



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA

ANA BEATRIZ NOGUEIRA LIMA

AVALIAÇÃO REOLÓGICA DE GÉIS TÓPICOS DE HPMC E POLISSACARÍDEOS
DO COGUMELO *Agaricus blazei* Murill VISANDO APLICAÇÃO EM
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

FORTALEZA

2022

ANA BEATRIZ NOGUEIRA LIMA

**AVALIAÇÃO REOLÓGICA DE GÉIS TÓPICOS DE HPMC E POLISSACARÍDEOS
DO COGUMELO *Agaricus blazei* Murill VISANDO APLICAÇÃO EM
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dra. Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L696a Lima, Ana Beatriz Nogueira.
AVALIAÇÃO REOLÓGICA DE GÉIS TÓPICOS DE HPMC E POLISSACARÍDEOS DO COGUMELO
Agaricus blazei Murill VISANDO APLICAÇÃO EM CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS / Ana Beatriz
Nogueira Lima. – 2022.
51 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Profa. Dra. Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro.
1. Agaricus blazei Murill. 2. Hidroxipropilmetilcelulose. 3. Géis. 4. Estudos reológicos. 5. Feridas
cutâneas. I. Título.

CDD 615

ANA BEATRIZ NOGUEIRA LIMA

**AVALIAÇÃO REOLÓGICA DE GÉIS TÓPICOS DE HPMC E POLISSACARÍDEOS
DO COGUMELO *Agaricus blazei* Murill VISANDO APLICAÇÃO EM
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dra. M^a Elenir N. P. Ribeiro.

Aprovada em: 30/06/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Matheus da Silva Campelo

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca

Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

A minha mãe e meu irmão, minha força e meu amor.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho, bem como a minha permanência e possibilidade de cursar uma faculdade em outra cidade, só foi possível com a ajuda de cada uma dessas pessoas, seja direta ou indiretamente:

Minha mãe, Claudiana; meu irmão, João Pedro; às minhas tias, tios, avós paternos e maternos. Por todo o apoio financeiro e emocional. Mas uma ressalva para minha mãe, guerreira e exemplo de mulher; fez o possível e o impossível para que eu pudesse estudar, com um salário de professora municipal. A senhora é a pessoa mais incrível que eu conheço. Tudo isso é por você também. Agradeço a confiança e apoio que sempre me destinou. E a minha tia Leidiana, por ter sido ponto de apoio para minha mãe e para meu irmão, bem como para mim. Palavras nunca serão suficientes para demonstrar o quão sou grata por tudo que fez e faz.

A minha professora orientadora, Maria Elenir, que sempre acreditou e me motivou a ser mais e melhor. Por todas as conversas, puxões de orelha, reuniões; tudo isso sempre me fez querer dar meu melhor. A sua bondade e empatia me encantam e eu sou grata por isso também. Aos meus colegas do Laboratório de Polímeros e Inovação em Materiais (LabPIM): Álamo, André, Cecília, George, Lucas, Matheus Campelo, Matheus Moraes e Neto; pelo companheirismo, risadas, discussões e experimentos. Bem como a minha primeira orientadora de Iniciação Científica, Sandra Soares, onde tive meu primeiro contato com a reologia. Ainda, agradeço a banca avaliadora pela disponibilidade, bem como pelo interesse em me ajudar a tornar esse trabalho melhor; a Universidade Federal do Ceará, bem como a bolsa de fomento possibilitada pela CNPq.

Aos amigos que a faculdade me trouxe: Bruna, Edson e Giovanna; pela caminhada, desafios, risadas e choros compartilhados. Essa jornada foi mais suportável pela presença de vocês nesse processo. As minhas amigas e colegas de casa, a quem eu devo muito: Ana Vitória, Débora Letícia e Susana Joice; ter vocês na minha vida, durante esses longos anos, me fizeram perceber o quão fomos família umas para as outras. Vocês são minha família e família é para sempre. Todas as vivências, as preocupações, tudo foi e é, muito real e verdadeiro. Ao meu namorado, Wesley, meu amor, que me escutou, acolheu e, principalmente, torceu por mim. Eu amo todos vocês, mil milhões.

“É justamente a possibilidade de realizar um sonho que torna a vida interessante.”

Paulo Coelho

RESUMO

Lesões na estrutura anatômica da pele, ocasionando feridas, vem sendo um problema de saúde pública, estando atrelado ao maior envelhecimento da população, além de ser dispendioso para o sistema de saúde. Assim, ações terapêuticas voltadas para o uso de polissacarídeos naturais são potenciais alternativas ao tratamento convencional para resolver essa problemática. A forma farmacêutica abordada nesse estudo é um gel derivado da celulose, onde o polímero de escolha foi a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) que é um polímero semissintético de matriz hidrofílica derivado da celulose. Ainda, o cogumelo *Agaricus blazei* Murill (ABM), nativo do Brasil, possui propriedades farmacológicas, devido, principalmente, aos polissacarídeos extraídos do seu corpo frutífero, em conformação estrutural α -(1,4)-glucanas e β -(1,3)-(1,6)-glucanas, bem como por seu complexo glicoproteico. Diante desse achado, foram desenvolvidos géis de HPMC em concentrações de 1,5%, 2% e 3% $m\ m^{-1}$ com e sem os polissacarídeos do ABM, sendo a concentração do ABM fixa de 1% $m\ m^{-1}$. A caracterização por FT-IR demonstrou aspectos principais de grupos estruturais dos componentes estudados, onde foi observado regiões *fingerprint* características de cada composto, bem como as interações entre os polissacarídeos do ABM e o HPMC para o gel HA 1,5% $m\ m^{-1}$. As morfologias dos géis foram observados por MEV, onde percebeu-se a influência dos polissacarídeos do cogumelo no aumento da porosidade que refletirá na acomodação e liberação de ativos. Para os ensaios reológicos, pode-se observar o fluxo do tipo pseudoplástico para todos os géis, onde, pela lei da potência confirmou-se esse comportamento, visto que foram observados valores de $n < 1$ para todos os géis, sugerindo géis mais estruturados. Ainda, os polissacarídeos do ABM propiciaram maior viscoelasticidade dos géis, visto que influenciam em um comportamento mais líquido-*like*. Enquanto pôde-se perceber a influência direta da concentração do HPMC no comportamento mais sólido-*like* dos géis. Dessa forma, os géis de concentração de HPMC de 1,5% são mais interessantes para posteriores estudos, tendo em vista que é a menor concentração do polímero em que, provavelmente, se consegue mecanismo mucoaderente, aplicabilidade e espalhabilidade sobre o tecido lesado, a fim de promover uma liberação lenta de ativos, visando minimizar qualquer processo inflamatório que possa ser causada pelo uso tópico de um gel duro.

Palavras-chave: *Agaricus blazei* Murill. Hidroxipropilmetilcelulose. Géis. Estudos reológicos. Feridas cutâneas.

ABSTRACT

Lesions in the anatomical structure of the skin, causing wounds, have been a public health problem, being linked to the aging of the population, besides being expensive for the health system. Thus, therapeutic actions aimed at the use of natural polysaccharides are potential alternatives to conventional treatment to solve this problem. The pharmaceutical form addressed in this study is a cellulose-derived gel, where the polymer of choice was hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), which is a semisynthetic polymer of hydrophilic matrix derived from cellulose. Also, the mushroom *Agaricus blazei* Murill (ABM), native to Brazil, has pharmacological properties, mainly due to the polysaccharides extracted from its fruiting body, in structural conformation α -(1,4)-glucans and β -(1,3)-(1,6)-glucans, as well as for its glycoprotein complex. Given this finding, HPMC gels were developed at concentrations of 1.5%, 2%, and 3% $m\ m^{-1}$ with and without the ABM polysaccharides, with the ABM concentration being fixed at 1% $m\ m^{-1}$. FT-IR characterization demonstrated major aspects of structural groups of the studied components, where characteristic fingerprint regions of each compound were observed, as well as the interactions between ABM polysaccharides and HPMC for HA gel 1.5% $m\ m^{-1}$. The morphologies of the gels were observed by SEM, where the influence of the mushroom polysaccharides in increasing the porosity that will reflect in the accommodation and release of actives was perceived. For rheological tests, the flow of pseudoplastic type can be observed for all gels, where, by the power law this behavior was confirmed, since values of $n < 1$ were observed for all gels, suggesting more structured gels. Also, the ABM polysaccharides provided greater viscoelasticity of the gels, since they influence a more liquid-like behavior. While it could be noticed the direct influence of the concentration of HPMC in the more solid-like behavior of the gels. Thus, gels with a HPMC concentration of 1.5% are more interesting for further studies, considering that it is the lowest concentration of the polymer that probably achieves mucoadhesive mechanism, applicability and spreadability on the injured tissue, in order to promote a slow release of actives, aiming to minimize any inflammatory process that may be caused by the topical use of a hard gel.

Keywords: *Agaricus blazei* Murill. Hydroxypropylmethylcellulose. Hydrogels. Rheological studies. Skin wounds.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

ABM – *Agaricus blazei* Murill

ATR – Reflexão Total Atenuada

HB – Géis de HPMC (1,5%, 2,0% e 3,0% m m⁻¹)

HA – Géis de HPMC (1,5%, 2,0% e 3,0% m m⁻¹) e *Agaricus blazei* 1% m m⁻¹

G' – Módulo de armazenamento/elástico

G'' – Módulo de viscosidade/perda

GSH – Glutathiona reduzida

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

mg – Miligrama

mL – Mililitro

CAS – Chemical Abstracts Service (Serviço de Resumos Químicos)

mg kg⁻¹ – Miligrama por quilograma

m – Massa

min – Minuto(s)

UN – Unidade

rpm – Rotações por minuto

v – Volume

L – Litro

H₂O_d q.s.p – Água destilada (quantidade suficiente para)

IL-1β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

NF-κB – Fator nuclear kappa B

TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Formulação dos géis.....	26
Tabela 2. Compilado dos parâmetros para a realização dos ensaios reológicos.....	28
Tabela 3. Principais regiões do espectro FTIR obtidas para os polissacarídeos de <i>Agaricus blazei</i> Murill e atribuições dos grupos funcionais associados.....	30
Tabela 4. Principais regiões do espectro FTIR obtidas para o HPMC e atribuições dos grupos funcionais associados.....	31
Tabela 5. Área Média dos Poros (AMP) e Proporções de Distribuição dos Poros (PDP) dos géis HA e HB 1,5% m m ⁻¹	33
Tabela 6. Avaliação das propriedades reológicas dos géis frente à lei da potência, onde, τ é a tensão de cisalhamento (Pa), k é o índice de viscosidade (Pa.s), γ é a taxa de cisalhamento (s ⁻¹) e n é o índice de fluxo (sem dimensão).....	37
Tabela 7. Valores de frequência (Hz) em que ocorreram as transições sol-gel dos géis HA e HB (1,5%, 2% e 3% m m ⁻¹).....	39
Quadro 1. Opções terapêuticas para uso em feridas cutâneas, disponíveis na rede SUS.....	16

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma do procedimento de isolamento e extração dos polissacarídeos totais do cogumelo <i>Agaricus blazei</i> Murill	24
Figura 2. Estrutura do polissacarídeo do cogumelo em sua conformação β -(1,6), bem como a estrutura do HPMC, representando os constituintes e formulação dos géis, bem como a sua provável/possível aplicação para cicatrização de feridas	26
Figura 3. Espectro infravermelho dos polissacarídeos do cogumelo (a) e do HPMC (b), em pastilha de KBr	32
Figura 4. Espectro de infravermelho dos géis liofilizados HB 1,5% m m ⁻¹ e HA 1,5% m m ⁻¹ em ATR.....	32
Figura 5. MEV do gel HB 1,5% m m ⁻¹ nas magnitudes de 500x (a), 1000x (b), 2000x (c) e 4000x (d).....	34
Figura 6. MEV do gel HA 1,5% m m ⁻¹ nas magnitudes de 500x (a), 1000x (b), 2000x (c) e 4000x (d).....	34
Figura 7. Análise de varredura de tensão. HB 2% m m ⁻¹ representa a amostra intermediária de concentração de HPMC, sendo esse polímero presente nas demais formulações de gel	35
Figura 8. Análise de estado de fluxo para os géis HB e HA (1,5%, 2% e 3% m m ⁻¹).....	36
Figura 9. Análise de varredura de frequência para os géis HB e HA (1,5%, 2% e 3% m m ⁻¹). 40	
Figura 10. Análise de varredura de tempo para os géis HB e HA (1,5%, 2% e 3% m m ⁻¹).....	41
Figura 11. Análise de varredura de temperatura para os géis HB e HA (1,5%, 2% e 3% m m ⁻¹)	42

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	13
2.	OBJETIVOS:.....	15
2.1.	Objetivo Geral:.....	15
2.2.	Objetivos Específicos:	15
3.	REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	16
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4.1.	Delineamento e local da pesquisa.....	23
4.2.	Obtenção do material.....	23
4.3.	Técnicas utilizadas:	23
4.3.1.	<i>Isolamento dos polissacarídeos do cogumelo Agaricus blazei Murill.....</i>	23
4.3.2.	<i>Caracterização físico-química:</i>	25
4.3.2.1.	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR).....</i>	25
4.3.3.	<i>Preparo dos géis</i>	25
4.3.3.1.	<i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) dos géis liofilizados</i>	27
4.3.3.2.	<i>Análise reológica dos géis.....</i>	27
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1.	Rendimento da extração do cogumelo Agaricus blazei Murill.....	29
5.2.	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR).....	29
5.3.	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) dos géis liofilizados	33
5.4.	Análise reológica dos géis	35
5.4.1.	<i>Varredura de tensão</i>	35
5.4.2.	<i>Estudo de fluxo.....</i>	36
5.4.3.	<i>Varredura de frequência.....</i>	38
5.4.4.	<i>Varredura de tempo.....</i>	40
5.4.5.	<i>Varredura de temperatura.....</i>	41
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
7.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	43
	REFERÊNCIAS.....	44

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A cicatrização de feridas é um processo dinâmico que envolve mecanismos complexos de aspectos intrínsecos e extrínsecos, onde se tem a influência de colágenos dos tipos I e III, que desempenham funções de elasticidade, flexibilidade, cicatrização de feridas e proteção. Vem sendo estudado várias plantas terrestres e marinhas, bem como fungos e bactérias, e como a utilização dessas, por meio do desenvolvimento de formas farmacêuticas, podem afetar significativamente a proteção da pele, principalmente por seus compostos biologicamente ativos, como por exemplo: polissacarídeos, complexos glicoproteicos, vitaminas e polifenóis (CAMPELO *et al.*, 2021; TSENG *et al.*, 2021).

De acordo com a literatura, o uso do cogumelo *Agaricus blazei* é crescente tanto na indústria alimentícia, como na farmacêutica. Seus polissacarídeos são explorados por suas potenciais aplicações na medicina, incluindo seus efeitos anticâncer e imunomoduladores, devido a influência das suas β -glucanas no aumento de células NK (*natural killer*), bem como o estímulo das enzimas do citocromo P450 e aumento de citocinas anti-inflamatórias (BERTOLLO *et al.*, 2021). Inovações baseadas na tecnologia de polissacarídeos são ponto chave para exploração de seu potencial como bioativo, em sistemas de liberação e na nanotecnologia (ALBUQUERQUE *et al.*, 2020; SINDHU *et al.*, 2021).

Independentemente do tipo de formulação, os polissacarídeos são considerados superiores a outros polímeros, por sua facilidade de adaptação, biocompatibilidade, bioatividade, homogeneidade e propriedades bioadesivas (ALBUQUERQUE *et al.*, 2020; SINDHU *et al.*, 2021). Ainda, o uso de polímeros como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), que também é um polissacarídeo, é muito utilizado como agente gelificante na produção de géis (SCHASCHKOW *et al.*, 2020; TOLEDO *et al.*, 2020) e sua combinação com outros copolímeros, como o Pluronic[®] F127, visando a formulação de géis termorresponsivos e mucoadesivos (XU *et al.*, 2019; DA SILVA *et al.*, 2020; MENEZES *et al.*, 2022).

Ainda, quanto a reologia, que se destina ao estudo de como os materiais se comportam sob a aplicação de uma força de deformação, logo, sua aplicação na área da Farmácia e Química se dá de forma muito substancial, pois a análise reológica indica a rigidez e a elasticidade da rede de polímeros (CARVALHO *et al.*, 2013). Portanto, o presente trabalho objetiva o

desenvolvimento de géis à base de HPMC e os polissacarídeos do cogumelo *Agaricus blazei* Murill. Tais sistemas foram avaliados, principalmente, quanto as suas propriedades reológicas, a fim de se observar seu comportamento como forma farmacêutica gel, e ainda como esses constituintes podem influenciar na maneira que o gel flui.

2. OBJETIVOS:

2.1. Objetivo Geral:

Formular géis à base de HPMC contendo como ativo os polissacarídeos do cogumelo *Agaricus blazei* Murill, visando avaliar suas propriedades reológicas como veículo promissor para formulações tópicas, bem como sua provável aplicação em cicatrização de feridas.

2.2. Objetivos Específicos:

- Isolar e caracterizar os polissacarídeos do cogumelo *Agaricus blazei* Murill;
- Formular géis contendo os polissacarídeos do cogumelo *Agaricus blazei* Murill como ativo, e o polímero HPMC, como agente gelificante;
- Estudar as propriedades estruturais dos componentes isolados (*Agaricus blazei* Murill e HPMC) e dos géis HA e HB 1,5% m m⁻¹;
- Estudar as propriedades morfológicas dos géis HA e HB 1,5% m m⁻¹ liofilizados;
- Estudar as propriedades mecânicas dos géis formulados por ensaios reológicos.

3. REFERÊNCIAL TEÓRICO

A pele é o maior e principal órgão de defesa do corpo humano contra patógenos e estresses externos, sejam eles químicos ou mecânicos, onde a integridade da mesma é importante para a correta funcionalidade da barreira cutânea (DATTOLA *et al.*, 2020). Logo, lesões em sua estrutura anatômica, mesmo quando simples, acarretam em alterações celulares e teciduais causadas pelo perfil inflamatório da lesão, podendo ser observado por meio da histologia e ensaios de estresse oxidativo para determinação de mediadores bioquímicos, como Glutathiona Reduzida (GSH) e Malondialdeído (MDA) (JEWELL *et al.*, 2019). Nesse sentido, o tratamento convencionalmente aceito para feridas são os curativos, sendo bastante dispendioso para a assistência hospitalar, implicando em um problema de saúde pública (JIANG *et al.*, 2020).

As opções terapêuticas utilizadas a nível nacional e disponíveis na rede SUS, com pequenas variâncias entre diferentes regiões, estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Opções terapêuticas para uso em feridas cutâneas, disponíveis na rede SUS. Onde, CP corresponde a Cobertura Primária e CS, Cobertura Secundária.

Forma farmacêutica	Nome	Tipo de tratamento	Tipo de ferida
Curativo	Hidrocoloide em placa	CP e/ou CS	Lesões vitalizadas ou com necrose com pouco/médio exsudato
Gel	Gel com PHMB (polihexametileno biguanida)	CP	Feridas altamente colonizadas e infectadas
Óleo vegetal	Ácido graxo essencial	CP	Feridas agudas ou crônicas
Gel	Hidrogel com alginato de cálcio e sódio	CP	Lesões com pouca exsudação, seca ou sangrantes

Curativo	Hidrofibra com prata	CP	Úlceras por pressão grau III e IV
Curativo	Curativo hidroalginato de cálcio com prata	CP	Feridas agudas ou crônicas
Creme	Creme de ureia 20%	CP	Hiperqueratose de membros inferiores e plantar
FITOTERÁPICOS			
Forma farmacêutica	Nome	Tipo de tratamento	Tipo de ferida
Gel e/ou Creme	Arnica 5%	CP	Indicado para pele íntegra
Gel e/ou Creme	Calêndula 5%	CP	Ferimentos abertos infectados ou não
Gel e/ou Creme	Hamamélis 10%	CP	Úlceras por pressão, queimaduras, úlceras venosas
Gel e/ou Creme	Babosa (<i>Aloe vera</i>) 25%	CP	Queimaduras e dermatite associada a incontinência
Gel e/ou Creme	Papaína 10%	CP	Lesões com necrose seca (creme) e úmida (gel)

Fonte: Adaptado do Manual de Curativos (JORGE *et al.*, 2021).

Ainda, essas estratégias para o manejo de feridas não são satisfatórias, pois estão interligados a processos de cicatrização lentos e passivos, o que sugere que podem causar dor ou desconforto ao paciente, acarretando em baixa adesão ao tratamento (JEWELL *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2021). Em 2011, a Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde dos Estados Unidos informou que os custos de assistência para pacientes com lesões por pressão foi entre \$ 9,1 a \$ 11,6 bilhões de dólares (BERLOWITZ *et al.*, 2011), onde, em estudo mais recente

demonstrou custos maiores de tratamento, ao incluir os diagnósticos secundários para essas lesões, sendo de \$ 96,8 bilhões de dólares anualmente, estando atrelados ao maior envelhecimento da população (NUSSBAUM *et al.*, 2018; CHO *et al.*, 2021).

Dessa forma, novas terapêuticas devem ser desenvolvidas a fim de resolver essa problemática, em especial para avaliar a cicatrização de feridas, no que tange a migração e proliferação celular, em suas fases bem definidas (fase inflamatória, proliferativa e de remodelação), utilizando-se modelos *in vivo*, *ex vivo*, *in silico* e *in vitro* (SAMI, HEIBA & ABDELLATIF, 2018; COALSON *et al.*, 2019). O modelo experimental de feridas mais comum é o de ferida cutânea excisional em camundongos, permitindo analisar a atividade cicatrizante de novas drogas para tratamento dessas lesões, bem como possibilitando a aplicação de diferentes formas farmacêuticas, sejam elas biocurativos, géis, emulsões e dispersões filmogênicas em forma de spray (SAMI, HEIBA & ABDELLATIF, 2018).

Gel é uma forma farmacêutica estruturada de forma tridimensional (3D), composta por cadeias de polímeros hidrofílicos que podem ser reticulados fisicamente, quimicamente, ou por polimerização. O poder de retenção de água do mesmo depende do grupo funcional, do estado da água e da densidade da rede de reticulação do gel. Além de ser biocompatível, é biodegradável e de baixo custo, principalmente quando o gel tem como base um polímero natural; sendo bastante usado na indústria farmacêutica (ZAINAL *et al.*, 2020). Ainda, os géis compostos à base de celulose são particularmente interessantes em sistemas de entrega e liberação de medicamentos como curativos para feridas (KABIR *et al.*, 2018).

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), também conhecido como hipromelose, é um polímero semissintético de matriz hidrofílica derivado da celulose, produzido pela substituição dos grupos hidroxila por metil e grupos hidroxipropil, podendo ser utilizado para sistemas de liberação prolongada, além de possuir característica mucoadesiva, sendo amplamente usado na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia (KHATRI *et al.*, 2018; OWUSU-WARE *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2022). Como excipiente, o HPMC funciona como espessante, aglutinante, mucoadesivo, gelificante e plastificante (KHATRI *et al.*, 2018; ALOPAEUS *et al.*, 2019; DAHL *et al.*, 2021). Nesse contexto, géis de HPMC são ótimas alternativas aos curativos convencionais por sua atividade mucoaderente, onde ao entrar em contato com a epiderme promove a aderência necessária, principalmente por ligações de hidrogênio; liberando os ativos

envolvidos na formulação por difusão (MARANI, 2015; GÓMEZ-GUILLÉN & MONTERO, 2021).

Além disso, a caracterização das propriedades mecânicas é importante no desenvolvimento de perfis poliméricos para a formulação de géis, sendo o estudo reológico das mesmas substancial para o entendimento de fluxo e da viscoelasticidade ideal do gel para a aplicação na pele (ALOPAEUS *et al.*, 2019; GÓMEZ-GUILLÉN & MONTERO, 2021). Por meio dela, consegue-se relacionar qual mecanismo mucoadesivo o HPMC apresenta, e ainda, como o mesmo é rico em grupos hidrofílicos, isso demonstra potencial mucoadesivo. Porém de maneira geral, fatores como flexibilidade da cadeia polimérica, massa molar, carga molecular, densidade de ligação cruzada, força iônica, umidade e pH, também afetam muito as propriedades mucoaderentes dos biopolímeros (GÓMEZ-GUILLÉN & MONTERO, 2021).

Ainda, a forma como a formulação escolhida flui, ou seja, o seu fluxo, é um importante instrumento de estudo, pois a mesma deve conseguir fluir o suficiente para promover um contato íntimo com a pele, permitindo a liberação facilitada do princípio ativo. Quando se fala sobre sistemas para administração tópica, as propriedades reológicas, sejam elas oscilatórias ou de fluxo, influenciam drasticamente na bioadesividade e liberação da(s) droga(s). Ensaio de temperatura, frequência, tempo e de tensão são testes considerados oscilatórios, e apontam para o armazenamento e elasticidade da estrutura do material analisado. Já o ensaio de fluxo observa como a viscosidade do material influi no seu comportamento de fluxo, ou seja, relaciona a resposta da viscosidade quando submetida à taxa ou tensão de cisalhamento (OSSWALD & RUDOLPH, 2015; CARVALHO *et al.*, 2013).

Formulações tópicas devem apresentar comportamento pseudoplástico, para que produzam um filme sobre a superfície da pele. Além disso, é importante que a estabilidade da viscoelasticidade do material seja com tempo de permanência prolongado, garantindo a distribuição uniforme e a ação prolongada do ativo ou do polímero incorporado nos locais de uso tópico (CARVALHO *et al.*, 2013). Ainda, o mecanismo mais aceito sobre a formação do gel de HPMC é que, a baixas temperaturas, as cadeias do mesmo se emaranham com as da água ao redor de aglomerados hidrofóbicos. A energia absorvida, ou seja, em temperaturas mais altas, quebra as cadeias de água, expondo assim grupos metila do HPMC para o ambiente aquoso, onde ocorre a associação hidrofóbica dos grupos hidrofóbicos das cadeias do polímero,

propiciando a formação de uma rede reticulada e levando à formação de gel (WANG *et al.*, 2022).

Schaschkow e colaboradores (2020) desenvolveram um gel de HPMC com plasma para terapia celular em pacientes com as ilhotas transplantadas, principalmente para diabéticos. Foi observado que essa associação foi mais eficiente tanto *in vitro* quanto *in vivo*, apresentando melhor viabilidade e função das ilhotas do que a terapia convencional (SCHASCHKOW *et al.*, 2020). Já, Polamaply e colaboradores (2019) avaliaram as propriedades reológicas dos géis a base de HPMC, a fim de observar a viscosidade dos mesmos para uso como materiais de apoio na bioimpressão (impressão 3D) (POLAMAPPLY *et al.*, 2019). Ainda, estudos mostraram uma técnica promissora para a obtenção de materiais de reparo ósseo biodegradáveis e com boas perspectivas de aplicação no campo dos materiais biomédicos, ao modificar o cimento oxiclureto de magnésio com HPMC e fosfato monopotássico (KH₂PO₄) (JING *et al.*, 2021).

O cogumelo *Agaricus blazei*, popularmente conhecido como “Cogumelo do sol[®]”, é uma espécie de fungo da família *Agaricaceae* nativa do Brasil, muito utilizada na medicina e na indústria alimentícia, por suas proteínas, fibras, vitaminas e minerais. Sua atividade farmacológica se dá, em parte, pelos polissacarídeos extraídos do corpo frutífero, em conformação estrutural α -(1,4)-glucanas e β -(1,3)-(1,6)-glucanas, bem como por seu complexo glicoproteico (RATHORE *et al.*, 2017; CAMPELO *et al.*, 2021). Na literatura são relatadas atividades antitumoral, hipolipidêmica, antiviral, imunomoduladora, antioxidante, gastroprotetora e cicatrizante ao cogumelo, e o mesmo ainda possui metabólitos secundários que podem favorecer essas funcionalidades, como: ácidos fenólicos e orgânicos (CAMPELO *et al.*, 2021; CÂMARA NETO *et al.*, 2022).

Câmara Neto e colaboradores (2022) observaram que o manitol foi o principal composto presente no extrato hidroalcolico 70% do *Agaricus blazei*, sendo este responsável por atuar em mecanismos sinérgicos com as α e β -glucanas do cogumelo, proporcionando atividade antioxidante e seu efeito gastroprotetor em modelo experimental *in vivo* de úlcera gástrica (CÂMARA NETO *et al.*, 2022). Wang e colaboradores (2022), dataram efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios dos polissacarídeos do cogumelo *A. blazei* sobre lesões teciduais, estando possivelmente relacionadas a monossacarídeos, como: glicose, seguido por galactose, ácido glicurônico, fucose e manose (WANG *et al.*, 2022). Ainda, os polissacarídeos do cogumelo

foram capazes de atenuar a inflamação persistente e o estresse oxidativo no cólon, causada pela colite ulcerativa (ZHANG *et al.*, 2022).

Em estudos recentes foi demonstrada a imunomodulação dos polissacarídeos sobre a expressão de óxido nítrico (NO), espécies reativas de oxigênio (ROS), IL-1 β , IL-6, TNF- α e o fator de transcrição NF-kB, e a diminuição da expressão de IL-10, que é uma citocina anti-inflamatória, apresentando assim atividade antitumoral ao induzir, por exemplo, a proliferação de células de defesa pela maior expressão de genes c-Jun/AP1 (WANG *et al.*, 2018; NOWAKOWSKI *et al.*, 2021; YIN *et al.*, 2021). Câmara Neto e colaboradores (2022) investigaram a atividade gastroprotetora do extrato hidroalcolico do cogumelo *in vivo*, por via oral, em camundongos em modelo de úlcera gástrica induzido por etanol. Nesse estudo, observou-se que o extrato foi capaz de modular vias inflamatórias, como a via do óxido nítrico e das prostaglandinas, sendo o efeito gastroprotetor também confirmado pela análise dos tecidos estomacais, observando por métodos histológicos a redução da inflamação mesmo após indução da úlcera com etanol absoluto, diminuindo o número de mastócitos no estômago dos camundongos (CÂMARA NETO *et al.*, 2022).

Bach e colaboradores (2019) estudaram a atividade antioxidante e antimicrobiana de cinco cogumelos, entre eles, o fungo *Agaricus blazei*. O extrato do *A. blazei* foi o que demonstrou um nível mais alto de atividade antioxidante, devido a seu maior teor de componentes fenólicos, onde foi avaliado pelos métodos de DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) e ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)). Ainda, mostrou atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas (*Bacillus cereus* e *Staphylococcus aureus*) e Gram-negativas (*Salmonella enteritidis* e *Escherichia coli*) (BACH *et al.*, 2019). Porém, possui atividade não somente contra bactérias, mas também antiviral, contra HSV-1 e HSV-2 - vírus da *Herpes simplex*, atuando por mecanismo de inibição da absorção e da penetração, bem como da síntese de proteínas virais (LIU *et al.*, 2020).

Formulações de gel com associações de HPMC com polissacarídeos e/ou fármacos são bastante documentadas na literatura. Um gel termossensível à base de quitosana/hidroxipropilmetilcelulose/glicerol não demonstrou toxicidade em estudo *in vitro* em células de mamíferos e por meio do teste MTT; observou-se que a viabilidade dos fibroblastos não foi afetada, o que possibilita a sua aplicação na medicina (WANG *et al.*, 2016). O alto conteúdo de polímeros de polissacarídeos facilita a interação intermolecular. Logo, no ensaio

reológico pode se comprovar o processo contínuo de gelificação e a formação de uma forte rede de gel com alta elasticidade, onde após o ponto de formação do gel, o módulo de armazenamento (G') foi consideravelmente maior do que o módulo de perda (G'') (WANG *et al.*, 2016). Da Silva e colaboradores (2020), demonstraram que formulações monopolímericas de HPMC possuem comportamento de fluxo pseudoplástico em todas as temperaturas (5 °C, 25 °C e 37 °C) e concentrações avaliadas (2% a 4%). Esse tipo de comportamento viscoelástico é importante para os sistemas farmacêuticos, pois confere à formulação melhores propriedades de aplicação e retenção no local desejado, contribuindo para sua eficácia terapêutica (DA SILVA *et al.*, 2020).

Menezes e colaboradores (2022), observaram que os polissacarídeos isolados do cogumelo *Agaricus blazei*, quando em solução aquosa diluída, apresentaram um comportamento de fluido Newtoniano, onde a sua viscosidade é afetada pela temperatura e pressão, mas não pelo aumento da taxa ou tensão de cisalhamento (MENEZES *et al.*, 2022). Entretanto, em baixas taxas de cisalhamento, Gonzaga *et al.* (2014), observaram comportamento de fluxo não Newtoniano, tipo pseudoplástico em soluções aquosas dos polissacarídeos do cogumelo a 3, 5, 7 e 10% ($m v^{-1}$) (GONZAGA *et al.*, 2014).

Tseng e colaboradores (2021), utilizaram polissacarídeos de uma cianobactéria (*Nostoc commune*) para aplicação tópica voltada para cicatrização da pele, bem como atividade hipoalergênica (TSENG *et al.*, 2021). Ainda em outros trabalhos, como o de Zhao e colaboradores (2021), foi demonstrado o uso de polissacarídeos de *Ganoderma amboinense* no auxílio a proliferação celular, logo, influenciando no processo de cicatrização tecidual. Hosary e colaboradores (2019) exploraram o potencial de desenvolvimento de curativos eficientes e econômicos para feridas usando ingredientes biocompatíveis e naturais, integrando multifuncionalidade como propriedades mecânicas e bioaderência de polímeros no ambiente úmido da ferida, o efeito anti-inflamatório da β -glucana, fomentando principais requisitos para um processo eficiente de cicatrização de feridas (HOSARY *et al.*, 2019).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Delineamento e local da pesquisa

A pesquisa se tratou de um estudo experimental, que foi realizado no Laboratório de Polímeros e Inovação em Materiais (LabPIM) do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará (UFC), bem como em laboratório parceiro: Laboratório de Ligantes Asfálticos, localizado no Centro de Tecnologia da UFC.

4.2. Obtenção do material

O cogumelo *Agaricus blazei* foi obtido da companhia Blazei Murill[®] DEC Entreprises Comercial Ltda (São Paulo). O uso dessa espécie foi registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), protocolado sob o número de registro AC29F45. O HPMC foi obtido da Sigma-Aldrich (massa molar de 1261,4 g mol⁻¹, n° CAS 9004-65-3). Os demais reagentes que foram empregados são de grau analítico.

4.3. Técnicas utilizadas:

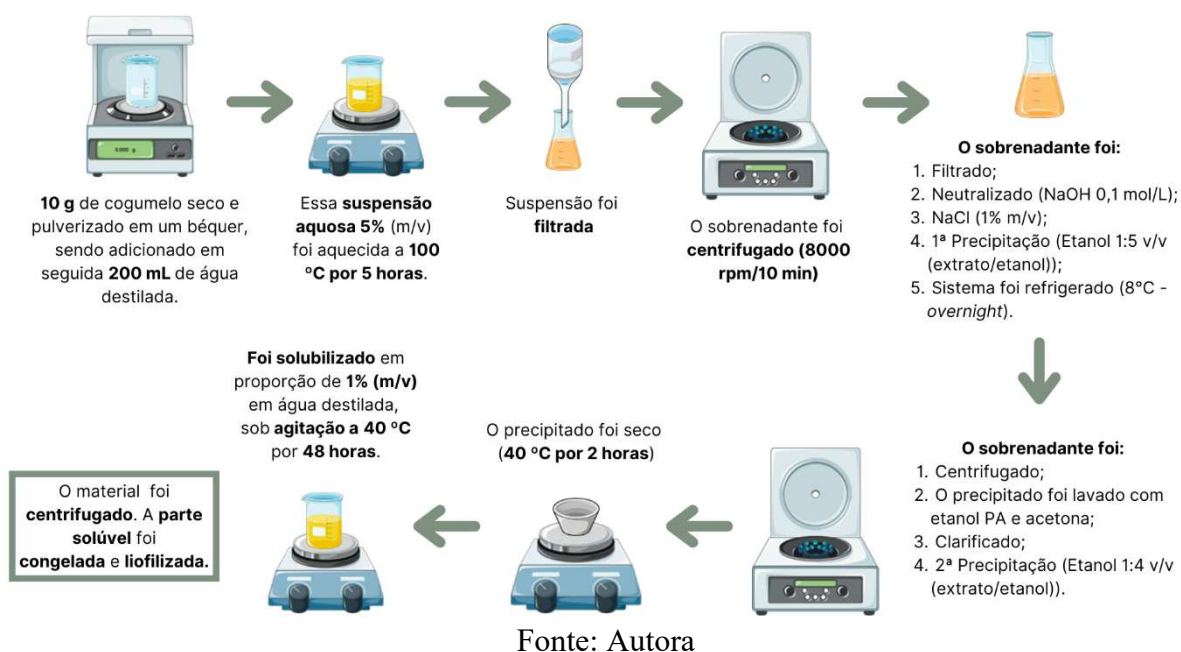
4.3.1. Isolamento dos polissacarídeos do cogumelo *Agaricus blazei* Murill

Os polissacarídeos do cogumelo *Agaricus blazei* foram isolados de acordo com a metodologia proposta por Gonzaga et al. (2005) e resumida pela Figura 1. Pesou-se 10 g de cogumelo seco e pulverizado em um béquer, sendo adicionado em seguida 200 mL de água destilada ao béquer. Essa suspensão aquosa 5% m v⁻¹ foi aquecida a 100 °C por 5 horas. Após este período, a suspensão foi filtrada à vácuo e o sobrenadante foi centrifugado (8000 rpm/10 min) para remoção do material insolúvel. O sobrenadante foi filtrado e neutralizado (até pH = 7,0 a 25 °C) com uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 mol L⁻¹, onde foi adicionado também cloreto de sódio (NaCl) em uma proporção de 1% m v⁻¹ da solução para favorecer a precipitação dos polissacarídeos na etapa seguinte. Em seguida, os polissacarídeos foram

precipitados com o uso de etanol na proporção 1:5 (v v⁻¹) (extrato/etanol) e o sistema foi refrigerado a 8 °C *overnight*.

Depois de passado esse primeiro processo, os polissacarídeos foram isolados do meio precipitante por centrifugação (8000 rpm/10 min), e foram lavados com etanol PA e acetona, onde também foram clarificados com uma solução 1:1 (v v⁻¹) de peróxido de hidrogênio 35% e etanol PA por 15 horas à temperatura ambiente. Após a etapa de clarificação, foi realizada uma segunda precipitação com etanol PA em uma proporção de 1:4 (v v⁻¹), a mistura foi centrifugada a fim de obter o precipitado, que foi seco (40 °C por 2 horas) e posteriormente solubilizado em um béquer com proporção de 1% m v⁻¹ em água destilada, sob agitação e a 40 °C por 48 horas. Por último, o material foi centrifugado (8000 rpm/15 min) e o precipitado descartado. A parte solúvel foi congelada e liofilizada, onde foi posteriormente pesada para o cálculo do rendimento do processo extrativo.

Figura 1. Procedimento de extração dos polissacarídeos totais do cogumelo *Agaricus blazei* Murill.



4.3.2. Caracterização físico-química:

4.3.2.1. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os espectros de FT-IR dos componentes (*Agaricus blazei* Murill e HPMC) foram obtidos a partir de um espectrômetro Shimadzu IRTracer 100, usando pastilhas de KBr, numa região espectral entre 4000 e 500 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} a partir de 64 varreduras. Já para os géis HA e HB 1,5% m m^{-1} utilizou-se a Espectroscopia Infravermelho por ATR. Para a análise das amostras foi utilizado um espectrômetro de absorção Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR VERTEX 70V), da marca Bruker à vácuo.

4.3.3. Preparo dos géis

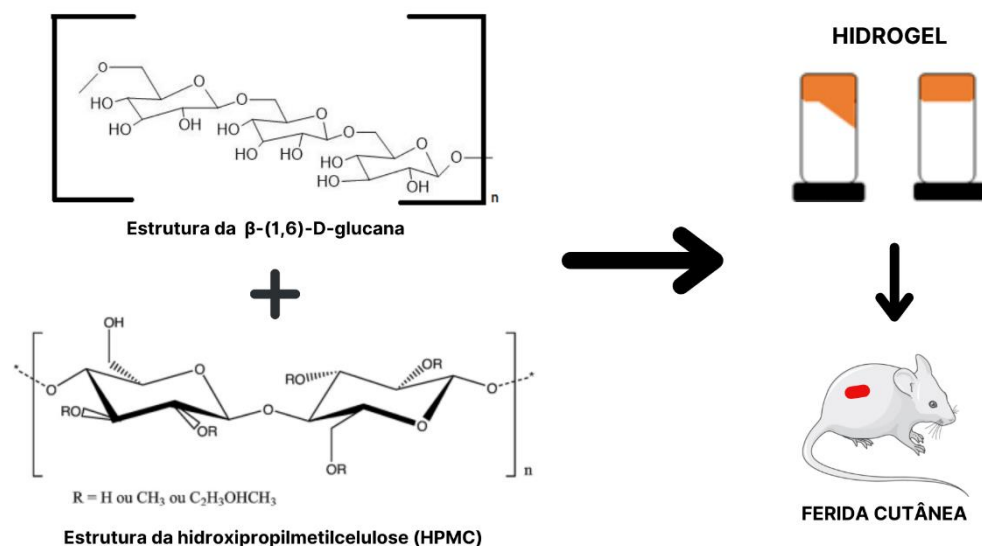
Os géis foram preparados em frascos-ampola (10 mL), onde foi pesado cada constituinte separadamente, de acordo com suas concentrações em relação a massa de 1,5 g do sistema final. Onde, o *Agaricus blazei* possui concentração de 1% m m^{-1} , o HPMC em suas concentrações variando de 1,5%, 2,0% ou 3% m m^{-1} . Ainda, a água destilada foi adicionada no processo de pesagem, a fim de completar os 1,5 g do sistema final. Após esse processo de pesagem, os sistemas foram levados ao vórtex por 5 minutos em agitação moderada, sendo os géis conservados em geladeira, visando melhor solubilização dos constituintes e formação do gel. Na Tabela 1, estão descritos os géis que foram formulados e na Figura 2 encontram-se as estruturas químicas dos constituintes dos géis.

Tabela 1. Formulação dos géis.

Gel (m m ⁻¹)	<i>Agaricus blazei</i> (g)	HPMC (g)	H ₂ O _d q.s.p (g)
HB 1,5%	-	0,0225	1,4775
HA 1,5%	0,0150	0,0225	1,4625
HB 2%	-	0,0300	1,4700
HA 2%	0,0150	0,0300	1,4550
HB 3%	-	0,0450	1,4550
HA 3%	0,0150	0,0450	1,4400

Fonte: Autora

Figura 2. Estrutura do polissacarídeo do cogumelo em sua conformação β -(1,6), bem como a estrutura do HPMC, representando os constituintes e formulação dos géis, bem como a sua provável/possível aplicação para cicatrização de feridas.



Fonte: Autora

4.3.3.1. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) dos géis liofilizados

A morfologia dos géis liofilizados foi observada por microscópio eletrônico do modelo Quanta-450 FEG (FEI) a 10 kV. Esses materiais foram fixados em *stubs* e metalizados com ouro, onde foram observadas suas superfícies. As micrografias foram obtidas empregando magnitudes de 500x, 1000x, 2000x e 4000x. Os tamanhos dos poros de diferentes géis foram medidos utilizando o Software *ImageJ*[®] (NIH, Bethesda, MD, US).

4.3.3.2. Análise reológica dos géis

O Reômetro AR 2000 foi o instrumento utilizado para análise do comportamento dos géis, utilizando a geometria de cone (40 mm, 1°0'47", cone de aço e 27 µm de truncagem). O ensaio de tensão, para determinar o intervalo de viscoelasticidade linear, foi feito usando a amostra HB 2%, em uma frequência de 1 Hz e a tensão (%) variando de 0,100 a 100. Quanto aos testes oscilatórios, foram feitos com uma tensão obtida no teste anterior. Esses testes buscam quantificar o módulo de armazenamento (G') - também chamado de módulo elástico, e o módulo de viscosidade/perda (G''), sendo que amostras com valores de $G' > G''$ são classificadas como sólido viscoelástico (sólido-*like*), enquanto que $G'' > G'$ indica um líquido viscoelástico (líquido-*like*) (DE SOUSA *et al.*, 2019). Para os testes de varredura de frequência, foi utilizado o intervalo de 0,1 Hz a 100 Hz, com uma tensão a ser definida pelo teste de tensão e uma temperatura de 37°C. O ensaio de tempo, foi realizado variando o tempo de 0 a 600 segundos, com uma tensão a ser definida pelo teste de tensão e uma temperatura de 37 °C. Já no que tange a varredura de temperatura, o intervalo usado foi de 37 °C a 40 °C, além dos parâmetros já citados anteriormente (CAMPELO *et al.*, 2021).

Ainda, para o estudo de fluxo das amostras, a taxa de cisalhamento foi de 0,1000 s⁻¹ a 1000 s⁻¹, e para complemento foi aplicada a lei da potência, exemplificada na Equação 1, onde τ é a tensão de cisalhamento (Pa), k é o índice de viscosidade (Pa.s), γ é a taxa de cisalhamento (s⁻¹) e n é o índice de fluxo (sem dimensão), a fim de observar o comportamento dos géis em estudo (GONZAGA *et al.*, 2014). Os parâmetros para o ensaio estão descritos na Tabela 2.

$$\tau = k\gamma^n \quad (1)$$

Tabela 2. Compilado dos parâmetros para a realização dos ensaios reológicos.

Ensaio	Parâmetros
Varredura de tensão	Intervalo linear de viscoelasticidade a 1 Hz
Estudo de fluxo	Taxa de cisalhamento: 0,1 – 1000 s ⁻¹ ; Frequência: 1 Hz; Tensão: 10%
Varredura de frequência	T: 37°C; Frequência: 0,1 Hz a 100 Hz; Tensão: 10%
Varredura de tempo	T: 37°C; t: 0 a 600 s; Tensão: 10%
Varredura de temperatura	T: 37°C a 40°C; Frequência: 1 Hz; Tensão: 10%

Fonte: Autora

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Rendimento da extração do cogumelo *Agaricus blazei* Murill

Pesou-se 10 g de cogumelo seco e pulverizado, obtendo-se um rendimento em torno de 11,6% de massa seca e aproximadamente 10% após a solubilização em água destilada. O rendimento médio das extrações realizadas está de acordo com o indicado na literatura científica (GONZAGA *et al.*, 2005). Além disso, o menor rendimento na extração após solubilização é justificado pela maior solubilidade do polissacarídeo em meio aquoso, o que acaba aumentando as perdas de material, reduzindo o rendimento da extração (GONZAGA *et al.*, 2014).

5.2. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR)

A caracterização por FT-IR é necessária para a observação e designação das bandas características dos materiais de estudo, bem como as mudanças que ocorrem em suas estruturas químicas. A Tabela 3, bem como a Figura 3 (a), apresentam as principais regiões do espectro para os polissacarídeos do cogumelo. Foram identificadas bandas características de glicosídeos e proteínas para o *Agaricus blazei*, bem como a presença de β -glucana em 869 cm^{-1} , indicando a região *fingerprint* (GONZAGA *et al.*, 2005; GONZAGA *et al.*, 2014). A banda de estiramento axial dos grupos hidroxila (O-H) presente em 3425 cm^{-1} e do grupamento amina (NH_2), no mesmo número de onda, essa última está sobreposta pela banda larga e forte referente aos grupos hidroxila, ambos referentes as proteoglicanas do cogumelo. Em 2925 cm^{-1} se tem estiramentos, simétricos e assimétricos, da ligação C-H dos grupos metileno (CAMPELO *et al.*, 2021). Em 1149 cm^{-1} , observou-se um alongamento da ligação C-O-C, indicando a ligação glicosídica e, a presença do carbono anomérico se dá em 1077 cm^{-1} . Ainda, a presença de uma fração proteica conjugada ao polissacarídeo isolado de *Agaricus blazei* foi identificado nas bandas presentes em 1651 cm^{-1} e 1423 cm^{-1} , indicando grupamento carboxilato, do ácido carboxílico, e amida primária, respectivamente (MENEZES *et al.*, 2022).

Tabela 3. Principais regiões do espectro FTIR obtidas para os polissacarídeos de *Agaricus blazei* Murill e atribuições dos grupos funcionais associados.

Número de onda (cm ⁻¹)	Grupo funcional
3425	ν (O-H) e (N-H)
2925	ν (C-H)
1647	ν_{as} (COO ⁻)
1417	ν_s (COO ⁻)
1149	ν (C-O-C)
1077	ν (C ₁ -H)
1028	ν (C-O)
869	δ (C ₁ -H)

Fonte: Adaptado de Campelo et al. (2021)

Para o polímero HPMC, a Tabela 4, bem como a Figura 3 (b), apresentam as principais regiões do espectro do mesmo. A forte banda em 3458 cm⁻¹ é característica de estiramentos axiais de grupos hidroxilas (O-H) presentes no HPMC (SUMA & SANGAPPA, 2022). Em 2922 e 2836 cm⁻¹ são atribuídos à vibração de grupos -CH₂, assimétricos e simétricos, e alquilas (C-H), já entre 2120 e 2052 cm⁻¹, se observa a presença de grupos metilenos (CH₃) (SANDHYARANI *et al.*, 2018; SUMA & SANGAPPA, 2022; ZONG *et al.*, 2022). Em 1647 cm⁻¹, o grupo metoxi (CH₃O) se faz presente, bem como grupos carbonilas (C=O) (SANDHYARANI *et al.*, 2018). Pode ser observado ligação C-H de vibração de grupos CH₂ (ALI *et al.*, 2022). Bandas de grupamentos C-O-C podem ser encontrados em número de onda de 1061 e 946 cm⁻¹ (ZONG *et al.*, 2022). A região entre as bandas de 850 cm⁻¹ e 1462 cm⁻¹ é dita região *fingerprint* para celulose (SUMA & SANGAPPA, 2022). Ainda, se observa grupos funcionais de álcoois e carbonilas na banda de 1061 cm⁻¹ (ZONG *et al.*, 2022).

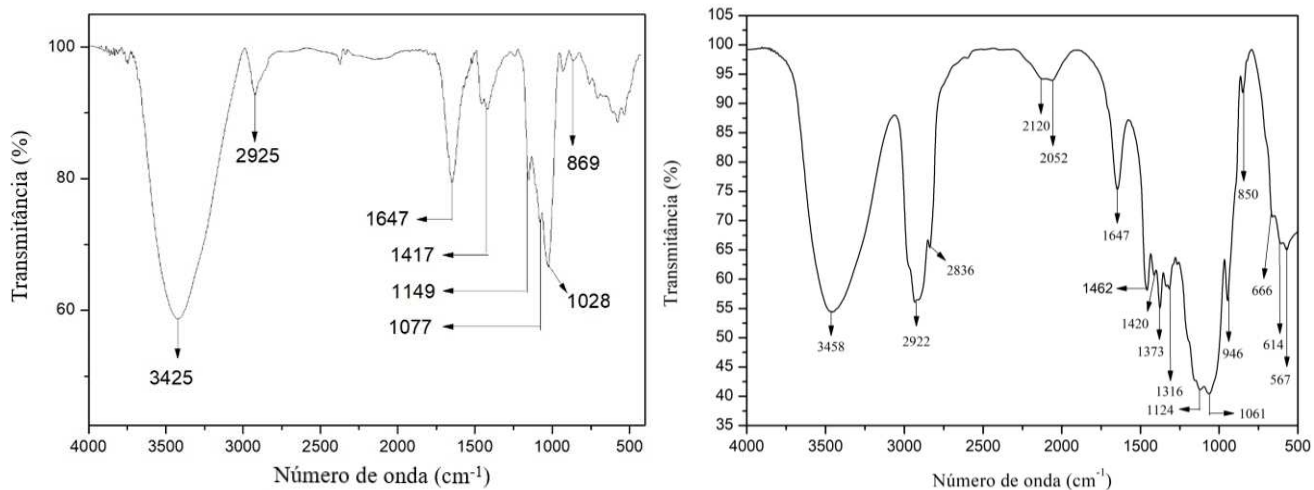
Tabela 4. Principais regiões do espectro FTIR obtidas para o HPMC e atribuições dos grupos funcionais associados.

Número de onda (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Referência
3458	v (O-H)	ZONG <i>et al.</i> , 2022
2922	v (CH ₂) e (CH)	ZONG <i>et al.</i> , 2022
2836	v (CH ₂)	ZONG <i>et al.</i> , 2022
2120 – 2052	v (CH ₃)	SANDHYARANI <i>et al.</i> , 2018
1647	v (CH ₃ O) e v _s (C=O)	SANDHYARANI <i>et al.</i> , 2018
1420	v (CH ₂)	ALI <i>et al.</i> , 2022
1373	v (CH ₂)	ZONG <i>et al.</i> , 2022
1061	v (C-O-C), (C-O-H) e (C-O)	ZONG <i>et al.</i> , 2022; ALI <i>et al.</i> , 2022
946	v (C-O-C)	ZONG <i>et al.</i> , 2022; ALI <i>et al.</i> , 2022
1462	v (CH ₂)	ZONG <i>et al.</i> , 2022

Fonte: Autora

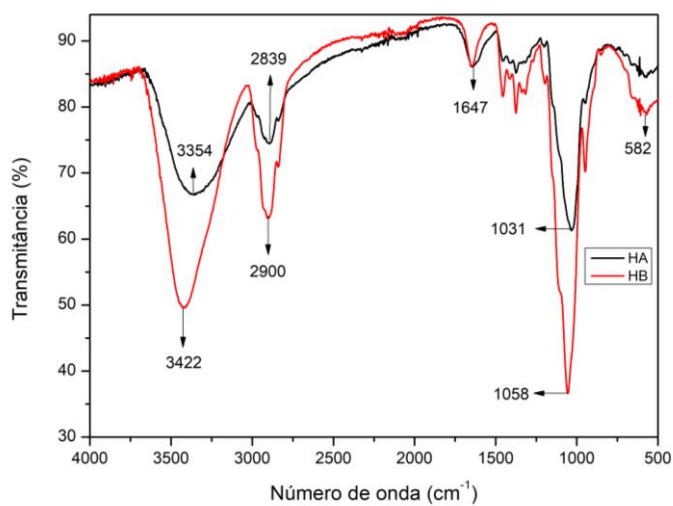
Ainda, para os géis, a Figura 4 apresenta as principais regiões do espectro dos sistemas HB 1,5% e HA 1,5% m m⁻¹. As bandas referentes a HB 1,5% m m⁻¹ são semelhantes ao espectro do HPMC e isso se deve ao fato do principal componente da matriz ser o HPMC. O pico de 1647 cm⁻¹ está relacionado com a água na região amorfa (CARVALHO, RABELO & HUBINGER, 2022). Koneru, Dharmalingam e Anandalakshmi (2020) observaram um pico amplo entre 1200 cm⁻¹ e 1000 cm⁻¹ correspondente à vibração do anel de açúcar dos polissacarídeos do cogumelo. Já para o HA 1,5% m m⁻¹, onde se tem a adição dos polissacarídeos do cogumelo *A. blazei*, é possível ver um alargamento da banda das O-H, porém com uma redução do pico da mesma podendo ser um indicativo de maior interação intermolecular das hidroxilas do HPMC com as dos polissacarídeos (MORAIS, 2022).

Figura 3. Espectro infravermelho dos polissacarídeos do cogumelo (a) e do HPMC (b), em pastilha de KBr.



Fonte: Autora

Figura 4. Espectro infravermelho dos géis liofilizados HB 1,5% e HA 1,5% m m⁻¹ em ATR.



Fonte: Autora

5.3. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) dos géis liofilizados

A partir da análise das micrografias, se pode observar diferenças substanciais na morfologia da superfície e na microestrutura dos géis. O gel formado apenas por HPMC e água destilada (HB), apresenta uma superfície mais irregular e áspera, sem muitos poros (KHANUM *et al.*, 2018). Já, ao comparar com o gel que contém os polissacarídeos do *Agaricus blazei* (HA), pode-se observar um aumento da porosidade do material, sendo suas redes porosas homogêneas (YANG *et al.*, 2022). Isso acaba por facilitar a acomodação de ativos biológicos, por exemplo (KHANUM *et al.*, 2018). As Figuras 5 e 6 descrevem as micrografias de HB 1,5% e HA 1,5% m m^{-1} , respectivamente.

Ainda, a Área Média dos Poros (AMP) e as Proporções de Distribuição dos Poros (PDP) dos géis HA e HB 1,5% m m^{-1} foram calculadas usando o software *ImageJ*[®], e estão descritas na Tabela 5.

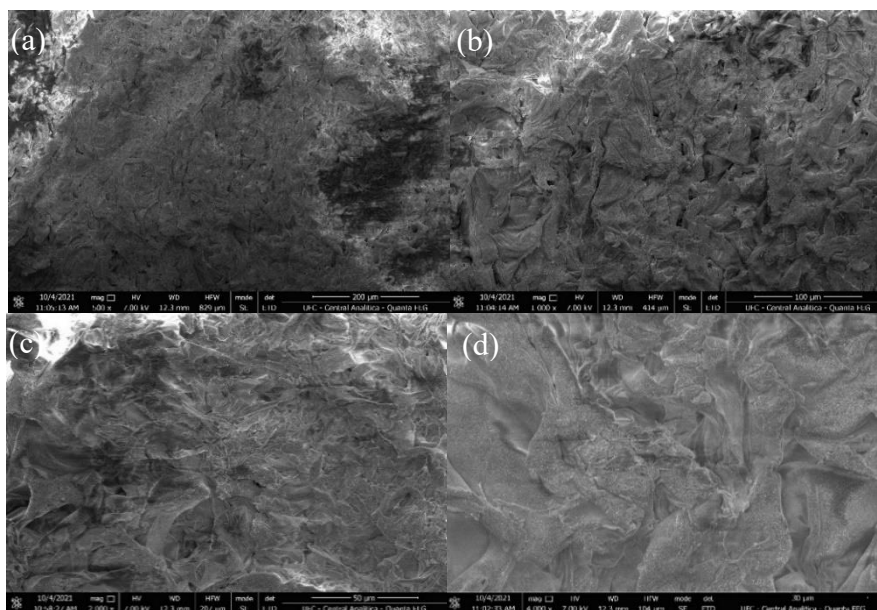
Tabela 5. Área Média dos Poros (AMP) e Proporções de Distribuição dos Poros (PDP) dos géis HA e HB 1,5%. Desvio padrão e ver significância

Gel (m m^{-1})	AMP (μm^2)	PDP (%)
HB 1,5%	5,343	29,772
HA 1,5%	0,053	65,339

Fonte: Autora

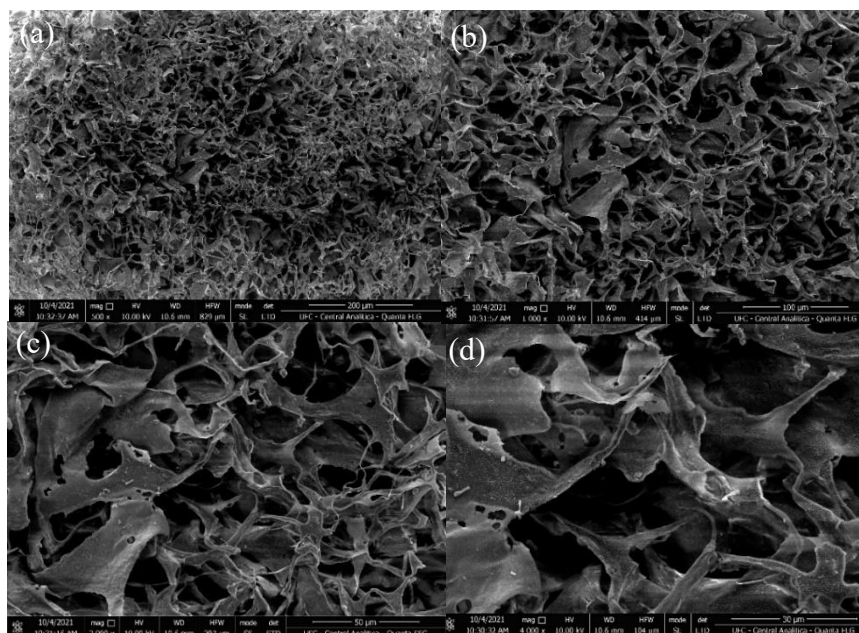
HB 1,5% e HA 1,5% m m^{-1} apresentaram AMP de 5,343 e 0,053 μm^2 , respectivamente. Enquanto HA apresentou poros menores, mas em uma maior quantidade e heterogêneos, HB apresentou poros de área maior, mas com uma menor quantidade, bem como distribuição dos mesmos (ZHANG *et al.*, 2019; FAVACHO *et al.*, 2020). Esses poros pequenos, mas em grande quantidade, presentes na superfície do Gel, influenciam positivamente no intumescimento, transporte e liberação do fármaco (KHANUM *et al.*, 2018; HANIF *et al.*, 2022).

Figura 5. MEV do gel HB 1,5% m m⁻¹ nas magnitudes de 500x (a), 1000x (b), 2000x (c) e 4000x (d).



Fonte: Autora

Figura 6. MEV do gel HA 1,5% m m⁻¹ nas magnitudes de 500x (a), 1000x (b), 2000x (c) e 4000x (d).



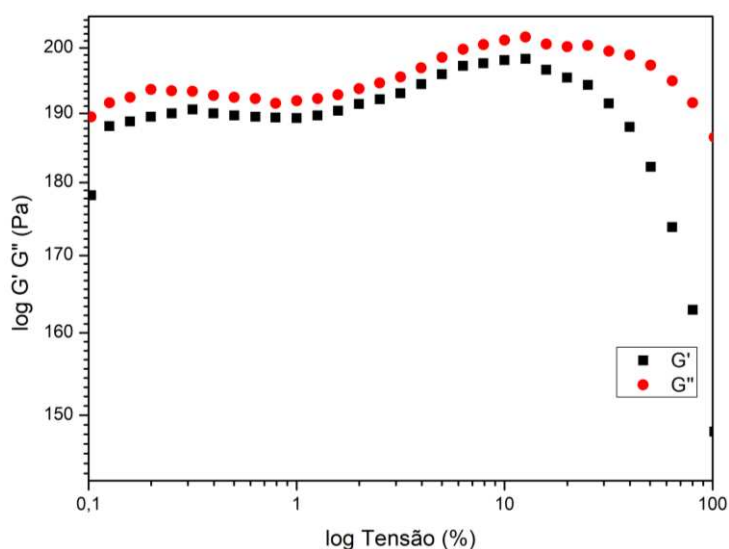
Fonte: Autora

5.4. Análise reológica dos géis

5.4.1. Varredura de tensão

A figura 7 demonstra o gráfico referente a análise de varredura de tensão. A amostra escolhida para esse ensaio foi a HB 2% $m\ m^{-1}$, por ser o veículo em comum e por ser a concentração de viscosidade aparente intermediária em relação a todas as amostras de gel. Dessa forma, pode ser observado no gráfico que a região viscoelástica ocorreu em uma tensão de cisalhamento em torno de 10%, ou seja, quando os módulos de armazenamento (G') e de perda (G'') se encontram, ocorrendo o cruzamento dos mesmos, observando uma região em que ambos são estáveis. Esse resultado é importante para a realização dos demais ensaios oscilatórios, principalmente por ser a deformação máxima que as amostras de géis podem sofrer sem alteração permanente de suas estruturas (DE SOUSA *et al.*, 2019). Wang e colaboradores (2022) dataram que a região viscoelástica linear do HPMC foi entre 0,01 a 40% de tensão de cisalhamento, enquadrando-se assim, os géis desse estudo (WANG *et al.*, 2022).

Figura 7. Análise de varredura de tensão. HB 2% representa a amostra intermediária de concentração de HPMC, sendo esse polímero presente nas demais formulações de gel.

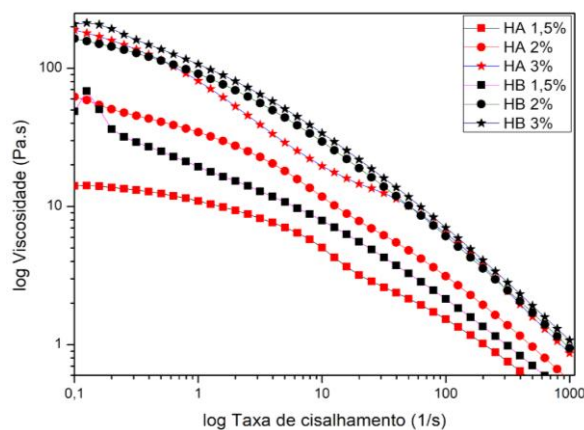


Fonte: Autora

5.4.2. Estudo de fluxo

A Figura 8 indica a reologia de estado de fluxo para todas as amostras, onde a viscosidade aparente de cada amostra diminui com o aumento da taxa de cisalhamento, caracterizando um comportamento pseudoplástico dos géis (DA SILVA *et al.*, 2020). Isso ocorre pois com o aumento da taxa de cisalhamento, a estrutura de emaranhado entre as moléculas é quebrada e não consegue recombinar-se no curto período de tempo do ensaio (SUN *et al.*, 2018). As interações intermoleculares foram interrompidas e os emaranhados entre as cadeias de polímeros enfraqueceram, levando assim à redução da resistência molecular ao fluxo, ocasionando a redução da viscosidade das amostras (WANG *et al.*, 2018). O aumento inicial da viscosidade aparente observada para os géis HA (1,5%; 2%; 3% m^{-1}), decorre da presença dos polissacarídeos do *Agaricus blazei*. Gonzaga et al. (2014) avaliou as propriedades reológicas de fluxo do polissacarídeo *Agaricus blazei* na mesma concentração usada nesse estudo (1% m^{-1}), observando que em altas taxas de cisalhamento as soluções aquosas com o polissacarídeo apresentam um comportamento newtoniano, porém, com taxas de cisalhamento baixas, houve um comportamento de fluxo não newtoniano, tipo pseudoplástico (GONZAGA *et al.*, 2014). Dessa forma, ao visualizar os géis HA, que compreendem todos os componentes, como a matriz principal dos mesmos é composta por HPMC – o agente gelificante da formulação dos géis -, além de estar em maior concentração (m^{-1}), quando comparado ao *Agaricus blazei*, determina o comportamento pseudoplástico dos materiais como um todo (CAMPELO *et al.*, 2020).

Figura 8. Análise de estado de fluxo para os géis HB e HA (1,5%, 2% e 3% m^{-1}).



Fonte: Autora

A tabela 6 demonstra a relação entre a viscosidade aparente e a taxa de cisalhamento determinada pelo modelo da lei da potência. Assim, foram observados valores de $n < 1$ para todos os géis, confirmando que os sistemas apresentaram comportamento não newtoniano do tipo pseudoplástico (DA SILVA *et al.*, 2020) e valores de índice de fluxo baixos podem sugerir Gel mais estruturado (CARVALHO, RABELO & HUBINGER, 2022). Ainda, uma redução dos valores de k para os géis com o polissacarídeo do cogumelo, mas um aumento dessa variável é observado com o aumento da concentração do HPMC, logo, pode-se inferir que o polímero semissintético contribuiu para o aumento do índice de viscosidade aparente do material, logo os sistemas têm propriedades viscoelásticas, onde valores maiores também estão relacionados com uma rede mais fortemente estruturada do gel (CARVALHO, RABELO & HUBINGER, 2022). Chen (2007) em seu estudo, verificou que concentrações de HPMC menores que 5% $m v^{-1}$ apresentaram comportamento de um material pseudoplástico; já para concentrações maiores que 5%, o comportamento observado foi de um fluido pseudoplástico de Bingham (CHEN, 2007). Os resultados desse estudo estão, até certo ponto, próximos de Iqbal e colaboradores (2022), pelo fato de se tratar de fluidos pseudoplásticos, porém os índices de fluxo encontrados por Iqbal *et al.* (2022) estão mais próximos de 1 quando comparados aos do presente estudo. Dessa forma, quanto maior o desvio de n de 1, mais forte o comportamento pseudoplástico do material (WANG *et al.*, 2021).

Tabela 6. Avaliação das propriedades reológicas dos géis frente à lei da potência, onde, τ é a tensão de cisalhamento (Pa), k é o índice de viscosidade (Pa.s), γ é a taxa de cisalhamento (s^{-1}) e n é o índice de fluxo (sem dimensão).

Gel ($m m^{-1}$)	τ (Pa)	k (Pa.sⁿ)	R^2	n
HB 1,5%	128,9260	3,4177	0,9584	0,4705
HA 1,5%	92,1852	2,8059	0,9484	0,5647
HB 2%	366,1322	5,0389	0,9575	0,4099
HA 2%	184,2257	4,0379	0,9375	0,4687
HB 3%	420,6933	5,1601	0,9587	0,3949
HA 3%	338,4641	4,7986	0,9136	0,4013

Fonte: Autora

5.4.3. Varredura de frequência

Esse ensaio foi realizado em um intervalo de frequência de 0,1 Hz a 100 Hz, onde manteve-se fixa a temperatura (37 °C) e tensão de cisalhamento de 10%. Os géis de HPMC (HB 1,5%, 2% e 3%) apresentaram comportamento líquido-like ($G'' > G'$) no início da análise, até o surgimento do fenômeno de *crossover*, que ocorre quando há uma inversão de fases (dispersão de partículas coloidais para gel), logo, um gel que tinha um comportamento predominantemente fluido em frequências menores, passa a ter um comportamento mais rígido em frequências maiores, indicando assim a transição de um material fluido para o seu estado em gel. No ponto em que ocorre a transição sol-gel, as curvas que correspondem aos módulos G' e G'' tornam-se quase paralelas e é possível observar, em frequência, um comportamento de lei de potência. Acima desta transição de comportamento, o módulo elástico (G') torna-se superior ao módulo viscoso (G'') (PEREIRA, 2010). No gel de HB 1,5%, quando comparado aos de maiores concentrações (2% e 3%), esse movimento de transição ocorreu em frequências maiores, em um intervalo de frequência entre 2 e 4 Hz. No entanto, para os géis de HB 2% e 3%, esse fenômeno ocorreu em frequências menores que 1 Hz, em escala logarítmica, como é mostrado na Figura 9, passando assim, a ter um comportamento reológico sólido-like ($G' > G''$), onde a maior concentração do polímero influenciou diretamente para um estado mais rígido do gel.

No entanto, ao adicionar os polissacarídeos do cogumelo *Agaricus blazei* Murill, percebeu-se um comportamento mais líquido-like ($G'' > G'$), onde o *crossover* foi observado em frequências maiores, quando comparado aos géis de HB. Isso ocorre quando o material é submetido a frequências maiores, logo, a estrutura polimérica do material tende a quebrar, estando mais relacionado com a ruptura da estrutura elástica do material (G') do que ao módulo viscoso (G'') (CARVALHO, RABELO & HUBINGER, 2022). Dessa forma, observou-se que, de acordo com o aumento da concentração do HPMC, a transição sol-gel ocorreu de forma mais rápida e em menores frequências. Observando a Figura 9, o gel de HA 1,5% iniciou seu estado de transição em um intervalo de frequência de 4 a 9 Hz; já para o HA de 2%, o intervalo foi de 2 a 4 Hz; e para o de 3%, foi de 0,6 a 1 Hz, comprovando a influência do polímero no comportamento do gel. Esse comportamento viscoelástico é interessante em sistemas farmacêuticos, pois confere às formulações melhores propriedades de aplicação e retenção no local desejado, contribuindo para sua eficácia terapêutica (DA SILVA *et al.*, 2020). Na Tabela

7 encontram-se os valores de frequência (Hz) em que ocorreram as transições sol-gel para cada gel.

Tabela 7. Valores de frequência (Hz) em que ocorreram as transições sol-gel dos géis HA e HB (1,5%, 2% e 3% m m⁻¹).

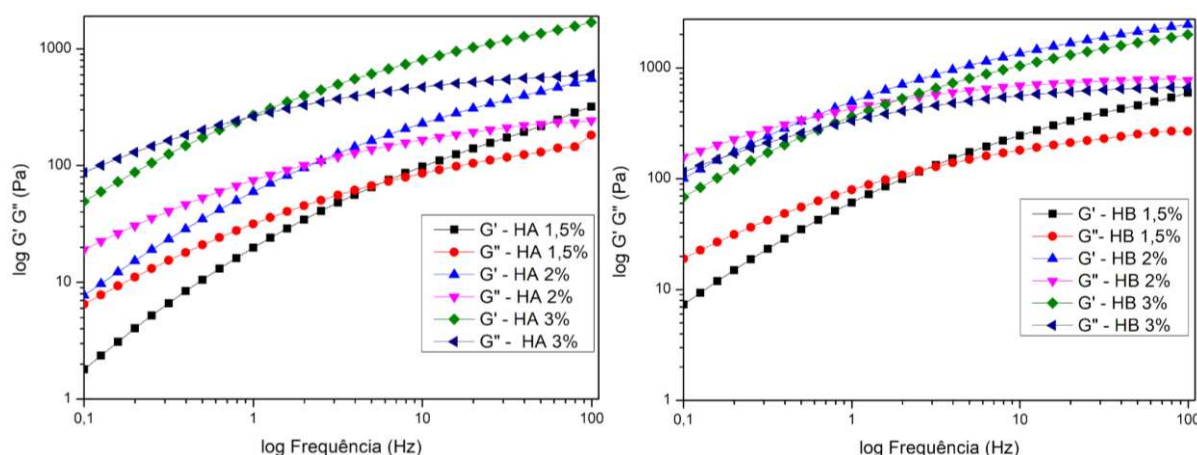
Gel (m m ⁻¹)	Hz (sol-gel)
HB 1,5%	3
HA 1,5%	7
HB 2%	0,6
HA 2%	3
HB 3%	0,8
HA 3%	1

Fonte: Autora

Assim, os polissacarídeos do ABM diminuem as interações intermoleculares que existem na própria rede do HPMC, que é formado no processo de gelificação, e por isso o deixa mais fluido, pois o mesmo não tem a característica de ser formador de gel. Essa baixa viscosidade, já foi datada por Gonzaga e colaboradores (2014), onde esse mecanismo se deve a presença de íons associados aos polissacarídeos do ABM, levando a uma redução de sua viscosidade em meio aquoso, favorecendo o desdobramento da cadeia de polímeros (CAMPELO *et al.*, 2021). Logo, as formulações de HA 1,5% e HB 1,5% m m⁻¹ são mais interessantes para posteriores estudos *in vivo* em camundongos, visto que Martins e colaboradores já descreveram concentração de 1,25% de HPMC com mecanismo mucoaderente importante para aplicação em gengiva de camundongos para tratamento de periodontite. Ainda, essa concentração foi capaz de promover uma liberação lenta do ativo S-nitrosoglutathione (GSNO), e essa menor concentração de HPMC utilizada foi escolhida para facilitar a aplicabilidade, espalhabilidade e mucoaderência sobre o tecido lesado, visando minimizar qualquer processo inflamatório que possa ser causada pelo uso tópico de um gel duro (MARTINS *et al.*, 2016). Isso que leva a teorizar que os géis de 1,5% desse estudo sejam as melhores opções para estudos de liberação de ativos em célula de Franz, bem como testes *in vivo* em modelo de cicatrização, observando como o ativo (polissacarídeos do ABM) se

comporta no processo de inflamação da ferida tópica, e como o HPMC influencia na liberação do ativo, bem como na viscosidade e mucoaderência no local desejado.

Figura 9. Análise de varredura de frequência para os géis HB e HA (1,5%, 2% e 3% m m⁻¹).

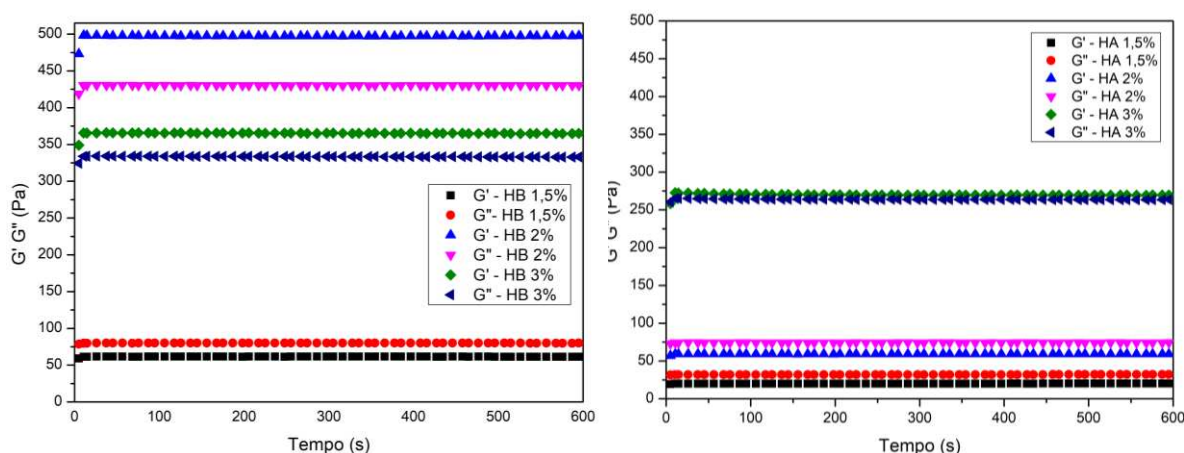


Fonte: Autora

5.4.4. Varredura de tempo

A figura 10 mostra o gráfico de viscosidade versus tempo para os géis de estudo. Para todas as amostras, a viscosidade se manteve estável com o tempo variando de 0 a 600s. Porém, o padrão de viscosidade é diferente para os sistemas, onde, para os géis HB, percebeu-se, principalmente para as maiores concentrações, que os géis 2% e 3% possuem um comportamento mais elástico, visto que $G' > G''$, demonstrando que o seu caráter mais rígido é mantido estável no intervalo de tempo estudado (JIANG, YU & MENG, 2022). Já quando se observa o comportamento dos géis HA, o polissacarídeo do cogumelo influenciou na redução da viscosidade dos sistemas, onde, pôde-se perceber a influência direta da concentração do HPMC, visto que o gel HA 3% foi o único que apresentou um comportamento sólido-like (WANG *et al.*, 2021).

Figura 10. Análise de varredura de tempo para os géis HB e HA (1,5%, 2% e 3% m m⁻¹).



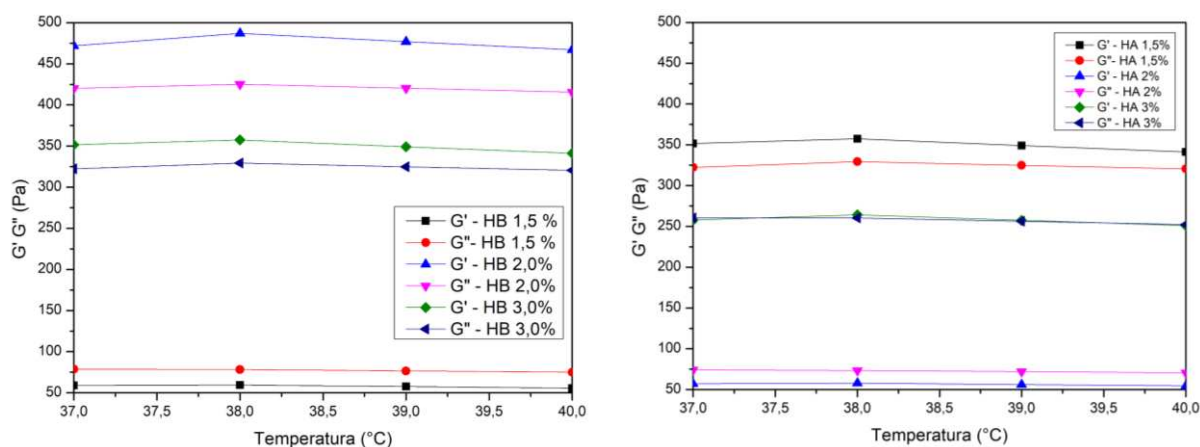
Fonte: Autora

5.4.5. Varredura de temperatura

Os módulos G' e G'' dos géis foram observados em intervalos de temperatura de 37 a 40 °C e encontram-se na Figura 11, onde todos se mostraram estáveis em temperatura ambiente e similar ao corpo humano. Os géis HB nas concentrações de 2% e 3% m m⁻¹ demonstraram comportamento *sólido-like*, por demonstrarem numericamente valores maiores de G' em comparação ao G'' . Isso se deve, provavelmente, por nesse intervalo de temperatura ocorrer uma maior interação entre as cadeias do polímero, possibilitadas pela associação hidrofóbica de grupos metila presentes na molécula (YANG *et al.*, 2022). O único que demonstrou comportamento *líquido-like*, foi o HB 1,5% m m⁻¹, porém, ao adicionar o polissacarídeo do cogumelo *Agaricus blazei* (HA 1,5% m m⁻¹), apresentou maior valor de G' , demonstrando seu caráter mais rígido e ao mesmo tempo estável, para uma possível formulação de aplicação tópica, bem como visando, também, estar estável a condições de armazenamento do gel. Ainda, o fato de os módulos das amostras não mudarem nesse range de temperatura ($G' > G''$), indica sua estabilidade térmica nesse intervalo de temperatura estudado (MENG, *et al.*, 2018). De maneira geral, os géis HA 2% e 3%, apresentaram comportamentos diferentes de HB 2% e 3% m m⁻¹, onde o HA 3% apresentou valores próximos de G' e G'' , demonstrando seu caráter viscoelástico. Esse efeito observado com a presença das β -glucanas do cogumelo *Agaricus*

blazei Murill, pode ser explicado pelo desenvolvimento das zonas de junção, favorecendo uma estrutura tridimensional mais forte do gel, levando a uma maior resistência e estabilidade do processo gelificante, estando esse mecanismo atrelado ao peso molecular, bem como a concentração da β -glucana (DANGI, YADAV & YADAV, 2020). Dessa forma, as interações hidrofóbicas e o emaranhamento físico e químico entre as moléculas do cogumelo na estrutura do gel, contribuem para essa diferença entre os comportamentos dos sistemas com e sem polissacarídeo (KURT & GENÇCELEP, 2018).

Figura 11. Análise de varredura de temperatura para os géis HB e HA (1,5%, 2% e 3% m m⁻¹).



Fonte: Autora

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se bandas características para cada constituinte estudado nas análises de FT-IR. Já para o MEV do gel, observou-se que os que contém os polissacarídeos do *Agaricus blazei* contribuíram no aumento da porosidade do material, o que pode facilitar a acomodação e liberação de ativos. Quanto as análises reológicas, foi demonstrado que os géis possuem comportamento pseudoplástico, sendo esse um tipo de fluxo interessante para formulações farmacêuticas tópicas, visto que proporciona melhor retenção do gel na pele. Ainda, demonstraram característica de gel estruturado, tendo em vista que a relação entre os módulos viscoso (G'') e de armazenamento (G') foi de $G' > G''$, onde a maior concentração do polímero HPMC influenciou diretamente para um estado mais rígido do gel e percebeu-se a importância dos polissacarídeos do cogumelo para um comportamento mais viscoelástico ($G'' > G'$) de todos os sistemas finais. Dessa forma, os géis HB e HA 1,5% $m\ m^{-1}$ são possíveis formulações de escolha para os posteriores ensaios, visto que é a menor concentração em que se consegue provável mucoaderência, além de ser mais facilmente espalhável para o uso tópico, por ser viscoelástico, podendo permitir mais facilmente a passagem do ativo.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações cercam esse estudo, pois o mesmo se trata de uma triagem para posterior desenvolvimento e aplicação em ensaios mais complexos. Como as formulações se tratam de uma aplicação tópica, seria interessante ensaios de célula de Franz para determinação da permeação cutânea dos ativos; ainda, ensaios de prateleira, para a observação de como se comportam em temperatura ambiente em grandes intervalos de tempo; bem como ensaios de caracterização físico-química, visando escolha dos melhores géis para aplicação de ensaio *in vivo* em animais.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, P. B. S.; DE OLIVEIRA, W. F.; DOS SANTOS SILVA, P. M.; DOS SANTOS CORREIA, M. T.; KENNEDY, J. F.; COELHO, L. C. B. B. Epiphanies of well-known and newly discovered macromolecular carbohydrates – A review. **Int J Biol Macromol.**, v. 156, p. 51-66, ago. 2020. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.04.046. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020329007>. Acesso em: 30 nov. 2021.
- ALI, H. U.; IQBAL, D. N.; IQBAL, M.; EZZINE, S.; ARSHAD, A.; ZEESHAN, R.; CHAUDHRY, A. A.; ALSHAWWA, S. Z.; NAZIR, A.; KHAN, A. F. HPMC crosslinked chitosan/hydroxyapatite scaffolds containing Lemongrass oil for potential bone tissue engineering applications, **Arab. J. Chem**, v. 15, 2022. DOI:10.1016/j.arabjc.2022.103850. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535222001666>. Acesso em: 20 abr. 2022.
- ALOPAEUS, J. F.; HELLFRITZSCH, M.; GUTOWSKI, T.; SCHERLIEß, R.; ALMEIDA, A.; SARMENTO, B. et al. Mucoadhesive buccal films based on a graft co-polymer – A mucin-retentive hydrogel scaffold. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 142, n. 105142, jan. 2019. DOI:10.1016/j.ejps.2019.105142. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098719304154>. Acesso em: 04 dez. 2021.
- BACH, F.; ZIELINSKI, A. A. F.; HELM, C. V.; MACIEL, G. M.; PEDRO, A. C.; STAFUSSA, A. P. *et al.* Bio compounds of edible mushrooms: in vitro antioxidant and antimicrobial activities. **LWT**, v. 107, p. 214–220, jun. 2019. DOI:10.1016/j.lwt.2019.03.017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643819301987>. Acesso em: 04 dez. 2021.
- BERLOWITZ, D.; VAN DEUSEN, L. C.; PARKER, V. *et al.* Preventing Pressure Ulcers in Hospitals. A Tool kit for Improving Quality of Care. Rockville, MD: Agency for Health care Research and Quality, 2011.
- BERTOLLO, A. G.; MINGOTI, M. E. D.; PLISSARI, M. E.; BETTI, G.; JUNIOR, W. A. R.; LUZARDO, A. R.; IGNÁCIO, Z. M. *Agaricus blazei* Murrill Mushroom: A Review on the Prevention and Treatment of Cancer, **Pharmacol. Res. - Modern Chinese Med.**, ISSN 2667-1425, dez. 2021. DOI: 10.1016/j.prmcm.2021.100032. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667142521000312?via%3Dihub>. Acesso em: 30 nov. 2021.
- CAMPELO, M. DA S.; MELO, E. O.; ARRAIS, S. P.; NASCIMENTO, F. B. S. A. DO; GRAMOSA, N. V.; SOARES, S. DE A.; RIBEIRO, M. E. N. P.; SILVA, C. R. DA; JÚNIOR, H. V. N.; RICARDO, N. M. P. S. Clove essential oil encapsulated on nanocarrier based on polysaccharide: A strategy for the treatment of vaginal candidiasis. **Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.**, v. 610, fev. 2021. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2020.125732.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092777572031325X>. Acesso em: 30 nov. 2021.

CAMPELO, M. DA S.; NETO, J. F. C.; LIMA, A. B. N.; DAS CHAGAS NETO, F. C.; DA COSTA GONZAGA, M. L.; DE AGUIAR SOARES, S. *et al.* Polysaccharides and extracts from *Agaricus blazei* Murill – A comprehensive review. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 183, p. 1697–1714, jul. 2021. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.05.112. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813021010874?via%3Dihub>. Acesso em: 04 dez. 2021.

CARVALHO, F. C.; CALIXTO, G.; HATAKEYAMA, I. N.; LUZ, G. M.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems, **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 39, p. 1750–1757, 2013. DOI:10.3109/03639045.2012.734510. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03639045.2012.734510?scroll=top&needAccess=true>. Acesso em: 10 mar. 2022.

CARVALHO, J. D. S.; RABELO, R. S.; HUBINGER, M. D. Thermo-rheological properties of chitosan hydrogels with hydroxypropyl methylcellulose and methylcellulose, **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 209 part A, p. 367-375, 2022. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2022.04.035.

CÂMARA NETO, J. F. C.; CAMPELO, M. S.; CERQUEIRA, G. S.; MIRANDA, J. A. L.; GUEDES, J. A. C.; ALMEIDA, R. R.; SOARES, S. A.; GRAMOSA, N. V.; ZOCCOLO, G. J.; VIEIRA, I. G. P.; RICARDO, N. M. P. S; RIBEIRO, M. R. N. P. Gastroprotective effect of hydroalcoholic extract from *Agaricus blazei* Murill against ethanol-induced gastric ulcer in mice, **J. Ethnopharmacol.**, v. 292, 2022. DOI:10.1016/j.jep.2022.115191. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874122002306>. Acesso em: 25 maio 2022.

CHEN, H.-H. Rheological properties of HPMC enhanced Surimi analyzed by small- and large-strain tests: I. The effect of concentration and temperature on HPMC flow properties, **Food Hydrocoll.**, v. 21, p. 1201-1208, 2007. DOI:10.1016/j.foodhyd.2006.09.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X06002104>. Acesso em: 16 abr. 2022.

CHO, S. K.; MATTKE, S.; SHERIDAN, M.; ENNIS, W. Outpatient Wound Clinics During COVID-19 Maintained Quality but Served Fewer Patients. **J. Am. Med. Dir. Assoc.**, nov. 2021. DOI:10.1016/j.jamda.2021.11.001. Disponível em: [https://www.jamda.com/article/S1525-8610\(21\)00940-3/fulltext](https://www.jamda.com/article/S1525-8610(21)00940-3/fulltext). Acesso em: 03 dez. 2021.

COALSON, E.; BISHOP, E.; LIU, W.; FENG, Y.; SPEZIA, M.; LIU, B. *et al.* Stem cell therapy for chronic skin wounds in the era of personalized medicine: From bench to bedside. **Genes Dis.**, v. 6, n. 4, p. 342–358, dez. 2019. DOI:10.1016/j.gendis.2019.09.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304219300790?via%3Dihub>. Acesso em: 03 dez. 2021.

DA SILVA, J. B.; COOK, M. T.; BRUSCHI, M. L. Thermoresponsive systems composed of poloxamer 407 and HPMC or NaCMC: mechanical, rheological and sol-gel transition analysis. **Carbohydr. Polym.**, v. 240, n. 116268, jul.2020.

DOI:10.1016/j.carbpol.2020.116268. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861720304422>. Acesso em: 02 dez. 2021.

DAHL, D. K.; WHITESELL, A. N.; SHARMA-HUYNH, P.; MATURAVONGSADIT, P.; JANUSZIEWICZ, R.; FOX, R. J.; LOZNEV, H. T.; BUTTON, B.; SCHORZMAN, A. N.; ZAMBONI, W.; BAN, JISUN.; MONTGOMERY, S. A.; CAREY, E. T.; BENHABBOUR, S. R. A mucoadhesive biodissolvable thin film for localized and rapid delivery of lidocaine for the treatment of vestibulodynia, **Int. J. Pharm.**, n. 121288, nov. 2021.

DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.121288. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517321010942?via%3Dihub>. Acesso em: 04 dez. 2021.

DANGI, N.; YADAV, B. S.; YADAV, R. B. Barley β -glucan concentrate and its acid hydrolysate for the modification of dough making and rheological properties of water chestnut flour, **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 164, p. 253-264, 2020.

DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.07.047. Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020337910?via%3Dihub>. Acesso em: 20 abr. 2022.

DATTOLA, A.; SILVESTRI, M.; BENNARDO, L.; PASSANTE, M.; SCALI, E.;

PATRUNO, C.; NISTICÒ, S. P. Role of Vitamins in Skin Health: a Systematic Review.

Curr. Nutr. Rep., v. 9, p. 226-235, jun. 2020. DOI:10.1007/s13668-020-00322-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13668-020-00322-4>. Acesso em: 03 dez. 2021.

DE SOUSA, F. D.; VASCONSELOS, P. D.; DA SILVA, A. F. B.; MOTA, E. F.; DA

ROCHA TOMÉ, A.; MENDES, F. R. DA S.; et al. Hydrogel and membrane scaffold formulations of Frutalin (breadfruit lectin) within a polysaccharide galactomannan matrix have potential for wound healing. **Int J Biol Macromol.**, v. 121, p. 429–442, jan. 2019. DOI:

10.1016/j.ijbiomac.2018.10.050. Disponível em;

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813018323523?via%3Dihub>.

Acesso em: 30 nov. 2021.

EL HOSARY, R., EL-MANCY, S. M. S., EL DEEB, K. S., EID, H. H., EL TANTAWY, M.

E., SHAMS, M. M., SLEEM, A. A. Efficient wound healing composite hydrogel using Egyptian *Avena sativa* L. polysaccharide containing β -glucan. International Journal of Biological Macromolecules. **Int J Biol Macromol.**, v. 149, abr. 2019.

DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.11.046. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019363378?via%3Dihub>. Acesso em: 30 nov. 2021.

FAVACHO, H. A. S.; COUTO, R. O.; DUARTE, M. P. F.; PEIXOTO, M. P. G.; LOPEZ, R.

F. V.; PEDRAZZI, V.; FREITAS, O. Synergy between surfactants and mucoadhesive polymers enhances the transbuccal permeation of local anesthetics from freeze-dried tablets, **Mater. Sci. Eng. C** ., v. 108, 2019. 110373. DOI:10.1016/j.msec.2019.110373. Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493119306393>. Acesso em: 15 abr. 2022.

GÓMEZ-GUILLÉN, M. C.; MONTERO, M. P. Enhancement of oral bioavailability of natural compounds and probiotics by mucoadhesive tailored biopolymer-based nanoparticles: A review. **Food Hydrocoll.**, v. 118, n. 106772, set. 2021.

DOI:10.1016/j.foodhyd.2021.106772. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X21001880>. Acesso em: 04 dez. 2021.

GONZAGA, M. L. C.; MENEZES, T. M. F.; REBÊLO, L. M.; DE SOUZA, J. R. R.; RICARDO, N. M. P. S.; SOARES, S. D. A. *Agaricus blazei* mushroom betaglucans solutions: Physicochemical properties and griseofulvin solubilization by self-assembly micro-nano particles formation. **Bioact. Carbohydr. Diet. Fibre.**, v. 4, n. 2, p. 144–154, out. 2014. DOI: 10.1016/j.bcdf.2014.09.004. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212619814000485>. Acesso em: 30 nov. 2021.

GONZAGA, M. L. C.; RICARDO, N. M. P. S.; HEATLEY, F.; SOARES, S. D. A. Isolation and characterization of polysaccharides from *Agaricus blazei* Murill. **Carbohydr. Polym.**, v. 60, n. 1, p. 43–49, abr. 2005. DOI: 10.1016/j.carbpol.2004.11.022. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861704004412?via%3Dihub>. Acesso em: 01 dez. 2021.

HANIF, S.; SARFRAZ, R. M.; SYED, M. A.; MAHMOOD, A.; HUSSAIN, Z. Smart mucoadhesive buccal chitosan/ HPMC scaffold for sore throat: In vitro, ex vivo and pharmacokinetic profiling in humans, **J. Drug Deliv. Sci. Technol.**, v. 71, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103271>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224722001812>. Acesso em: 20 abr. 2022.

IQBAL, S.; ZHANG, P.; WU, P.; YIN, Q.; HIDAYAT, K.; CHEN, X. D. Modulation of viscosity, microstructure and lipolysis of W/O emulsions by cellulose ethers during in vitro digestion in the dynamic and semi-dynamic gastrointestinal models, **Food Hydrocoll.**, v.128, 2022. DOI:10.1016/j.foodhyd.2022.107584. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X22001047>. Acesso em: 20 abr. 2022.

JEWELL, M. T.; CAMERON, M.; SPEARS, J.; MCKENNA, S. L.; COCKRAM, M. S.; SANCHEZ, J.; KEEFE, G. P. Prevalence of hock, knee, and neck skin lesions and associated risk factors in dairy herds in the Maritime Provinces of Canada. **J. Dairy Sci.**, v. 102, n. 4, fev. 2019. DOI:10.3168/jds.2018-15080. Disponível em:

[https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(19\)30114-6/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(19)30114-6/fulltext). Acesso em: 02 dez. 2021.

JIANG, Q.; YU, Z.; MENG, Z. Double network oleogels co-stabilized by hydroxypropyl methylcellulose and monoglyceride crystals: Baking applications, **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 209 part. A, p. 180-187, 2022. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2022.04.011. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813022007085>. Acesso em: 02 dez. 2021.

JIANG, X.; HOU, X.; DONG, N.; DENG, H.; WANG, Y.; LING, X. *et al.* Skin Temperature and Vascular Attributes as Early Warning Signs of Pressure Injury. **J. Tissue Viability.**, v. 29, n. 4, p. 258-263, nov. 2020. DOI:10.1016/j.jtv.2020.08.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965206X20301108?via%3Dihub>. Acesso em: 02 dez. 2021.

JORGE, D. *et al.* **Manual de curativos**. Campinas: Prefeitura Municipal de Campinas, p. 1-32, 2021. Disponível em: <<http://www.saude.campinas.sp.gov.br/enfermagem>>. Acesso em: 6 jul. 2022.

KABIR, S. M. F.; SIKDAR, P. P.; HAQUE, B.; BHUIYAN, M. A. R.; ALI, A.; ISLAM, M. N. Cellulose-based hydrogel materials: chemistry, properties and their prospective applications. **Prog. Biomater.**, v. 7, p. 153-174, set. 2018. DOI: 10.1007/s40204-018-0095-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40204-018-0095-0>. Acesso em: 02 dez. 2021.

KHANUM, H., ULLAH, K., MURTAZA, G., & KHAN, S. A. Fabrication and *in vitro* characterization of HPMC-g-poly(AMPS) hydrogels loaded with loxoprofen sodium, **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 120, p. 1624–1631, 2018. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.09.184. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813018344830?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2022.

KHATRI, P.; KATIKANENI, P.; DESAI, D.; MINKO, T. Evaluation of Affinisol® HPMC polymers for direct compression process applications. **J. Drug Deliv. Sci. Technol.**, v. 47, p. 461–467, out. 2018. DOI:10.1016/j.jddst.2018.08.018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224718305793>. Acesso em: 04 dez. 2021.

KURT, A.; GENÇCELEP, H. Enrichment of meat emulsion with mushroom (*Agaricus bisporus*) powder: Impact on rheological and structural characteristics, **J. Food Eng.**, v. 237, p. 128–136, 2018. DOI:10.1016/j.jfoodeng.2018.05.028. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0260877418302310>. Acesso em: 20 abr. 2022.

KONERU, A.; DHARMALINGAM, K.; ANANDALAKSHMI, R. Cellulose based nanocomposite hydrogel films consisting of sodium carboxymethylcellulose–grapefruit seed extract nanoparticles for potential wound healing applications, **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 148, p. 833-842, 2020. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.01.018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019372460>. Acesso em: 20 abr. 2022.

LIU, Z.; NIU, F.; XIE, Y.; XIE, S.; LIU, Y.; YANG, Y. *et al.* A review: Natural polysaccharides from medicinal plants and microorganisms and their anti-herpetic mechanism. **Biomed. Pharmacother.**, v. 129, n. 110469, set. 2020. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110469. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220306624?via%3Dihub>. Acesso em: 04 dez. 2021.

MARANI, P. L. **Estudo da influência das características estruturais da hidroxipropil-metil-celulose (HPMC) nas propriedades de superfície de filmes poliméricos, na incorporação e liberação de nicotina.** Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. DOI:10.11606/D.46.2015.tde-29092015-124426. Acesso em: 05 dez. 2021.

MARTINS, C. S., LEITÃO, R. F. C., COSTA, D. V. S., MELO, I. M., SANTOS, G. S., LIMA, V., BRITO, G. A. C. Topical HPMC/S-Nitrosoglutathione Solution Decreases Inflammation and Bone Resorption in Experimental Periodontal Disease in Rats. **PloS One.**, v. 11, 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0153716. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153716>. Acesso em: 05 dez. 2021.

MENEZES, T. M. F.; CAMPELO, M. S.; LIMA, A. B. N., *et al.* Effects of polysaccharides isolated from mushrooms (*Lentinus edodes* Berk or *Agaricus blazei* Murill) on the gelation of Pluronic® F127, **Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.**, v. 642. fev. 2022. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2022.128684. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927775722004393>. Acesso em: 10 mar. 2022.

MENG, Z., QI, K., GUO, Y., WANG, Y., & LIU, Y. Macro-micro structure characterization and molecular properties of emulsion-templated polysaccharide oleogels. **Food Hydrocol.**, v. 77, p. 17–29, 2018. DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.09.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X17308925>. Acesso em: 10 mar. 2022.

MORAIS, M. S. **POLISSACARÍDEOS DO COGUMELO *Agaricus blazei* Murill COMO AGENTE CICATRIZANTE EM FILMES DE ÁLCOOL POLIVINÍLICO/ALGINATO DE SÓDIO.** Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, p. 85. 2022.

NOWAKOWSKI, P.; MARKIEWICZ-ŻUKOWSKA, R.; BIELECKA, J.; MIELCAREK, K.; GRABIA, M.; SOCHA, K. Treasures from the forest: Evaluation of mushroom extracts as anti-cancer agents. **Biomed. Pharmacother.**, v. 143, n. 112106, nov. 2021. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112106. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221008908?via%3Dihub>. Acesso em: 04 dez. 2021.

NUSSBAUM, S. R.; CARTER, M. J.; FIFE, C. E.; DAVANZO, J.; HAUGHT, R.; NUSGART, M.; CARTWRIGHT, D. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. **Value Health**, v. 21, n. 1, p. 27–32, jan. 2018. DOI:10.1016/j.jval.2017.07.007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301517303297>. Acesso em: 03 dez. 2021.

OSSWALD, T.; RUDOLPH, N. *Polymer Rheology*, **Hanser**, 2015. DOI: 10.3139/9781569905234.fm. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781569905173500011>. Acesso em: 10 mar. 2022.

OWUSU-WARE, S. K.; BOATENG, J. S.; CHOWDHRY, B. Z.; ANTONIJEVIC, M. D. Glassy state molecular mobility and its relationship to the physico-mechanical properties of plasticized hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) films. **Int. J. Pharm.**, v.1, n. 100033, dez. 2019. DOI:10.1016/j.ijpx.2019.100033. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590156719300477?via%3Dihub>. Acesso em: 04 dez. 2021.

PEREIRA, Gonçalo José dos Reis. **Reologia de fluidos complexos**. 2010. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências e Tecnologia.

POLAMAPLLY, P.; CHENG, Y.; SHI, X.; MANIKANDAN, K.; KREMER, G. E.; QIN, H. 3D Printing and Characterization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Methylcellulose for Biodegradable Support Structures. **Procedia Manuf.**, v. 34, p. 552–559, 2019. DOI:10.1016/j.promfg.2019.06.219. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2351978919309497>. Acesso em: 04 dez. 2021.

RATHORE, H.; PRASAD, S.; SHARMA, S. Mushroom nutraceuticals for improved nutrition and better human health: A review. **Pharmanutrition**, v. 5, n. 2, p. 35–46, jun. 2017. DOI:10.1016/j.phanu.2017.02.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213434417300051?via%3Dihub>. Acesso em: 04 dez. 2021.

SAMI, D. G.; HEIBA, H. H.; ABDELLATIF, A. Wound Healing Models; A Systematic Review of Animal and Non-Animal Models. **Wound Med.**, v. 24, n. 1, p. 8-17, mar. 2018. DOI:10.1016/j.wndm.2018.12.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213909518300636>. Acesso em: 03 dez. 2021.

SANDHYARANI, N.; MANJUNATHA, M.S.; SANNAPPA, J.; DEMAPPA, T. Studies of Hydrogen Bond between HPMC Doped CdCl₂ Polymer using FTIR Technique, **Mater. Today: Proc.**, v. 5 part. 3, p. 22543-22546, 2018. DOI:10.1016/j.matpr.2018.06.626. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785318317590>. Acesso em: 22 abr. 2022.

SCHASCHKOW, A.; SIGRIST, S.; MURA, C.; BARTHES, J.; VRANA, N. E.; CZUBA, E., LEMAIRE, F.; NEIDL, R., DISSAUX, C., LEJAY, A., LAVALLE, P., BRUANT-RODIER, C.; BOUZAKRI, K.; PINGET, M.; MAILLARD, E. Glycaemic control in diabetic rats treated with islet transplantation using plasma combined with hydroxypropylmethyl cellulose hydrogel. **Acta Biomater.**, v. 102, p. 259-272, jan. 2020. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.11.047. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706119307974?via%3Dihub>. Acesso em: 30 nov. 2021.

SINDHU, R. K.; GOYAL, A.; DAS, J.; NEHA; CHODEN, S.; KUMAR, P. Immunomodulatory potential of polysaccharides derived from plants and microbes: A

narrative review. **Carbohydr. Polym. Technol. and Appl.**, v. 2, dez. 2021.

DOI:10.1016/j.carpta.2021.100044. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666893921000128>. Acesso em: 30 nov. 2021.

SUMA, S. B.; SANGAPPA, Y. Fabrication and characterization of HPMC-AuNPs nanocomposite films, **Mater. Today: Proc.**, v. 54 part 3, p. 660-663, 2022.

DOI:10.1016/j.matpr.2021.10.361. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785321068693>. Acesso em: 20 abr. 2022.

TOLEDO, P. V. O.; BERNARDINELLI, O. D.; SABADINI, E.; PETRI, D. F. S. The states of water in tryptophan grafted hydroxypropyl methylcellulose hydrogels and their effect on the adsorption of methylene blue and rhodamine B. **Carbohydr. Polym.**, v. 248, n. 116765, nov. 2020. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116765. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861720309383?via%3Dihub>. Acesso em: 30 nov. 2021.

TSENG, C.-C.; YEH, H.-Y.; LIAO, Z.-H.; HUNG, S.-W.; CHEN, B.; LEE, P.-T.; NAN, F.-H.; SHIH W.-L.; CHANG, C.-C.; LEE, M.-C. An in vitro study shows the potential of *Nostoc commune* (Cyanobacteria) polysaccharides extract for wound-healing and anti-allergic use in the cosmetics industry, **J. Funct. Foods**, v. 87, dez. 2021. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104754.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464621004035?via%3Dihub>. Acesso em: 30 nov. 2021.

WANG, C.; CHU, C.; ZHAO, X.; YANG, Y.; HU, C.; LIU, L. et al. The diameter factor of aligned membranes facilitates wound healing by promoting epithelialization in an immune way. **Bioact. Mater.**, v. 11, p. 206-217, maio 2021. DOI:10.1016/j.bioactmat.2021.09.022.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X21004400?via%3Dihub>. Acesso em: 03 dez. 2021.

WANG, H.-T.; YANG, L.-C.; YU, H.-C.; CHEN, M.-L.; WANG, H.-J.; LU, T.-J.

Characteristics of fucose-containing polysaccharides from submerged fermentation of *Agaricus blazei* Murill. **J. Food Drug Anal.**, v. 26, n. 2, p. 678–687, 2018.

DOI:10.1016/j.jfda.2017.07.006. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949817301436>. Acesso em: 04 dez. 2021.

WANG, T.; CHEN, L.; SHEN, T.; WU, D. Preparation and properties of a novel thermo-sensitive hydrogel based on chitosan/hydroxypropyl methylcellulose/glycerol. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 93, p. 775–782, dez. 2016. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2016.09.038. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813016308832?via%3Dihub>. Acesso em: 02 dez. 2021.

WANG, W. et al. *Agaricus blazei* Murill polysaccharides alleviate oxidative stress and inflammatory responses against liver and lung injury. **Food Bioscience**, v. 47, 1 jun. 2022.

DOI: 10.1016/j.fbio.2022.101645. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212429222001043>. Acesso em: 07 jun. 2022.

WANG, Y.; WANG, J.; SUN, Q.; XU, X.; LI, M.; XIE, F. Hydroxypropyl methylcellulose hydrocolloid systems: Effect of hydroxypropy group content on the phase structure, rheological properties and film characteristics, **Food Chem.**, v. 379, 2022. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.132075. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030881462200036X>. Acesso em: 28 fev. 2022.

WANG, Y.; YU, L.; SUN, Q.; XIE, F. Hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl starch: Rheological and gelation effects on the phase structure of their mixed hydrocolloid system, **Food Hydrocoll.**, v. 115, 2021. DOI:10.1016/j.foodhyd.2021.106598. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X2100014X>. Acesso em: 20 abr. 2022.

XU, H.; LIU, L.; Li, X.; MA, J.; LIU, R.; WANG, S. Extended tacrolimus release via the combination of lipid-based solid dispersion and HPMC hydrogel matrix tablets. **Asian J. Pharm.**, v. 14, n. 4, p. 445-454, jul. 2019. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.08.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087618302617>. Acesso em: 30 nov. 2021.

YANG, N.; HUANG, Y.; HOU, J.; ZHANG, Y.; TIAN, L.; CHEN, Z. et al. Rheological behaviors and texture properties of semi-interpenetrating networks of hydroxypropyl methylcellulose and gellan. **Food Hydrocoll.**, v. 122, n. 107097, jan. 2022. DOI:10.1016/j.foodhyd.2021.107097. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X21005130>. Acesso em: 02 dez. 2021.

YIN, Z.; LIANG, Z.; LI, C.; WANG, J.; MA, C.; KANG, W. Immunomodulatory effects of polysaccharides from edible fungus: a review. **Food Sci. Hum. Wellness**, v. 10, n. 4, p. 393–400, jul. 2021. DOI:10.1016/j.fshw.2021.04.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453021000483>. Acesso em: 04 dez. 2021.

ZAINAL, S. H.; MOHD, N. H. H; SUHAILI, N.; ANUAR, F. H.; LAZIM, A. M.; OTHAMAN, R. Preparation of Cellulose-based Hydrogel: A Review. **J. Mater. Res. Technol.**, dez. 2020. DOI:10.1016/j.jmrt.2020.12.012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/347479872_Preparation_of_Cellulose-based_Hydrogel_A_Review. Acesso em: 02 dez. 2021.

ZHANG, L.; LU, Y.-Q.; YU, Y.-X.; LI, Q.; QIAN, J.-Y.; HE, X.-L. Effect of hydroxypropyl methylcellulose molecular weight on supramolecular structures and properties of HPMC/sodium citrate photophobic films, **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 137, p. 1013–1019, 2019. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.07.064. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019330338>. Acesso em: 15 abr. 2022.

ZHANG, Y. et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* Murrill ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis via attenuating intestinal barrier dysfunction. **Journal of Functional Foods**, v. 92, 1 maio 2022. DOI: 10.1016/j.jff.2022.105072. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464622001426>. Acesso em: 07 jun. 2022.

ZHAO, S.; LEI, M.; XU, H.; HE, H.; SUVOROV, A.; WANG, J.; QUI, J.; ZHOU, Q.; YANG, J.; CHEN, L. The normal cell proliferation and wound healing effect of polysaccharides from *Ganoderma amboinense*. **Food Sci. Hum. Wellness**, v. 10, n. 4, p. 508–513, jul. 2021. DOI: 10.1016/j.fshw.2021.04.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453021000604>. Acesso em: 30 nov. 2021.

ZONG, Y.; XU, P.; YUE, H.; LI, X. Synthesis and gelation properties of HPMC-g-poly(AM/AA/APEG2400) quaternary copolymer, **J. Mol. Liq.**, v. 353, 2022. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.118789. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167732222003269>. Acesso em: 20 abr. 2022.