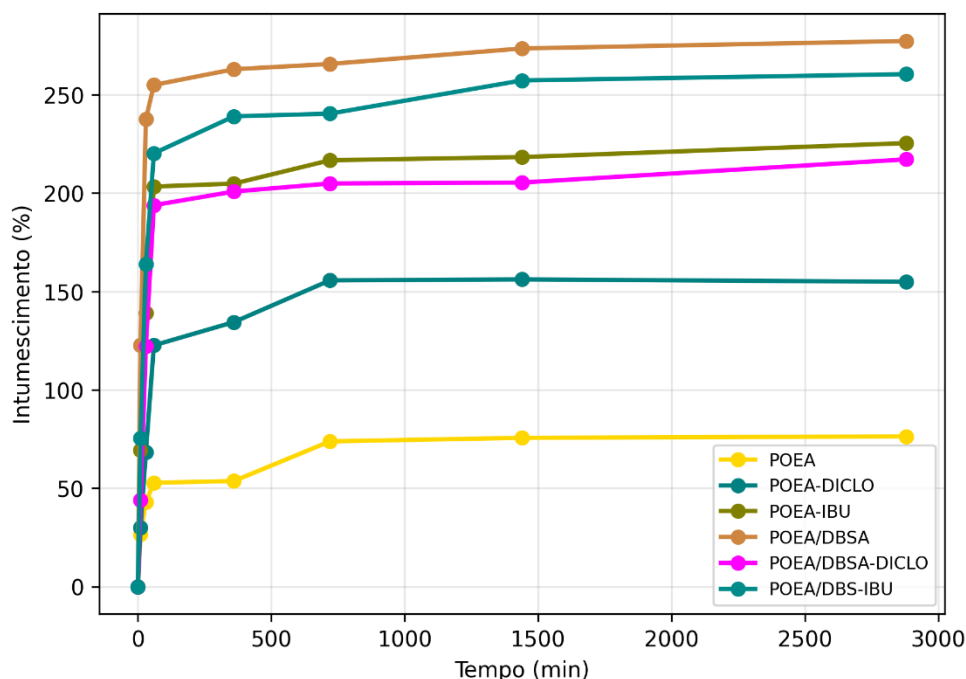


FIGURA 4.6.3— Curvas de intumescimento avaliando efeito do polímero condutor, fármacos e dopagem, nos Hidrogeis de POEA.

De modo geral, o POEA apresenta maior sensibilidade às modificações químicas do sistema, refletida em variações mais pronunciadas no grau de intumescimento entre as diferentes formulações. A incorporação dos fármacos resulta em alterações mais evidentes no perfil das curvas, sugerindo maior interação com a matriz polimérica e possível reorganização estrutural. Esse comportamento pode estar associado à maior flexibilidade estrutural do POEA em comparação ao PPy, o que favorece rearranjos da rede e maior acessibilidade ao solvente. A dopagem com DBSA promove mudanças significativas no intumescimento, evidenciando forte influência do dopante sobre a organização estrutural e a interação com o meio aquoso. No entanto, assim como observado para os sistemas com PPy, não é possível afirmar, com base apenas nos dados de intumescimento, a formação de estruturas porosas específicas, sendo essa interpretação dependente de caracterização morfológica complementar.

De forma geral, os resultados de intumescimento demonstram que a modificação da matriz de PVA com polímeros condutores, fármacos e dopante resulta em sistemas com comportamento de absorção de água distinto, refletindo alterações nas interações intermoleculares e na organização estrutural da rede polimérica. Esses fatores são diretamente relevantes para o desempenho dos hidrogéis em aplicações de liberação controlada, uma vez que influenciam a difusão de água e, consequentemente, o transporte de moléculas no interior da matriz.

◇ 4.7 — Análises de UV-Vis em Reflectância Sólida

Discussão dos Resultados

A caracterização por UV-Vis em estado sólido no modo reflectância baseia-se na razão entre a luz incidente e a fração de luz refletida que retorna ao detector após interagir com a superfície do filme. Esse tipo de medida é diretamente influenciado pelas propriedades ópticas e físicas da membrana sólida, incluindo uniformidade, transparência, espessura, rugosidade superficial e espalhamento difuso da luz.

No presente estudo, conforme apresentado na FIGURA 4.7, foi possível observar uma banda discreta apenas nas amostras de PVA puro e PVA + ibuprofeno (IBU).

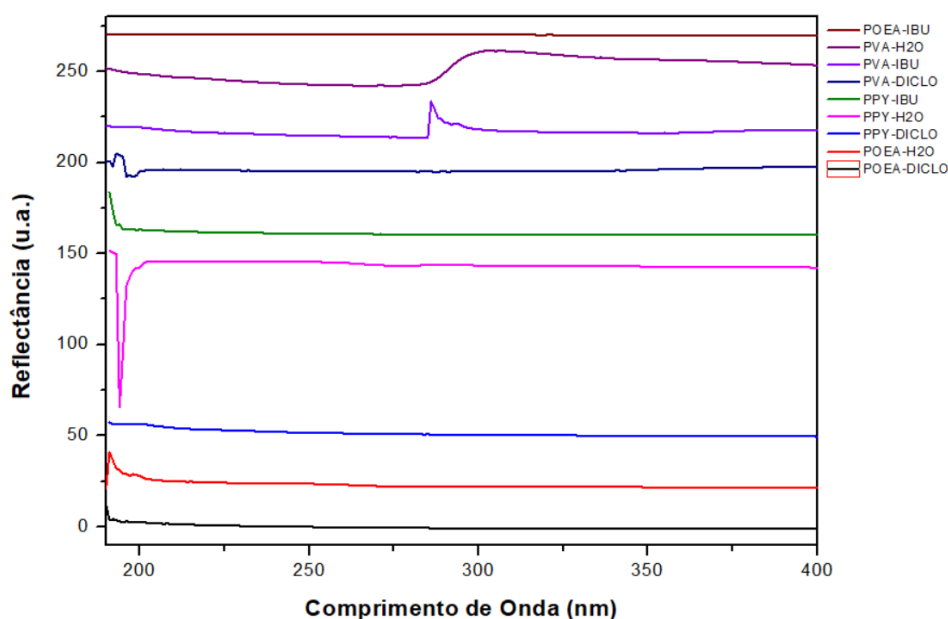


FIGURA 4.7— Espectro de reflectância UV-Vis das membranas sólidas.

A amostra de PVA puro exibiu um espectro com linha de base estável, sem bandas intensas, indicando baixa interferência óptica superficial e comportamento esperado para um polímero hidrofílico sem grupos aromáticos predominantes.

Após a incorporação do ibuprofeno à matriz de PVA, a amostra PVA + IBU apresentou um dip de reflectância mais evidente e organizado na região acima de 250 nm, com maior definição entre 260 e 280 nm. Essa banda corresponde às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático presente na molécula do ibuprofeno, que absorve luz no UV próximo. Em reflectância sólida, essa absorção não aparece como um pico positivo de absorbância, e sim como uma redução localizada da luz refletida, pois a amostra absorve mais fótons nessa faixa e retorna menos luz ao detector, permitindo a resolução do vale espectral de forma qualitativa.

A amostra PVA + diclofenaco de sódio (PVA + DICLO), apesar de também conter cromóforo aromático, não apresentou banda resolvida no espectro de reflectância sólida. Essa ausência de resolução pode ser explicada por fatores ópticos do filme formado, como menor uniformidade superficial, presença de agregados microestruturais ou variações na continuidade óptica da membrana, que aumentam o espalhamento difuso da luz refletida, mascarando a interação superficial do cromóforo com a luz incidente e dificultando a distinção de bandas discretas pelo detector.

Adicionalmente, amostras que continham polímeros conjugados apresentavam coloração visual muito escura. Filmes sólidos de tonalidade escura possuem refletividade superficial muito reduzida em todo o intervalo do UV-Vis, resultando em retorno de luz fraco e predominantemente difuso ao detector. Nessas condições, a baixa quantidade de fótons refletidos e o espalhamento superficial dominante limitam a capacidade do detector em resolver bandas ópticas específicas, mesmo que moléculas absorventes estejam incorporadas no interior da matriz sólida.

Dessa forma, conclui-se que a técnica de UV-Vis em reflectância sólida fornece indícios qualitativos complementares sobre a interação da luz com cromóforos superficiais, porém sua capacidade de resolução espectral é fortemente condicionada pelas propriedades ópticas da superfície do filme analisado, não substituindo caracterizações de volume nem invalidando a incorporação interna dos fármacos nas matrizes estudadas.

◇ 4.8 — Estudos de Liberação dos Fármacos (UV-Vis)

4.8.1 Liberação Ibuprofeno

Discussão dos Resultados

Os estudos de liberação controlada de fármacos utilizando hidrogéis poliméricos condutores visam compreender e demonstrar a capacidade da matriz em atuar como um sistema de armazenamento e transporte difusivo responsivo, no qual a liberação do composto ativo pode ser modulada tanto por mecanismos passivos quanto por estímulos externos, como variações no estado redox das cadeias condutoras. A caracterização por UV-Vis em estado sólido é empregada para monitorar indiretamente a liberação por meio da variação da absorbância, uma vez que a concentração do fármaco no meio de liberação altera o sinal óptico detectado ao longo do tempo. A avaliação em circuito aberto, portanto, tem como objetivo estabelecer um perfil de referência, no qual o transporte molecular ocorre exclusivamente por difusão passiva, governado por gradiente de concentração, densidade de reticulação da rede, hidrofiliidade das cadeias e interações intermoleculares fármaco–polímero e polímero–solvente.

4.8.1.1 Liberação em circuito aberto

A análise do potencial de circuito aberto (OCP) é amplamente utilizada na caracterização eletroquímica de hidrogéis e membranas poliméricas condutoras, pois permite monitorar o potencial espontâneo de equilíbrio estabelecido na interface material/eletrólito, sem a imposição de corrente ou polarização potencioestática externa. Em sistemas aquosos, o potencial medido em OCP é um parâmetro interfacial dinâmico, resultante do balanço entre a compensação iônica interna da rede polimérica, a redistribuição superficial de cargas e as reações reversíveis de oxirredução que podem ocorrer de forma natural na interface, mas sem caráter forçado ou deslocamento irreversível do estado redox do material. Como essa medida é intrinsecamente relativa, sua notação deve sempre ser expressa em função do eletrodo de referência adotado, sendo o par Ag/AgCl amplamente empregado em estudos com hidrogéis condutores em meio eletrolítico aquoso devido à sua estabilidade, reprodutibilidade e compatibilidade com ensaios interfaciais de materiais

poliméricos. O valor de $-0,3$ V vs. Ag/AgCl, observado na FIGURA 4.8.1, é descrito como um potencial de equilíbrio interfacial no qual o sistema apresenta menor tendência espontânea a processos irreversíveis, como degradação oxidativa interfacial, perda abrupta de dopagem ou instabilidades eletroquímicas aceleradas, representando, portanto, uma condição de estabilidade de interface adequada para avaliação comparativa do transporte molecular sob polarizações subsequentes. Assim, $-0,3$ V vs. Ag/AgCl não constitui um potencial redox absoluto do material, mas sim um deslocamento numérico relativo ao potencial padrão do referencial Ag/AgCl, prática padronizada e indispensável em estudos eletroquímicos de hidrogéis condutores dopados, nos quais a mudança do eletrodo de referência implicaria alteração direta do valor numérico registrado, ainda que o estado físico-químico de equilíbrio interfacial fosse mantido equivalente.

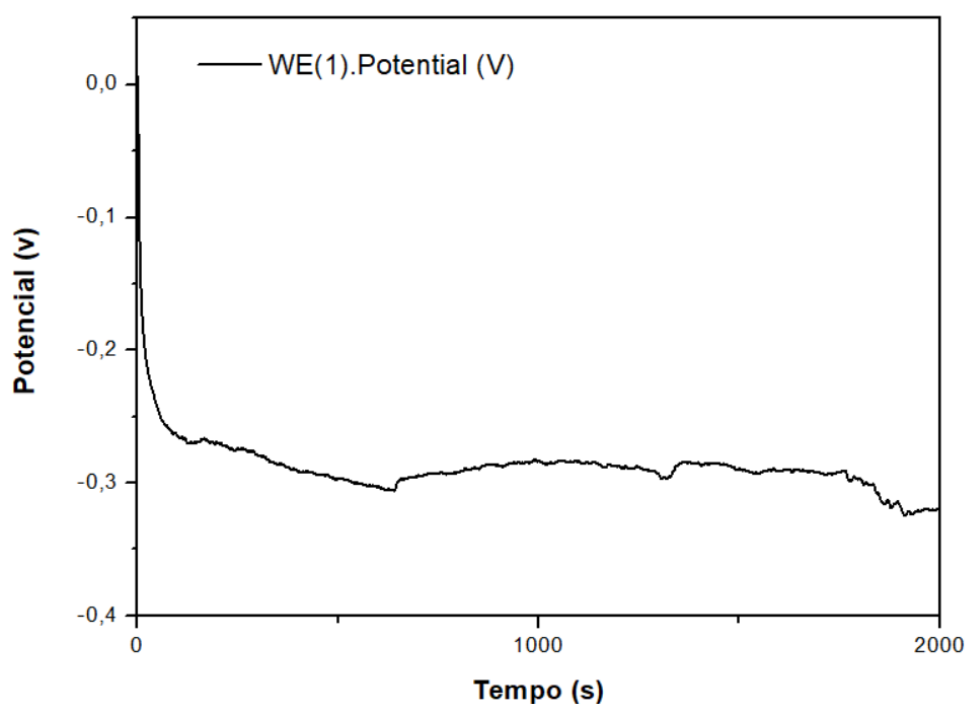
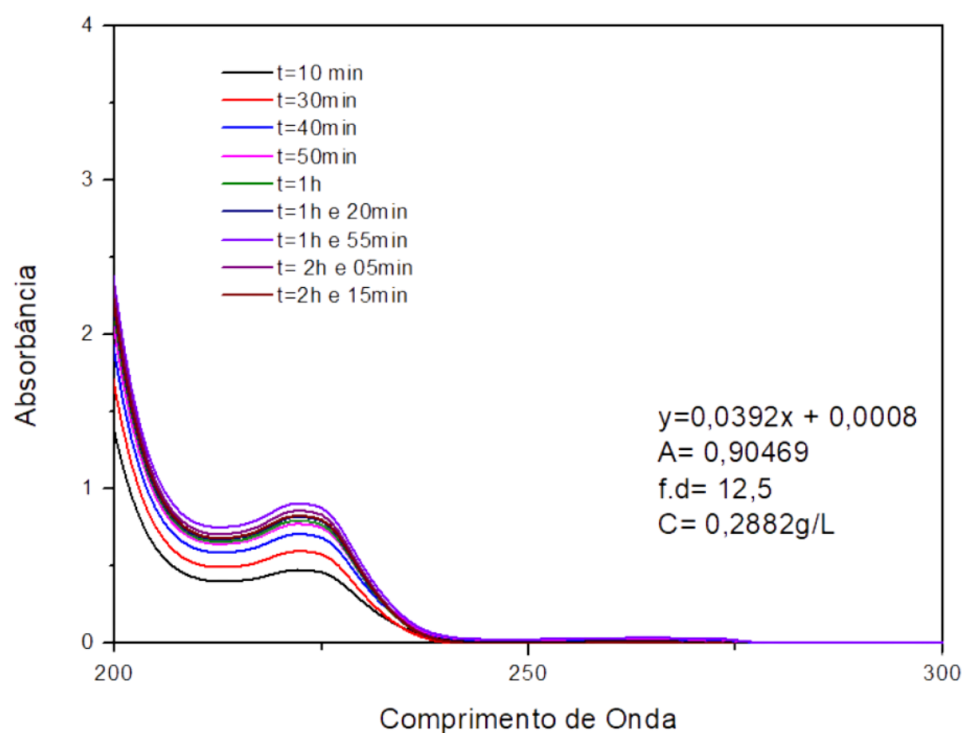


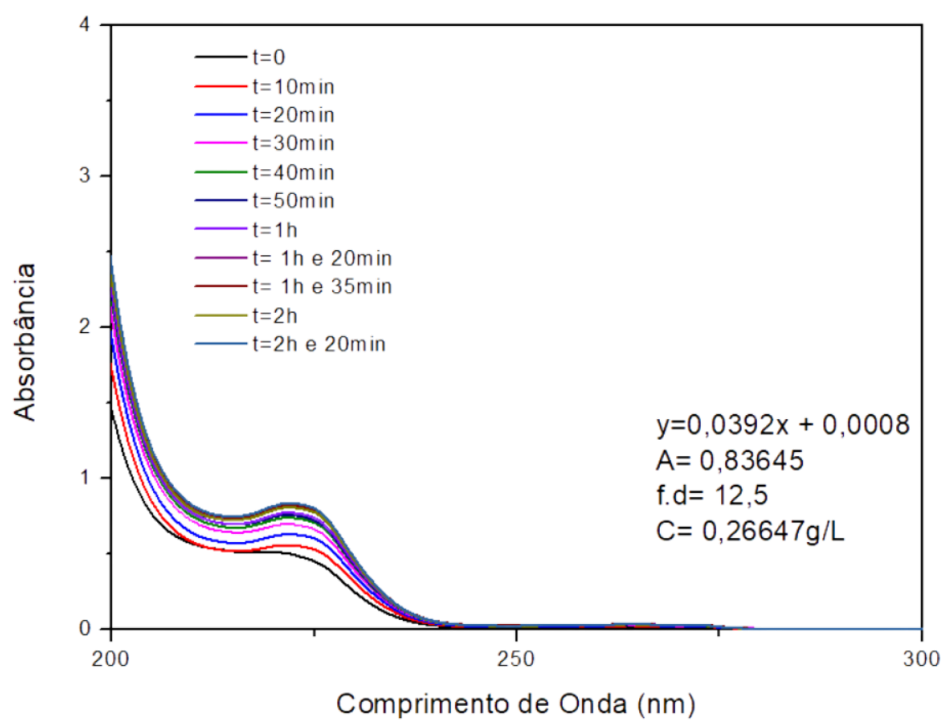
FIGURA 4.8.1— Curva de Potencial de Circuito Aberto (OCP) registrada ao longo do tempo durante o estudo de liberação do ibuprofeno.

Nos ensaios iniciais de liberação do ibuprofeno conduzidos em circuito aberto, representados pelas FIGURA 4.8.2 (a) e FIGURA 4.8.2 (b), referentes ao PVA puro e ao sistema PVA/PPy, respectivamente, observou-se um perfil de liberação lento e contínuo, governado exclusivamente por difusão passiva, dependente da hidratação

inicial da rede, do gradiente de concentração e da organização microestrutural da matriz.



(a)



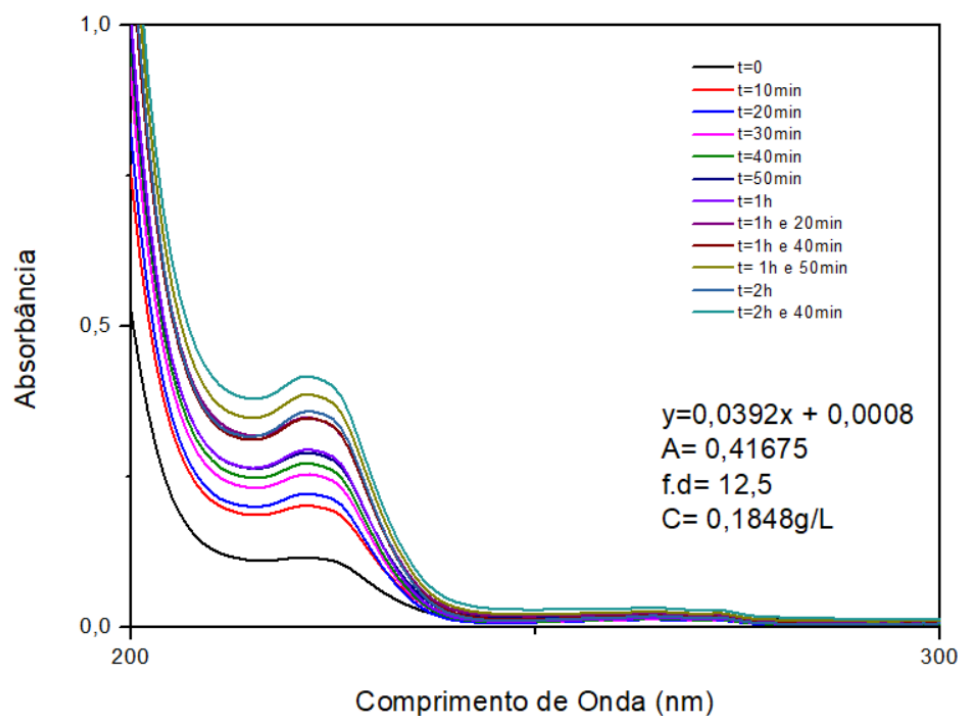
(b)

FIGURA 4.8.2— Espectros de UV-Vis liberação Ibuprofeno em OCP: (a) Hidrogel de PVA; (b) Hidrogel de PVA/PPy

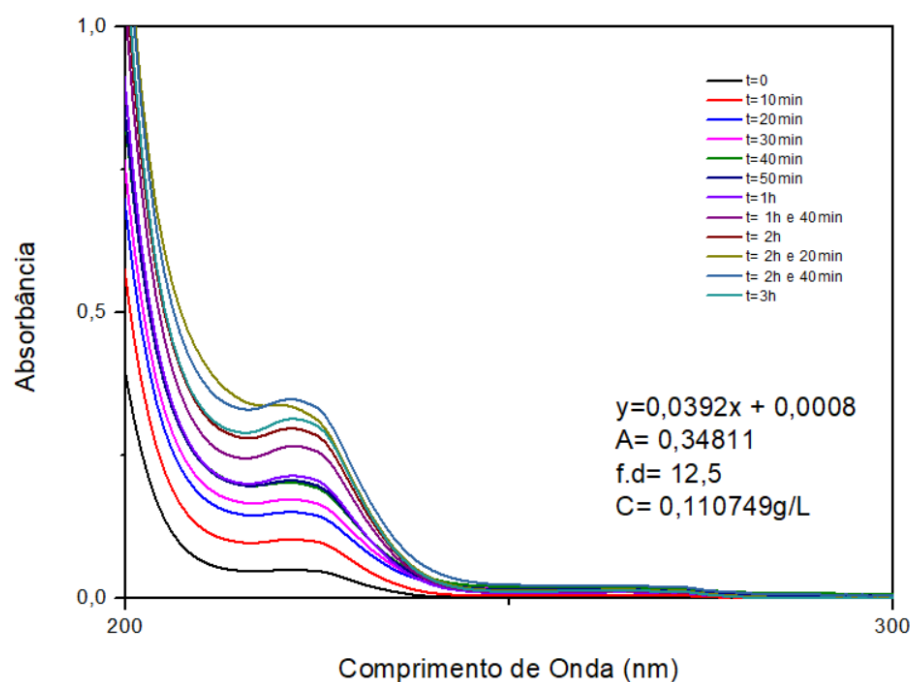
Observou-se que o PVA puro e o PVA/PPy, apresentaram perfis de liberação característicos de difusão Fickiana, com predominância de mecanismo Fickiano clássico, indicado por uma queda acentuada da absorbância nas primeiras dezenas de minutos, seguida de estabilização progressiva da curva. Esse comportamento é típico de hidrogéis nos quais a entrada inicial do solvente promove rápida hidratação superficial e abertura de caminhos difusionais primários, permitindo maior liberação inicial, que gradualmente desacelera conforme o sistema se aproxima do equilíbrio osmótico e estrutural da rede. A presença dos polímeros condutores modulou a cinética inicial de liberação, indicando que a introdução da fase condutora altera levemente a densificação da rede e a porosidade efetiva da matriz, o que impacta diretamente a velocidade de difusão das moléculas incorporadas. Esses perfis atuaram como referência para comparação com os ensaios sob potencial aplicado

4.8.1.2 Liberação em potencial constante $E = -0,3$ V.

Após a conexão da amostra à célula e estabilização no potencial de $-0,3$ V vs. Ag/AgCl, as FIGURA 4.8.3 (a) e FIGURA 4.8.3(b) (hidrogéis PVA/POEA e PVA/PPy, respectivamente) demonstraram uma modulação leve nas curvas de absorbância do meio de liberação quando comparadas à condição sem potencial, indicando que a presença da fase condutora influencia a difusão inicial, possivelmente em razão de alterações na densificação microestrutural da rede, mobilidade iônica interfacial e volume livre acessível ao solvente.



(a)



(b)

FIGURA 4.8.3— Espectros de UV-Vis liberação Ibuprofeno em $E= -0,3V$: (a) Hidrogel de PVA/POEA; (b) Hidrogel de PVA/PPy

Entretanto, conforme mostram as FIGURA 4.8.3 (a) e FIGURA 4.8.3 (b), que representam os hidrogéis condutores de POEA e PPy sob o potencial de $-0,3 V$ vs. Ag/AgCl, a diferença observada na liberação do fármaco não foi significativa,

indicando que, embora o potencial identificado por OCP represente uma condição estável de equilíbrio interfacial, sua aplicação isolada não foi suficiente para promover alterações relevantes nas barreiras difusionais internas da matriz ou acionar uma resposta eletroresponsiva pronunciada no transporte molecular do ibuprofeno. Esse comportamento é coerente com sistemas poliméricos condutores não dopados, nos quais a modulação do transporte molecular tende a ser limitada na ausência de grupos ionizáveis incorporados à rede.

4.8.1.3 Liberação sob potenciais alternados em amostras dopadas com DBSA

Com o intuito de explorar a resposta eletroativa reversível dos hidrogéis e promover maior controle sobre a liberação do ibuprofeno, os sistemas de POEA e PPy foram dopados com DBSA. A dopagem química da matriz polimérica com surfactantes aniônicos sulfônicos, como o DBSA, é uma estratégia eficaz para introdução de cargas ionizáveis na rede, intensificação da troca iônica com o meio e aumento da responsividade da cadeia condutora ao estado de polarização, tornando o transporte molecular acoplado mais sensível a estímulos elétricos reversíveis. Com base nesse princípio, após a dopagem, as amostras foram submetidas a um protocolo de potenciais alternados:

- 1- Aplicação inicial de potencial redutivo ($-0,3\text{ V}$) por 30 minutos, com o objetivo de promover a liberação ativa do fármaco;
- 2- Em seguida, aplicação de potencial oxidativo ($+0,3\text{ V}$) por 1 hora, visando provocar a retenção parcial do ibuprofeno na matriz;
- 3- Finalmente, reaplicação do potencial redutivo ($-0,3\text{ V}$), para verificar a reversibilidade e reativação da liberação.

Os perfis apresentados nas FIGURA 4.8.4 (a) e FIGURA 4.8.4 (b), correspondentes aos hidrogéis PVA/POEA dopado e PVA/PPy dopado, respectivamente.

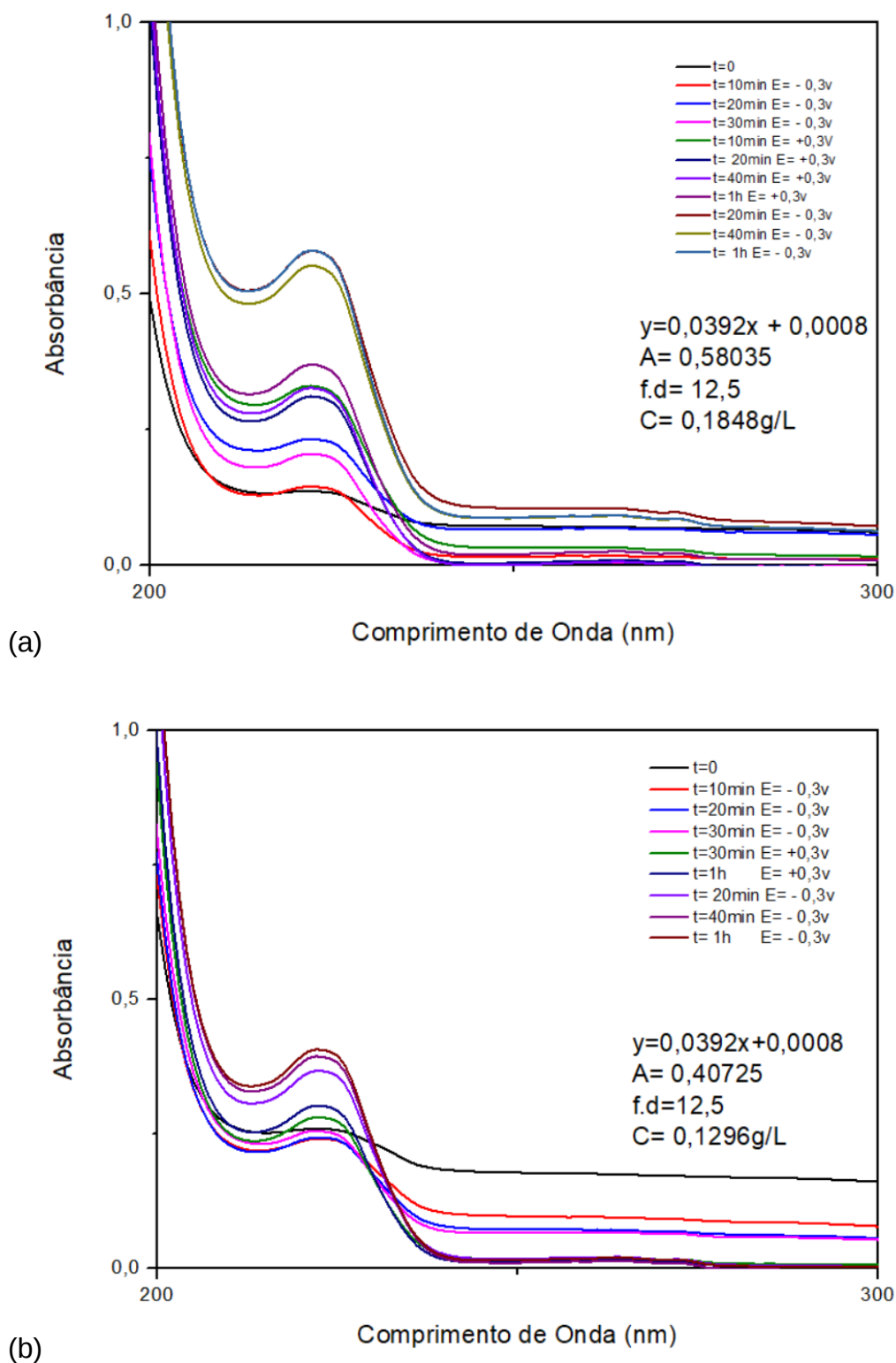


FIGURA 4.8.4 — Espectros de UV-Vis liberação Ibuprofeno em potencial alternado: (a) Hidrogel de PVA/POEA dopado; (b) Hidrogel de PVA/PPy dopado.

Os resultados demonstraram uma resposta dinâmica e reversível do material à alternância de potencial, evidenciada por variações mais pronunciadas no sinal de absorbância do meio de liberação ao longo do tempo. Na etapa inicial de aplicação de

-0,3 V vs. Ag/AgCl, observa-se aumento na taxa de liberação quando comparado ao ensaio passivo, devido ao acoplamento entre o estado de polarização das cadeias dopadas, compensação iônica interna e expansão transitória do volume livre interfacial da rede. Na etapa subsequente sob polarização oposta (+0,3 V vs. Ag/AgCl), nota-se uma atenuação da taxa de liberação, devido a contração parcial da rede, redução da mobilidade iônica interna e restrição transitória do transporte molecular quando o polímero condutor dopado transita para o estado de polarização oposto. Por fim, a reaplicação do potencial de -0,3 V vs. Ag/AgCl restabelece o perfil de liberação intensificado, confirmando a reativação do processo após múltiplos ciclos, comportamento característico de hidrogéis condutores dopados com resposta redox interfacial estável e reversível em eletrólitos aquosos.

A comparação entre as FIGURA 4.8.4 (a) e FIGURA 4.8.4 (b) demonstra que ambos os sistemas dopados apresentaram aumento de responsividade à alternância de potencial, porém com perfis distintos: o sistema PVA/PPy dopado exibe variação mais intensa na cinética interfacial, coerente com hidrogéis cuja fase condutora eletrônica é mais contínua na matriz, enquanto o sistema PVA/POEA dopado demonstra maior acessibilidade iônica e expansão difusiva mais pronunciada da rede, para polímeros condutores flexíveis dopados com surfactantes aniônicos sulfônicos. Essas diferenças sugerem que a liberação controlada em hidrogéis condutores dopados não é governada apenas pelo transporte eletrônico, mas também pela disponibilidade de caminhos iônicos interconectados e volume livre transitório da rede, que são modulados conforme o estado de polarização das cadeias dopadas.

Assim, os resultados obtidos confirmam que o potencial -0,3 V identificado por OCP representa um estado interfacial estável de equilíbrio do sistema em relação ao eletrodo Ag/AgCl, adequado como referência experimental, mas que a ativação efetiva do controle dinâmico e reversível do transporte molecular do fármaco só se torna evidente após a dopagem química da rede condutora e aplicação de potenciais alternados, permitindo o acionamento reversível da expansão/contração da matriz e maior modulação da difusão molecular do ibuprofeno na matriz do hidrogel, para hidrogéis poliméricos condutores dopados em meio aquoso.

4.8.2 Liberação Diclofenaco de Sódio

Discussão dos Resultados

A caracterização eletroquímica por potencial de circuito aberto (OCP), foi utilizada para monitorar o potencial espontâneo de equilíbrio da membrana do hidrogel em contato com o eletrólito, sem aplicação de corrente ou polarização forçada, permitindo identificar a faixa de potencial interfacial de maior estabilidade do sistema em relação ao eletrodo de referência Ag/AgCl. O OCP reflete o estado dinâmico no qual a compensação de cargas e as reações reversíveis na interface atingem um balanço estável, sendo sua leitura numérica sempre relativa ao referencial adotado. Na FIGURA 4.8.5, observa-se que o sistema estabiliza espontaneamente em torno de $-0,25 \text{ V vs. Ag/AgCl}$, indicando uma condição interfacial onde não há tendência acelerada a processos eletroquímicos irreversíveis, como degradação oxidativa, perda abrupta de dopagem ou instabilidade interfacial pronunciada, o que caracteriza essa faixa como uma janela de estabilidade eletroquímica do sistema em meio aquoso.

4.8.2.1 Liberação em circuito aberto para amostras dopadas com DBSA.

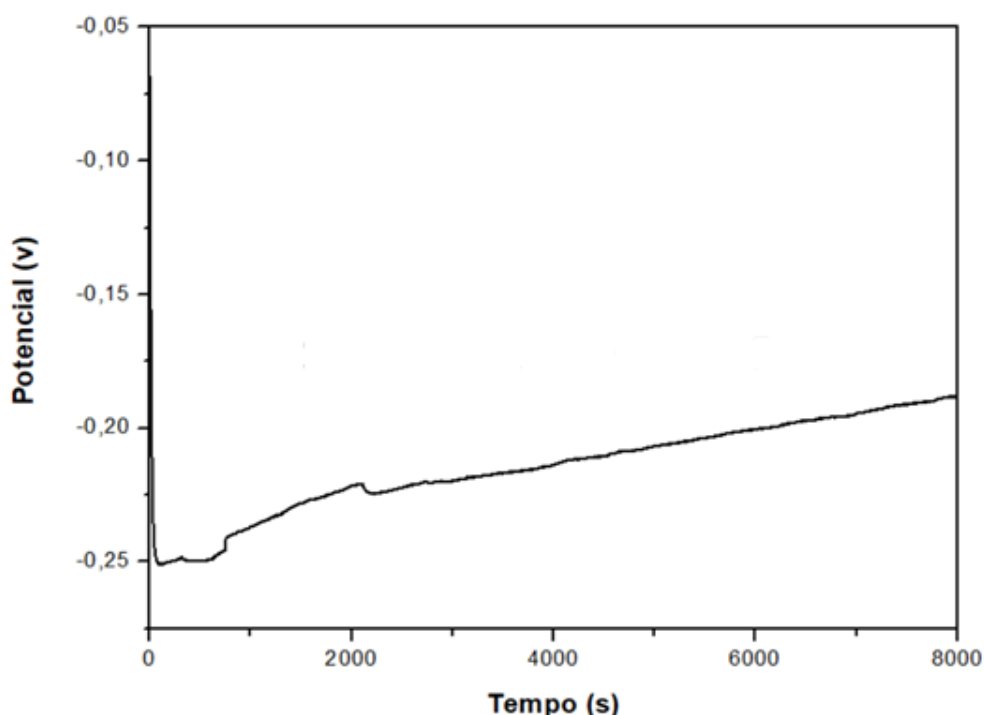
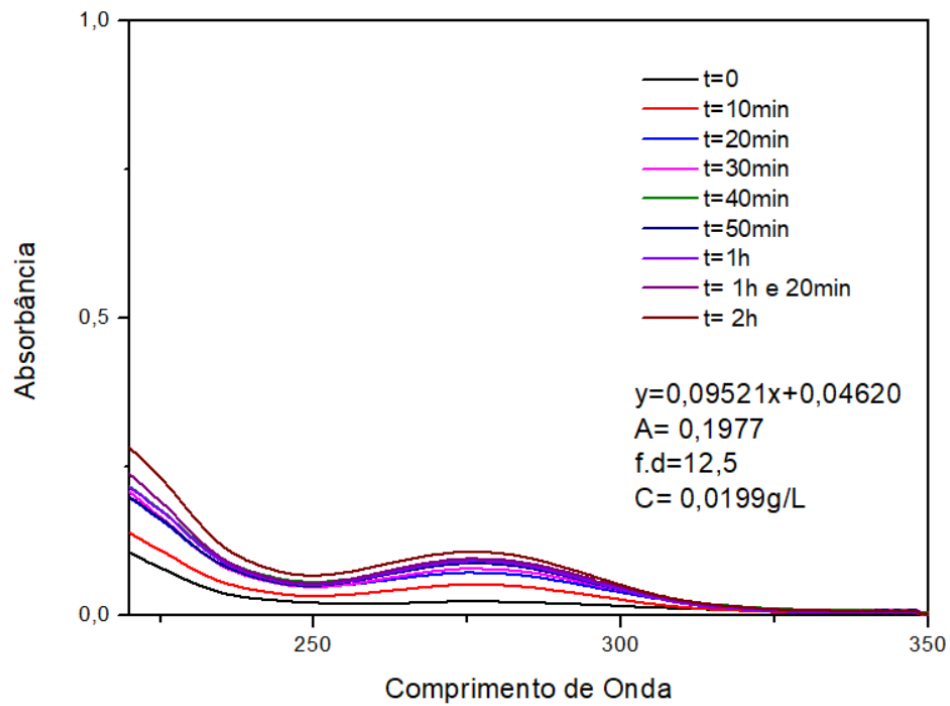


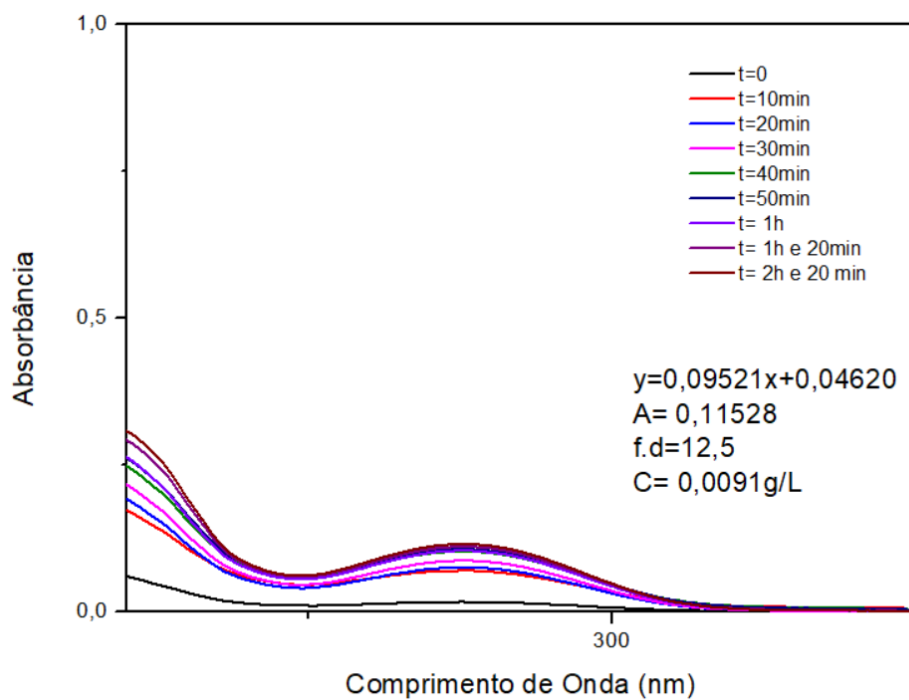
FIGURA 4.8.5— Curva de Potencial de Circuito Aberto (OCP) registrada ao longo do tempo durante o estudo de liberação do Diclofenaco de Sódio.

Os resultados dos ensaios de liberação demonstraram que a concentração detectada de diclofenaco de sódio no meio foi inferior à observada para o ibuprofeno nos mesmos sistemas, descrevendo a forte dependência do transporte difusivo em hidrogéis em relação à afinidade da molécula com a rede polimérica hidratada e ao balanço entre solubilização e retenção na matriz. Embora o diclofenaco de sódio seja um fármaco aniônico e mais hidrofílico que o ibuprofeno, sua incorporação à rede de PVA contendo polímeros condutores dopados com surfactante sulfônico pode resultar em maior retenção intermolecular dentro da matriz durante a etapa de hidratação, devido a interações eletrostáticas e associações iônicas mais estáveis entre os grupos SO_3^- do dopante, os sítios protonados do polímero condutor e a fração carregada do diclofenaco, o que pode restringir parte de sua mobilidade difusiva inicial para o meio. Além disso, moléculas iônicas incorporadas em redes altamente hidratáveis podem apresentar maior solvatação interna do que transferência imediata ao meio externo quando não há corrente aplicada, pois parte da fração dissolvida permanece

confinada nos domínios hidrofílicos e iônico-acoplados da matriz, reduzindo a quantidade efetivamente disponível para difusão externa, especialmente quando comparada a fármacos neutros ou fracamente ionizados como o ibuprofeno em matrizes físicas mais expandidas.



(a)

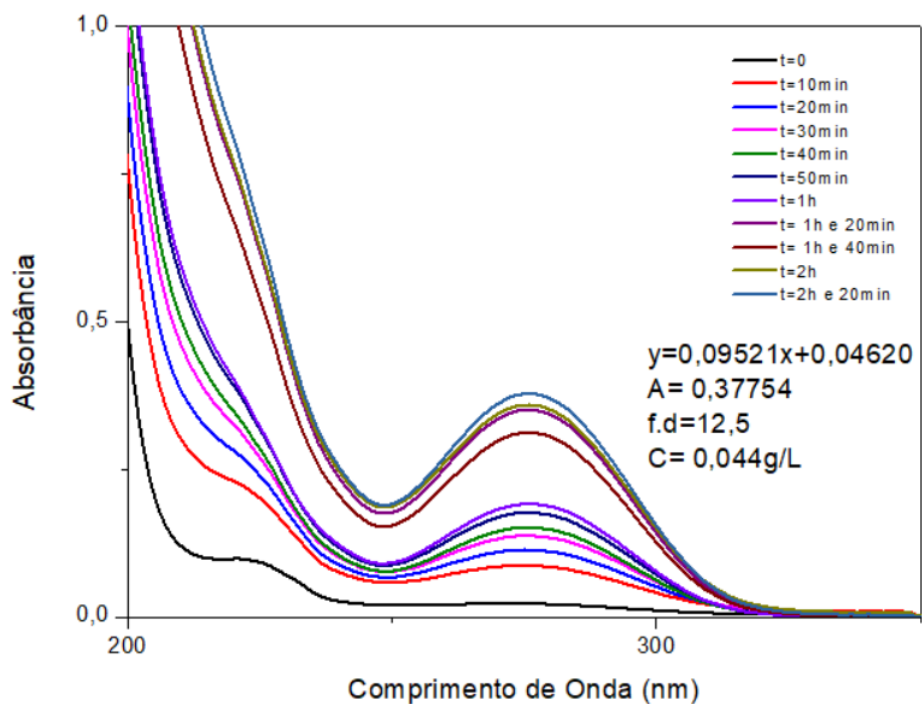


(b)

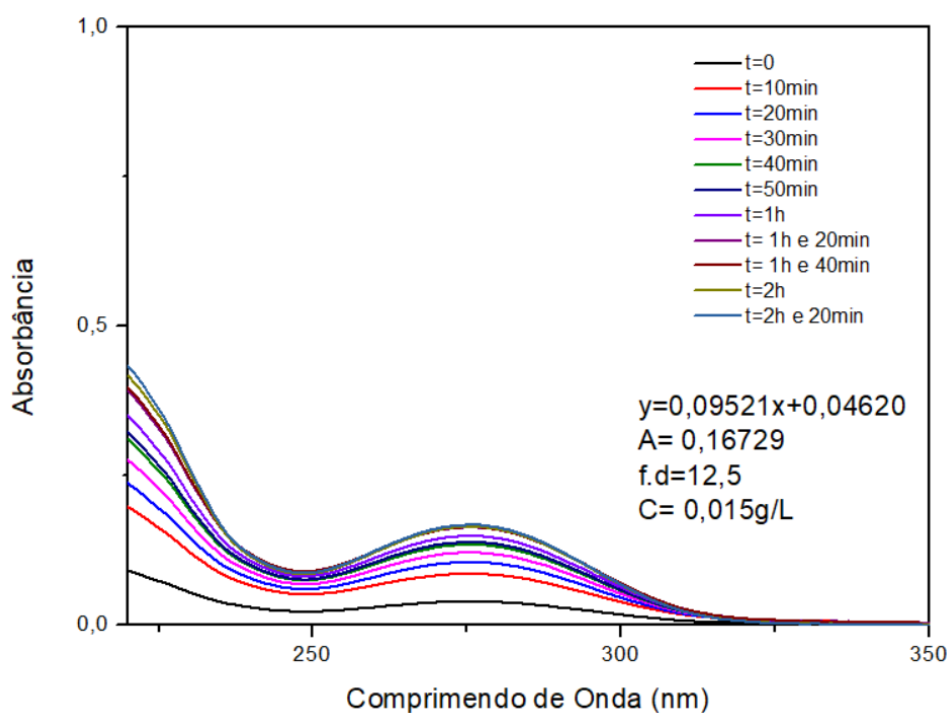
FIGURA 4.8.6— Espectros de UV-Vis liberação Diclofenaco de Sódio em potencial alternado: (a) Hidrogel de PVA/POEA dopado; (b) Hidrogel de PVA/PPy dopado.

4.8.2.2 Liberação em potencial constante $E = -0,25$ V para amostras dopadas com DBSA.

A polarização estática em potencial constante de $-0,25$ V vs. Ag/AgCl foi realizada exclusivamente para comparação com a condição de OCP, e não como estímulo redox alternado ou indução de corrente. Essa condição permite avaliar o comportamento interfacial do transporte molecular relativo ao referencial eletroquímico da célula. Nas FIGURA 4.8.7 (a) e FIGURA 4.8.7 (b) que representam a liberação em circuito aberto para PVA/POEA/DBSA e PVA/PPy/DBSA, o perfil passivo de absorbância demonstrou liberação contínua e lenta, governada pelo gradiente de concentração. Já nas Figuras 38(a) e 38(b), nas quais o potencial de $-0,25$ V vs. Ag/AgCl foi aplicado de forma estática aos mesmos sistemas dopados, observou-se uma diferença considerável nas curvas de absorbância do meio quando comparadas ao OCP, indicando que a interface do hidrogel/eletrólito é sensível à imposição de um potencial mais negativo relativo ao referencial Ag/AgCl, mesmo sem corrente aplicada. Esse deslocamento de potencial, pode modificar a distribuição de cargas interfaciais e favorecer maior reorganização iônica superficial da matriz dopada, ampliando momentaneamente a acessibilidade dos caminhos difusionais primários na interface hidrogel/solução, o que explica a diferença detectável no perfil de liberação em comparação à condição puramente espontânea de OCP.



(a)



(b)

FIGURA 4.8.7 — Espectros de UV-Vis liberação Diclofenaco em potencial $E = -0,25V$: (a) Hidrogel de PVA/POEA dopado; (b) Hidrogel de PVA/PPy dopado.

Embora a diferença nas curvas tenha sido considerável do ponto de vista interfacial, a magnitude de liberação do diclofenaco de sódio sob $-0,25 V$ permaneceu

inferior à do ibuprofeno e não apresentou intensificação cinética expressiva o suficiente para superar a retenção intermolecular interna da matriz. Em hidrogéis condutores dopados com surfactantes aniônicos sulfônicos, o transporte molecular de fármacos ionizados pode ser modulado na interface por deslocamento de potencial vs. referência, mas a taxa de liberação efetiva permanece governada majoritariamente pela hidratação da rede, volume livre estruturalmente acessível e pela força das interações iônicas internas, quando não há corrente aplicada. Assim, o comportamento observado confirma que o potencial de $-0,25$ V vs. Ag/AgCl atua como um parâmetro de comparação interfacial relevante frente ao OCP, explicando a diferença considerável na interface, mas também demonstra que a liberação efetiva do diclofenaco para o meio externo é inferior à do ibuprofeno porque parte significativa da fração iônica do fármaco permanece mais fortemente associada e solvatada dentro da rede hidratada, reduzindo sua disponibilidade para difusão externa, conforme amplamente reportado para hidrogéis poliméricos condutores dopados em eletrólitos aquosos.

◇ 4.9 — Cinética de Liberação

Discussão dos Resultados

A cinética de liberação descreve a evolução temporal da concentração do fármaco no meio de liberação, permitindo a identificação dos mecanismos de transporte envolvidos e a quantificação da taxa de transferência molecular do fármaco da matriz polimérica para o meio externo.

4.9.1 — Liberação do Diclofenaco de Sódio

A liberação do diclofenaco de sódio a partir do hidrogel de PVA/POEA foi avaliada por meio do ajuste dos dados experimentais a diferentes modelos cinéticos, incluindo ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas, conforme ilustrado na FIGURA 4.9.1.

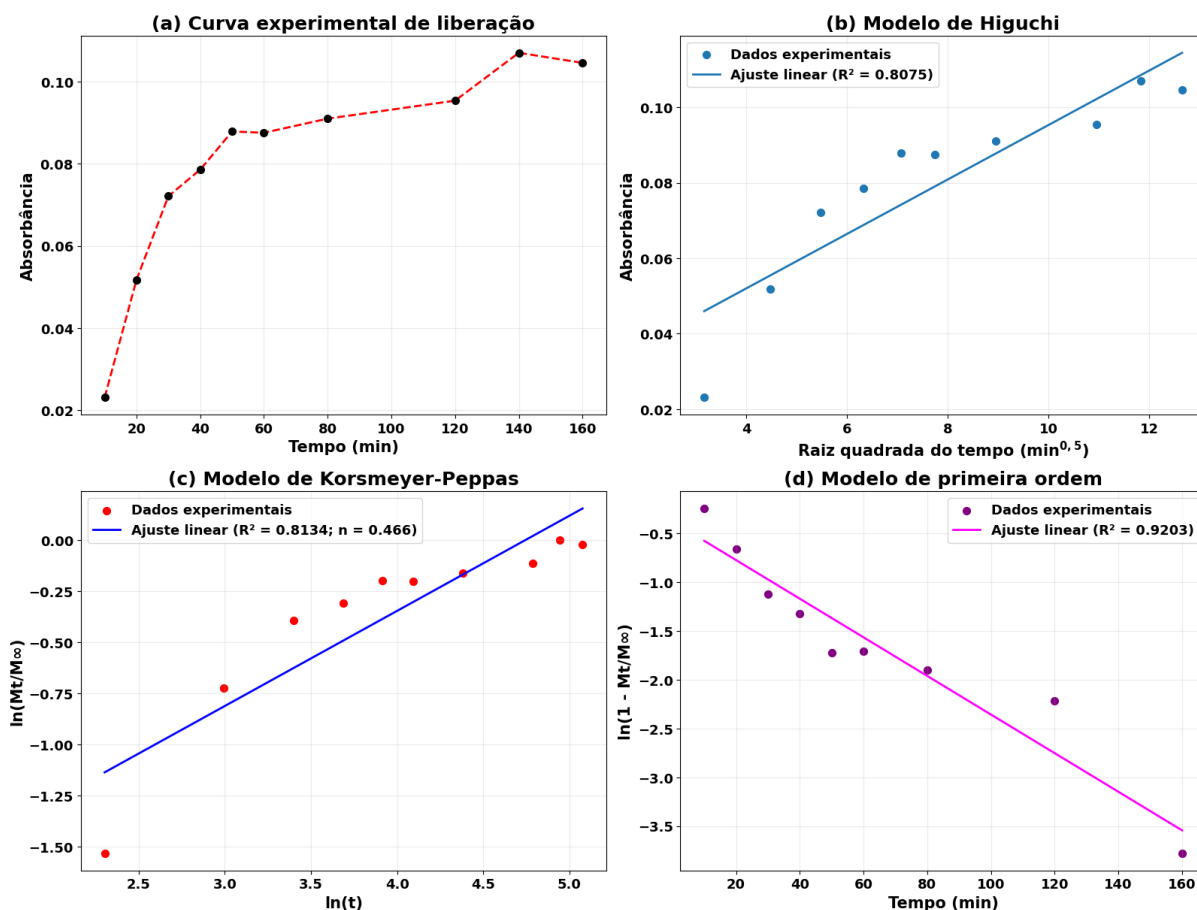


FIGURA 4.9.1 — Avaliação dos modelos cinéticos de liberação do diclofenaco de sódio a partir do hidrogel de PVA + POEA: (a) curva experimental de absorbância em função do tempo; (b) modelo de Higuchi; (c) modelo de Korsmeyer-Peppas; e (d) modelo cinético de primeira ordem.

O modelo de Higuchi apresentou excelente ajuste na fase inicial de liberação (10–40 min), com um coeficiente de determinação elevado ($R^2 \approx 0,97$), indicando que o processo é inicialmente governado por difusão Fickiana, conforme detalhado na FIGURA 4.9.2.

Ajuste do modelo de Higuchi na fase inicial da liberação

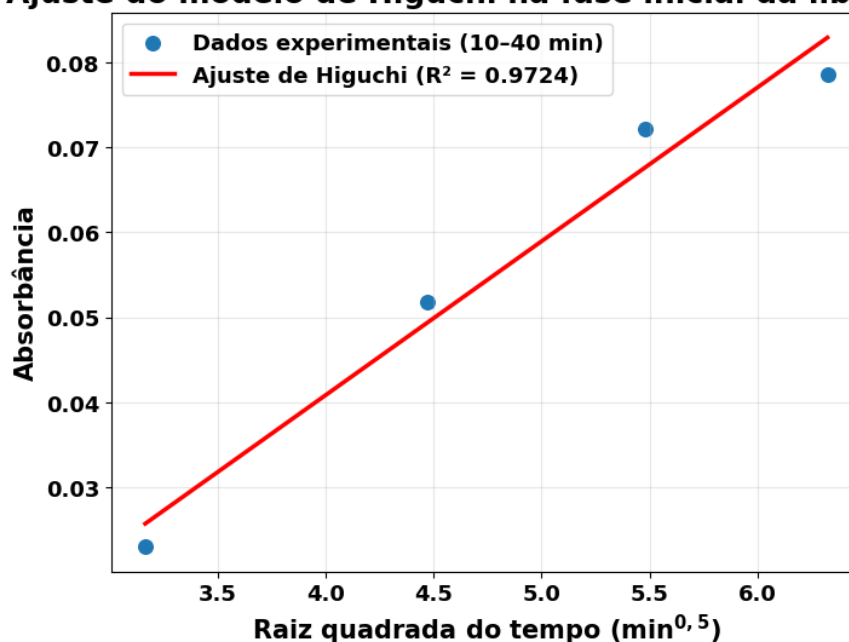


FIGURA 4.9.2 — Ajuste do modelo de Higuchi para a fase inicial da liberação do diclofenaco de sódio (10–40 min), representando a relação entre a absorbância e a raiz quadrada do tempo.

No entanto, ao se considerar todo o intervalo experimental, o ajuste ao modelo de Higuchi foi reduzido ($R^2 \approx 0,80$), sugerindo que a difusão não é o único mecanismo envolvido no processo de liberação.

O modelo de primeira ordem apresentou ajuste moderado ($R^2 \approx 0,89$), indicando que a taxa de liberação também depende da quantidade de fármaco ainda presente na matriz polimérica. Já o modelo de Korsmeyer-Peppas resultou em um expoente de difusão $n \approx 0,466$, valor próximo ao limite associado à difusão Fickiana. Contudo, o ajuste relativamente inferior ($R^2 \approx 0,81$) indica que o sistema não segue rigorosamente um comportamento difusional ideal.

Em conjunto, esses resultados sugerem que a liberação do diclofenaco ocorre por um mecanismo complexo, caracterizado por uma etapa inicial dominada por difusão controlada pelo gradiente de concentração, seguida por uma contribuição significativa de interações entre o fármaco e a matriz polimérica. Essas interações estão associadas à natureza iônica do diclofenaco, que favorece sua retenção parcial na rede polimérica e modula sua mobilidade ao longo do tempo.

Dessa forma, o processo de liberação pode ser descrito como um mecanismo de transporte combinado, no qual a difusão Fickiana predomina na fase inicial, enquanto efeitos adicionais, como a redução do gradiente de concentração e interações fármaco-matriz, passam a influenciar a cinética em tempos mais longos.

4.9.2 — Liberação do Ibuprofeno

A cinética de liberação do ibuprofeno a partir do hidrogel de PVA/POEA/DBSA foi avaliada por meio da análise da variação da absorbância em função do tempo e do ajuste dos dados experimentais a diferentes modelos cinéticos, conforme apresentado na FIGURA 4.9.3.

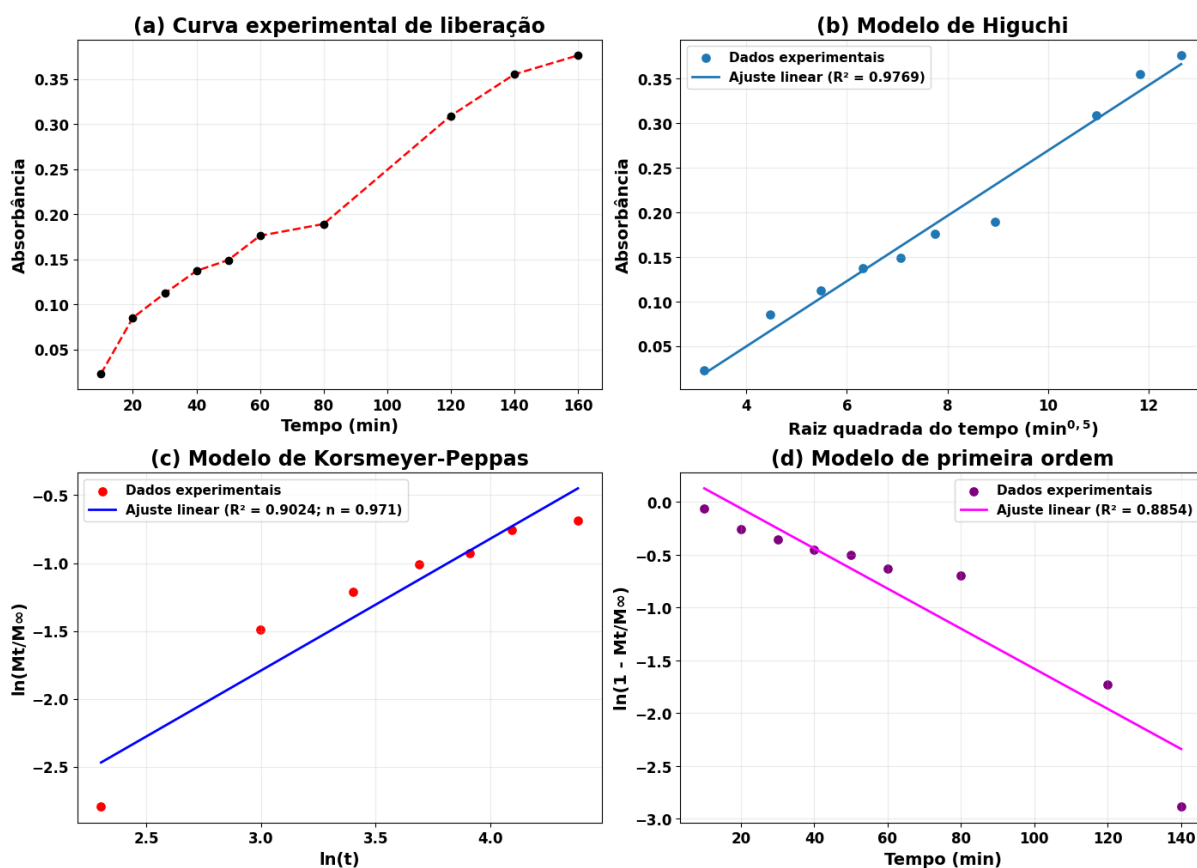


FIGURA 4.9.3 — Avaliação dos modelos cinéticos de liberação do ibuprofeno a partir do hidrogel de PVA + POEA + DBSA: (a) curva experimental de absorbância em função do tempo; (b) modelo de Higuchi; (c) modelo de Korsmeyer-Peppas; e (d) modelo de primeira ordem.

A curva experimental (FIGURA 4.9.3a) apresenta um aumento progressivo da absorbância ao longo do tempo, indicando a liberação contínua do fármaco no meio.

Observa-se uma liberação relativamente mais acentuada nos tempos iniciais, sugerindo que parte do fármaco se encontra fracamente associada à matriz polimérica, possivelmente depositada na superfície do hidrogel.

Esse comportamento indica baixa interação inicial entre o ibuprofeno e a rede polimérica, favorecendo sua rápida transferência para o meio externo. Tal efeito está relacionado à forma de incorporação do fármaco, na qual uma fração permanece adsorvida superficialmente, sendo prontamente liberada quando o hidrogel entra em contato com o meio de liberação.

A avaliação dos modelos cinéticos indica que o sistema não é descrito por um único mecanismo de transporte. O modelo de Higuchi apresentou bom ajuste (FIGURA 4.9.3b), sugerindo que a difusão do fármaco através da matriz polimérica contribui significativamente para o processo de liberação.

O modelo de Korsmeyer-Peppas apresentou ajuste moderado (FIGURA 4.9.3c), com expoente de difusão $n \approx 0,97$, indicando que o processo não é puramente Fickiano e envolve mecanismos adicionais, como relaxação da rede polimérica e reorganização estrutural durante o intumescimento.

O modelo de primeira ordem (FIGURA 4.9.3d) também apresentou ajuste satisfatório, indicando que a taxa de liberação depende da quantidade de fármaco ainda presente na matriz. Esse comportamento reflete a diminuição progressiva da concentração interna, resultando em desaceleração da liberação ao longo do tempo.

Em conjunto, os resultados indicam que a liberação do ibuprofeno ocorre por um mecanismo de transporte combinado, no qual há uma contribuição inicial associada à liberação de fármaco superficialmente adsorvido, seguida por um regime controlado por difusão através da matriz polimérica e dependente do gradiente de concentração.

Esse comportamento caracteriza um sistema com múltiplos regimes de liberação, envolvendo uma etapa inicial rápida, associada à fração superficial do fármaco, e uma etapa posterior mais lenta, controlada pela difusão em regiões internas da matriz.

4.9.3 — Comparação entre Diclofenaco de Sódio e Ibuprofeno

A comparação com o sistema contendo diclofenaco de sódio evidencia diferenças importantes no comportamento de liberação. Enquanto o diclofenaco apresenta maior interação com a matriz e controle difusional mais pronunciado, o ibuprofeno apresenta maior fração superficial e, conseqüentemente, maior contribuição de liberação inicial associada à sua baixa interação com a rede polimérica.

Esses resultados demonstram que a forma de incorporação do fármaco e suas interações com a matriz polimérica são determinantes na modulação da cinética de liberação, influenciando diretamente tanto a taxa inicial quanto o mecanismo dominante ao longo do tempo.

◇ 4.10 — Propriedades Elétricas dos Hidrogéis Condutores (Impedância)

Discussão dos Resultados

A espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) foi empregada com o objetivo de avaliar o comportamento elétrico dos hidrogéis, permitindo investigar os mecanismos de transporte de carga e a influência da incorporação de polímeros condutores e dopante nas propriedades eletroativas dos sistemas.

4.10.1 — Análise dos diagramas de Nyquist

Os diagramas de Nyquist obtidos para os hidrogéis apresentaram comportamento característico de materiais poliméricos condutores, evidenciado pela presença de um arco semicircular na região de altas frequências, seguido por uma tendência linear na região de baixas frequências (FIGURA 4.10.1).

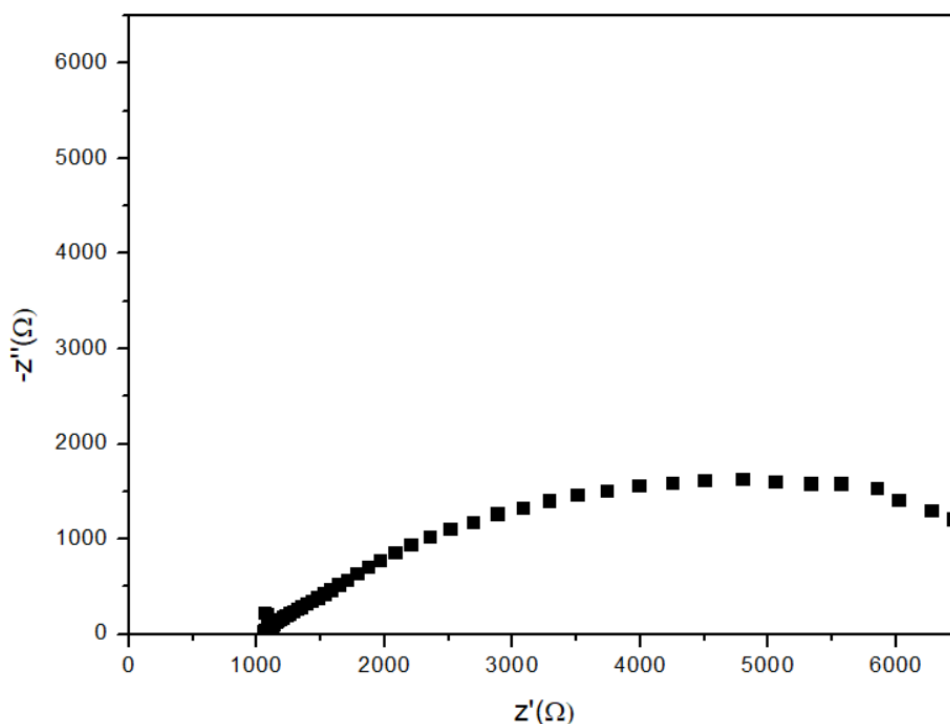


FIGURA 4.10.1—Diagrama de Nyquist do hidrogel de PVA + PPy + DBSA obtido por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS)

O intercepto do arco semicircular com o eixo real (Z') em altas frequências está associado à resistência da solução (R_s), que inclui contribuições do eletrólito, dos contatos elétricos e da própria matriz polimérica. O diâmetro do semiciclo está relacionado à resistência de polarização (R_p), correspondente à resistência à transferência de carga no interior do material.

A presença de um único semiciclo indica que o sistema apresenta comportamento elétrico predominantemente homogêneo, sem evidência de múltiplos processos de relaxação bem definidos. Já a região inclinada em baixas frequências sugere contribuição difusional, associada ao transporte iônico no interior da rede polimérica hidratada.

4.10.2 — Ajuste por circuito equivalente

Os dados experimentais de impedância foram ajustados utilizando um circuito equivalente composto por uma resistência da solução (R_s), uma resistência de

polarização (R_p) e um elemento de fase constante (CPE), conforme apresentado na FIGURA 4.10.2.

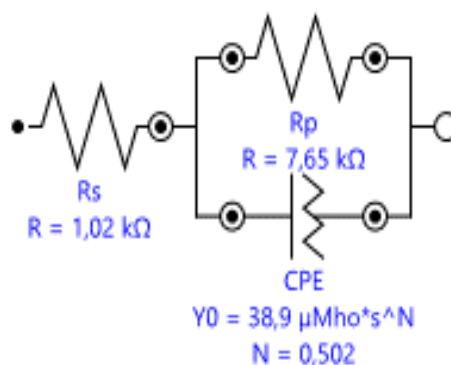


FIGURA 4.10.2— Circuito equivalente utilizado para o ajuste dos dados de impedância do hidrogel de PVA + PPy + DBSA

Esse modelo foi escolhido por representar adequadamente sistemas poliméricos heterogêneos, nos quais coexistem contribuições resistivas e capacitivas não ideais. A resistência R_s está associada às contribuições externas ao material, enquanto R_p descreve a resistência à condução no interior do hidrogel.

O elemento de fase constante (CPE) foi utilizado para modelar o comportamento capacitivo não ideal, decorrente da heterogeneidade estrutural dos hidrogéis, incluindo variações na distribuição de poros, grau de hidratação e dispersão dos polímeros condutores. O valor do expoente n obtido ($n \approx 0,5$) indica uma ampla distribuição de constantes de tempo, característica de sistemas com elevada desordem estrutural.

4.10.3 — Parâmetros elétricos e condutividade

A TABELA 4.10.3 apresenta os valores de resistência e condutividade elétrica obtidos para os sistemas analisados.

TABELA 4.10.3 — Parâmetros elétricos obtidos por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) para os hidrogéis analisados.

Amostra	Rp médio (Ω)	Espessura (mm)	σ (S/m)
Hidrogel PVA-PPY/DBSA	7.850	0,156	$(1,79 \pm 0,11) \times 10^{-2}$
Hidrogel PVA-POEA/DBSA	48.500	0,125	$(1,07 \pm 0,33) \times 10^{-4}$
Hidrogel PVA-POEA puro	7.500	0,125	$(7,60 \pm 1,60) \times 10^{-4}$
Hidrogel PVA-PPY puro	1.100.000	0,134	$(6,20 \pm 1,09) \times 10^{-6}$
Hidrogel PVA puro	1.027.000	0,0891	$(3,25 \pm 0,26) \times 10^{-6}$

O hidrogel de PVA puro apresentou elevada resistência elétrica, da ordem de $10^6 \Omega$, resultando em condutividade da ordem de 10^{-6} S/cm. Esse comportamento é esperado para materiais essencialmente isolantes, nos quais a condução ocorre predominantemente por mecanismos iônicos limitados.

A incorporação de polímeros condutores promoveu redução significativa da resistência elétrica. O sistema contendo POEA apresentou resistência da ordem de $10^3 \Omega$ e condutividade da ordem de 10^{-4} S/cm, indicando aumento relevante na capacidade de transporte de carga.

O efeito mais pronunciado foi observado no sistema PVA + PPy + DBSA, que apresentou resistência da ordem de $10^3 \Omega$ e condutividade da ordem de 10^{-2} S/cm. Esse aumento expressivo evidencia o papel fundamental do dopante na modificação das propriedades elétricas do sistema.

A condutividade elétrica foi calculada a partir da equação:

$$\sigma = \frac{L}{R \cdot A}$$

onde σ é a condutividade, L é a espessura da amostra, A é a área transversal e R é a resistência obtida a partir do diagrama de Nyquist.

4.10.4 — Influência dos polímeros condutores e do dopante

A comparação entre os sistemas evidencia que a incorporação de polímeros condutores promove aumento significativo da condutividade elétrica dos hidrogéis, devido à formação de caminhos condutores ao longo da matriz polimérica.

No caso do POEA, observa-se aumento moderado da condutividade, indicando que o polímero contribui para o transporte de carga, porém de forma limitada pela sua dispersão e pelo grau de conectividade na matriz de PVA.

Por outro lado, o sistema contendo PPy dopado com DBSA apresentou aumento muito mais expressivo da condutividade. Esse comportamento pode ser atribuído à dopagem ácida promovida pelo DBSA, que resulta na protonação do polímero condutor, aumentando a densidade de portadores de carga e favorecendo a condução eletrônica.

Os resultados de impedância são consistentes com os dados estruturais previamente discutidos. O transporte de carga nos hidrogéis ocorre por uma combinação de condução iônica, associada à fase hidratada, e condução eletrônica, associada aos polímeros condutores.

Nos sistemas com maior grau de intumescimento, a maior quantidade de água facilita o transporte iônico, enquanto a presença do polímero condutor fornece caminhos para condução eletrônica. Nos sistemas dopados, esses mecanismos atuam de forma sinérgica, resultando em aumento significativo da condutividade.

5.0 Conclusões e Perspectivas

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram que a incorporação de polímeros condutores (PPy e POEA), do dopante DBSA e de fármacos (ibuprofeno e diclofenaco de sódio) na matriz de PVA influencia de maneira significativa as propriedades estruturais, térmicas, morfológicas e elétricas dos hidrogéis.

As análises térmicas evidenciaram que a presença dos componentes adicionais altera a organização da rede polimérica e a mobilidade das cadeias, indicando que os sistemas desenvolvidos apresentam comportamento distinto do PVA puro. A dopagem com DBSA mostrou papel fundamental na modulação dessas propriedades, atuando não apenas na condutividade, mas também na reorganização estrutural do material.

Os ensaios de intumescimento confirmaram a elevada capacidade de absorção de água dos hidrogéis, característica essencial para aplicações em liberação controlada. A variação observada entre os sistemas indica que a composição química permite ajustar o equilíbrio entre expansão da rede e estabilidade estrutural.

A análise morfológica por MEV demonstrou que todos os hidrogéis apresentam estrutura porosa, sendo que a distribuição e o tamanho dos poros são fortemente influenciados pela presença dos polímeros condutores e dos fármacos. A redução do tamanho médio dos poros em sistemas contendo fármacos indica maior compactação da rede, enquanto a ausência de definição morfológica em alguns sistemas com ibuprofeno sugere interação significativa desse fármaco com a matriz, possivelmente por recobrimento superficial ou precipitação durante a secagem.

Os parâmetros de rede obtidos corroboram essas observações, indicando variações na densidade de reticulação e no tamanho de malha, evidenciando que pequenas alterações na composição resultam em mudanças estruturais relevantes.

As análises de impedância eletroquímica confirmaram a incorporação efetiva dos polímeros condutores, evidenciando redução da resistência elétrica e formação de caminhos condutores na matriz. Esses resultados indicam que os hidrogéis

desenvolvidos apresentam potencial para aplicações que requerem resposta elétrica associada a sistemas de transporte de massa.

De forma integrada, os resultados demonstram que é possível controlar as propriedades dos hidrogéis por meio da combinação adequada de polímeros, dopantes e fármacos. Os materiais obtidos apresentam características compatíveis com aplicações em sistemas de liberação controlada de fármacos, podendo também ser explorados em dispositivos biomédicos e sistemas inteligentes.

Como perspectivas, este trabalho aponta direções relevantes para a otimização e evolução do material, incluindo o aprimoramento de metodologias de dispersão da fase condutora para reduzir a heterogeneidade elétrica observada, a investigação de estratégias alternativas de dopagem que favoreçam maior uniformidade ao longo da amostra, e a avaliação da liberação sob diferentes perfis de potencial elétrico, frequências e condições de meio. A escalabilidade da síntese e o processamento dos hidrogéis em técnicas de manufatura aditiva, representam possibilidades concretas para aplicações futuras. Além disso, destaca-se a importância de explorar outros polímeros condutores e dopantes eletronicamente compatíveis, conduzir ensaios em meios fisiologicamente simulados, aplicar técnicas morfológicas que minimizem o colapso pós-liofilização e empregar modelos preditivos avançados para modular o transporte molecular na rede. A responsividade elétrica, aliada à estabilidade físico-química e ao controle difusional demonstrado no estado intumescido, reforça o potencial desses hidrogéis como materiais funcionais de nova geração, com capacidade de evolução para aplicações científicas, tecnológicas e translacionais de alto impacto.

6.0 Referências Bibliográficas

ADELNIA, H. *et al.* Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: present, past and future. **European Polymer Journal**, v. 164, art. 110974, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110974>.

ADEPU, S.; RAMAKRISHNA, S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. **Molecules**, v. 26, n. 19, art. 5905, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>.

AHMADI, S. *et al.* Stimulus-responsive sequential release systems for drug and gene delivery. **Nano Today**, v. 34, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100914>.

AKGUN, B. S. A. *et al.* Physico-chemical and spectroscopic characterization of hyaluronic acid hydrogels crosslinked with 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 308, pt. 2, p. 142050, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.142050>.

ALIPULY, M. *et al.* Stable conductive PANI-based hydrogels with antibacterial activity. **Advanced Composites and Hybrid Materials**, v. 8, art. 56, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42114-024-01110-2>.

ATEH, D.; NAVSARIA, H.; VADGAMA, P. Polypyrrole-based conducting polymers and interactions with biological tissues. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 3, p. 741–752, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rsif.2006.0141>.

AVALLONE, P. R. *et al.* Design and characterization of hybrid gelatin/PEGDA hydrogels with tunable viscoelastic properties. **Biomacromolecules**, v. 26, n. 8, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5c01048>.

BALAN, K.; BOZTEPE, C.; KÜNKÜL, A. Modeling the effect of physical crosslinking degree of pH and temperature responsive Poly (NIPAAm-co-VSA)/alginate IPN hydrogels on drug release behavior. **SSRN Electronic Journal**, 2022.

BALINT, R.; CASSIDY, N. J.; CARTMELL, S. H. Conductive polymers: towards a smart biomaterial for tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 6, p. 2341–2353, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.015>.

BANSAL, M. *et al.* Conducting polymer hydrogels for electrically responsive drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 328, p. 192–209, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.051>.

BASHIR, S. *et al.* Fundamental concepts of hydrogels: synthesis, properties, and their applications. **Polymers**, v. 12, n. 11, art. 2702, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym12112702>.

BASIT, A. W. *et al.* Electroactive polymers for on-demand drug release. **Advanced Healthcare Materials**, v. 13, n. 3, art. 2301759, 12 nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adhm.202301759>.

BENET, L. Z.; SODHI, J. Simplifying pharmacokinetics, applying it to drug and dosage form development, and making drug dosage decisions in clinical medicine: the adaptation of Kirchhoff's laws from physics. **The AAPS Journal**, v. 27, art. 1099, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12248-025-01099-6>.

BERCEA, M. Recent advances in poly(vinyl alcohol)-based hydrogels. **Polymers**, v. 16, n. 14, art. 2021, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym16142021>.

BEYGISANGCHIN, M. *et al.* Preparations, properties, and applications of polyaniline and polyaniline thin films: a review. **Polymers**, v. 13, n. 12, art. 2003, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym13122003>.

BEYGISANGCHIN, M. *et al.* Recent progress in polyaniline and its composites: synthesis, properties, and applications. **European Polymer Journal**, v. 210, art. 112948, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.112948>.

BHADRA, J.; AL-THANI, N.; MADI, N.; ALMAADEED, M. Effects of aniline concentrations on the electrical and mechanical properties of polyaniline/poly(vinyl alcohol) blends. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. 664–672, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.04.017>.

BHATTACHARYYA, A. Conducting polymers in biosensing: a review. **Chemical Physics Impact**, art. 100642, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100642>.

BIALIK-WĄS, K.; KRÓLICKA, E.; MALINA, D. Impact of the type of crosslinking agents on the properties of modified sodium alginate/Poly(vinyl alcohol) hydrogels. **Molecules**, v. 26, n. 8, art. 2381, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26082381>.

BIBI, A.; SHAKOOR, A. Charge transport mechanism in dodecylbenzenesulfonic acid-doped polyaniline/carbon black composites. **Polymers and Polymer Composites**, v. 29, suppl., p. S1044–S1051, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/096739112111040376>.

BILAL, S. et al. Dodecylbenzenesulphonic acid-doped polypyrrole/graphene oxide composite with enhanced electrical conductivity. **Journal of Scientific and Innovative Research**, v. 9, n. 2, p. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31254/jsir.2020.9204>.

BISWAS, R. et al. Pharmaceutical polymers in drug delivery: an overview. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 17, n. 7, p. 1–8, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.22159/ijpps.2025v17i7.54498>.

BORDBAR-KHIABANI, A.; GASIK, M. Smart hydrogels for advanced drug delivery systems. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3665, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23073665>.

BRANCO, A. et al. PVA-based hydrogels loaded with diclofenac for cartilage replacement. **Gels**, v. 8, n. 3, art. 143, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels8030143>.

BRIGGS, F.; BROWNE, D.; ASURI, P. Role of polymer concentration and crosslinking density on release rates of small molecule drugs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 8, art. 4118, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23084118>.

BUSTAMANTE-TORRES, M. et al. Hydrogels classification according to the physical or chemical interactions and as stimuli-sensitive materials. **Gels**, v. 7, n. 4, art. 182, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels7040182>.

CĂLINA, I. et al. The influence of the structural architecture on the swelling kinetics and the network behavior of sodium-alginate-based hydrogels cross-linked with ionizing radiation. **Gels**, v. 10, n. 9, art. 588, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels10090588>.

CHAUDHARI, P. G. et al. A controlled release drug delivery systems. **Asian Journal of Pharmacy and Technology**, v. 15, n. 2, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.52711/2231-5713.2025.00031>.

CHEN, C.; WANG, J.; CHEN, W. Conductive polyaniline doped with dodecyl benzene sulfonic acid: synthesis, characterization, and antistatic application. **Polymers**, v. 12, n. 12, art. 2970, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym12122970>.

CHEN, S. et al. A polypyrrole-dopamine/poly(vinyl alcohol) anisotropic hydrogel for strain sensors and bioelectrodes. **Chemical Engineering Journal**, v. 486, art. 150182, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.150182>.

DAABOUL, M. et al. Nanoparticle-embedded GelMA/NIPAm hydrogels: a temperature-responsive hybrid system for controlled drug release. **Macromolecular Bioscience**, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mabi.202400635>.

DARABI, M. A. et al. An alkaline based method for generating crystalline, strong, and shape memory polyvinyl alcohol biomaterials. **Advanced Science**, v. 7, n. 21, art. 1902740, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/advs.201902740>.

DELGADO-PUJOL, E. J. et al. Hydrogels and nanogels: pioneering the future of advanced drug delivery systems. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 2, art. 215, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020215>.

DEVI, L. S.; PALATHINKAL, R. P.; DASMAHAPATRA, A. K. Preparation of cross-linked PANI/PVA conductive hydrogels for electrochemical energy storage and sensing applications. **Polymer**, v. 293, art. 126673, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2024.126673>.

DHAWAN, S.; TRIVEDI, D. C. Synthesis and characterization of poly(o-ethoxyaniline): a processable conducting polymer. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 58, n. 4, p. 815–826, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/app.1995.070580415>.

DOMJÁN, S., VALENTE, M., & ROMERO, M. (2025). Mass Density Characterization of Hydrogel-Based Systems Inoculated with Bacterial Strains and Dose-Response Performance of Escherichia coli Inoculation. *Journal of Functional Biomaterials*, 16. <https://doi.org/10.3390/jfb16040121>.

DREISS, C. A. Hydrogel design strategies for drug delivery. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 48, p. 1–17, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2020.02.001>.

EZIKE, T. C. et al. Advances in drug delivery systems, challenges and future directions. **Heliyon**, v. 9, n. 6, art. e17488, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17488>.

FIRDA, P. B. D.; JEON, J.-W. Recovery of electrochemical properties of polyaniline-based multilayer films with improved electrochemical stability. **ACS Applied Polymer Materials**, v. 4, n. 7, p. 4850–4859, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsapm.2c00445>.

FONNER, J. et al. Biocompatibility implications of polypyrrole synthesis techniques. **Biomedical Materials**, v. 3, n. 3, art. 034124, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1748-6041/3/3/034124>.

GAMBOA, J. et al. Biodegradable conducting PVA hydrogel based on carbon quantum dots: study of the synergistic effect of additives. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 32, p. 3609–3626, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10924-023-03179-0>.

GEETHA, S. et al. Biosensing and drug delivery by polypyrrole. **Analytica Chimica Acta**, v. 568, n. 1–2, p. 119–125, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.10.011>.

GHOSH, S.; KUMAR, N.; CHATTOPADHYAY, S. Electrically conductive “SMART” hydrogels for on-demand drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, art. 101007, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2024.101007>.

GUARIN, F. et al. Síntese e caracterização de filmes de poli(pirrol) dopados com tetraquis(4-carboxifenil) porfirina para aplicações fotoeletroquímicas. **Brazilian Journal of Development**, v. 10, n. 6, art. 072, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv10n6-072>.

GUO, B.; MA, P. X. Conducting polymers for tissue engineering. **Biomacromolecules**, v. 19, n. 6, p. 1764–1782, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00276>.

GUPTA, A. et al. Polymeric hydrogels for controlled drug delivery to treat arthritis. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, art. 540, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030540>.

HAMMED, W. et al. Processable dodecylbenzene sulfonic acid (DBSA) doped poly(N-vinyl carbazole)–poly(pyrrole) for optoelectronic applications. **Designed Monomers and Polymers**, v. 20, p. 368–377, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15685551.2016.1271086>.

HAO, L.; DONG, C.; YU, D. Polypyrrole derivatives: preparation, properties and application. **Polymers**, v. 16, n. 16, art. 2233, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym16162233>.

HAO, L. et al. Advances in polypyrrole nanofiber composites: design, synthesis, and performance in tissue engineering. **Materials**, v. 18, n. 13, art. 2965, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma18132965>.

HIMAWAN, A. et al. Formulation and evaluation of PVA-based composite hydrogels: physicochemical, leachables, and in vitro immunogenicity studies. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 13, n. 7, p. 2431–2445, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D4TB02181A>.

HINO, T.; NAMIKI, T.; KURAMOTO, N. Synthesis and characterization of novel conducting composites of polyaniline prepared in the presence of sodium

dodecylsulfonate and several water-soluble polymers. **Synthetic Metals**, v. 156, p. 1327–1332, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2006.10.001>.

IRFAN, M. et al. Raman spectroscopy and electrical properties of polypyrrole doped dodecylbenzene sulfonic acid/ Y_2O_3 composites. **Revista Mexicana de Física**, v. 70, art. 010502, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.31349/revmexfis.70.010502>.

JAIN, S. et al. Novel drug delivery systems: an overview. **Asian Journal of Dental and Health Sciences**, v. 2, n. 1, p. 33–39, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.22270/ajdhs.v2i1.14>.

JANNESARI, M. et al. Composite poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. **International Journal of Nanomedicine**, v. 6, p. 993–1003, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/ijn.s17595>.

JAROSZ, T.; LEDWON, P. Electrochemically produced copolymers of pyrrole and its derivatives: a plentitude of material properties using “simple” heterocyclic comonomers. **Materials**, v. 14, n. 2, art. 281, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma14020281>.

JAYAMURGAN, P. et al. The effect of dopant on structural, thermal and morphological properties of DBSA-doped polypyrrole. **Iranian Polymer Journal**, v. 22, p. 219–225, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13726-012-0119-x>.

JUNTANON, K. et al. Electrically controlled release of sulfosalicylic acid from crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 356, n. 1–2, p. 1–11, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.12.023>.

JURIN, F. et al. The electrical and mechanical characteristics of conductive PVA/PEDOT:PSS hydrogel foams for soft strain sensors. **Sensors**, v. 24, n. 2, art. 570, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/s24020570>.

KÁČEROVÁ, S. et al. Biocompatibility of colloidal polypyrrole. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 232, art. 113605, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113605>.

KAMOUN, E. A. et al. Recent advances in PVA-polysaccharide based hydrogels and electrospun nanofibers in biomedical applications: a review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 187, p. 755–768, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.002>.

KAROYO, A. H.; WILSON, L. D. A review on the design and hydration properties of natural polymer-based hydrogels. **Materials**, v. 14, n. 5, p. 1095, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma14051095>.

KĘDZIERSKA, M. et al. Analysis of the influence of both the average molecular weight and the content of crosslinking agent on physicochemical properties of PVP-based hydrogels developed as innovative dressings. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, art. 11618, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms231911618>.

KENAWY, E. et al. Physically crosslinked poly(vinyl alcohol)–hydroxyethyl starch blend hydrogel membranes: synthesis and characterization for biomedical applications. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 7, p. 372–380, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.05.026>.

KESORNSIT, S. et al. Synthesis of highly conductive poly(3-hexylthiophene) by chemical oxidative polymerization using surfactant templates. **Polymers**, v. 14, n. 18, art. 3860, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym14183860>.

KHAN, F. et al. Synthesis, classification and properties of hydrogels: their applications in drug delivery and agriculture. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 10, n. 2, p. 170–203, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d1tb01345a>.

KHAN, M.; RUMON, M. Synthesis of PVA-based hydrogels for biomedical applications: recent trends and advances. **Gels**, v. 11, n. 2, art. 88, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels11020088>.

KHER, J.; KULKARNI, M.; KULKARNI, M. Influence of dodecylbenzene sulfonic acid doping on structural, morphological, electrical and optical properties of polypyrrole/3C-SiC nanocomposites. **Journal of Nanomedicine & Nanotechnology**, v. 6, p. 1–5, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4172/2157-7439.1000313>.

KOGAN, D.; GOTTLIEB, M. SAOS and LAOS rheology for differentiating chemical and physical crosslinking: a case study on PVA hydrogels. **Rheologica Acta**, v. 64, p. 601–620, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00397-025-01522-x>.

KOUGKOLOS, G. et al. Hydrogels with electrically conductive nanomaterials for biomedical applications. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 11, p. 2036–2062, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d2tb02019j>.

KOWALSKI, G.; WITCZAK, M.; KUTERASIŃSKI, Ł. Structure effects on swelling properties of hydrogels based on sodium alginate and acrylic polymers. **Molecules**, v. 29, n. 9, art. 1937, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29091937>.

KOWALSKI, G. et al. Synthesis and effect of structure on swelling properties of hydrogels based on high-methylated pectin and acrylic polymers. **Polymers**, v. 11, n. 1, art. 114, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym11010114>.

KUMAR, A.; HAN, S. S. PVA-based hydrogels for tissue engineering: a review. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 66, n. 4, p. 159–182, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00914037.2016.1190930>.

LAKOURJ, M. M. et al. Conducting nanocomposites of polypyrrole-co-polyindole doped with carboxylated CNT: synthesis approach and anticorrosion/antibacterial/antioxidation properties. **Materials Science and Engineering: B**, v. 261, art. 114673, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2020.114673>.

LI, J.; MOONEY, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. **Nature Reviews Materials**, v. 1, art. 16071, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>.

LI, W. et al. Robust double-network poly(vinyl alcohol)–polypyrrole hydrogels as high-performance electrodes for flexible supercapacitors. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 652, pt. A, p. 540–548, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.08.094>.

LI, Z.; GONG, L. Research progress on applications of polyaniline (PANI) for electrochemical energy storage and conversion. **Materials**, v. 13, n. 3, art. 548, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma13030548>.

LIANG, X. et al. Polyvinyl alcohol (PVA)-based hydrogels: recent progress in fabrication, properties, and multifunctional applications. **Polymers**, v. 16, n. 19, art. 2755, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym16192755>.

LIN, X. et al. Intellective and stimuli-responsive drug delivery systems in eyes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 602, art. 120591, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120591>.

LIU, B.; CHEN, K. Advances in hydrogel-based drug delivery systems. **Gels**, v. 10, n. 4, art. 262, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels10040262>.

LIU, Z. et al. Advances in the application of natural/synthetic hybrid hydrogels in tissue engineering and delivery systems: a comprehensive review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 672, p. 125323, 15 mar. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125323>.

LOCARNO, S. et al. Microscopic and macroscopic characterization of hydrogels based on poly(vinyl alcohol)–glutaraldehyde mixtures for Fricke gel dosimetry. **Gels**, v. 10, n. 3, art. 172, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels10030172>.

LOMBARDO, D.; KISELEV, M. A.; CACCAMO, M. T. Smart nanoparticles for drug delivery application: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology. [S.l.: s.n.], 2019. (Informação incompleta).

LU, X. et al. Electrical conductivity of polyaniline–dodecylbenzene sulphonic acid complex: thermal degradation and its mechanism. **Synthetic Metals**, v. 128, p. 167–178, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0379-6779\(01\)00668-3](https://doi.org/10.1016/s0379-6779(01)00668-3).

MADANE, M. et al. Stimuli responsive polymers used in drug delivery systems. In: TARGETED THERAPIES AND DRUG DELIVERY SYSTEMS: a multidisciplinary perspective. [S.l.]: **Targeted Therapies and Drug Delivery Systems**, 2025. p. 13–26. Disponível em: https://doi.org/10.70593/978-93-7185-674-4_2.

MALEČKOVÁ, R. et al. Novel highly stable conductive polymer composite PEDOT:DBSA for bioelectronic applications. **Polymer Journal**, v. 55, p. 983–995, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41428-023-00784-7>.

MALEČKOVÁ, R. et al. Novel conductive PEDOT:DBSA hydrogels with tuneable properties for bioelectronics. **Materials Advances**, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d4ma00987h>.

MARTÍNEZ-CARTAGENA, M. et al. A comparative study of biomimetic synthesis of EDOT–pyrrole and EDOT–aniline copolymers by peroxidase-like catalysts: towards tunable semiconductive organic materials. **Frontiers in Chemistry**, v. 10, art. 915264, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.915264>.

MERINO, S. et al. Nanocomposite hydrogels: 3D polymer–nanoparticle synergies for on-demand drug delivery. **ACS Nano**, v. 9, n. 5, p. 4686–4697, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b01433>.

MOLONEY, E.; BRESLIN, C. The formation and properties of polypyrrole doped with an immobile antibiotic. **Journal of Solid State Electrochemistry**, p. 1–12, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10008-019-04295-5>.

MONJUR, A.; AHMED, S.; SUSAN, M. A. B. H. Swelling and mechanical properties of polyelectrolyte hydrogels: effect of crosslinker. **Dhaka University Journal of Science**, v. 73, n. 1, p. 77–86, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3329/dujs.v73i1.81288>.

MORSY, A. et al. Comprehensive characterization of dodecylbenzene sulfonic acid-doped poly(m-toluidine) via chemical oxidative polymerization: insights into optical, structural, morphological, thermal, and electrical properties. **Journal of Molecular Liquids**, v. 404, art. 125011, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125011>.

MUSTAFFA, N. A. M. et al. Dodecylbenzene sulfonic acid concentration effect on electrical and thermal properties of polyaniline. **Malaysian Journal of Analytical Sciences**, v. 21, n. 4, p. 950–957, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.17576/mjas-2017-2104-22>.

NGUYEN, H. T.; TRUONG, B. C.; DANG, X. C. Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: an overview. **Gels**, v. 9, n. 7, art. 523, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels9070523>.

OSMANI, R. A. M. et al. Revolutionizing drug delivery and therapeutics: the biomedical applications of conductive polymers and composites-based systems. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 4, art. 1204, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041204>.

PALZA, H.; ZAPATA, P.; ANGULO-PINEDA, C. Electroactive smart polymers for biomedical applications. **Materials**, v. 12, n. 2, art. 277, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma12020277>.

PATACHO, I. et al. Chemically crosslinked PVA hydrogels for cartilage substitution. **Annals of Medicine**, v. 53, p. S19, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1896893>.

PYARASANI, R.; JAYARAMUDU, T.; JOHN, A. Polyaniline-based conducting hydrogels. **Journal of Materials Science**, v. 54, p. 974–996, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10853-018-2977-x>.

RAMANAVICIUS, S.; RAMANAVICIUS, A. Conducting polymers in the design of biosensors and biofuel cells. **Polymers**, v. 13, n. 1, art. 49, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym13010049>.

RAMANAVIČIUS, A.; RAMANAVIČIENĖ, A.; MALINAUSKAS, A. Electrochemical sensors based on conducting polymer—polypyrrole. **Electrochimica Acta**, v. 51, p. 6025–6037, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2005.11.052>.

RAMANAVIČIUS, S. et al. Electrochemically deposited molecularly imprinted polymer-based sensors. **Sensors**, v. 22, n. 3, art. 1282, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/s22031282>.

RAMANAVIČIUS, S. et al. Electrochemical molecularly imprinted polymer-based sensors for pharmaceutical and biomedical applications. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 215, art. 114739, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114739>.

RAZA, A. et al. Endogenous and exogenous stimuli-responsive drug delivery systems for programmed site-specific release. **Molecules**, v. 24, n. 6, art. 1117, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24061117>.

RODRÍGUEZ, A. et al. Nanocomposite hydrogel of poly(vinyl alcohol) and biocatalytically synthesized polypyrrole as potential system for controlled release of metoprolol. **Polymer Bulletin**, v. 77, p. 1217–1232, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00289-019-02788-x>.

SAEIDI, M. et al. Electrochemical wearable biosensors and bioelectronic devices based on hydrogels: mechanical properties and electrochemical behavior. **Biosensors**, v. 13, n. 8, art. 823, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/bios13080823>.

SAMADI, A. et al. Polyaniline-based adsorbents for aqueous pollutants removal: a review. **Chemical Engineering Journal**, v. 418, art. 129425, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129425>.

SEGNEANU, A.-E. et al. Advancements in hydrogels: a comprehensive review of natural and synthetic innovations for biomedical applications. **Polymers**, v. 17, n. 15, art. 2026, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym17152026>.

SILVA, A. et al. Structural and morphological characterization of poly(o-ethoxyaniline) emeraldine-salt form using FTIR, XRD, Le Bail method and SEM. **Journal of Molecular Structure**, v. 1071, p. 1–5, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.04.039>.

SU, S.; KURAMOTO, N. Synthesis of processable polyaniline complexed with anionic surfactant and its conducting blends in aqueous and organic systems. **Synthetic Metals**, v. 108, p. 121–126, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0379-6779\(99\)00185-x](https://doi.org/10.1016/s0379-6779(99)00185-x).

SWARNALATHA, K. M. et al. A comprehensive review of controlled drug release delivery systems: current status and future directions. **International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research**, v. 14, n. 2, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.51847/d6pncgcouf>.

TAHRIM, A. et al. The effect of dodecylbenzenesulfonic acid molecules on poly(4,4-diphenylether-5,5-dibenzimidazole) films. **Journal of Polymer Research**, v. 27, art. 2325, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10965-020-02325-9>.

THIRUMALAIVASAN, N. et al. Bioactive Hydrogels (Bio-HyGs): emerging trends in drug delivery and wound healing applications. **Polymers for Advanced Technologies**, art. 70132, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pat.70132>.

TORRES-FIGUEROA, A. et al. Physically and chemically cross-linked poly(vinyl alcohol)/humic acid hydrogels for agricultural applications. **ACS Omega**, v. 8, p. 44784–44795, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05868>.

TRIPATHI, S. et al. Kinetic study and in vitro drug release studies of curcumin-loaded poly(lactic acid)-based composite microspheres. **Polymer International**, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pi.70029>.

VASILE, C. et al. New developments in medical applications of hybrid hydrogels containing natural polymers. **Molecules**, v. 25, n. 7, art. 1539, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25071539>.

VERNITSKAYA, T.; EFIMOV, O. Polypyrrole: a conducting polymer – its synthesis, properties and applications. **Russian Chemical Reviews**, v. 66, n. 5, p. 443–457, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1070/rc1997v066n05abeh000261>.

VISWANATHAN, A.; SHETTY, A. N. S. Influence of different dopants and redox forms of PANI on crystal structure, morphology, electrochemical energy storage, properties, and kinetics. **Bulletin of Materials Science**, v. 45, art. 60, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12034-021-02626-9>.

WALKER, B. et al. Rational design of microfabricated electroconductive hydrogels for biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 92, p. 135–157, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.02.007>.

WANG, M. et al. Poly(vinyl alcohol) hydrogels: the old and new functional materials. **International Journal of Polymer Science**, art. 2225426, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/2225426>.

WANG, X.; XIN, B.; XU, J. Preparation of conductive PANI/PVA composites via an emulsion route. **International Journal of Polymer Science**, v. 2013, p. 1–6, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/903806>.

WU, H. W. et al. Study on the conductivity and dissolving discoloration of poly(o-ethoxyaniline). **Materials Science and Technology**, v. 21, n. 3, p. 14–20, 2013.

WU, Y. et al. Dual-cross-linked PEI/PVA hydrogel for pH-responsive drug delivery. **Biomacromolecules**, v. 24, n. 11, art. 11, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.3c00824>.

XIE, Y. Electrochemical performance of transition metal-coordinated polypyrrole: a mini review. **The Chemical Record**, v. 19, n. 12, p. 2370–2384, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/tcr.201800192>.

YEN, T. et al. Synergistic combination of polydopamine and polypyrrole in natural pectin/PVA-based freestanding electrodes for high-performance supercapacitors. **ACS Omega**, v. 10, p. 6025–6037, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c10148>.

ZAHRA, F.; QUICK, Q.; MU, R. Electrospun PVA fibers for drug delivery: a review. **Polymers**, v. 15, n. 18, art. 3837, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym15183837>.

ZAKRZEWSKA, A. et al. “Green” cross-linking of poly(vinyl alcohol)-based nanostructured biomaterials: from eco-friendly approaches to practical applications. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 17, n. 3, art. e70017, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wnan.70017>.

ZARE, E. et al. Electroconductive multi-functional polypyrrole composites for biomedical applications. **Applied Materials Today**, v. 24, art. 101117, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101117>.

ZHANG, A. et al. Recent advances in stimuli-responsive polymer systems for remotely controlled drug release. **Progress in Polymer Science**, v. 99, art. 101164, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.101164>.

ZHANG, Q. et al. Synthesis and performance characterization of poly(vinyl alcohol)–xanthan gum composite hydrogel. **Reactive and Functional Polymers**, v. 136, p. 34–43, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.01.002>.

ZHAO, Z. et al. Crosslinked biodegradable hybrid hydrogels based on poly (ethylene glycol) and gelatin for drug controlled release. **Molecules**, v. 29, n. 20, p. 4952, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29204952>.

ZHONG, Y. et al. Construction methods and biomedical applications of PVA-based hydrogels. **Frontiers in Chemistry**, v. 12, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1376799>.

ZHOU, X. et al. Controlled release of drug from double-walled PVA hydrogel/PCL microspheres prepared by single-needle electrospraying. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, art. 110645, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110645>.

ZILBERMAN, M. et al. Conductive blends of thermally dodecylbenzene sulfonic acid-doped polyaniline with thermoplastic polymers. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 66, n. 2, p. 243–253, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4628\(19971010\)66:2<243::aid-app5>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4628(19971010)66:2<243::aid-app5>3.0.co;2-w).