



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Avaliação das propriedades de filmes poliméricos a base
de goma guar e hidroxiapatita com zinco para uso em
bandagens ativas de uso tópico**

Rodrigo Pierri

Florianópolis
Junho 2024

Rodrigo Pierri



Documento assinado digitalmente
Rodrigo Pierri
Data: 10/07/2024 19:56:45-0300
CPF: ***.493.029-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Avaliação das propriedades de filmes poliméricos a base de goma guar e hidroxiapatita com zinco para uso em bandagens ativas de uso tópico

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio II (QMC 5512)



Documento assinado digitalmente
Alexandre Luis Parize
Data: 10/07/2024 15:01:21-0300
CPF: ***.543.499-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Dr. Alexandre Luis Parize



Documento assinado digitalmente
ANGELA GRAZIELA LECHINSKI DA L...ANDRADE
Data: 10/07/2024 15:13:10-0300
CPF: ***.557.639-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

M.Sc. Ângela Graziela Lechinski da Luz de Andrade

Florianópolis

Julho/2024

Agradecimentos

Para este trabalho ser concluído foi necessária a ajuda de muitas pessoas e se todas fossem citadas precisaria de muitas páginas, porém existem pessoas que participaram mais ativamente e que agora presto minha homenagem:

Aos meus familiares pelo incentivo e a esperar pacientemente por este dia.

Ao meu orientador Prof. Alexandre Luis Parize, pela confiança que me deu quando me recebeu como seu aluno, permitindo minha participação neste grupo extraordinário que é o Polimat e por me mostrar o caminho que deveria ser seguido durante este trabalho.

A doutoranda Carla Irene Zampieron por ter me orientado durante sua breve estadia no meu período de iniciação científica no laboratório Polimat, me ensinando e apresentando a pesquisa que levou ao desenvolvimento deste trabalho.

A doutoranda Ângela Graziela Lechinski da Luz de Andrade por ter me acolhido durante o desenvolvimento deste trabalho, me auxiliando quando eu mais precisei para o preparo desta pesquisa.

A todos os integrantes do laboratório de pesquisa da Polimat, por me fazer sentir em casa durante o tempo que estive presente no laboratório, por ter me ajudado durante meu desenvolvimento como aluno da Universidade Federal de Santa Catarina e por me introduzir ao meio de pesquisa.

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	pag 07
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	pag 08
2.1 Pele.....	pag 08
2.2 Goma Guar.....	pag 09
2.3 HApZn.....	pag 11
3 OBJETIVOS.....	pag 13
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	pag 13
4.1 Materiais.....	pag 13
4.2 Métodos.....	pag 14
4.2.1 Síntese da HApZn.....	pag 14
4.2.2 Tratamento térmico da HApZn.....	pag 14
4.2.3 Caracterização dos fosfatos sintetizados.....	pag 14
4.2.4 Preparo dos filmes de GG-HApZn.....	pag 15
4.2.5 Caracterização dos filmes.....	pag 16
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	pag 17
5.1 Caracterização das amostras de HApZn.....	pag 17
5.1.1 FTIR.....	pag 17
5.1.2 MEV.....	pag 18
5.1.3 TGA das amostras de HApZn.....	pag 19
5.1.4 DRX das amostras de HApZn.....	pag 21
5.1.5 DLS e potencial zeta das amostras de HApZn.....	pag 21
5.1.6 Quantificação do teor de Zn das amostras de HApZn.....	pag 22
5.2 Caracterização dos filmes de GG-HApZn.....	pag 23
5.2.1 FTIR-ATR.....	pag 23
5.2.2 MEV.....	pag 24
5.2.3 Análises térmicas.....	pag 26
5.2.4 Ângulo de contato.....	pag 29
5.2.5 Intumescimento.....	pag 31
6 CONCLUSÃO.....	pag 32
7 REFERÊNCIAS.....	pag 33

Lista de abreviaturas

Amostra de HApZn calcinada na temperatura de 400 °C - T4

Amostra de HApZn calcinada na temperatura de 600 °C - T6

Amostra de HApZn calcinada na temperatura de 800 °C - T8

Cálcio - Ca

Calorimetria diferencial de varredura - DSC

Difração de raios X - DRX

Espalhamento dinâmico de luz - DLS

Espectrometria de chama - FAAS

Espectrometria por transformada de Fourier - FTIR

Filme polimérico de Goma guar com hidroxiapatita com zinco - GG-HApZn

Goma Guar - GG

Hidroxiapatita - HAp

Hidroxiapatita com zinco - HApZn

Reflexão total acentuada - ATR

Microscopia de varredura eletrônica - MEV

Termogravimetria - TGA

Vidros bioativos - VB

Vidrocerâmica bioativas - VCB

Zinco - Zn

Resumo

Os curativos representam um dos principais meios de proteção de uma lesão contra o ambiente externo. Assim, diante da baixa disponibilidade de curativos de uso tópico que sejam biocompatíveis e auxiliem o processo de cura de uma lesão, o presente trabalho propõe a síntese e caracterização de filmes poliméricos à base de goma guar com a incorporação de hidroxiapatita com zinco (HApZn). Na primeira etapa do trabalho, realizou-se a síntese de HApZn pelo método solvotérmico, no qual, foi observada a melhor temperatura de calcinação. Na segunda etapa, filmes de à base de goma guar incorporados com hidroxiapatita de zinco, foram produzidos por *casting* em percentuais de 2,5; 5,0; 7,5 e 10% de HApZn. A caracterização dos materiais foram realizadas por difração de raios X (DRX), espalhamento dinâmico de luz (DLS), potencial zeta, espectrometria por transformada de Fourier (FTIR), microscopia de varredura eletrônica (MEV), termogravimetria (TGA), calorimetria diferencial de varredura (DSC), ângulo de contato e espectroscopia por absorção de chama. Os espectros de FTIR, demonstraram a presença de grupos fosfato nas amostras calcinadas evidenciando a formação do produto desejado. As micrografias obtidas pela análise de MEV, sugerem que a mudança de temperatura durante o processo, modifica o grão obtido. Já as análises térmicas, demonstraram que as amostras calcinadas apresentaram boa estabilidade térmica, sendo observada maior estabilidade para a amostra calcinada a 400 °C, a qual foi a escolhida para a produção dos filmes poliméricos por apresentar maior concentração de Zn. Para os filmes, A em 5% de HApZn, observou-se maior intensidade da presença do grupo fosfato indicando que essa foi a amostra de GG que melhor incorporou a HApZn na matriz. As micrografias apresentaram boa dispersão e um material de estruturação. As análises térmicas, indicam que a adição de HApZn tornam o material mais resistente as modificações térmicas. O ângulo de contato, evidenciou que o aumento das concentrações de fosfato, conferem um caráter mais hidrofóbico ao material. Por fim, a análise de intumescimento indicou que a amostra contendo 5% de HApZn se apresentou alta capacidade de absorção, possivelmente sendo adequada para usos prolongados em curativos.

Palavras chave: Membranas, goma guar, hidroxiapatita, zinco.

1 Introdução

O desenvolvimento de novos materiais para aplicação em curativos para pele, é uma área de crescente interesse na pesquisa biomédica, em virtude da necessidade de melhoria da eficiência dos tratamentos e promoção da aceleração do processo de cicatrização. O tratamento principal de feridas, consiste em cobrir a área lesionada com curativos à base de antibióticos para tratar infecções, fornecendo agentes antiinflamatórios diretamente ao local da ferida e criando um ambiente confortável e úmido para ajudar no seu tratamento. Contudo, existem algumas desvantagens no uso destes curativos, como baixa eficácia, efeitos colaterais significativos e falta de potencial antibacteriano. Nesta perspectiva, as membranas vêm se destacando por apresentar propriedades versáteis e capacidade de incorporar diferentes agentes bioativos.

Dentre os materiais conhecidos que possam suprir essa demanda de maneira adequada, destaca-se os polissacarídeos, em especial a base de gomas, que apresentam a habilidade de formar soluções viscosas, fibras e filmes (membranas), além de possuírem a característica de serem biocompatíveis. A goma guar (GG), proveniente da planta *Cyamopsis tetragonoloba*, é amplamente estudada nessa classe. Diversos estudos têm sido realizados para melhorar a qualidade de filmes a base de GG com diversos agentes modificantes que possam acentuar o desempenho do material no corpo humano, como por exemplo a hidroxiapatita (HAp). A HAp, um fosfato de cálcio de fórmula molecular $\text{Ca}_2(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, é um material biocerâmico com alta afinidade em tecidos biológicos conhecido pela sua aplicação em implantes dentários que possui a capacidade de ser facilmente incorporado à GG e alterar suas propriedades mecânicas, além de facilmente sofrer alteração com outros íons que possam ser incorporados à sua estrutura, permitindo assim desempenhar diferentes papéis.

A presença do óxido de zinco neste meio, pode promover a inibição do crescimento bacteriano, enquanto a GG permite a obtenção das membranas com melhores propriedades mecânicas. Possibilitando deste modo, a formação de membranas com características curativas. Assim, o objetivo deste trabalho, foi o preparo, desenvolvimento e caracterização de membranas de goma guar com

hidroxiapatita com zinco (GG-HApZn), visando a obtenção de potenciais curativos de uso tópico para o tratamento de feridas.

2 Revisão da literatura

2.1 Pele

Anualmente, um elevado número de pessoas sofrem lesões na pele, essas lesões no tecido, muitas vezes comprometem as funções básicas da pele, o que pode facilmente levar a inflamação, ulceração e em casos mais severos de descuido, a morte (1). Porém, os danos à pele são muito comuns, visto que se trata da camada mais externa do corpo humano, fazendo interface constante com o meio externo e atuando como primeiro meio de defesa a danos externos.(2)

O processo de cicatrização da pele pode ser dividido em quatro partes sobrepostas, sendo elas: coagulação, inflamação, migração-proliferação e remodelação. A coagulação é necessária para proteção da ferida e hemostasia, ocorrendo nos estágios iniciais de uma lesão. O processo de inflamação ocorre com o envio de células, conhecidas como plaquetas, que possuem a função de fechar a ferida em conjunto de outras proteínas presentes no sangue, criando um “tampão” protetor de fibrina, fornecendo um ambiente fechado necessário para a reconstrução do tecido, que ocorre à medida que a fase inflamatória diminui. A própria matriz que forma a pele fornece os substratos necessários para o movimento celular ocorrer, o que facilita o comportamento celular que eventualmente devolve a integridade da estrutura.(2)

Infelizmente, curativos tradicionais possuem função única de proteção, não atendendo totalmente às necessidades de um tecido em processo de recuperação, além de possuírem algumas desvantagens, como ser irritáveis à pele, pouca durabilidade e causarem sensação pegajosa. Assim, o desenvolvimento de curativos que aumentem a capacidade regenerativa do tecido, fornecendo um ambiente úmido, baixo risco de infecção, fácil aplicação, remoção adequada de exsudatos e boa conformidade tecidual, mostra-se como uma estratégia interessante para ser usada em tecidos lesionados. Portanto, o desenvolvimento de um curativo multifuncional com propriedades mais aprimoradas, atóxicos e com grande biocompatibilidade são de grande interesse para a sociedade. (1,2,3)

Dentre os fatores a serem levados em consideração na produção de um curativo eficiente, a absorção percutânea do medicamento pela pele é um fator crucial. Esta, ocorre principalmente através do estrato córneo que é composto por células epidérmicas mortas e queratinizadas com espessura de 10 μm , podendo atuar como uma barreira contra a penetração de moléculas de medicamentos. (2)

Sistemas localizados de distribuição de medicamentos sob demanda, podem controlar exatamente a taxa de liberação do medicamento, os quais possuem aplicação promissora na medicina personalizada para combinar um paciente individual com os tratamentos médicos. A administração de medicamentos através da pele é realizada para tratar topicamente doenças de pele ou para absorção transdérmica de medicamentos na circulação sistêmica. A rota tópica fornece uma ampla diversidade de administração, sendo um substituto para injeções hipodérmicas e administração oral de medicamentos. (2)

Até o momento, vários curativos biomédicos foram desenvolvidos com biocompatibilidade apreciável e alta estabilidade mecânica para formação e sobrevivência de regeneração de novos tecidos. Vários tipos de polímeros sintéticos e naturais têm sido empregados visando aplicações biomédicas voltadas para a produção de curativos que favoreçam a entrega de medicamentos.(4) Dentre estes biomateriais, a GG recebe destaque especial.

2.2 Goma Guar

Os biomateriais podem ser entendidos como qualquer material sintético ou natural que apresenta compatibilidade biológica com o corpo humano. São comumente utilizados para sustentar, incrementar, reestabelecer ou substituir a função biológica de qualquer tecido ou órgão danificado do corpo humano. Em virtude de seu uso em aplicações clínicas como em tecidos, sangue e fluídos biológicos, torna-se essencial a avaliação de algumas características como por exemplo, a biocompatibilidade dos biomateriais.(5)

Nos últimos anos, os polímeros de carboidratos vêm sendo amplamente utilizados em aplicações biomédicas e farmacêuticas devido às suas apreciáveis capacidade de biodegradação e biocompatibilidade.(5) Dentre esses polímeros de carboidratos, a goma guar recebe destaque especial. Este polissacarídeo é uma das fontes mais baratas de galactomanana, obtida do endosperma de *Cyamopsis*

tetragonolobus ou *Cyamopsis psoraloides*, pertencente à família das leguminosas. É conhecida também como *Glucotard*, *Guaran*, Feijão, *Cyamopsis*, *Cuarina* e Calcutá lucerna. A goma guar, é um polissacarídeo de alta massa molecular com coloração branca amarelada, inodoro, adquirido da planta guar. Nas plantas, atua como reserva alimentar para o embrião durante o período de germinação. Geralmente, é encontrada nos subcontinentes indianos, hemisfério sul; em zonas semiáridas, cujo único solvente importante para guar goma é água.(6)

Quimicamente, as GG constituem o exemplo de polissacarídeos hidrofílicos. Apresenta uma estrutura (Figura 1) polimérica em forma de bastonete na qual as cadeias laterais de galactose estão ligadas à estrutura da manose com uma proporção molecular média de 1:2. As cadeias retas de unidades de *D*-manose são ligadas entre si por ligação β (1–4) glicosídica e unidades de *D*-galactose são unidas de maneira alternada através de (1–6) ligação glicosídica. Os grupos hidroxila presentes na estrutura polimérica auxiliam na fabricação de diversos derivados utilizados para diversas aplicações industriais. Suas propriedades dependem principalmente das características químicas como comprimento da cadeia, abundância de grupos *cis*-OH, obstáculos estéricos, grau de polimerização e presença de substituintes, entre outros.(6)

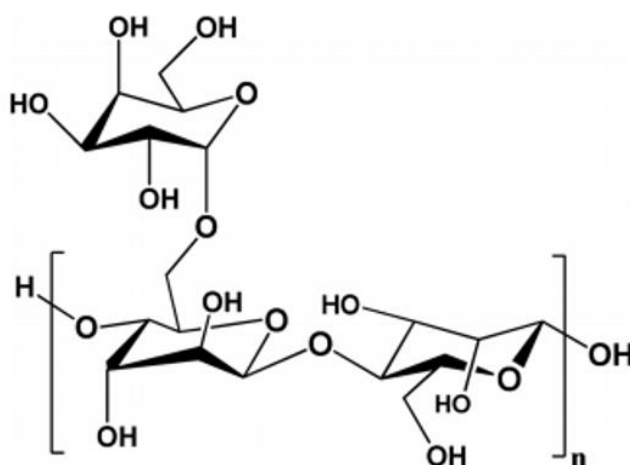


Figura 1. Estrutura química da GG. Fonte: adaptado de Gaurav et al 2018.

Os hidrogéis, representam a principal aplicação destes biopolímeros. Assim, os hidrogéis podem ser entendidos como estruturas complexas altamente reticuladas que possuem alta capacidade de absorção de água. Possuem habilidades hidrofílicas excepcionalmente aprimoradas, alta taxa de intumescimento e biocompatibilidade,

que os tornam aplicáveis para uso em vários campos, como distribuição de medicamentos, biossensores e agricultura. Quando moléculas de água são adicionadas em sua estrutura compacta, são apreendidas no material, resultando em alta adsorção de água e tendência de sua retenção no sistema de hidrogel.(6)

Os hidrogéis inteligentes podem servir como potenciais transportadores para a entrega de medicamentos sob demanda. Exibindo comportamento responsivo à estímulos, incluindo pH, temperatura, força mecânica, campos magnéticos e luz. Muitos estudos vêm sendo realizados, para obter hidrogéis inteligentes usando biomateriais biodegradáveis para serem empregados na distribuição localizada de medicamentos. (2) Assim, a GG possui características que permitem que sofra modificações interessantes para atender tais critérios. Existem diversos estudos que buscam os melhores modificadores para a GG, melhorando suas características mecânicas e funcionais (7). A adição da hidroxiapatita com zinco (HApZn), por exemplo, visa não apenas melhorar as propriedades mecânicas das membranas, mas também conferir atividades antimicrobianas adicionais ao material final. De acordo com estudos, o zinco (Zn) pode desempenhar um papel crucial na inibição do crescimento bacteriano, tornando-o um componente valioso na formulação dos curativos.

2.3 HApZn

O Zn, é um elemento crucial com muitas funções biológicas importantes e é responsável pela regulação de muitas atividades enzimáticas. No organismo, sua captação e liberação, é fortemente auxiliada pelo reservatório ósseo no corpo.(8)

Os íons de Zn possuem benefícios em múltiplas fases de cicatrização de feridas devido às suas propriedades antimicrobianas, as quais são eficazes no processo de cicatrização (principalmente nas fases iniciais) Suas propriedades anti-inflamatórias, auxiliam na redução do estresse oxidativo e inflamatório, promovendo um efeito estimulador na neoangiogênese, a qual é essencial na fase de proliferação, bem como na fase de remodelação (9). Sua aplicação é dada principalmente através de nanopartículas de seus óxidos, sendo bastante utilizado em dermatologia devido à sua atividade antimicrobiana e alta segurança (10).

Na literatura, os óxidos de zinco são incorporados à vidros bioativos (VB) ou a vidrocerâmica bioativas (VCB), que são amplamente utilizados para aplicações

ortopédicas e odontológicas em virtude de sua alta bioatividade. Estudos recentes, demonstraram potencial de aplicação destes compostos, no reparo de tecidos moles. VBs e VCBs são aplicados em substitutos da pele para potencializar o processo de cicatrização com características angiogênicas, antiinflamatórias e antibacterianas. Dissoluções iônicas de VBs e VCBs estimulam os fibroblastos a secretar fatores de crescimento, como fator de crescimento endotelial vascular e fator básico de crescimento de fibroblastos, resultando em neoangiogênese (9).

Entre os principais VCB destaca-se a hidroxiapatita (HAp), que recebe grande destaque devido à crescente necessidade de diversidade de biomateriais. Seu papel como material de implante e preenchimento ósseo se deve à sua excepcional bioatividade, biocompatibilidade, osteocondutividade e estrutura cristalográfica com semelhança com o segmento mineral do osso natural (8).

Contudo, a HAp apresenta baixa resistência mecânica, tornando-a inadequada para aplicações de suporte de carga a longo prazo. É tenaz, mas muito frágil e com carga fraca. Para contornar tais problemas, a HAp pode ser dopada com íons metálicos de ocorrência natural (Na^+ , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Al^{3+} , Si^{4+} , etc.). Dentre todos os íons metálicos, o zinco desempenha um papel importante na reconstrução de tecidos. Assim, a incorporação de Zn na HAp promove a bioatividade e auxilia na aceleração do crescimento do tecido (11).

Porém, quando um biomaterial é implantado no corpo, ocorrem reações na interface entre o tecido e o material, incluindo inflamação aguda, cicatrização de feridas e reação do corpo a um corpo estranho. Neste caso, a inflamação aguda é necessária para curar feridas e restaurar a homeostase no local da lesão. Todavia, as propriedades pró-inflamatórias excessivas do material podem causar diversas reações patológicas, que acabam levando à rejeição completa do implante (8). Pesquisas demonstram que a utilização do Zn nesse biomaterial aumenta a qualidade do material produzido, diminuindo as chances de uma possível rejeição (12-16). Assim, o Zn demonstra ter funções que possam auxiliar na recuperação do tecido mole.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Desenvolver sistemas densos na forma de hidrogéis poliméricos baseados em GG-HApZn, visando aplicações em bandagens tópicas e caracterização do material obtido.

3.2 Objetivos Específicos

- i. Sintetizar a hidroxiapatita de zinco por método solvotérmico;
- ii. Caracterizar os materiais formados de HApZn por FTIR, MEV, TGA, DRX, DLS e potencial zeta;
- iii. Quantificar a concentração de Zn incorporada a HApZn por meio de espectroscopia de chama (FAAS);
- iv. Desenvolver membranas densas a partir da mistura de HApZn e goma guar por meio da técnica de *casting*;
- v. Caracterizar as matrizes geradas por meio de ATR-FTIR, MEV, TGA, DSC, ângulo de contato e intumescimento.

4. Material e métodos

4.1 Materiais

Os materiais utilizados no presente trabalho foram todos obtidos de fontes comerciais. A goma guar com alta pureza, foi obtida da Sigma-Aldrich. Os materiais utilizados para a síntese da HApZn, como hidróxido de cálcio, ácido fosfórico, hidróxido de amônio e óxido de zinco, foram obtidos de outras fontes comerciais como NEON e Merck, todos de alta pureza e grau analítico, sendo usados sem purificação prévia. Os preparos envolveram o uso de água destilada presente no POLIMAT.

4.2 Métodos

4.2.1 Síntese do fosfato de cálcio e zinco (HApZn)

O fosfato de cálcio e zinco foi sintetizado a partir da metodologia descrita por AFSHAR, A. et al, (21). O fosfato foi sintetizado utilizando-se uma mistura, de proporção 50:50 (massa/massa) de óxidos dos cátions, de zinco e cálcio, de interesse, em solução aquosa juntamente com uma adição controlada por pH de uma solução de ácido fosfórico. O produto formado foi filtrado a vácuo e posteriormente secado em estufa de circulação em temperatura de 40 °C. A amostra foi armazenada em frasco fechado para posterior análise e tratamento térmico.

4.2.2 Tratamento térmico dos fosfatos

O produto da síntese foi dividido em 5 cadinhos de porcelana para tratamento térmico em diferentes temperaturas durante 1 h em cada amostra, sendo realizado em mufla nas temperaturas de: 400 °C (T4), 600 °C (T6) e 800 °C (T8). Após o esse procedimento, as amostras foram armazenadas em dessecador com sílica e sob vácuo, para resfriamento e posterior análise.

4.2.2.1 Caracterização dos fosfatos sintetizados.

A análise do perfil do difratograma de raios X foi utilizada para avaliar o grau de cristalinidade dos HApZn sintetizados. A difração de raios X (XRD) do pó das amostras foi realizada em um difratômetro Bruker D2 equipado com um tubo de Cu. Os difratogramas foram obtidos usando a radiação ($K = 1.54184 \text{ \AA}$) de 10° a 60° em uma escala 2θ , com incremento angular de 0,02 e tempo de 1 s⁻¹ (Central de Análises - DQ/UFSC).

A determinação do tamanho de partícula das amostras na concentração de 40 µg·mL⁻¹ em água destilada (pH 7,50) foi realizada pela medida de espalhamento de luz dinâmico (DLS) em um equipamento *Zetasizer Nanosizer* (Malvern Instruments, Reino Unido). As soluções permaneceram sob agitação magnética por 24 h antes de realizar as medições DLS e foram agitadas novamente, manualmente, antes de cada alíquota ser coletada para análise. As medições foram realizadas em

triplicata e em temperatura de 25 °C. O potencial zeta da amostra de HApZn (40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) foi realizado em água destilada (pH 7,50) no equipamento Zetasizer Nanosizer (Malvern Instruments), o qual opera com laser no comprimento de onda de 633 nm. As soluções permaneceram sob agitação magnética por 24 h antes de realizar as medidas do potencial zeta. Cada amostra foi retirada da agitação apenas no momento da análise. E foram agitadas novamente, manualmente, antes de cada alíquota ser coletada para análise. A análise foi realizada em triplicata.

A análise espectroscópica na região do infravermelho foi realizada utilizando o equipamento de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), IR-Prestige 21 (Shimadzu). As amostras foram analisadas no modo absorvância, faixa de 400 a 4000 cm^{-1} , com 32 varreduras e resolução de 2 cm^{-1} (Polimat/UFSC). Para esta análise, as amostras em pó foram maceradas e dispersas em KBr de grau espectroscópico para formar um *pellet* na concentração de 2% da amostra.

O estudo da morfologia dos HApZn preparados ocorreu por meio da microscopia eletrônica de varredura (SEM) utilizando o modelo JSM-6390LV (JEOL), com detector de elétrons secundários e tensão de aceleração de 100 kV (LCME/UFSC). Para essa análise a amostra, em pó, foi colocada em *stub* coberto com fita de carbono e revestido com uma camada de ouro. O tamanho e a forma das nanopartículas foram investigados.

Para a quantificação do teor de zinco presente na amostra de HApZn desenvolvida, uma quantidade específica (15 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) da amostra foi analisada por espectroscopia de absorção em chama (FAAS) em um Espectrômetro de Absorção atômica SpectrAA 50 - Varian, com lâmpada de cátodo oco de zinco, em corrente de 5 mA. O comprimento de onda investigado foi de 213,9 nm com fenda de 1 nm e chama oxidante de ar comprimido e etileno. As soluções de zinco foram preparadas a partir de solução padrão de zinco (Specsol, Brasil) 1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

4.2.3 Preparo dos filmes de Goma guar contendo HApZn

As membranas foram preparados utilizando uma solução aquosa de 1% do polímero Goma Guar pelo método de evaporação do solvente (*casting*). A GG foi dissolvida em água em temperatura de 50 °C. Após o preparo da solução, esta foi então enriquecida com o fosfato HApZn em diferentes concentrações (2,5; 5,0; 7,5 e 10%). O fosfato foi adicionado à solução filmogênica em suspensão para melhor

dispersão do fosfato no meio, e deixada em agitação por 5 min. Após a completa homogeneização das soluções esta foi transferida a placas de petri e deixadas secar em estufa de circulação a 40°C por cerca de três dias. Ao fim da secagem, as membranas foram retirados das placas e armazenados em local adequado para posterior análise.

4.2.3.1 Caracterização dos filmes.

A análise espectroscópica na região do infravermelho foi realizada através de um equipamento de Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), modelo IR-Prestige 21 (Shimadzu), localizado no POLIMAT. Através do modo de absorvância, faixa de 750 a 4000 cm^{-1} , 32 varreduras e resolução de 2 cm^{-1} . As amostras foram analisadas diretamente pelo método de ATR.

As medidas de ângulo de contato foram realizadas em equipamento goniômetro Ramé-Hart 250 (EQA/UFSC). Para essa análise uma gota de aproximadamente 3 μL de água foi depositada na superfície da membrana com o auxílio de uma seringa. A câmera do equipamento captou a imagem e o software (*DropImage* versão 3.54) analisou automaticamente o ângulo de contato que a gota apresentou.

O estudo da morfologia das membranas preparadas ocorreu por meio da microscopia eletrônica de varredura (MEV), utilizando um microscópio eletrônico de varredura, modelo JSM-6390LV (JEOL), com detector de elétrons secundários e tensão de aceleração de 100 kV (LCME/UFSC). Para essa análise um recorte da amostra, da membrana, foi fixado em *stub* com fita de carbono. Devido à baixa condutividade elétrica das membranas produzidas, as amostras foram recobertas com uma camada delgada de ouro utilizando um aparelho metalizador.

A avaliação do grau de intumescimento das membranas foi realizada para avaliar a capacidade de absorção de água nas matrizes poliméricas por meio gravimétrico. Inicialmente cortou-se amostras das membranas com um perfurador de corte de diâmetro de 1,5 cm. Essas amostras foram transferidas para béqueres contendo 15 mL de solução tampão fosfato-salino (PBS) de pH 7,4. As amostras foram mantidas sob agitação a temperatura de 37,0 °C e retiradas medidas em intervalos de tempos fixos com balança de precisão analítica. Inicialmente as amostras foram removidas das soluções a cada 3 min, após 10 min de estudo,

passou-se a realizar análises a cada 1 hora até completar 4 horas de experimento. Foram realizadas mais duas pesagens, sendo após 23h e 24h, para determinar a constância das massas das amostras. O grau de intumescimento foi calculado com a equação abaixo:

$$\%GI = ((mt - mo) / mo) \times 100$$

Em que GI é o grau de intumescimento, mt é a massa da amostra no tempo t e mo é a massa da amostra no tempo inicial do experimento.

5 Resultados e discussão

5.1 Caracterização das amostras de HApZn

5.1.1 FTIR

A Figura 2 apresenta os espectros de infravermelho por transformada de Fourier para as amostras de HApZn sintetizadas de em diferentes temperaturas de calcinação.

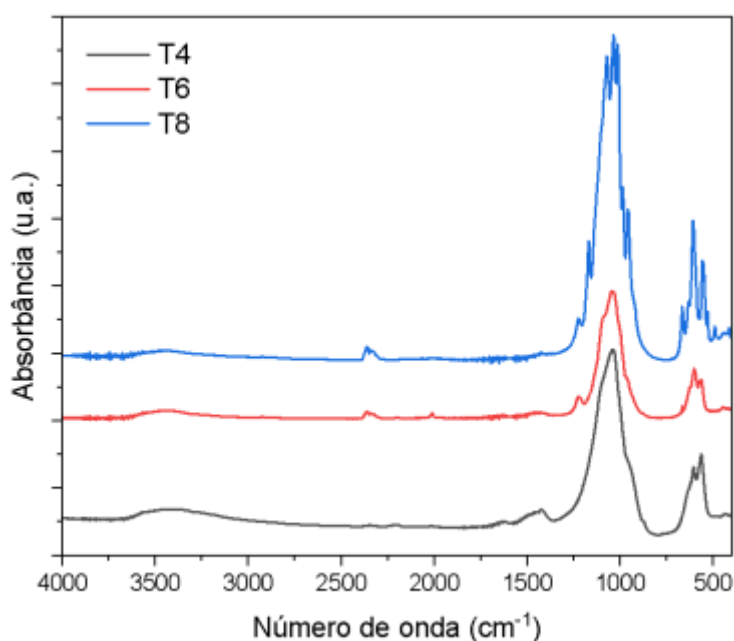


Figura 2. FTIR das amostras de fosfato de cálcio e zinco sintetizadas e calcinadas a diferentes temperaturas.

A partir da análise dos espectros, observa-se que as amostras apresentam grande similaridade entre si nos espectros obtidos. As bandas características próximas a 1100 cm^{-1} , são referentes ao estiramento assimétrico de fosfato na amostra, como um resultado da alteração na estrutura da hidroxiapatita do Ca^{2+} por Zn^{2+} . O resultado da banda anterior é corroborado com a presença do estiramento de PO_4^{3-} , na região próxima a 600 cm^{-1} . A adição de Zn no fosfato não aparenta mostrar diferença no espectro, sendo possível estimar que a banda respectiva da espécie esteja integrada a banda representada pelo grupo fosfato. Pequenas bandas observadas na região de 3500 cm^{-1} indicam pequena presença de água no sistema devido a baixa intensidade nessa região do espectro.

5.1.2 MEV das amostras de HApZn

As imagens de microscopia eletrônica de varredura estão apresentadas nas Figuras 3 e foram utilizadas para avaliação da morfologia e características do material obtido pelos processos de sinterização. Analisando as micrografias obtidas pode-se observar que os materiais possuem morfologias aparentemente similares pelo MEV e que uma análise mais acurada mostra a formação de estruturas finas parecidas com bastonetes. A visualização deste perfil é dificultada em virtude de dificuldades de melhorar a resolução do equipamento com um aumento elevado resultando em perfis de baixa qualidade. Novas imagens devem ser retiradas com melhor resolução para confirmação definitiva de resultados.

A partir da análise das micrografias obtidas pela análise de MEV, sugere-se que a mudança de temperatura durante o processo de sinterização, modifica o grão obtido. Estes mesmos resultados já foram encontrados no trabalho de síntese de hidroxiapatita obtidos por Zampieron et al. (22).

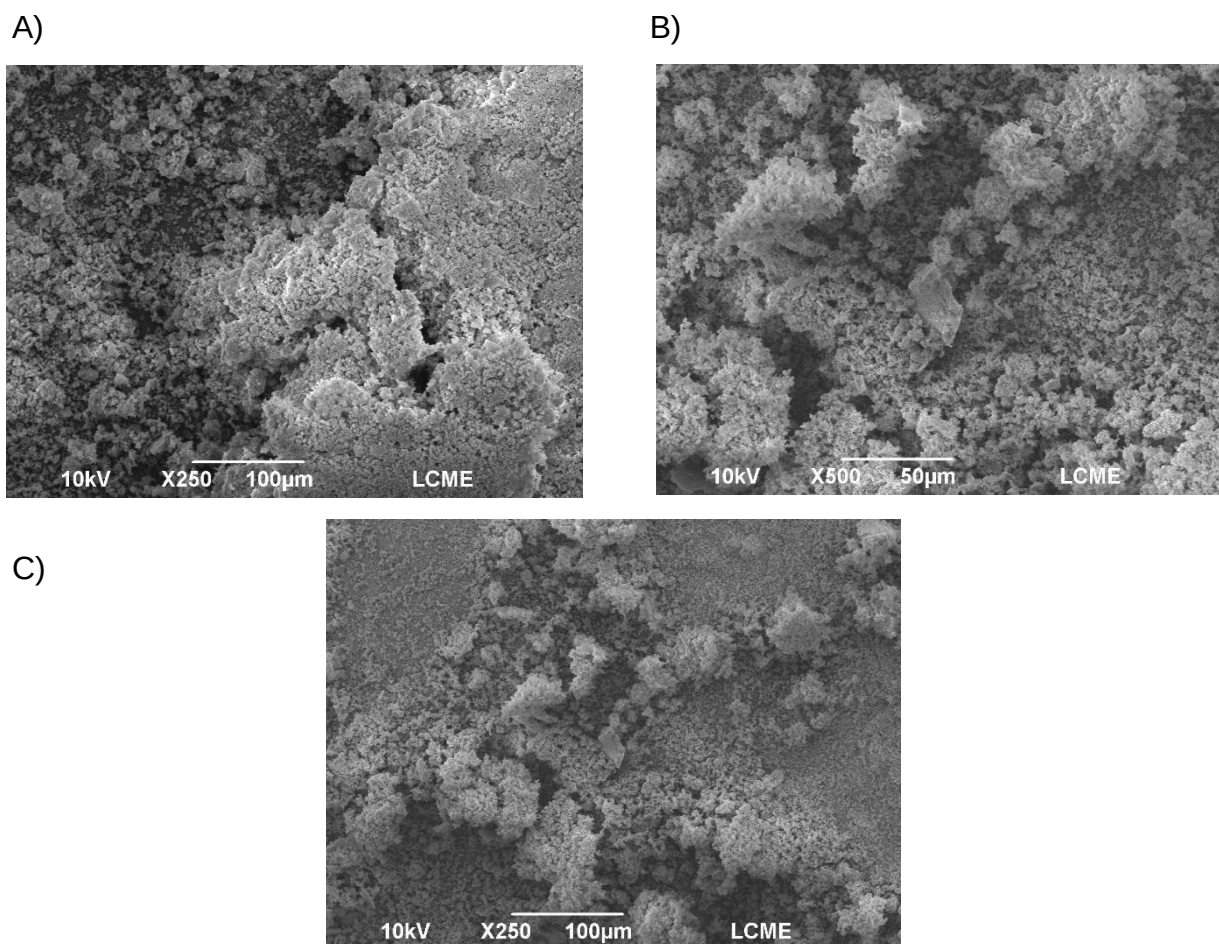


Figura 3. Micrografias das amostras de fosfato para as amostras T4, T6 e T8.

5.1.3 TGA das amostras de HApZn

As figuras 4 e 5 ilustram os resultados das análises térmicas efetuadas para as diferentes amostras de HApZn produzidas. De modo geral, todas as amostras apresentaram boa estabilidade térmica possuindo dTGA quase constante, salvo exceções perto da temperatura de 500°C, onde começa a degradação do material. A amostra T4 foi a amostra que mais apresentou estabilidade ao longo do aumento da temperatura, enquanto as amostras T6 e T8 começaram a se degradar a partir de 500 °C, tendo-se em destaque a amostra T4, por possuir grande perda de massa a partir desta temperatura.

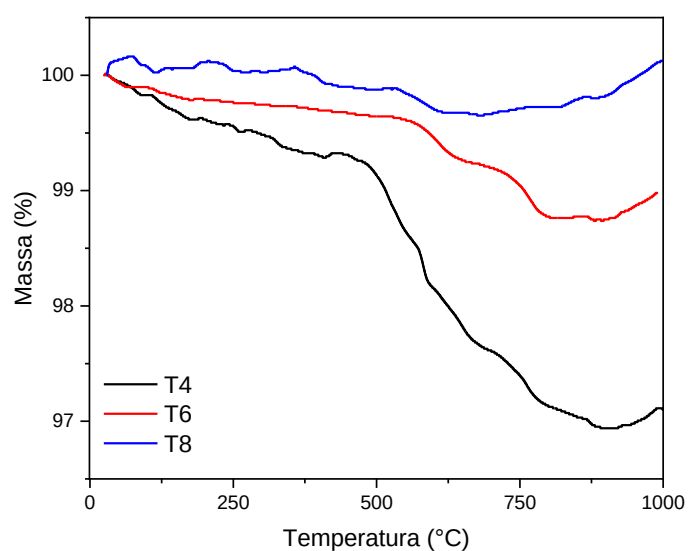


Figura 4. Porcentagem de massa perdida das amostras de HApZn calcinada em diferentes temperaturas.

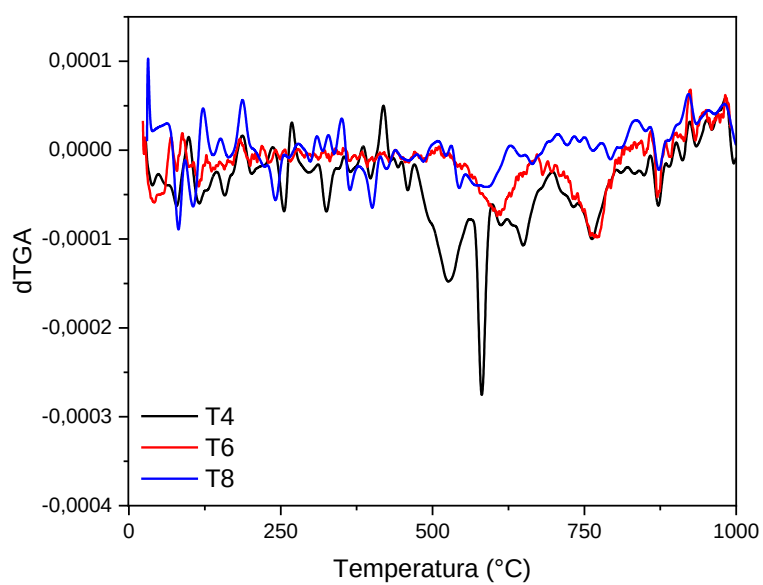


Figura 5. dTGA das diferentes amostras de HApZn.

5.1.4 DRX das amostras de HApZn

A análise por difratometria de raios X para as amostras está apresentada na Figura 6. A partir desta análise observa-se que o aumento da temperatura de calcinação, gera uma mudança do perfil cristalino das amostras indicado pela presença de picos com intensidades cada vez maiores em regiões longe da característica da HApZn, que está presente na ficha cartográfica JCPDS 36-1451, que é entre 30 e 40 graus.

Possivelmente isso se deve a degradação da amostra com o aumento da temperatura, formando sub produtos que estão presentes em sinais mais intensos fora desta região característica da amostra.

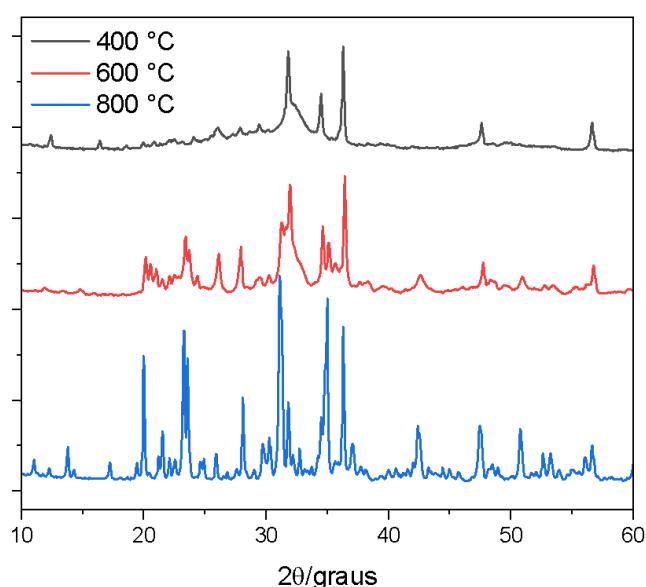


Figura 6. Difratogramas das amostras T4, T6 e T8.

5.1.5 DLS e potencial zeta das amostras de HApZn

Nosso interesse em realizar esta análise foi em avaliar o tamanho das partículas obtidas após sintetização em solução aquosa, a fim de avaliar o tamanho com base na influência da temperatura de síntese usando o método solvotérmico.

Como podemos observar na tabela 1, quando temperaturas mais altas são utilizadas para o tratamento térmico de amostras para a síntese de HApZn, ocorrem mudanças drásticas no valor de tamanho das partículas em solução. As medidas de

DLS revelam que o tamanho é dependente da temperatura e, neste caso, para a amostra não existe uma correção linear da temperatura e tamanho. As amostras com tamanho maior que 1000 nm provavelmente consistem em agregados da HApZn.

É importante mencionar a dificuldade de se obter um sistema homogeneamente disperso para as amostras de HApZn no desenvolvimento de estudo deste material, devido a sua baixa solubilidade em meio aquoso, resultando em partículas grandes ou sedimentares ou a formação de agregados.

Tabela 1. Dados de tamanho médio de partículas, índice de polidispersividade (PDI) e potencial zeta (ζ) obtidos para as amostras T4, T6 e T8.

Amostras	Tamanho/nm	PDI	ζ /mV
T4	830,87 $\pm$ 71,45	0,583 $\pm$ 0,140	-14,33 $\pm$ 0,306
T6	619,20 $\pm$ 43,42	0,570 $\pm$ 0,184	-12,06 $\pm$ 3,33
T8	1091,67 $\pm$ 68,08	0,481 $\pm$ 0,065	-14,60 $\pm$ 0,300

O potencial zeta revela que as amostras se apresentam carregadas negativamente e indica um coloide mais estável. Pode se sugerir que quanto maior a cristalinidade das amostras, mais estáveis estas serão. Observa-se que, no pH $\approx$ 7,50, quando a maior prevalência de grupos fosfato, a superfície da partícula apresenta carga -2, aumentando a repulsão entre as partículas e conferindo maior estabilidade para a suspensão formada. Do ponto de vista das interações eletrostáticas, as amostras apresentam tendência de aglomeração com a diminuição da temperatura de tratamento térmico. Dessa forma, visando aplicações biológicas, é importante considerar que o potencial zeta negativo estimula a adsorção de íons Zn^{2+} , os quais participarão durante a ação da matriz em sua atividade microbiológica.

5.1.6 Quantificação do teor de zinco das amostras de HApZn.

A quantidade de Zn incorporada em cada amostra de fosfato sintetizada foi realizada por FAAS com a construção de uma curva de calibração, na qual realizada uma medida em triplicata, sendo os resultados obtidos apresentados na tabela 2 juntamente com o gráfico para o teor de Zn nas amostras na Figura 7.



Figura 7. Curva de calibração para a determinação do teor de Zn nas amostras obtida por FAAS.

Tabela 2. Concentração de Zn nas amostras T4, T6 e T8.

Amostras	Absorbância	[Zinco]/mg·L ⁻¹
T4	0,158	2,70
T6	0,097	1,63
T8	0,098	1,64

De acordo com os dados recolhidos, a amostra T4, fosfato calcinado a 400 °C, foi a amostra que apresentou maior teor de zinco incorporado, com isso as demais análises e sínteses de filmes de GG foram realizadas com o fosfato T4.

5.2 Caracterização das matrizes de GG-HApZn

5.2.1 FTIR-ATR

As análises por FTIR-ATR das membranas produzidas com diferentes concentrações de HApZn estão apresentadas abaixo pela Figura 8. A imagem demonstra que a membrana produzida com 5% de HApZn apresenta maior intensidade da presença do grupo fosfato na banda próxima a região de 1050 cm⁻¹, se comparada com as demais análises, indicando que essa foi a amostra de GG que melhor incorporou a HApZn na matriz. As amostras com porcentagem acima de 5% de HApZn apresentaram intensidade mais baixa na mesma região de banda que a

amostra de HApZn a 2,5%, indicando que a maior parte do fosfato não foi incorporado à matriz, sendo um material pobre e de pouco interesse na perspectiva de tratamento tópico.

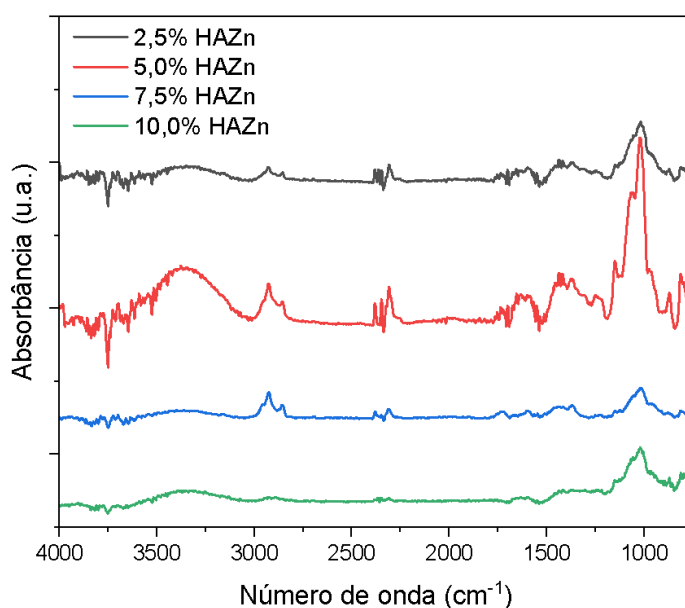
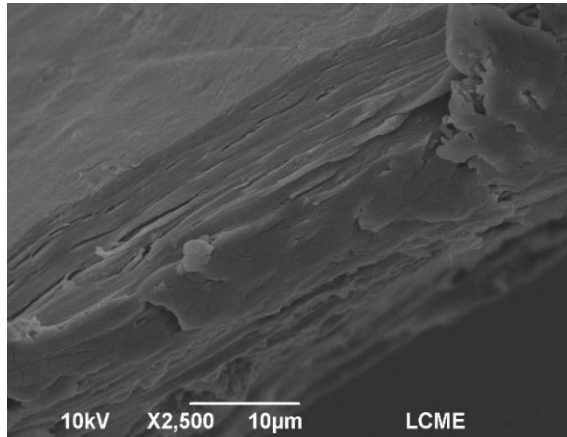


Figura 8. Espectros de infravermelho por transformada de Fourier para membranas de goma guar com percentuais de HApZn em 400 °C.

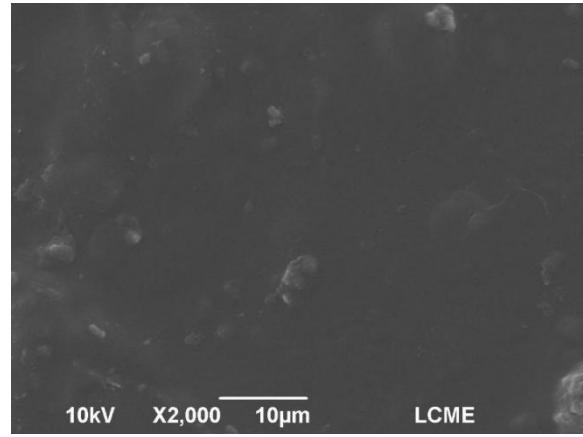
5.2.2 MEV

As imagens apresentadas na Figura 9, representam o resultado da análise de MEV efetuada para as membranas produzidas a partir de diferentes concentrações de fosfato calcinado na temperatura de 400°C. A adição das diferentes concentrações de fosfato, 2,5, 5, 7,5 e 10%, apresentam boa dispersão e em um material de estruturação. As secções transversais de todas as amostras apresentam estrutura homogênea, e sem a presença de poros ou trincas aparentes. À medida que a quantidade de HApZn é aumentada nas amostras é possível evidenciar uma matriz internamente com domínios da hidroxiapatita na membrana de modo a estruturar a matriz. De modo geral, não é evidenciado que a inserção da HApZn na matriz das membranas interfere, porém observa-se uma organização de modo que a matriz se apresenta compacta e totalmente aderida a estrutura do fosfato.

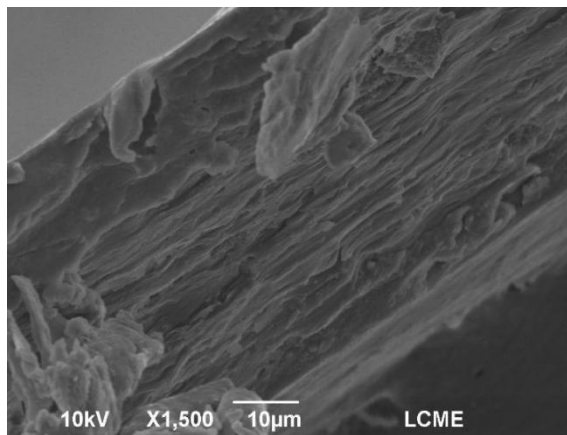
fratura 2,5%



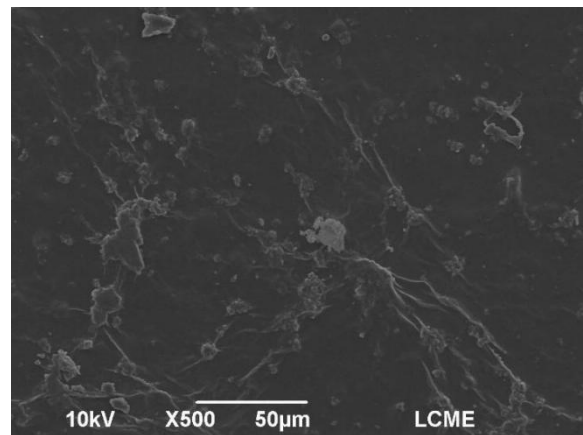
superfície 2,5%



fratura 5%



superfície 5%



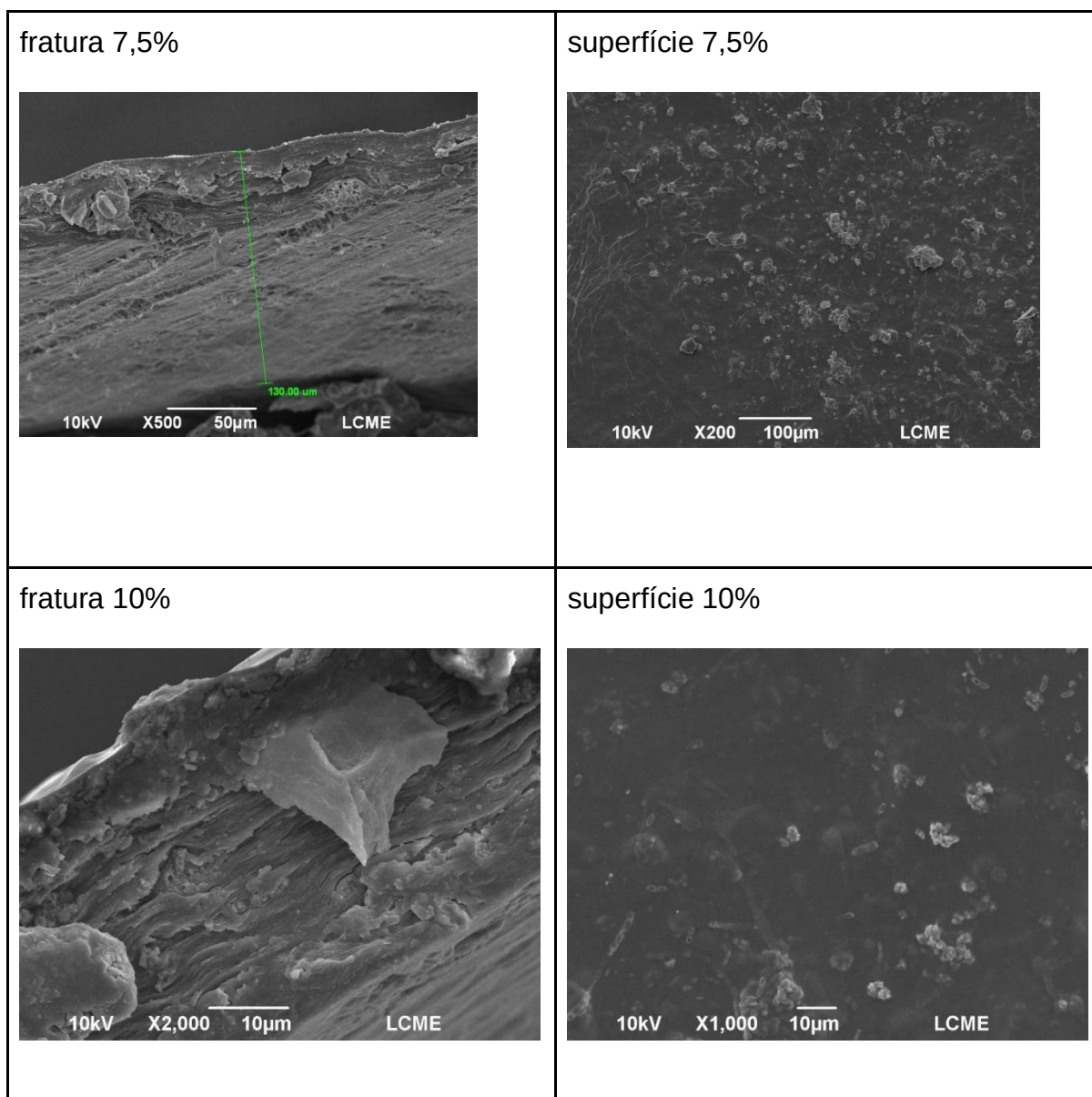


Figura 9. Micrografias para as amostras de diferentes concentrações de HApZn em filmes de GG.

5.2.3 Análises térmicas dos filmes produzidos.

Os perfis de calorimetria diferencial de varredura estão apresentados na figura 10. É possível observar a partir desta análise, que mesmo após destruição do material devido a temperatura elevada, não foi possível evidenciar o ponto de Tg do polímero, que se apresenta em torno de 110 °C. Este fato é atribuído a uma grande região endotérmica referente ao processo de desumidificação do material evidenciada em torno de 140 °C. Também é possível se observar o começo de uma segunda região

exotérmica perto de 250 °C, possivelmente se referindo a degradação do polímero, com a abertura do monômero glicosídeo.

A adição de HApZn aos filmes em concentrações crescentes, mostra que o polímero torna-se mais resistente as modificações térmicas e isso pode também ser atribuído a interações de GG e HApZn, tornando o material mais rígido.

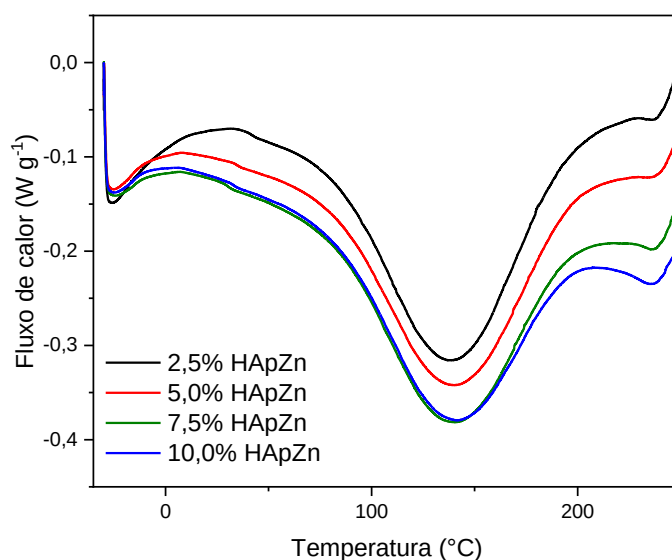


Figura 10. Perfis de dsc para diferentes concentrações de GG-HApZn.

As Figuras 11 e 12 apresentam as análises termogravimétricas e gravimétrica diferencial dos filmes desenvolvidos de GG e da hidroxiapatita dopada com Zn a 400 °C. A partir da análise dos perfis, percebe-se dois eventos de degradação térmica sendo o primeiro em torno de 100 °C referente ao processo de perda de água livre por desumidificação e o segundo referente a degradação da cadeia polimérica por volta de 260 °C. De modo geral os filmes apresentam boa estabilidade térmica e perfis idênticos de degradação, mas ao ser adicionado concentrações crescentes de HAZn aos filmes, observa-se que os filmes tendem a ser mais estáveis. A medida que mais HAZn é adicionada aos filmes, mais interações podem ser geradas na matriz, o que torna os filmes mais entrelaçados e isso torna a matriz mais rígida, o que já foi evidenciado no DSC. Assim a estabilidade térmica aumenta.

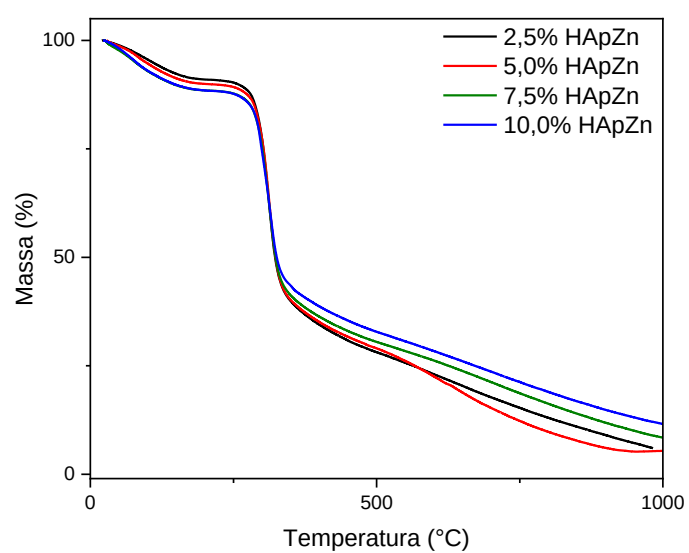


Figura 11. Comparativo da porcentagem de massa perdida referente a cada amostra de GG-HApZn.

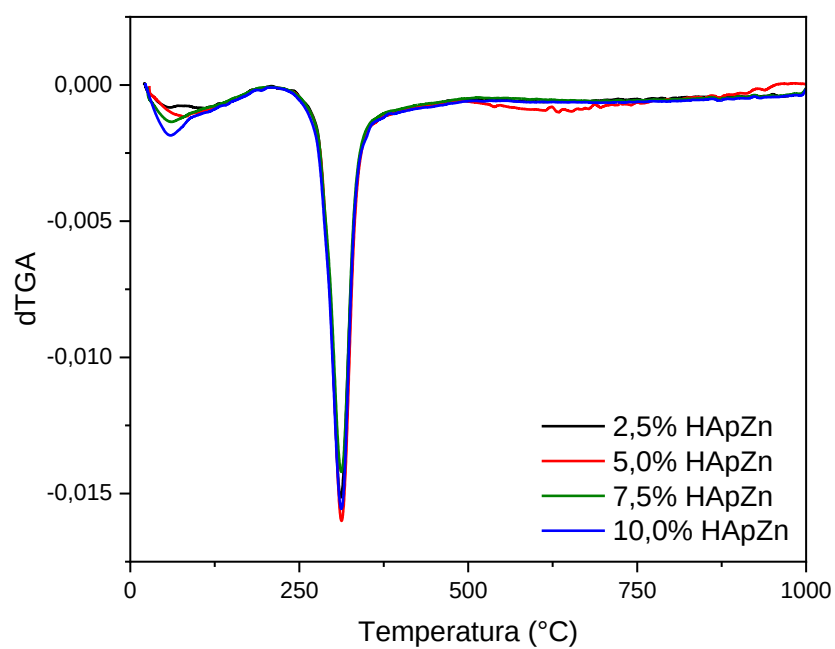


Figura 12. dTGA das amostras de GG-HApZn.

5.2.4 Ângulo de contato

As imagens na Figura 13, juntamente com a Tabela 3 abaixo, apresentam os resultados do teste de ângulo de contato para as membranas de GG-HApZn para diferentes concentrações de fosfatos. Os resultados apontam que com o aumento das concentrações de fosfato, o ângulo da gota com o material aumenta, conferindo um caráter mais hidrofóbico ao material. Biomateriais precisam ser hidrofílicos para serem efetivos como compostos que irão interagir com o meio biológico, o aumento evidente do ângulo de contato com o aumento da concentração de HApZn põem em cheque a qualidade das membranas produzidas a partir desse material como possíveis compostos para tratamento de feridas. Para um material ser considerado hidrofílico ele precisar sustentar uma gota em um ângulo inferior a 90° , sendo que durante o processo de cicatrização do tecido avariado, as etapas de adesão celular, proliferação e biossíntese dependem muito da propriedade superficial do curativo. As células são mais propensas a se aderirem e proliferarem em curativos de pele mais hidrofílicos, onde o ângulo de contato esteja entre 40° e 70° .(23 e 24)

Com isso, a amostra que possui a menor concentração de HApZn aparenta ser uma opção mais adequada para uso de curativo de tratamento tópico devido ao seu ângulo de contato se apresentar o mais próximo do ideal, mas ainda sim fora do mesmo.

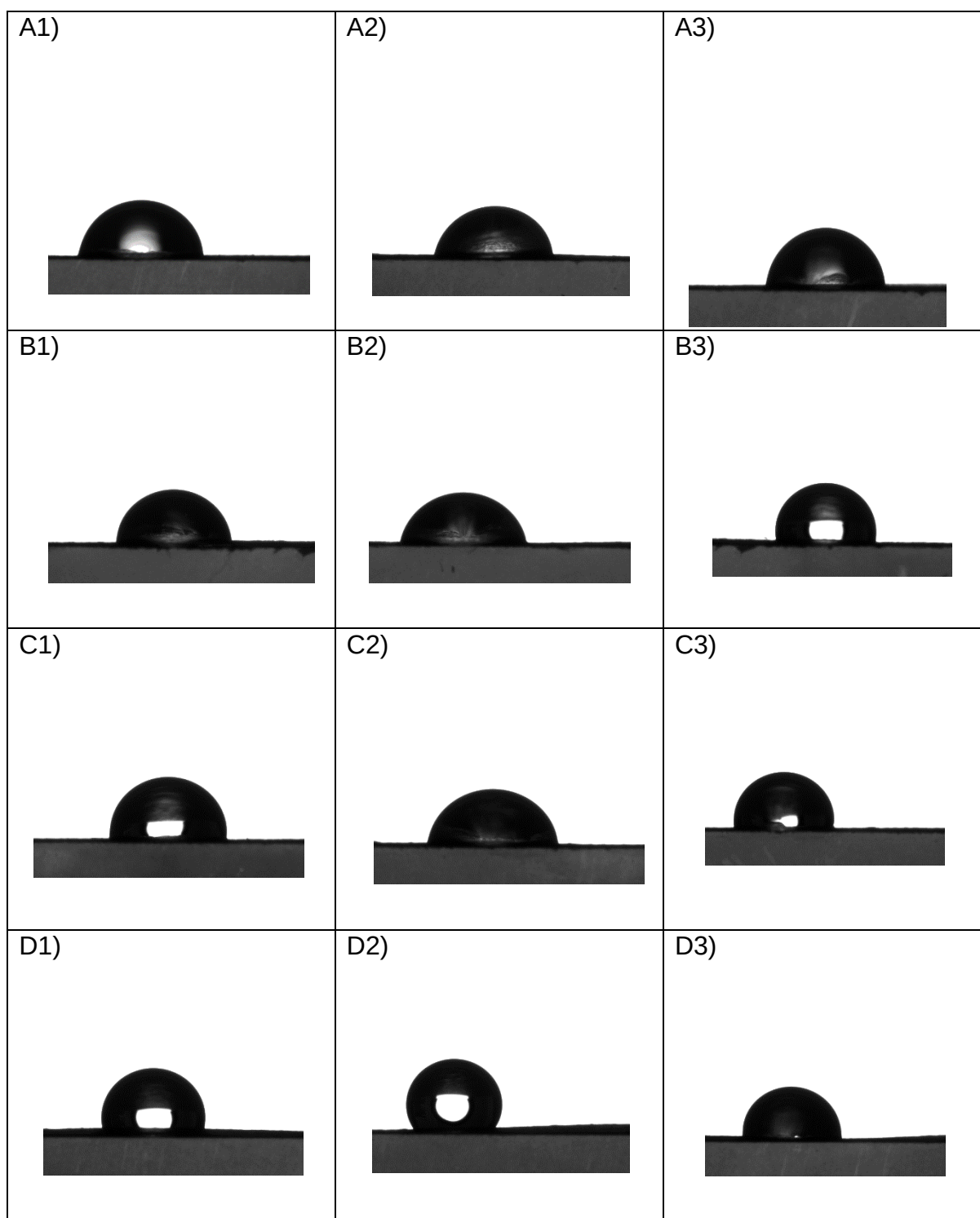


Figura 13. Fotografias digitais das gotas durante os ensaios de ângulo de contato das membranas de goma guar com percentuais de HApZn: a) 2,5%; b) 5,0%; c) 7,5% e d) 10,0% nos ângulos L, R e avg.

Tabela 3. Valores de ângulo de contato das membranas de goma guar com percentuais de HApZn, onde L é a gota vista pela esquerda (Left), R pela direita (Right) e avg a média entre os ângulos.

Membranas	Ângulo de contato		
	L	R	Ângulo médio
2,5% HApZn	$79,33 \pm 0,08$	$84,47 \pm 0,06$	$82,06 \pm 0,07$
5,0% HApZn	$88,15 \pm 0,07$	$87,53 \pm 0,07$	$87,84 \pm 0,08$
7,5% HApZn	$89,45 \pm 0,08$	$93,92 \pm 0,23$	$91,68 \pm 0,13$
10,0% HApZn	$106,56 \pm 0,03$	$105,24 \pm 0,04$	$105,90 \pm 0,03$

5.2.5 Intumescimento

A Figura 14 ilustra o grau de intumescimento de cada membrana de GG produzido com diferentes concentrações de HApZn, as amostras contendo 5% do fosfato indicam um maior GI se comparada com as demais amostras, as amostras acima de 5% acabaram possuindo maior estabilidade, possuindo assim baixa capacidade de absorção, se comparada com as demais amostras. Todas as amostras demonstraram degradação após o período de 24h, com exceção da amostra de 10% de HApZn, que continuou apresentando ganho de massa. Esses dados indicam que a amostra contendo 5% de HApZn se apresenta como a melhor candidata ao uso de tratamento tópico de feridas devido a sua alta capacidade de absorção e por não apresentar grande degradação após o período de 24h, possivelmente sendo adequada para usos prolongados.

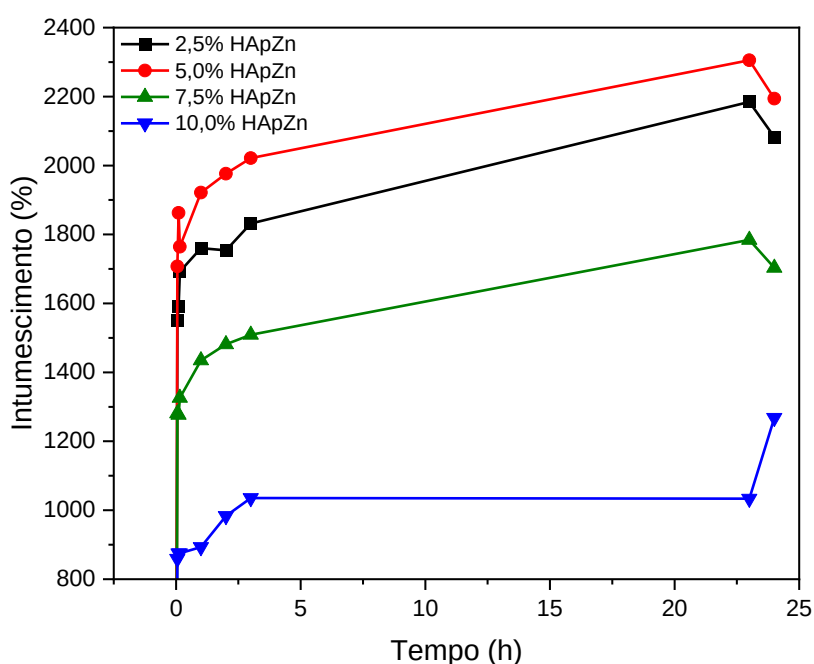


Figura 14. Perfil de intumescimento das membranas de goma guar com diferentes percentuais de HApZn.

6 Conclusão

O desenvolvimento de membranas de GG-HApZn para uso em bandagens tópicas demonstrou resultados promissores em diversas frentes. Inicialmente, a combinação dos materiais proporcionou uma matriz polimérica homogênea e estável. A análise estrutural confirmou a integração eficiente da hidroxiapatita dopada com zinco na matriz de goma guar, sem comprometer a integridade da membrana. O uso desse material pode oferecer uma alternativa eficaz e segura às bandagens tradicionais, promovendo não apenas a proteção física da área lesionada mas também contribuindo para um ambiente antimicrobiano que favorece a cicatrização. Adicionalmente, o desenvolvimento deste material abre novas possibilidades para pesquisas futuras focadas na otimização das propriedades mecânicas e funcionais das membranas através da modificação da composição ou pela incorporação de outros agentes bioativos.

O uso de materiais biocompatíveis e antimicrobianos pode reduzir significativamente o tempo de recuperação dos pacientes e os custos associados aos tratamentos prolongados. Além disso, o desenvolvimento sustentável de materiais à base de goma guar destaca-se pela utilização de recursos naturais renováveis e pela redução do impacto ambiental comparado aos polímeros sintéticos tradicionais. Este aspecto é crucial no cenário atual, onde há uma crescente demanda por soluções 'verdes' na área biomédica.

7 Referências

- (1) Xiaoshuang Yu , Can Cheng , Xu Peng , Kaixuan Zhang , Xixun Yu Dr. **A self-healing and injectable oxidized quaternized guar gum/carboxymethyl chitosan hydrogel with efficient hemostatic and antibacterial properties for wound dressing.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Volume 209, Part 1, January 2022, 112207. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112207>
- (2) Zahra Shariatinia, Azam Barzegari. **Polysaccharide hydrogel films/membranes for transdermal delivery of therapeutics.** Elsevier, p. 1-46. 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102553-6.00022-2>
- (3) Gaurav Sharma, Shweta Sharma, Amit Kumar, Ala'a H. Al-Muhtaseb, Mu. Naushad, Ayman A. Ghfar, Genene Tessema Mola, Florian J. Stadler. **Guar gum and its composites as potential materials for diverse applications: A review.** Carbohydrate Polymers, Elsevier, 2018, p. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.07.053>.
- (4) Piyali Janaa, Tapas Mitraa, Thirupathi Kumara Raja Selvaraj b, A. Gnanamani b, P.P. Kundu. **Preparation of guar gum scaffold film grafted with ethylenediamine and fish scale collagen, cross-linked with ceftazidime for wound healing application.** Carbohydrate Polymers, Elsevier, p. 1-9, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.053>.
- (5) Chelu, M.; Musuc, A.M. **Advanced Biomedical Applications of Multifunctional Natural and Synthetic Biomaterials.** Processes 2023, 11, 2696. <https://doi.org/10.3390/pr11092696>.
- (6) Arooba Shahzad, Sadia Yazdani, Mansoor Khan, Luqman Ali Shah. **Adhesion tuning by Molsive clay in Guar gum based polymer hydrogels.** International Journal of Adhesion and Adhesives, Elsevier, 2023, p. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2023.103533>.
- (7) Kumar, R., Pandey, M., & Mishra, G. K. (2021). **Modified natural gums: Approaches and applications in drug delivery systems and tissue engineering.** Carbohydrate Polymers Technologies and Applications, 2(100040).
- (8) Edwin Andrew Ofudje, Abideen Idowu Adeogun, Mopelola Abidemi Idowu, and Sarafadeen Olateju Kareem. **Synthesis and characterization of Zn-Doped hydroxyapatite: scaffold application, antibacterial and bioactivity studies.**

National Library of Medicine. PubMed Central. Published online 2019 May 21. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01716

(9) Esmaeel Sharifi, Satar Yousefiasl, Nilofar Laderian, Navid Rabiee, Pooyan Makvandi, Samiramis Pourmotabed, Milad Ashrafizadeh, Fatemeh Familsattarian, Wei Fang. **Cell-loaded genipin cross-linked collagen/gelatin skin substitute adorned with zinc-doped bioactive glass-ceramic for cutaneous wound regeneration**. International Journal of Biological Macromolecules, Elsevier, 2023, p. 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125898>.

(10) Mohamed Hasanin a, Eman M. Swielam b, Nagwa A. Atwa c, Mona M. Agwa. **Novel design of bandages using cotton pads, doped with chitosan, glycogen and ZnO nanoparticles, having enhanced antimicrobial and wounds healing effects**. International Journal of Biological Macromolecules, Elsevier, 2022, p. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.106>

(11) Subhasmita Swain, Sapna Mishra, Abhishek Patra, Rinmayee Praharaj, Tapsh Rautray. **Dual action of polarised zinc hydroxyapatite - guar gum composite as a next generation bone filler material**. Materialstoday: Proceedings. Elsevier. Volume 62, part 10, 2022, Pages 6125-6130. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.05.022>

(12) BRATTACHARJEE, Promita *et al.* **Animal trial on zinc doped hydroxyapatite: A case study**. Journal of Asian Ceramic Societies, [s. l.], ano 14, p. 1-8, 2014. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.jascer.2014.01.005>.

(13) SUN, Guangfei *et al.* **Electrophoretic deposition of zinc-substituted hydroxyapatite coatings**. Materials Science and Engineering C, Elsevier, ano 14, p. 1-6, 2014. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.02.023>.

(14) HU, Wei *et al.* **Fine structure study on low concentration zinc substituted hydroxyapatite nanoparticles**. Materials Science and Engineering C, Elsevier, p. 1-7, 2012. DOI :10.1016/j.msec.2012.07.014.

(15) ESFAHANI, H *et al.* **Influence of zinc incorporation on microstructure of hydroxyapatite to characterize the effect of pH and calcination temperatures**. Journal of Asian Ceramic Societies, Elsevier, p. 1-5, 2014. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.jascer.2014.05.001>.

(16) M.J. VAN RIJT, Mark *et al.* **Stability-limited ion-exchange of calcium with zinc in biomimetic hydroxyapatite**. Materials & Design, Elsevier, p. 1-7, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109846>.

- (17) Anna McLister, Jolene Phair, Jill Cundell, James Davis. **Electrochemical approaches to the development of smart bandages: A mini-review.** *Electrochemistry Communications*, Elsevier, 2014, p. 1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.elecom.2014.01.003>.
- (18) Chao Yang, Guofang Liu, Junpeng Chen, Bairui Zeng, Tianxi Shen, Dongchao Qiu, Chen Huang, Lin Li, Dongfan Chen, Jiale Chen, Zhixiang Mu, Hui Deng, Xiaojun Cai. **Chitosan and polyhexamethylene guanidine dual- functionalized cotton gauze as a versatile bandage for the management of chronic wounds.** *Carbohydrate Polymers*, Elsevier, 2022, p. 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119130>.
- (19) Yongchao Zhaoa, Jianping He b, Xiaoxiao Hana, Xiulin Tiana, Mingyu Deng b, Weiping Chenb, Bo Jiang. **Modification of hydroxypropyl guar gum with ethanolamine.** *Carbohydrate Polymers*, Elsevier, 2012, p. 1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.06.032>.
- (20) Daria Lytkina, Anastasiya Gutsalova, Dmitriy Fedorishin, Natalya Korotchenko, Rafik Akhmedzhanov, Vladimir Kozik, and Irina Kurzina. **Synthesis and Properties of Zinc-Modified Hydroxyapatite.** National Library of Medicine. PubMed Central. Published online 2020 Feb 20. doi:10.3390/jfb11010010.
- (21) AFSHAR, A. *et al.* **Some important factors in the wet precipitation process of hydroxyapatite.** *Materials & Design*, Elsevier, p. 1-6, 2003. DOI:10.1016/S0261-3069(03)00003-7.
- (22) Zampierom C. I., et al. **Effect of heat-treatment temperature on the structure of calcium phosphate synthesized by wet precipitation.** *Ceramics International*, Elsevier, volume 29, 1 de setembro 2023, paginas 29198-29207. DOI; doi.org/10.1016/j.ceramint.2023.06.204
- (23) Trinca, R. B. et al. Electrospun multiplayer chitosan scaffolds as potential wound dressings for skin lesions. *European Polymer Journal*, v. 88, p. 161-170, 2017.
- (24) OLIVEIRAS, S. M.; ALVES, N. M.; MANO, J. F. Cell interactions with superhydrophilic and superhydrophobic surfaces. *Journal of Adhesion Science and Technology*, v. 28, n. 8-9, p. 843-863, 2014