



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MATHEUS XAVIER DE OLIVEIRA

**HIDROGÉIS VIA BASE DE SCHIFF A PARTIR DE CICLODEXTRINA E
POLISSACARÍDEOS MODIFICADOS: VEÍCULOS PARA CURCUMINA**

FORTALEZA

2025

MATHEUS XAVIER DE OLIVEIRA

HIDROGÉIS VIA BASE DE SCHIFF A PARTIR DE CICLODEXTRINA E
POLISSACARÍDEOS MODIFICADOS: VEÍCULOS PARA CURCUMINA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientadora: Dr^a Judith Pessoa de Andrade Feitosa.

FORTALEZA

2025

MATHEUS XAVIER DE OLIVEIRA

HIDROGÉIS VIA BASE DE SCHIFF A PARTIR DE CICLODEXTRINA E
POLISSACARÍDEOS MODIFICADOS: VEÍCULOS PARA CURCUMINA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientadora: Dr^a Judith Pessoa de Andrade Feitosa.

Aprovada em 17/10/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Judith Pessoa de Andrade Feitosa (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Artur José Monteiro Valente
Universidade de Coimbra (UC)

Prof.^a Dra. Jeanny da Silva Maciel
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Luciana de Siqueira Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ao Francisco Eudo Félix de Oliveira
À Maria Holbeneide Xavier de Oliveira

AGRADECIMENTOS

A Deus por sua graça, misericórdia, sabedoria e força que me acompanharam desde o início ao fim dessa trajetória.

Aos meus pais — para os quais dedico esse trabalho — pelo amor, acolhimento, investimento e celebração a cada vitória.

À Prof^a Dr^a Judith Feitosa pela orientação ao longo desses 7 anos que pude estar em seu laboratório. Sou grato por toda palavra de entusiasmo; pelo investimento em meus projetos, pelo seu torrencial espírito científico, que muito impulsionou os achados dessa obra, e amizade.

Ao Prof Dr Artur Valente que supervisionou as minhas atividades de pesquisa na Universidade de Coimbra em Portugal. Sou grato pela recepção em seu laboratório, pela sua humildade, conhecimentos transferidos e amizade.

Às professoras do Laboratório de Polímeros, Dr^a Regina de Paula e Dr^a Jeanny Maciel por toda colaboração e apoio. Expresso gratidão também à Prof^a Dr^a Pablyanna Leila por suas contribuições diretas em meu exame de qualificação.

Ao Matheus Carvalho, por sua paciência e seu afeto; pelas palavras de conforto, de encorajamento e de orgulho. À dona Lúcia Lopes pelas constantes orações. Muito obrigado!

À Vitória Xavier por ter proporcionado a chegada de Heitor Xavier, meu querido sobrinho, que ansioso esperava-me chegar da jornada de laboratório para perguntar se havia lhe trazido chocolates. O carinho de vocês foi um combustível para minha chegada aqui.

À Vanessa Canafistula que desde 2019 compartilha essa jornada acadêmica comigo, sou grato pelas suas contribuições, momentos de alegria e amizade. Ao Irisvan Ribeiro pelas nossas trocas científicas, que não foram poucas, e amizade. Ao Pedro Matias que muito me auxiliou e encorajou no período que passei na Universidade de Coimbra; também agradeço sua amizade. Ao Ribamar Paiva pela convivência e momentos de descontração, dentro e fora do laboratório. À Stephanie Ferreira, que teve sua iniciação científica coorientada por mim, agradeço o auxílio na execução dos experimentos e sua prontidão.

À Lorena Sampaio. Nossa amizade foi construída imprevisivelmente durante o curso de doutorado; da imprevisão à precisão, sou grato por sua disposição em realizar as análises de atividade antioxidante e bioacessibilidade. Sou grato pelos momentos de descontração na disciplina de sequência de pulsos e nos experimentos de rotina. À professora Dr^a Luciana Oliveira pela colaboração na área de ciências de alimentos.

À Nádia Aline, que além de técnica da Central Analítica da Química, foi uma grande colega no laboratório de Polímeros. Sou grato pela convivência, cordialidade e análises de TGA e FT—IR feitas com muito esmero.

À Aline Rodrigues, Raí Silva, Fábio Ribeiro e Jéssica Telles pelas análises antibacterianas e de citocompatibilidade. À Matheus Firmino pelos ensaios de cicatrização. Às professoras Dr^a Durcilene Silva, Dr^a Ana Jérsia e Dr^a Ana Maria Assreuy por toda colaboração.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Química da UFC, especialmente os da área de Química Orgânica e de Polímeros, pelo conhecimento transferido, muito proveitoso na elaboração desse manuscrito.

Ao professor Dr. Marcos de Mattos expresso minha gratidão por suas colocações assertivas, estando presente nas avaliações dos meus trabalhos desde a qualificação de mestrado. À professora Dr^a Dávila Zampiere, que espontaneamente se propôs a me ensinar operar o espectrômetro de RMN do CENAUREMN — sua atitude foi muito significativa para minha tese, uma vez que todos os espectros aqui foram coletados e processados por mim. Ao professor Dr. Edilberto Siqueira pelas longas horas disponibilizadas de máquina, como coordenador de CENAUREMN.

À Célia e Lana, que são o secretariado mais competente da UFC! Lana, muito obrigado pelos auxílios prestados na compra de reagentes e vidrarias. Célia, sou agradecido pelo seu auxílio nas atividades que competem aos discentes, em especial na ajuda que prestou no momento da minha internacionalização.

Ao CENAUREMN pelos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

À Central Analítica da UFC pelas micrografias eletrônicas.

Ao CNPq, FUNCAP e INCT-polissacarídeos por todo fomento à pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

A curcumina (CUR) é um polifenol com propriedades anti-inflamatórias antioxidantes e antimicrobianas, porém sua aplicação é limitada devido à baixa solubilidade e estabilidade em meio fisiológico. Para superar essas restrições, a CUR foi inicialmente encapsulada em 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), formando complexos de inclusão 1:1 com constante de complexação elevada ($4,65 \times 10^3$ a 25 °C). O uso de ultrassom por 10 min (HP-CD/Cur₁₀) aumentou a solubilidade (0,42 para 156 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e a estabilidade (meia-vida de 281 para 2139 min), além de conferir atividade antibacteriana contra *S. aureus* MRSA, maior bioacessibilidade e biocompatibilidade. Na segunda etapa, o HP-CD/Cur₁₀ foi incorporado a um hidrogel de quitosana succinilada e goma do cajueiro oxidada (GEL-50B), obtendo-se a formulação GEL-Cur₄, com alto teor de curcumina (440 $\mu\text{g mL}^{-1}$), estabilidade mecânica e térmica, além de injetabilidade, autocura e adesividade. A liberação da CUR mostrou responsividade ao pH, elevando a bioacessibilidade intestinal de 0,20 para 13,5% e ampliando a atividade antibacteriana contra *K. pneumoniae* (85% vs. 59% no controle). Em modelo *in vivo* de feridas, o GEL-Cur₄ acelerou a cicatrização (71% vs. 41% no controle) e modulou positivamente marcadores de inflamação e estresse oxidativo. Assim, o sistema inédito desenvolvido constitui uma matriz multifuncional promissora para cicatrização de feridas e liberação oral de curcumina.

Palavras-chave: curcumina; complexos de inclusão; hidrogéis ativos; bioacessibilidade e cicatrização de feridas.

ABSTRACT

Curcumin (CUR) is a polyphenol with anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial properties; however, its application is limited due to its low solubility and stability under physiological conditions. To overcome these limitations, CUR was initially encapsulated in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD), forming 1:1 inclusion complexes with a high complexation constant (4.65×10^3 at 25 °C). The use of ultrasound for 10 min (HP-CD/Cur₁₀) increased solubility (from 0.42 to 156 $\mu\text{g mL}^{-1}$) and stability (half-life from 281 to 2139 min), while also providing antibacterial activity against *S. aureus* MRSA, greater bioaccessibility, and biocompatibility. In the second stage, HP-CD/Cur₁₀ was incorporated into a hydrogel composed of succinylated chitosan and oxidized cashew gum (GEL-50B), resulting in the GEL-Cur₄ formulation, which showed a high curcumin content (440 $\mu\text{g mL}^{-1}$), mechanical and thermal stability, as well as injectability, self-healing, and adhesiveness. CUR release demonstrated pH responsiveness, increasing intestinal bioaccessibility from 0.20 to 13.5% and enhancing antibacterial activity against *K. pneumoniae* (85% vs. 59% in the control). In an in vivo wound model, GEL-Cur₄ accelerated healing (71% vs. 41% in the control) and positively modulated markers of inflammation and oxidative stress. Therefore, the novel system developed represents a promising multifunctional matrix for wound healing and oral curcumin delivery.

Keywords: curcumin; inclusion complexes; active hydrogels; bioaccessibility and wound healing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Curcuma longa, rizoma e curcuminóides majoritários	24
Figura 2 - Formas isoméricas da curcumina e deslocamento do equilíbrio com meio	25
Figura 3 - Estrutura e representação em cone truncado para ciclodextrinas	26
Figura 4 - Substituição de β -CD com óxido de propileno	27
Figura 5 - Mecanismo de formação de base de Schiff a partir de um aldeído	31
Figura 6 - Representação do mecanismo de oxidação de uma unidade monossacarídica com o íon periodato	33
Figura 7 - Fragmento estrutural de goma do cajueiro. R indica as terminações de α -L-rhamnose e α -L-arabinose	34
Figura 8 - Representação esquemática da dupla oxidação de uma unidade monossacarídica com o íon periodato	35
Figura 9 - Estrutura química da quitosana	35
Figura 10 - Derivados iônicos solúveis em água da quitosana	37
Figura 11 - Exsudato e goma do cajueiro	68
Figura 12 - Curva de titulação potenciométrica (A) e curva derivada (B) representativas da GC	69
Figura 13 - Espectros de FT-IR para GC e derivados GCOx com expansão na região entre 1800-1600 cm^{-1}	70
Figura 14 - Espectros de RMN ^1H com supressão de DOH para GC e derivados GCOx obtidos a 70 °C em D_2O	71
Figura 15 - Reação entre a unidade monossacarídica oxidada e $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (A); formação de hemiacetais intrarresidual (B) e interresidual (C)	72
Figura 16 - Curvas de titulação potenciométrica representativas da GCOx30 (A) e GCOx50 (B)	73
Figura 17 - Cromatogramas de GPC para GC e derivados GCOx	74
Figura 18 - Espectros de FT-IR para QTS e derivados NSQ	76
Figura 19 - Espectros de RMN ^1H para QTS e derivados NSQ obtidos a 70 °C em $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI} - 2\%$ (v/v)	77
Figura 20 - Ilustração da reticulação via formação de base de Schiff a partir dos precursores GCOx e NSQ	80

Figura 21 - Espectros de FT—IR dos hidrogéis e dos respectivos precursores com expansões na região entre 1800—1600 cm ⁻¹	81
Figura 22 - Módulos G' e G'' durante o processo de gelificação (A e B); Módulo G' (força de gel) (C) para as formulações GEL-30B e GEL-50B a 37 °C em função do tempo — gráficos representativos	82
Figura 23 - Micrografias e histogramas de distribuição normal para o diâmetro dos poros do GEL-30B (A e C) e do GEL-50B (B e D).....	85
Figura 24 - Intumescimento das formulações GEL-30B e GEL-50B em tampão PBS (pH 7,4 — 0,1 mol L ⁻¹)	86
Figura 25 - Diagrama de solubilidade de fase a 25 °C (A); fotografia das soluções filtradas (B); esquema ilustrativo da inclusão (C) para o sistema CUR/ HP-β-CD	89
Figura 26 - Diagrama de solubilidade de fase a 45 °C (A) e 65 °C (B); gráfico da função linear lnK _{1:1} vs. 1/T (C) para o sistema CUR/ HP-β-CD	90
Figura 27 - Efeito do tempo de ultrassonicação na solubilidade da curcumina (A); espectros UV-VIS de curcumina e complexos HP-CD/Cur em mistura H ₂ O:DMSO (50%, v/v) (B) e fotos de dispersões variando o tempo de ultrassom (C)	94
Figura 28 - Mecanismo esquemático da reação de autooxidação da curcumina (A); teor de curcumina em função do tempo (B e C) e cinéticas de primeira ordem da autooxidação (D e E) para a curcumina e os complexos de inclusão HP-CD/Cur em água a 25 °C	96
Figura 29 - Espectros eletrônicos para curcumina e complexos de inclusão HP-CD/Cur em meio aquoso a 25 °C	98
Figura 30 - Curvas de TGA e derivadas para HP-β-CD, curcumina e complexos HP-CD/Cur obtidos em atmosfera de N ₂ (g) de 25 a 800 °C	99
Figura 31 - Espectros de FT-IR para HP-β-CD, curcumina (CUR), mistura física (M.F) e complexos HP-CD/Cur com expansões na região entre 1400 — 1800 cm ⁻¹	101
Figura 32 - Espectros de RMN ¹ H (A), RMN ¹³ C (B) e DEPT 135 (C) para HP-β-CD obtidos a 70 °C em D ₂ O	103
Figura 33 - Espectro HSQC ¹ H- ¹³ C para HP-β-CD obtido a 70 °C em D ₂ O	105
Figura 34 - Espectro COSY ¹ H- ¹ H para HP-β-CD obtido a 70 °C em D ₂ O	106

Figura 35 - Espectro de RMN ¹ H para curcumina (CUR) a 25 °C em DMSO-d ₆ (A) e HP-β-CD a 70 °C em D ₂ O	108
Figura 36 - Espectros de RMN ¹ H para os complexos HP-CD/Cur obtidos a 70 °C em D ₂ O	109
Figura 37 - Espectros de RMN ¹ H para os complexos HP-CD/Cur obtidos a 25 °C em DMSO-d ₆	110
Figura 38 - Espectro NOESY ¹ H- ¹ H para HP-CD/Cur obtido a 70 °C em D ₂ O	112
Figura 39 - Distribuição do tamanho das partículas dos complexos HP-CD/Cur armazenados a 5 °C por 30 dias	115
Figura 40 - Teor de curcumina (A) e potencial Zeta (B) para HP-CD/Cur ₀ , HP-CD/Cur ₁₀ e HP-CD/Cur ₁₅	116
Figura 41 - Imagens de MFA em modo de fase (A e C) e modo de altura (B e D) para HP-β-CD e HP-CD/Cur ₁₀	118
Figura 42 - Percentuais de captura de radicais ABTS ^{•+} para curcumina livre (CUR) e HP-CD/Cur ₁₀ (A); porcentagem de inibição bacteriana após tratamento com HP-CD/Cur ₁₀ (B)	119
Figura 43 - MFA da atividade antibacteriana de HP-CD/Cur ₁₀ contra <i>S. aureus</i> ATCC 43300. Imagens correspondentes ao grupo controle: imagem 3D (A), imagem de altura 2D (B) e imagem de amplitude 2D (C). Imagens correspondentes ao grupo tratado em concentração sub-CIM: imagem 3D (D), imagem de altura 2D (E) e imagem de amplitude 2D (F). Imagens correspondentes ao grupo tratado em concentração CIM: imagem 3D (G), imagem de altura 2D (H) e imagem de amplitude 2D (I). Todas as imagens têm resolução de 512×512 pixels. Gráficos de altura (J) e rugosidade média (K) da atividade antibacteriana de HP-CD/Cur ₁₀ contra <i>S. aureus</i> ATCC 43300. Os resultados são apresentados como média ± EPM. Significância estatística: * (p<0,0002)	122
Figura 44 - Viabilidade celular obtida para a linhagem celular não cancerosa L929 após 72 h de tratamento com a curcumina livre (A) e HP-CD/Cur ₁₀ (B)	123
Figura 45 - Teor de curcumina solúvel nos meios durante a digestão simulada <i>in vitro</i> para a curcumina livre e o complexo de inclusão HP-CD/Cur ₁₀	125

Figura 46 - Procedimento de obtenção dos hidrogéis aditivados com o complexo HP-CD/Cur ₁₀	128
Figura 47 - Espectros de FT—IR das formulações GEL-Cur e dos respectivos precursores com expansões na região entre 1800—1500 cm ⁻¹	129
Figura 48 - Módulos G' e G'' durante o processo de gelificação (A e B); Módulo G' (força de gel) (C e D) para GEL-Cur ₂ e GEL-Cur ₄ a 37 °C — gráficos representativos	130
Figura 49 - Curvas de TGA e derivadas para as formulações Gel-Cur em atmosfera de N ₂ (g) de 25 a 700 °C	133
Figura 50 - Ensaio de injetabilidade na seringa (A); dependência da viscosidade com a taxa de cisalhamento (injetabilidade reológica) (B); ensaios de autocura macroscópica (C-D) e autocura reológica (F)	135
Figura 51 - Ensaio de adesividade da formulação GEL-Cur ₄	137
Figura 52 - Micrografias: GEL-50B (A-C) e GEL-Cur ₄ (D-F); histograma de distribuição normal para o diâmetro dos poros do GEL-Cur ₄ (G) e para as partículas de HP-CD/Cur ₁₀ (I)	139
Figura 53 - Cinéticas de liberação de curcumina pelo GEL-Cur ₄ nos valores de pH de 1,2 e 7,4 a 37 °C	140
Figura 54 - Micrografias para o GEL-Cur ₄ após 24 h de liberação a 37 °C em pH 1,2 (A) e 7,4 (B)	142
Figura 55 - Ajuste dos dados cinéticos da liberação da curcumina nos valores de pH 1,2 (A), 5,5 (B) e 7,4 (C) na equação de lei de potências	143
Figura 56 - Ajuste dos dados cinéticos da liberação da curcumina nos valores de pH 1,2 (A), 5,5 (B) e 7,4 (C) nas equações pseudo—primeira (A-C) e pseudo—segunda (D-F)	145
Figura 57 - Concentração de curcumina na fase aquosa (A) e bioacessibilidade percentual da curcumina (B) durante a digestão simulada do GEL-Cur ₄ a 37 °C; percentuais de captura dos radicais ABTS ^{•+} para o GEL-50B e GEL-Cur ₄ (C); GCOx50 e NSQ-B (D)	147
Figura 58 - Percentual de inibição (A); placas de Petri do ensaio de contato direto (B) das formulações GEL-50B e GEL-Cur ₄ contra as cepas <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>S. aureus</i> MRSA ATCC 43300 e <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	150

Figura 59 - MFA da atividade antibacteriana dos hidrogéis contra <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883. Imagens correspondentes ao grupo controle (A). Imagens correspondentes ao grupo tratado com GEL-50B (B). Imagens correspondentes ao grupo tratado com GEL-Cur ₄ (C). Todas as imagens têm resolução de 512×512 pixels	154
Figura 60 - Resultados da análise do efeito antibacteriano dos hidrogéis contra a cepa <i>K. Pneumoniae</i> por MFA. Gráfico de altura (A) e gráfico de rugosidade média quadrática (B)	155
Figura 61 - Viabilidade celular percentual obtida para a linhagem celular não cancerosa L929 após 72 h de tratamento com os extratos do GEL-50B e do GEL-Cur ₄	156
Figura 62 - Efeito dos tratamentos sobre leucócitos. Sangue coletado por punção cardíaca após 14 dias da exposição por 24 h da pele não lesionada ao GEL-Cur ₄ ou à solução salina. Leucócitos (A) totais e (B) diferenciais	157
Figura 63 - Índice de cicatrização (A), gráfico de hipernocicepção (B) e fotografias representativas das feridas no dorso dos camundongos ao longo do experimento de cicatrização	158
Figura 64 - Marcadores de estresse oxidativo. Teores para glutathiona reduzida (GSH) (A-B), malondialdeído (MDA) (C-D) e Mieloperoxidase (MPO) (E-F)	160
Figura 65 - Marcadores de permeabilidade vascular. Teores de proteínas (A-B) e nitrato—nitrito (NO) (C-D)	161

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas das ciclodextrinas	26
Tabela 2 - Formulações incorporadas com complexos de inclusão entre a curcumina e ciclodextrinas	30
Tabela 3 - Amostras testadas na captura dos radicais ABTS ^{•+}	51
Tabela 4 - Intervalo de entrada usado para avaliar a viabilidade celular na linhagem celular L929	52
Tabela 5 - Composição dos fluidos em cada Fase Digestiva (F.D). Fluido salivar simulado (FSS), fluido gástrico simulado (FGS) e fluido intestinal simulado (FIS)	53
Tabela 6 - Volumes da soluções estoque de eletrólitos dos fluidos digestivos para 500 mL diluídos com água ultrapura (1,25×concentrações). Fluido salivar simulado (FSS), fluido gástrico simulado (FGS) e fluido intestinal simulado (FIS)	54
Tabela 7 - Composição dos meios com pH fisiológicos simulados	58
Tabela 8 - Composição dos fluidos em cada Fase Digestiva (F.D). Fluido salivar simulado (FSS), fluido gástrico simulado (FGS) e fluido intestinal simulado (FIS)	59
Tabela 9 - Grau de oxidação teórico (GOT), grau de oxidação experimental (GOE), rendimentos de recuperação dos derivados GCOx	73
Tabela 10 - Massa molar de pico (M_{pk}) de GC e derivados GCOx	74
Tabela 11 - Rendimento de recuperação, grau de substituição (GS) e teor de aminas remanescentes (AR) para os derivados NSQ. Derivado NSQ-A (obtido com alta proporção de anidrido) e NSQ-B (obtido em baixa proporção)	75
Tabela 12 - Tamanho médio de poros e porosidade por infiltração para GEL-30B e GEL-50B	83
Tabela 13 - Correlação entre o tamanho médio de poros e o mols de grupos aldeídicos em hidrogéis reticulados via formação de base de Schiff	84
Tabela 14 - Comparação entre o rendimento, a eficiência de complexação (EC) e a carga de curcumina (CC) dos complexos HP-CD/Cur com outras formulações constituídas por curcumina e ciclodextrinas	93

Tabela 15 - Constante de velocidade (k), tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e coeficiente de determinação (R^2) da reação de autooxidação para a curcumina livre e em HP-CD/Cur	96
Tabela 16 - Temperatura de degradação inicial (T_{onset}) e temperatura de máxima velocidade de degradação (T_d)	98
Tabela 17 - Atribuições do deslocamento químico para os núcleos de HP- β -CD (ppm)	107
Tabela 18 - Atribuições de deslocamento químico dos prótons da curcumina	108
Tabela 19 - Propriedades de HP- β -CD, mistura física (M.F) e curcumina (CUR); efeito do tempo de ultrassom nas características dos complexos HP-CD/Cur	113
Tabela 20 - Tempo de gelificação (t _{gel}) e módulo de armazenamento (G') obtidos para GEL-Cur, GEL-50B e formulações da literatura a 37 °C	132
Tabela 21 - Efeito da concentração de HP-CD/Cur ₁₀ nas propriedades dos hidrogéis	134
Tabela 22 - Constante de velocidade (k), parâmetro n , coeficiente de determinação (R^2) e o tempo médio de dissolução (TDM) para a equação de lei de potências aplicada à liberação da curcumina em GEL-Cur ₄ nos valores de pH 1,2, 5,5 e 7,4	144
Tabela 23 - Constante de velocidade (k), coeficiente de determinação (R^2) e critério de informação de Akaike (CIA) para as equações de pseudo-primeira e pseudo-segunda ordem aplicadas à liberação da curcumina em GEL-Cur ₄ na faixa de pH 1,2-7,4	145
Tabela 24 - Percentual médio de inibição das formulações GEL-50B e GEL-Cur ₄	151
Tabela 25 - Percentuais de inibição para formulações destinadas à cicatrização de ferimentos contra as cepas <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> e <i>S. aureus</i> -MRSA	152
Tabela 26 - Marcadores séricos da função hepática e renal. Transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) após 14 dias da exposição por 24h da pele não lesionada ao GEL-Cur ₄ ou à solução salina	157

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α -CD	α -ciclodextrina
AR	Teor de aminas remanescentes
ANOVA	Análise de variância
β -CD	β -ciclodextrina
CC	Carga de curcumina percentual
CDC	Centro de previsão e controle de doenças americano
CEUA	Comissão de ética para o uso de animais
CIA	Critério de informação de Akaike
CIM	Concentração inibitória mínima
CI ₅₀	Concentração inibitória média
CLSI	Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais
CUR	Curcumina
<i>C. longa</i>	<i>Curcuma longa</i>
COSY ¹ H- ¹ H	Experimento de RMN de espectroscopia de correlação homonuclear
<i>Crossover</i>	Cruzamento entre os módulos de armazenamento e perda
DEPT 135	Experimento de RMN de realce sem distorção por transferência de polarização a 135°
DMEM	Meio de Eagle Modificado por Dulbecco
EPM	Erro padrão da média
GC	Goma do cajueiro
GCOx	Derivados oxidados da GC
GCOx30	Derivado da goma do cajueiro com 30% de suas unidades monossacarídicas oxidadas
GCOx50	Derivado da goma do cajueiro com 50% de suas unidades monossacarídicas oxidadas
GD	Grau de desacetilação
GEL-30B	Hidrogel formulado com GCOx30 e NSQ-B
GEL-50B	Hidrogel formulado com GCOx50 e NSQ-B
GEL-Cur ₂	Hidrogel formulado com GCOx50 e NSQ-B com HP-CD/Cur ₁₀ na concentração final de 2 mg mL ⁻¹ .

GEL-Cur ₄	Hidrogel formulado com GCOx50 e NSQ-B com HP-CD/Cur ₁₀ na concentração final de 4 mg mL ⁻¹ .
GHP	Grau de hidroxipropilação
GS	Grau de substituição
DLS	Espalhamento de luz dinâmico
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EC	Eficiência de complexação da curcumina percentual
ERO	Espécies reativas de oxigênio
F.D	Fases da digestão
FSS	Fluido salivar simulado
FGS	Fluido gástrico simulado
FIS	Fluido intestinal simulado
FT-IR	Espectroscopia na região do infravermelho
G'	Módulo de armazenamento
G''	Módulo de perda
GO _E	Grau de oxidação experimental
GO _T	Grau de oxidação teórico
GPC	Cromatografia de permeação em gel
HP-β-CD	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina
HP-CD/Cur	Complexos de CUR e HP-β-CD
HP-CD/Cur ₀	Complexo de CUR e HP-β-CD não sonificado
HP-CD/Cur ₅	Complexo de CUR e HP-β-CD sonificado por 5 min
HP-CD/Cur ₁₀	Complexo de CUR e HP-β-CD sonificado por 10 min
HP-CD/Cur ₁₅	Complexo de CUR e HP-β-CD sonificado por 15 min
HSQC ¹ H- ¹³ C	Experimento de RMN de correlação heteronuclear de coerência quântica simples
i	Força iônica
IPD	Índice de polidispersão
k	Constante de velocidade
K _{1:1}	Constante de complexação
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Log M _{pk}	Logaritmo de base 10 do valor de massa molar de pico

MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MFA	Microscopia de força atômica
M.F	Mistura física
M_{pk}	Massa molar de pico
M_v	Massa molar viscosimétrica
NSQ	<i>N</i> -succinil quitosana
NSQ-B	NSQ obtida em baixa proporção de anidrido succínico
NSQ-A	NSQ obtida em alta proporção de anidrido succínico
NOESY 1H - 1H	Experimento de RMN de espectroscopia de efeito <i>Overhauser nuclear</i>
OECD	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH	Potencial hidrogeniônico
pKa	Potencial da constante de acidez
PBS	Tampão fosfato
QTS	Qitosana
RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
RMN 1H	RMN de prótons
RMN ^{13}C	RMN de carbono 13
R^2	Coefficiente de determinação
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. aureus</i> MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
sub-CIM	Metade da concentração inibitória mínima
TDM	Tempo médio de dissolução
TGA	Análise termogravimétrica
tgel	Tempo de gelificação
T_{onset}	Temperatura de degradação inicial
T_d	Temperatura máxima de degradação
$t_{1/2}$	Tempo de meia-vida
3D	Tridimensional
UFC	Unidades formadoras de colônia
$\mu S\ cm^{-1}$	Microsiemens por centímetro
V_e	Volume de eluição
γ -CD	γ -Ciclodextrina

ΔG°	Variação da energia livre de Gibbs nas condições padrão
ΔH°	Variação da entalpia nas condições padrão
ΔS°	Variação da entropia nas condições padrão
$\Delta \delta$	Variação do deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	<i>Curcuma longa (C. longa)</i>	23
1.2	Curcumina	23
1.3	Ciclodextrinas e complexos de inclusão	26
1.4	Hidrogéis: veículos da curcumina	29
1.5	Polissacarídeos: modificações químicas	32
1.5.1	<i>Goma do cajueiro</i>	33
1.5.2	<i>Quitosana</i>	35
2	OBJETIVO GERAL	38
2.1	OBJETIVO ESPECÍFICOS	38
3	MATERIAIS E MÉTODOS	40
3.1	Materiais	40
3.2	Isolamento e oxidação da goma do cajueiro (GC)	40
3.3	Purificação e carboxiacilação da quitosana (QTS)	41
3.4	Caracterização de GC, QTS e derivados	42
3.4.1	<i>Rendimentos de recuperação</i>	42
3.4.2	<i>Espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR)</i>	42
3.4.3	<i>Ressonância magnética nuclear de prótons (RMN ¹H)</i>	42
3.4.4	<i>Cromatografia de permeação em gel (GPC)</i>	42
3.4.5	<i>Teor de ácidos totais de GC</i>	43
3.4.6	<i>Grau de oxidação experimental</i>	43
3.5	Preparação dos hidrogéis GCOx/NSQ via formação de base de Schiff	43
3.5.1	<i>Caracterização dos hidrogéis GCOx/NSQ</i>	44
3.5.2	<i>FT-IR</i>	44
3.5.3	<i>Força de gel e tempo de gelificação (tgel)</i>	44
3.5.4	<i>Porosidade e microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	44
3.5.5	<i>Intumescimento</i>	45
3.6	Preparação dos complexos de inclusão HP-β-CD/CUR	45
3.6.1	<i>Caracterização dos complexos de inclusão HP-CD/Cur</i>	46
3.6.2	<i>Diagrama de fase solúvel e estequiometria de complexação</i>	46

3.6.3	<i>Rendimentos de síntese</i>	47
3.6.4	<i>Eficiência de complexação e carga de curcumina</i>	47
3.6.5	<i>Estabilidade e solubilidade aquosa da curcumina e dos complexos HP-CD/Cur</i>	47
3.6.6	<i>Análise termogravimétrica (TGA)</i>	48
3.6.7	<i>FT-IR</i>	49
3.6.8	<i>RMN</i>	49
3.6.9	<i>Espalhamento de luz dinâmico (DLS)</i>	49
3.6.10	<i>Microscopia de força atômica (MFA)</i>	50
3.6.11	<i>Ensaio bioquímico e biológico do complexo HP-CD/Cur₁₀ e dos seus precursores</i>	50
3.6.12	<i>Cultura bacteriana</i>	50
3.6.13	<i>Atividade antibacteriana, in vitro</i>	50
3.6.14	<i>Atividade antioxidante, in vitro</i>	51
3.6.15	<i>Cultura celular</i>	52
3.6.16	<i>Viabilidade celular, in vitro</i>	52
3.6.17	<i>Bioacessibilidade, in vitro</i>	52
3.7	<i>Preparação dos hidrogéis aditivados com HP-CD/Cur₁₀</i>	55
3.7.1	<i>Caracterização dos hidrogéis aditivados GEL-Cur</i>	55
3.7.2	<i>FT-IR</i>	55
3.7.3	<i>Força de gel e tgel</i>	55
3.7.4	<i>TGA</i>	55
3.7.5	<i>Injetabilidade</i>	56
3.7.6	<i>Autocura e adesividade</i>	56
3.7.7	<i>MEV</i>	57
3.7.8	<i>Liberção da curcumina, in vitro</i>	57
3.7.9	<i>Ensaio bioquímico e biológico do GEL-50B, GEL-Cur₄ e precursores</i>	58
3.7.10	<i>Atividade antioxidante, in vitro</i>	58
3.7.11	<i>Bioacessibilidade, in vitro</i>	59
3.7.12	<i>Cultura bacteriana</i>	60
3.7.13	<i>Concentração inibitória mínima (CIM) dos polímeros precursores e HP-CD/Cur₁₀</i>	60

3.7.14	<i>Teste de contato e contagem de unidades formadoras de colônias (UFC)</i>	60
3.7.15	<i>Cultura celular</i>	61
3.7.16	<i>Preparo das amostras</i>	61
3.7.17	<i>Viabilidade celular, in vitro</i>	62
3.7.18	<i>Animais</i>	62
3.7.19	<i>Toxicidade dérmica aguda do GEL-Cur₄</i>	62
3.7.20	<i>Indução de feridas cutâneas excisionais</i>	63
3.7.21	<i>Tratamento com o GEL-Cur₄</i>	63
3.7.22	<i>Índice de cicatrização</i>	64
3.7.23	<i>Sinais clínicos</i>	64
3.7.24	<i>Permeabilidade Vascular</i>	64
3.7.25	<i>Marcadores do estresse oxidativo</i>	65
3.8	<i>Análise estatística</i>	66
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	68
4.1	Isolamento e titulação potenciométrica de GC	68
4.2	Oxidação de GC com NaIO₄	69
4.2.1	<i>FT-IR</i>	69
4.2.2	<i>RMN</i>	70
4.2.3	<i>Titulação potenciométrica</i>	72
4.2.4	<i>GPC</i>	74
4.3	Purificação de QTS	75
4.4	Carboxiacilação de QTS com o anidrido succínico	75
4.4.1	<i>FT-IR</i>	75
4.4.2	<i>RMN</i>	75
4.5	Hidrogéis dos derivados GCOx e NSQ	79
4.5.1	<i>FT-IR</i>	79
4.5.2	<i>Propriedades reológicas: tgel e força de gel</i>	79
4.5.3	<i>MEV</i>	83
4.5.4	<i>Intumescimento</i>	85
4.6	Complexos de inclusão: Curcumina e HP-β-CD	88
4.6.1	<i>Diagrama de solubilidade de fase e estequiometria de complexação</i>	88
4.6.2	<i>Eficiência de complexação (EC%) e carga de curcumina (CC%)</i> ...	91

4.6.3	<i>Solubilidade e estabilidade em meio aquoso</i>	92
4.6.4	<i>TGA</i>	97
4.6.5	<i>FT–IR</i>	100
4.6.6	<i>RMN</i>	102
4.6.7	<i>DLS</i>	111
4.6.8	<i>Efeito do tempo de ultrassom nas propriedades dos complexos de inclusão</i>	117
4.6.9	<i>MFA</i>	117
4.6.10	<i>Atividade antioxidante e antibacteriana de HP-CD/Cur₁₀, in vitro</i>	118
4.6.11	<i>Citotoxicidade da curcumina e HP-CD/Cur₁₀, in vitro</i>	122
4.6.12	<i>Digestão da curcumina e HP-CD/Cur₁₀, in vitro</i>	124
4.7	Hidrogéis aditivados com HP-CD/Cur₁₀	127
4.7.1	<i>FT–IR</i>	127
4.7.2	<i>Propriedades reológicas: tgel e força de gel</i>	130
4.7.3	<i>TGA</i>	131
4.7.4	<i>Efeito da concentração de HP-CD/Cur₁₀ nas propriedades dos hidrogéis</i>	133
4.7.5	<i>Injetabilidade, autocura e adesividade do GEL-Cur₄</i>	134
4.7.6	<i>MEV do GEL-Cur₄</i>	138
4.7.7	<i>Liberção de Curcumina pelo GEL-Cur₄</i>	138
4.7.8	<i>Aplicações do GEL-Cur₄</i>	146
4.7.9	<i>Digestão do GEL-Cur₄, in vitro</i>	146
4.7.10	<i>Atividade antioxidante e antibacteriana do GEL-Cur₄, in vitro</i>	147
4.7.11	<i>Citocompatibilidade do GEL-Cur₄, in vitro</i>	155
4.7.12	<i>Toxicidade dérmica GEL-Cur₄, in vivo</i>	156
4.7.13	<i>Índice de cicatrização do GEL-Cur₄, in vivo</i>	157
4.7.14	<i>Uso tópico do GEL-Cur₄: redução da inflamação e do estresse oxidativo, in vivo</i>	159
5	CONCLUSÃO	162
	REFERÊNCIAS	163
	APÊNDICES	185
	ANEXO	190

1 INTRODUÇÃO

1.1 *Curcuma longa* (*C. longa*)

Ao redor do mundo as plantas medicinais são utilizadas em humanos e animais como uma alternativa aos tratamentos ortodoxos. A preferência pelos fitoterápicos ocorre devido a eficácia dos agentes bioativos, acessibilidade, disponibilidade e menor ocorrência de efeitos adversos (IWEALA *et al.*, 2023).

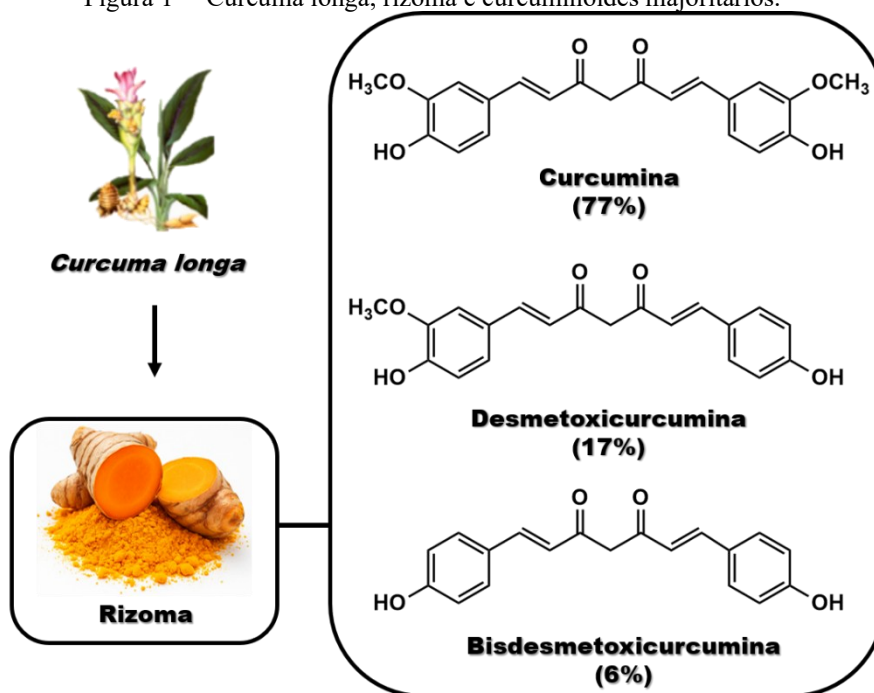
Muitas nações subdesenvolvidas depositam bastante confiança em remédios naturais, por ser economicamente mais viáveis. Segundo a organização mundial da saúde (OMS), 80% da população mundial depende da medicina fitoterápica para atender seus cuidados de saúde primários. A previsão é que até 2050 este mercado movimente 7 bilhões de dólares (BORDOLOI *et al.*, 2023).

Além disso, as plantas medicinais também são exploradas no tratamento de doenças crônicas e potencialmente fatais, como a *Curcuma longa*. A cúrcuma é uma planta herbácea rizomatosa pertencente à família Zingiberaceae — de origem indiana, mas, amplamente cultivada na China, Sri Lanka e África (ocidental e oriental). Na medicina chinesa é empregada na prevenção e no tratamento de algumas enfermidades — como câncer, diabetes, inflamações, psoríase, úlceras, doenças hepatobiliares e de pele. Sua ação farmacológica, provém das moléculas bioativas isoladas (cerca de 300), tais como: sesquiterpenos, diterpenos, triterpenóides, esteróis, alcaloides e polifenóis (IWEALA *et al.*, 2023). Os curcuminóides são polifenóis responsáveis pela típica coloração amarela dos rizomas da *C. longa* (Figura 1), distribuídos em bisdesmetoxicurcumina (6%), desmetoxicurcumina (17%) e curcumina (77%) (VERMA *et al.*, 2025).

1.2 Curcumina

A (1*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,6-dieno-3,5-diona (curcumina) foi isolada do rizoma da *C. longa* em 1870, e sua estrutura elucidada em 1910. No continente asiático é utilizada como aditivo alimentar ou corante natural. A curcumina possui uma série de benefícios farmacológicos, incluindo ação antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, antioxidante e antibacteriana, dentre outros (FU *et al.*, 2021). É estudada *in vitro* e *in vivo* como agente protetor contra doenças neurodegenerativas (KHOSRAV *et al.*, 2023); contra o câncer de pulmão, cerebral, próstata, pancreático e gástrico (HANI *et al.*, 2023) e na cicatrização de ferimentos (SOOD *et al.*, 2023).

Figura 1 – Curcuma longa, rizoma e curcuminóides majoritários.



Fonte: Adaptado de Sardou *et al.* (2023).

Na cicatrização de ferimentos, a curcumina inibe a atividade de citocinas pró-inflamatórias, encurtando a fase inflamatória. Ativa fatores de crescimento específicos que iniciam a granulação e diferenciação de fibroblastos, responsáveis por induzir a reposição de colágeno e reconstrução da ferida (SOOD *et al.*, 2023). Sua atividade antibacteriana coíbe a colonização por bactérias gram-positivas e gram-negativas presentes no processo infeccioso (KUMARI e NANDA, 2023).

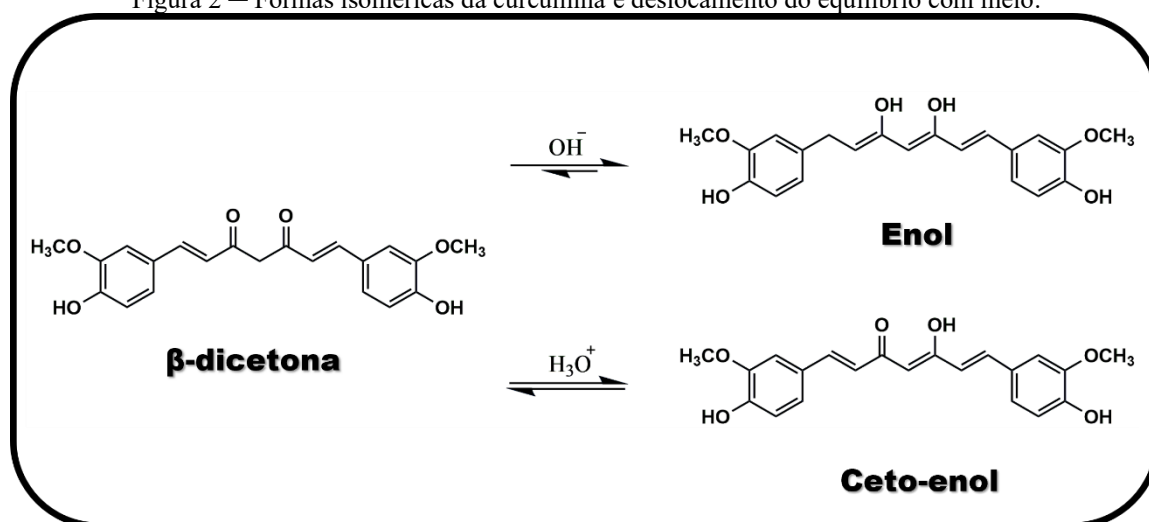
A administração oral pode promover cardioproteção, diminuindo a pressão arterial e melhorando a remodelação cardiovascular (BAI *et al.*, 2025); reduz a hepatotoxicidade por meio da ação antioxidante, anti-inflamatória e antifibrótica (FAHMY *et al.*, 2025). Além disso, mecanismos semelhantes podem conferir nefroproteção (ZOU *et al.* 2025a) e proteção pulmonar (LIU *et al.*, 2025a).

Sua ação terapêutica é estendida ao tratamento de desordens neurológicas, a exemplo de enxaquecas (KETATA e ELLOUZ, 2025), esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, Alzheimer, doenças de Huntington e Parkinson. Essas desordens ocorrem principalmente devido a inflamação e o estresse oxidativo, o último caracterizado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO). O conteúdo de ERO e a funcionalidade das citocinas podem ser regulados pela forte ação antioxidante e anti-inflamatória da curcumina (GARODIA *et al.*, 2023).

Apesar das múltiplas propriedades biológicas, pesquisadores advertem sobre as limitações relacionadas ao uso da curcumina. A baixa solubilidade e estabilidade em água diminuem a bioacessibilidade e a biodisponibilidade (AZIZI *et al.*, 2025; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2025; ZHOU *et al.*, 2026). A bioacessibilidade é definida como a fração de um composto, liberado a partir de uma matriz alimentar, que está solúvel nos fluidos gastrointestinais para absorção. A biodisponibilidade é vista como a quantidade de um bioativo do composto alimentar que está presente no sangue após ingestão (GRUNDY *et al.*, 2025).

A farmacocinética da curcumina é compreendida por baixa absorção oral e intensa metabolização pelas enzimas hepáticas — mesmo quando administrada em dosagem elevada (12 g dia⁻¹) a concentração sérica permanece baixa (52 ng mL⁻¹) (ZHAO *et al.*, 2023a). Apresenta na cadeia principal (heptadienodiona) transferência intramolecular de átomos de hidrogênio, resultando na sua existência em três tautômeros: β -dicetona, enol e ceto-enol (Figura 2). Em condições ácidas e neutra, a forma ceto é prevalente, enquanto em condições alcalinas, a forma enólica é majoritária (VERMA *et al.*, 2025). Em meio alcalino as taxas de degradação aumentam, alcançando o percentual de 90% após 30 min de exposição, nas condições similares às fisiológicas (pH 7,2) (ZHAO *et al.*, 2023a).

Figura 2 — Formas isoméricas da curcumina e deslocamento do equilíbrio com meio.



Fonte: elaborado pelo autor.

As limitações correlacionadas à biodisponibilidade e bioacessibilidade da curcumina podem ser contornadas a partir do encapsulamento desse agente terapêutico, a exemplo dos complexos de inclusão com as ciclodextrinas. Os complexos formados entre as ciclodextrinas e a curcumina são solúveis e quimicamente estáveis em água, conseqüentemente, otimizam a liberação e retardam a eliminação sistêmica (SHAHRIARI *et al.*, 2023).

1.3 Ciclodextrinas e complexos de inclusão

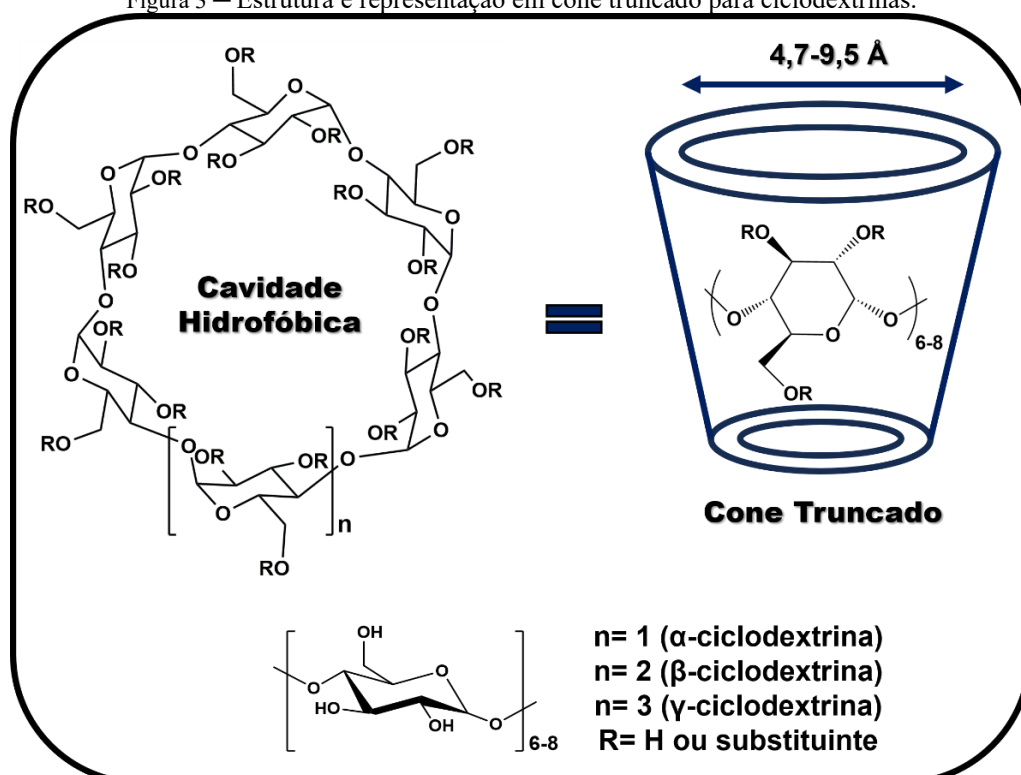
As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos formados pela digestão enzimática bacteriana da celulose e do amido. Consistem em unidades de α -D-glucopiranoose, conectadas por ligações glicosídicas 1 \rightarrow 4 (COVA *et al.*, 2018). Foram descobertas pelo químico francês Antoine Villiers em 1891. No entanto, o reconhecimento desses compostos foi atribuído a Friedrich Schardinger, que isolou pela primeira vez a cepa bacteriana que poderia sintetizá-las, a *Bacillus macerans* (WANG *et al.*, 2025a). As ciclodextrinas são classificadas quanto ao número de unidades α -D-glucopiranoose (Tabela 1). Devido à conformação em cadeira assumida pelo seus membros, as ciclodextrinas possuem a forma de um cone truncado, com superfície hidrofílica e cavidade com natureza hidrofóbica — o diâmetro da cavidade varia de 4,7 a 9,5 Å (Figura 3, Tabela 1) (KALI, HADDADZADEGAN e BERNKOP-SCHNÜRCH, 2024).

Tabela 1 — Propriedades físico-químicas das ciclodextrinas.

Ciclodextrina	Unidades de glucopiranoose (n°)	Massa molar (g mol ⁻¹)	Solubilidade* (g L ⁻¹) — 25°C	Diâmetro da cavidade (Å)
α -ciclodextrina	6	972	145	4,7-5,3
β -ciclodextrina	7	1135	18,5	6,0-7,8
γ -ciclodextrina	8	1297	232	7,5-9,5
2-hidroxipropil- β -ciclodextrina	8	1400	>600	6

Fonte: Kali, Haddadzadegan e Bernkop-Schnürch (2024) e Cova *et al.* (2018). *solubilidade em água.

Figura 3 — Estrutura e representação em cone truncado para ciclodextrinas.



Fonte: elaborado pelo autor.

A natureza da cavidade permite a inclusão de moléculas de mesma afinidade, como os compostos orgânicos com cadeias alquílicas e anéis aromáticos. Devido a sua apolaridade e largura (6 Å), a curcumina é adequada para este processo (PANDA *et al.*, 2022).

No mercado global, o comércio das ciclodextrinas foi avaliado em 18,77 milhões de dólares em 2020, com previsão de crescimento de 3,37% até 2027. Além disso, a contribuição para indústria farmacêutica reflete-se no aumento gradual das formulações contendo esses oligossacarídeos (GHITMAN e VOICU, 2023).

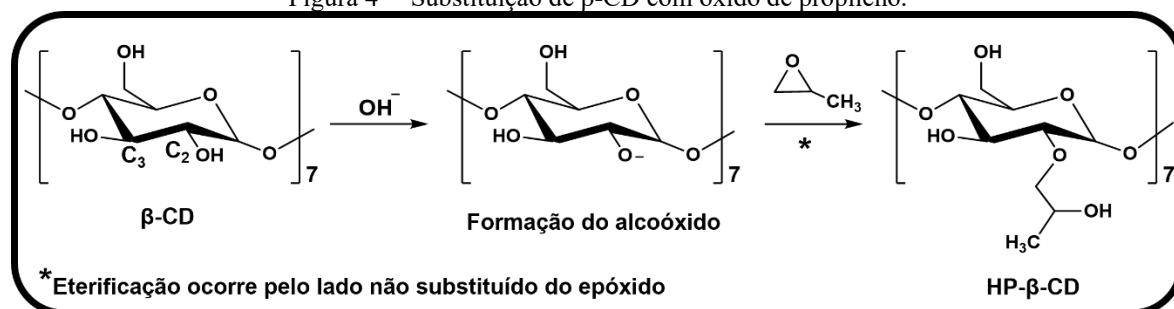
A Cavacurmina® é uma formulação solúvel em água comercializada pela Galena®, baseada em cúrcuma e γ -ciclodextrina (γ -CD). A cúrcuma utilizada nesta formulação contém entre 65 e 82% de curcumina, e o complexo aumenta a sua biodisponibilidade em 39 vezes (GALENA, 2025).

Inspirados na Cavacurmina®, novas formulações de curcumina/ciclodextrina seguem em desenvolvimento, principalmente empregando a β -ciclodextrina (β -CD) e seus derivados. Entre estes, encontram-se nanocomplexos para aplicações antibacterianas (SHAHBAZ e IMRAN, 2025), o tratamento de Alzheimer (ZHANG *et al.*, 2020) e câncer de próstata (EINAFSHAR *et al.*, 2024).

As hidroxilas contidas em β -CD são passíveis de modificação química. Derivados não iônicos hidrofílicos, iônicos e ligeiramente lipofílicos estão disponíveis para diversas aplicações (KALI, HADDADZADEGAN e BERNKOP-SCHNÜRCH, 2024).

A 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) é uma versão *O*-substituída sintetizada por reações de condensação com óxido de propileno (Figura 4). Quando comparada à β -CD, esse derivado apresenta alta capacidade de complexação, baixa toxicidade e maior solubilidade em água (Tabela 1) (KALI, HADDADZADEGAN e BERNKOP-SCHNÜRCH, 2024; SAHA e RAFE, 2023). A menor solubilidade aquosa da β -CD é explicada pela forte interação intramolecular das hidroxilas vicinais ligadas aos carbonos C₂ e C₃, responsáveis por dificultar a formação de ligações de hidrogênio com as moléculas de água (XIAO *et al.*, 2025).

Figura 4 — Substituição de β -CD com óxido de propileno.



Fonte: elaborado pelo autor.

Provavelmente, a maior solubilidade de HP- β -CD se deve a remoção de um dos átomos de hidrogênio dos grupos OH em C₂ ou C₃ para introdução do substituinte. Desse modo, o remanescente estaria disponível para interação. Vale ressaltar que novas ligações de hidrogênio com a água podem ser formadas pela hidroxila secundária do grupo hidroxipropila.

Atualmente, diversas técnicas são utilizadas na obtenção dos complexos de inclusão entre ciclodextrinas e moléculas hóspedes, tais como: coprecipitação, formação de pasta (*kneading*), pressurização de fluido supercrítico, moagem (*grinding*), irradiação por micro-ondas, *spray-dried* e evaporação de solvente orgânico (CID-SAMAMED *et al.*, 2022).

Dentre essas, *kneading* (ARYA e RAGAV, 2021; KATHUN *et al.*, 2023), *grinding* (SU *et al.*, 2024; SUN *et al.*, 2014), coprecipitação (KHAN *et al.*, 2023; SHARMA e SATAPATHY, 2021) e evaporação de solvente orgânico (GUPTA *et al.*, 2019) são as metodologias mais exploradas para obtenção de complexos macromoleculares de curcumina.

Os procedimentos experimentais de coprecipitação e *kneading*, geralmente, envolvem etapas de purificação, onde a curcumina livre é removida dos complexos a partir de lavagens com etanol (ARYA e RAGAV, 2021). No entanto, essas etapas podem resultar em efeitos indesejáveis, pois não há seletividade, e a curcumina complexada pode ser extraída simultaneamente.

O mecanismo que envolve a formação dos complexos via *grinding* ainda é pouco esclarecido, baseia-se na energia mecânica e no aumento da área de contato promovidos pela trituração (CID-SAMAMED *et al.*, 2022). A etapa de purificação pode ocorrer de forma similar à coprecipitação e *kneading*, como executado por Sun *et al.*, (2014), ou não ser realizada, o que afetaria a solubilidade do material desenvolvido.

Em contraste aos demais, a purificação na evaporação de solvente orgânico é mais adequada, realizada por etapas de separação, como filtração e centrifugação. A curcumina livre após o encapsulamento encontra-se precipitada na solução aquosa do complexo de inclusão, e dessa forma, é prontamente removida (ROOZBEHI *et al.*, 2020; LAI *et al.*, 2021). Adicionalmente, a redução de precipitado pode ser alcançada adotando técnicas assistenciais que aumentam a taxa de inclusão e reduzem aglomerações, a exemplo da ultrassonificação (SUN *et al.*, 2022a).

A ultrassonicação é uma tecnologia verde emergente conhecida por sua eficiência, versatilidade e aplicações industriais. Já foi usada na síntese de complexos entre HP- β -CD e produtos naturais como citral (SHEN *et al.*, 2024) e timol (SUN *et al.*, 2021). Operando em frequências acima de 20 kHz, o ultrassom acelera a dissolução quebrando interações intramoleculares (BEHAL *et al.*, 2024).

Para os complexos, o procedimento melhora a associação supramolecular hospedeiro-hóspede devido a intensificação das ondas de choque (MOHANDOSS *et al.*, 2020). Em certos casos, a radiação pode aumentar a reatividade química em quase 1 milhão de vezes. Em relação à formação das partículas, os parâmetros dos dispositivos ultrassônicos podem ser ajustados para otimizar o tamanho e a forma (BEHAL *et al.*, 2024). Mahbulul *et al.* (2014) demonstraram o efeito do tempo de ultrassonicação em nanofluidos de alumina (Al_2O_3). Com a duração do procedimento, as nanopartículas de alumina apresentaram dispersões mais estáveis, menor precipitação, tamanho pequenos e maiores valores de potencial Zeta.

1.4 Hidrogéis: veículos da curcumina

A maior solubilidade aquosa dos complexos de inclusão permite a incorporação da curcumina em matrizes hidrofílicas, a exemplo dos hidrogéis. Os hidrogéis são definidos como redes poliméricas hidrofílicas tridimensionais (3D), capazes de reter água e fluidos sem dissolução, sendo obtidos por reticulação física ou química. A reticulação química ocorre a partir de ligações covalentes, dessa forma, são estáveis e detém forte desempenho mecânico. Na área biotecnológica, a reticulação química comumente é realizada por polimerização radicalar, adições de *Michael*, ligações éster-borato, reações de *Diels-Alder*, ligações dissulfeto e formação da base de *Schiff* (CHEN *et al.*, 2024a).

A formação da base de *Schiff* é bem explorada na obtenção de hidrogéis para engenharia de tecidos e liberação de fármacos. A reação foi descoberta pelo químico alemão Hugo Joseph Schiff em 1864 (PAWARIYA, DE e DUTTA, 2024). Trata-se de uma condensação, caracterizada pela adição de aminas primárias à compostos carbonílicos, cetonas e aldeídos, que resulta no grupo imina (Figura 5). Sua velocidade aumenta na faixa de pH entre 4 – 5, onde é possível gerar a carbinolamina (intermediário tetraédrico) sem que ocorra a inativação das aminas nucleofílicas por protonação (McMURRY, 2016).

A imina é um grupo de baixa estabilidade química, sendo suscetível à hidrólise em meio ácido. A sensibilidade da imina confere aos hidrogéis reticulados via base de *Schiff* responsividade ao pH (HAKIMI *et al.*, 2025). Essa propriedade tem sido utilizada para modular os percentuais de liberação dos complexos de curcumina incorporados na matriz dos hidrogéis, direcionando a entrega do composto de acordo com a demanda terapêutica (RONG *et al.*, 2023; YUAN *et al.*, 2022). Nesse contexto, a rede polimérica 3D relaxa com a desreticulação gel em ambiente ácido, o que facilita a difusão do ativo, alguns casos são observados na Tabela 2.

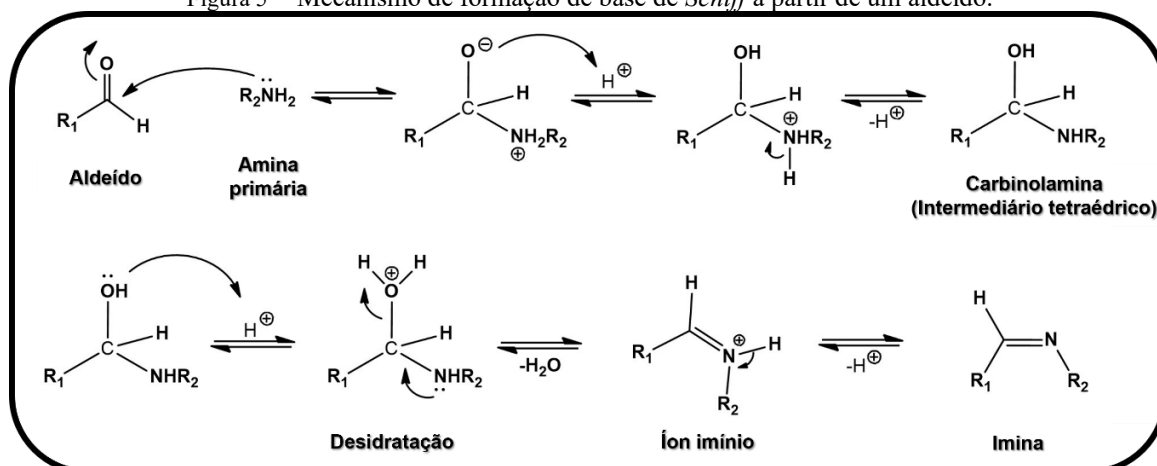
Tabela 2 — Formulações incorporadas com complexos de inclusão entre a curcumina e ciclodextrinas.

Formulação	Finalidade	Reticulação	Liberação (h)	Liberação (%)	Referência
Hidrogéis CS/GG- β -CD/CUR	Aumento da bioacessibilidade gástrica e intestinal	Interação eletrostática e resfriamento	240	~20 a 80*	Oliveira <i>et al.</i> (2021).
Hidrogéis Agel-OS-Cur	Tratamento de osteossarcoma (câncer do tecido ósseo)	Base de <i>Schiff</i>	672	~20 a 65*	Yuan <i>et al.</i> (2022).
Hidrogéis CMx-SA/CS	Cicatrização de feridas	Interação eletrostática	48	6	Kiti e Suwantong (2020).
Hidrogéis HG-CMx	Cicatrização de feridas	Base de <i>Schiff</i>	96	~60	Chanmontri <i>et al.</i> (2025).
Hidrogéis Pul- β CD-MA	Cicatrização de feridas	Radiação UV	8	60	Nonsuwan <i>et al.</i> (2023).
Hidrogéis H-CDA-Clo/HNT-Cur	Tratamento de candidíase	Polimerização radicalar	120	~15	Tomarchio <i>et al.</i> (2025).
Hidrogéis Cur-Gel	Reabilitação pós-acidente vascular cerebral (AVC)	Adição de Michael	120	> 50	Zhang <i>et al.</i> (2024a).
Hidrogéis MPDA&CUR@Gel	Tratamento de hepatoma (câncer do tecido hepático)	Base de <i>Schiff</i>	48	~30 a 45*	Rong <i>et al.</i> (2023).
Hidrogéis GAm-CD/CUR	Aumento da bioacessibilidade gástrica e intestinal	Polimerização radicalar	100	~7 e 96*	Gerola <i>et al.</i> (2015).

Fonte: elaborado pelo autor.

* Liberação da curcumina foi responsiva ao pH.

composições dos hidrogéis: CS/GG- β -CD/CUR (goma gelana, quitosana e complexo de curcumina/ β -CD). Agel-OS-Cur (amido oxidado, gelatina e complexo de curcumina/ β -CD polimerizada). CMx-SA/CS (alginato de sódio, quitosana e complexo de curcumina/ β -CD). HG-CMx (pectina oxidada, quitosana quaternizada e complexo de curcumina/ β -CD). Pul- β CD-MA (pululana e complexo de curcumina/ β -CD). H-CDA-Clo/HNT-Cur (complexos de curcumina/ β -CD acrilada e 2-hidroxietil metacrilato). Cur-Gel (complexo de curcumina/HP- β -CD, acrilato de polietilenoglicol e DL-ditiotreitól). MPDA&CUR@Gel (ácido hialurônico oxidado, hidroxipropil quitosana e complexo de curcumina/ β -CD aminada) e GAm-CD/CUR (goma arábica metacrilada e complexo de curcumina/ β -CD).

Figura 5 – Mecanismo de formação de base de *Schiff* a partir de um aldeído.

Fonte: elaborado pelo autor.

Yuan *et al.* (2022) modularam os percentuais de liberação do complexo da curcumina com β -CD, a partir de hidrogéis de amido oxidado e gelatina. O teor de curcumina liberado em pH 6,5 variou de 40 a 65%, enquanto no pH 7,4, este ficou entre 20 e 30%. A maior disponibilidade da curcumina em meio ácido permitiu o tratamento efetivo de osteosarcomas, tumores malignos do tecido ósseo recorrente em adolescentes. Em ensaios de viabilidade celular, a toxicidade das formulações foi seletiva, inibindo osteosarcomas (MG63) (30 – 60%) e não afetando os osteoblastos (75 – 85%) humanos (HOB). A seletividade foi associada à molécula da curcumina e à responsividade do hidrogel ao ambiente fisiopatológico do câncer, característico por ser ácido.

Estratégia similar foi adotada Rong *et al.* (2023), ao controlar a liberação do complexo de curcumina com β -CD aminada a partir de hidrogéis de ácido hialurônico oxidado e hidroxipropil quitosana. O percentual de curcumina em pH 5,5 e 7,4 foi de 45 e 30%, respectivamente. Em paralelo, a doxorrubicina (medicamento anticâncer) foi liberada pela matriz, com os percentuais responsivos à acidez, estes foram de 25 e 35%. O complexo foi incorporado na formulação para diminuir a inflamação de tecido normais, em fronteira com os tumorais, consequente do aquecimento excessivo da terapia fototérmica – empregada junto à doxorrubicina para o tratamento de hepatoma (câncer no fígado). Ensaios de viabilidade celular demonstraram a inibição dos hepatomas murinos (Hepa1–6) com tempo de exposição da radiação fototérmica, alcançando ~75%. A biocompatibilidade para fibroblastos (L929) foi atestada, estando acima de 85%.

Comparada à outras reticulações covalentes, a base de *Schiff* pode ocorrer rapidamente sob condições brandas (ZHANG *et al.*, 2024b). Através dela, hidrogéis injetáveis e autocuráveis são preparados no ambiente fisiológico (HAKIMI *et al.*, 2025).

Chanmontri *et al.* (2025) desenvolveram hidrogéis baseados em pectina oxidada e quitosana quaternizada incorporados com o complexo de curcumina com β -CD para cicatrização de ferimentos. A autocura e a injetabilidade são cruciais nesta aplicação, pois permitem que as formulações cubram feridas irregulares e se mantenham integras, mesmo sobre atuação de forças mecânicas geradas pela atividade humana. As duas propriedades foram verificadas nos hidrogéis. Além disso, o complexo de inclusão melhorou a ação antioxidante e antibacteriana da matriz. A inibição da cepa *Staphylococcus aureus* foi mais proeminente, sendo 10% maior (76 vs. 86%) em comparação ao gel sem aditivo. Curativos antibacterianos limitam a colonização microbiana, combatendo, a infecção responsável por interromper o processo de cicatrização.

Hidrogéis aditivados com complexos de curcumina e ciclodextrina projetados para administração oral foram elaborados por reticulação eletrostática e polimerização radicalar (Tabela 2). A liberação do ativo em ambas as formulações foi responsiva ao pH, mesmo sem haver relatos prévios, isto é um bom indício para os materiais que venham a ser produzidos via formação de base de *Schiff*.

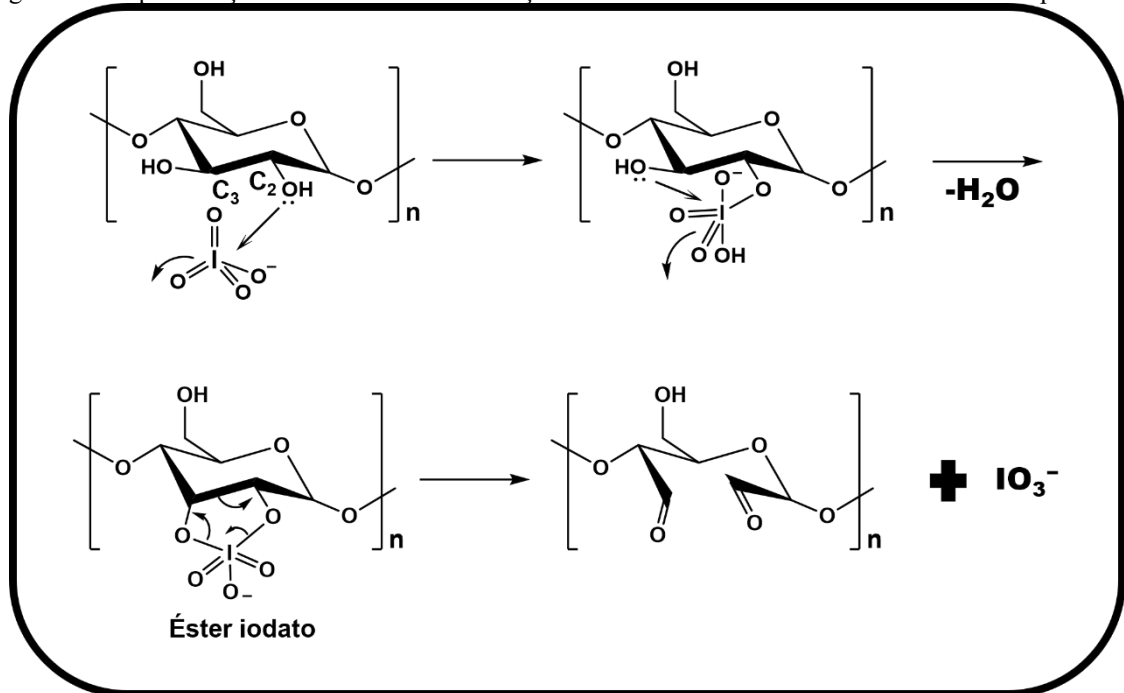
Grande parte das formulações contidas na Tabela 2 possuem uma matéria prima em comum na composição, os polissacarídeos. Esses polímeros naturais têm destaque em aplicações biomédicas devido à abundância, baixo custo, biossegurança, biodegradabilidade e possibilidade de modificações químicas. Para a reticulação via base de *Schiff*, os polissacarídeos são funcionalizados visando a introdução de grupos aldeídicos, enquanto a quitosana segue como a macromolécula de maior emprego por ter aminas primárias na sua estrutura nativa (HAKIMI *et al.*, 2025).

1.5 Polissacarídeos: modificações químicas

Os polissacarídeos são polímeros constituídos por unidades monoméricas de açúcar (monossacarídeos), conectadas através de ligações glicosídicas. Os monossacarídeos são dotados com hidroxilas primárias ou secundárias que são passíveis de oxidação (PANDEIRADA; BOULOS e NYSTROM, 2025). As principais reações de oxidação de polissacarídeos são realizadas com radical 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO) (CUNHA *et al.*, 2007), reagente de Fenton (CRESCENZI *et al.*, 1997) e íon periodato (KRISTIANSEN; POTTHAST; CHRISTENSEN, 2010). Todas estas podem introduzir aldeídos em polissacarídeos, porém somente a oxidação com íon periodato é seletiva.

O íon periodato (IO_4^-) oxida dióis vicinais em dialdeído. Em polissacarídeos, a reação regioespecífica, ocorre nas unidades monossacarídicas com dióis orientados nas posições equatorial – equatorial e equatorial – axial (PANDEIRADA *et al.*, 2022) (Figura 6). A conformação diaxial é rígida, dificultando a formação do intermediário éster iodato (KRISTIANSEN; POTTHAST; CHRISTENSEN, 2010).

Figura 6 – Representação do mecanismo de oxidação de uma unidade monossacarídica com o íon periodato.



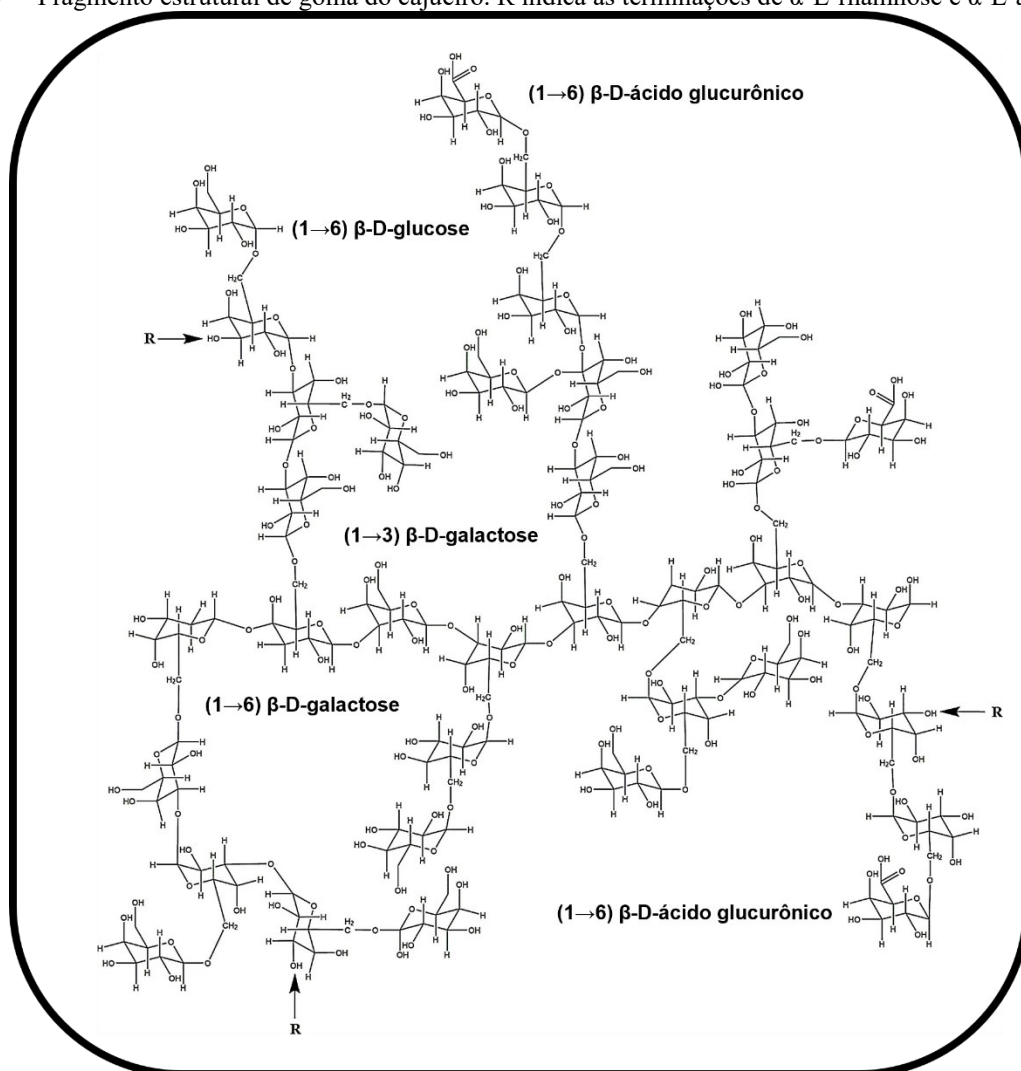
Fonte: elaborado pelo autor.

1.5.1 Goma do cajueiro

A goma do cajueiro é um heteropolissacarídeo ácido exsudato do caule fissurado do *Anacardium occidentale L.* (DA ROCHA *et al.*, 2023). O cajueiro, nativo do nordeste brasileiro, pode produzir cerca de 700 g de goma por ano. Devido a extensão do seu cultivo na região, estima-se que a produção anual da goma alcance 50 mil toneladas. A goma é composta pelas unidades β -D-galactose, α -D-glucose, α -L-arabinose, α -L-rhamnose e β -D-ácido glucurônico – com variações dependente da origem geográfica (SILVA *et al.*, 2025).

No Brasil, o teor de açúcares é: 72% galactose, 14% glucose, 2–3% rhamnose, 4–6% arabinose e 4–7% ácido glucurônico. A cadeia principal do polímero é formada por unidades de β -D-galactose, conectadas por ligações glicosídicas (1→3). Esse monossacarídeo ramifica a estrutura em ligações (1→6). Os outros açúcares estão presentes nas terminações (Figura 7) (DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998; DE PAULA; RODRIGUES, 1995).

Figura 7 — Fragmento estrutural de goma do cajueiro. R indica as terminações de α -L-rhamnose e α -L-arabinose.

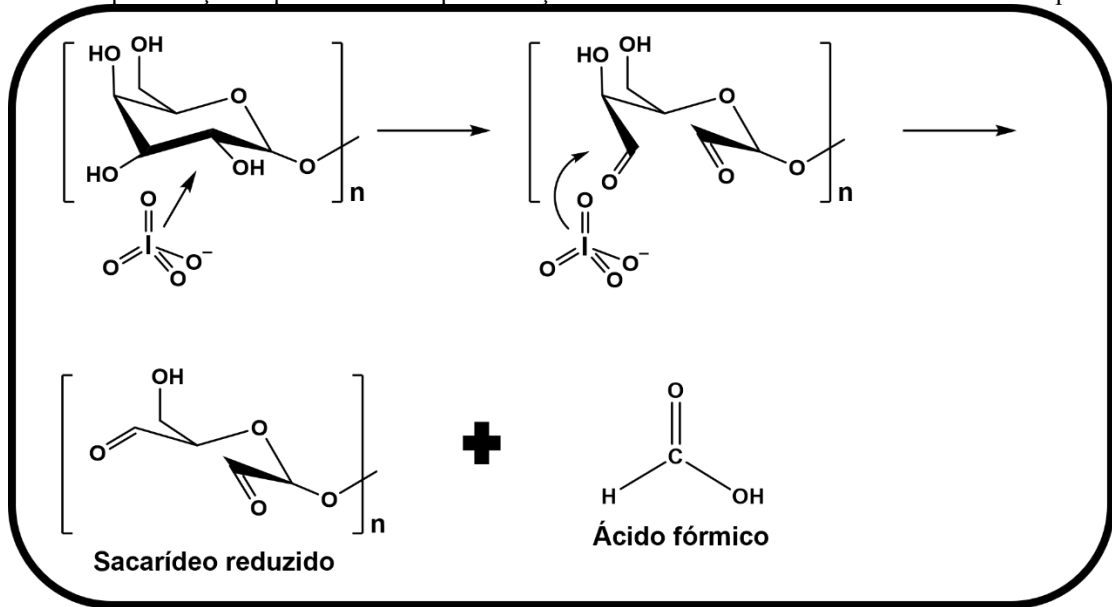


Fonte: adaptado de Ribeiro *et al.* (2016).

A oxidação da goma do cajueiro com IO_4^- ocorre nas ramificações, uma vez que a ligação glicosídica (1→3) das unidades β -D-galactose na cadeia principal inviabiliza a presença de dióis vicinais. Como há clivagem da ligação entre C_2 e C_3 , a reação de oxidação pode comprometer a integridade de polissacarídeos. Além disso, monossacarídeos com trióis vicinais podem ser duplamente oxidados, o que diminui o sacarídeo ao liberar ácido fórmico (Figura 8). Devido à localização de seus açúcares redutores, os efeitos indesejados dessas reações são menos manifestados na goma do cajueiro (SILVA *et al.*, 2025).

Oxidados da goma do cajueiro já foram reagidos com a gelatina, quitosana e derivados para elaboração de *scaffolds* (FERREIRA *et al.*, 2021; MACIEL *et al.*, 2019) e filmes (LEITE *et al.*, 2017) via formação de base de *Schiff*. A caracterização desses materiais demonstrou boa perspectiva para aplicações biotecnológicas, englobando a engenharia de tecidos, indústria de alimentos e setor ambiental.

Figura 8 – Representação esquemática da dupla oxidação de uma unidade monossacarídica com o íon periodato.



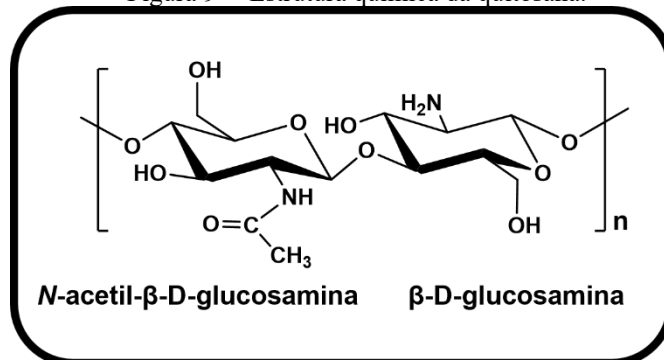
Fonte: elaborado pelo autor.

1.5.2 Quitosana

A quitosana é um heteropolissacarídeo que pode vir adquirir carga positiva obtido pela desacetilação alcalina da quitina — biopolímero de grande abundância natural, sendo isolado do exoesqueleto de artrópodes, membrana celular de algas, esqueleto de moluscos e parede celular de plantas (HUSSAIN e BERRY, 2024).

A estrutura química da quitosana é compreendida por uma cadeia linear das unidades β -D-glucosamina, com resíduos *N*-acetil- β -D-glucosamina, conectadas por ligações glicosídicas (1 \rightarrow 4) (Figura 9). Possui múltiplas funções biológicas, dentre elas estão ação antibacteriana, antioxidante, anti-inflamatória, cicatrizante, anti-hipertensiva anticâncer e antidiabética (HARUGADE, SHERJE e PETHE, 2023).

Figura 9 – Estrutura química da quitosana.



Fonte: elaborado pelo autor.

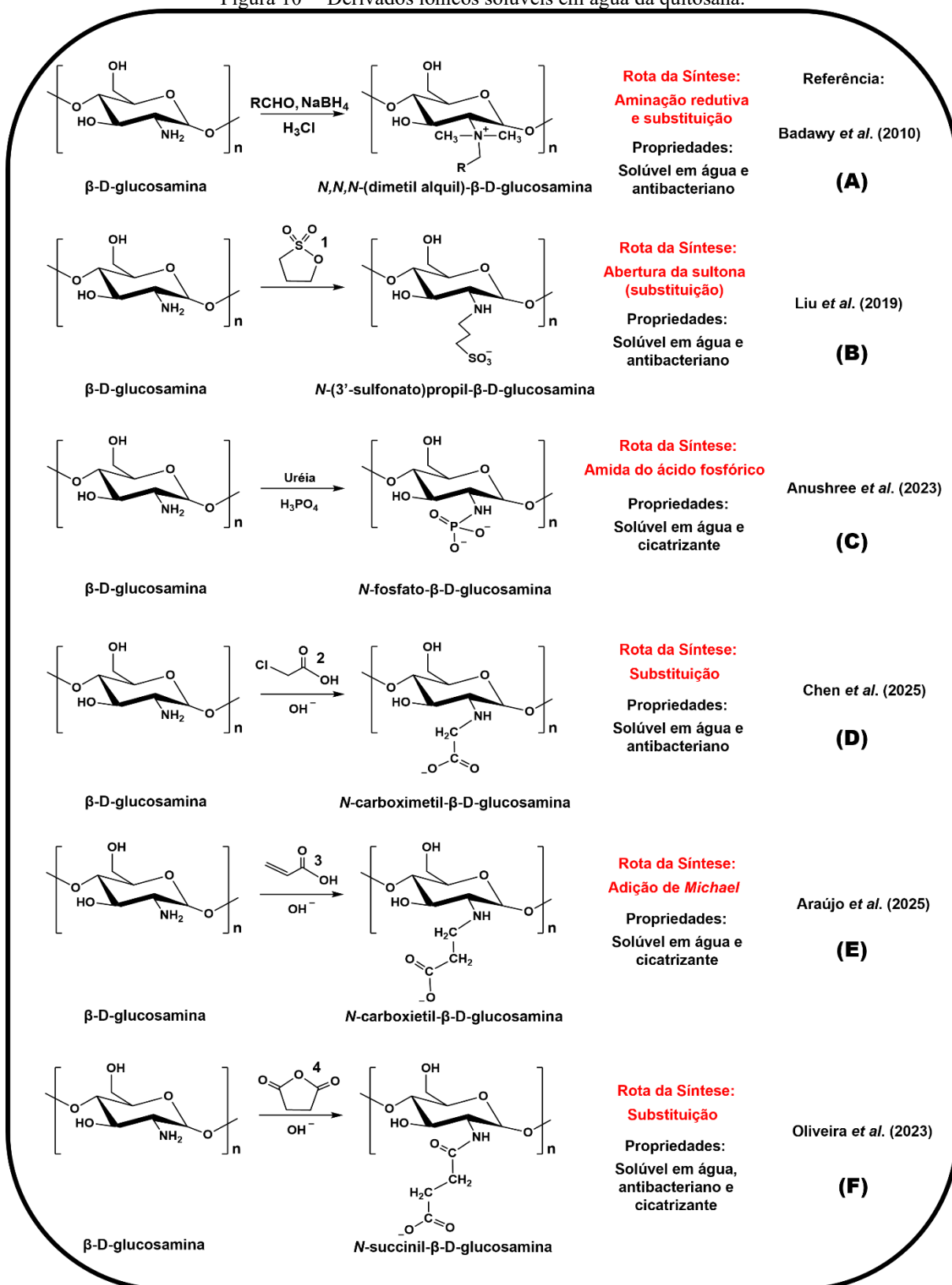
A baixa solubilidade aquosa da quitosana restringe seu uso ao meio ácido. Entretanto, este empecilho pode ser facilmente contornado através de derivações que introduzem grupamentos iônicos na estrutura nativa, expandindo a gama de aplicações em meio fisiológico (Figura 10). Além da solubilidade, os derivados da quitosana apresentam biocompatibilidade, biodegradabilidade, ação antioxidante e antibacteriana, entre outras propriedades (PAWARIYA, DE e DUTTA, 2024).

A *N*-succinil quitosana é obtida pela carboxiacilação da quitosana com o anidrido succínico (Figura 10F). A substituição nucleofílica pode ocorrer em dois sítios reativos: grupo amino (*N*-carboxiacilação) e hidroxila (*O*-carboxiacilação). A *N*-succinil quitosana tende a ser o produto majoritário, devido à maior estabilidade da amida formada. A modificação permite que o polímero seja solúvel na faixa de pH entre 4 a 7, quando o grau de substituição se aproxima de 45% (BASHIR *et al.*, 2015).

N-succinil quitosana com grau de substituição 57,2% e Pluronic F127® foram utilizadas para o desenvolvimento de hidrogéis para cicatrização de ferimentos. O polissacarídeo derivado apresentou solubilidade entre pH 4 e 5 e entre 8 a 9. Em condições próximas às fisiológicas (pH 6 a 7) foi insolúvel — sinalizando que a substituição acentuada comprometer as aplicações *in situ* (RUNGROD *et al.*, 2025). A influência do grau de substituição sobre as propriedades de hidrogéis foi investigada por SRIMAI *et al.* (2025), ao desenvolver formulações baseadas em *N*-succinil quitosana e poli(álcool vinílico). Os derivados foram preparados em altos graus de substituição — 53, 66 e 79%. O tamanho de poros e o intumescimento foram proporcionais ao grau de substituição. Na liberação de fármacos, matrizes com maiores poros e graus de intumescimento aceleram a difusão do ativo, resultando em uma liberação descontrolada. Um parâmetro adicional deve ser observado ao projetar derivados succinilados para elaboração de hidrogéis via formação de base de *Schiff*, altos graus de substituição diminuem o teor de aminas primárias remanescentes para a reticulação.

Nos géis de alginato oxidado e *N*-succinil quitosana a succinilação atingiu 36,8% (SAUCE-GUEVARA *et al.*, 2025). Outros graus de succinilação são reportados para os géis contendo dextrana oxidada, 55,8% (SUN *et al.*, 2022b), sulfato de condroitina oxidado, 48,1% (LÜ *et al.*, 2015) e goma guar oxidada, 54,4% (MOREIRA FILHO *et al.*, 2025a). Adicionado das questões mencionadas, esses valores podem nortear a execução de sínteses bem-sucedidas.

Figura 10 – Derivados iônicos solúveis em água da quitosana.



Fonte: elaborado pelo autor.

descrições: RCHO (alquil aldeído), NaBH₄ (boro hidreto de sódio), H₃CCl (cloreto de metila), H₃PO₄ (ácido fosfórico). 1 (1,3-propanossultona), 2 (ácido monocloroacético), 3 (ácido acrílico) e 4 (anidrido succínico).

2 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar hidrogéis à base de *N*-succinil quitosana e goma do cajueiro oxidada incorporados com o complexo de inclusão de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina e curcumina como potencial nutracêutico e cicatrizante.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Isolar, oxidar e caracterizar a goma do cajueiro em dois graus de oxidação
- Carboxiacilar e caracterizar a quitosana com anidrido succínico em dois graus de substituição
- Desenvolver hidrogéis à base da goma do cajueiro oxidada e *N*-succinil quitosana via formação de base de *Schiff*
- Avaliar o tempo de gelificação das formulações, propriedades mecânicas, porosidade, morfologia e intumescimento dos hidrogéis desenvolvidos
- Determinar a estequiometria, constantes de equilíbrio e propriedades termodinâmicas da inclusão da curcumina em 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina
- Sintetizar complexos de inclusão entre a 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina e a curcumina utilizando as técnicas de evaporação de solvente orgânico e ultrassom
- Avaliar a influência do ultrassom na eficiência de encapsulamento e carga de curcumina; solubilidade e estabilidade em água; estabilidade térmica; taxa de inclusão; tamanho e estabilidade de partículas
- Verificar a atividade antioxidante e antibacteriana; citocompatibilidade e bioacessibilidade do complexo de inclusão mais promissor
- Incorporar o complexo de inclusão mais promissor, em duas concentrações distintas, no hidrogel de melhor performance
- Avaliar os efeitos da incorporação do complexo na extensão da reticulação, tempo de gelificação e propriedades mecânicas das formulações; selecionar o hidrogel aditivado com curcumina mais promissor
- Verificar a injetabilidade, autocura, adesividade e morfologia do hidrogel aditivado
- Estudar as cinéticas de liberação de curcumina a partir do hidrogel aditivado em meios com diferentes valores de pH

- Verificar a atividade antioxidante e antibacteriana; citocompatibilidade e bioacessibilidade do hidrogel aditivado
- Investigar o potencial do hidrogel aditivado em acelerar o processo de cicatrização de feridas agudas em camundongos

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

Anidrido succínico (99%), 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolína-6-sulfonato (ABTS), óxido de deutério (D₂O, 99,9%), 2'-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD), amilase salivar, pepsina, pancreatina, solução de bile, persulfato de potássio, tween® 80 e curcumina (CUR) foram adquiridos da Sigma-Aldrich®. O extrato gástrico de coelho foi fornecido pela Lipolytech®. Álcool etílico (99,5%), ácido acético (99,5%), álcool metílico (99,5%), acetona (99,5%), dimetilsulfóxido (DMSO, 99%), periodato de sódio (NaIO₄, 99,8%), hidróxido de sódio (NaOH, 97%), ácido clorídrico (HCl, 36,5%), cloreto de sódio (NaCl, 99%) e etilenoglicol (99%) foram obtidos da Synth®. 2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato de sódio (DDS) e dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d₆, 99,9%) foram oriundos da Cambridge Isotope Laboratories®. Acetato de sódio (98%), biftalato de potássio (C₈H₅KO₄, 99,5%), cloridrato de hidroxilamina (NH₂OH·HCl, 99%) foram adquiridos da Vetec®. O ágar Mueller-Hinton e o caldo foram adquiridos da Kasvi®. O meio eagle modificado de dulbecco (DMEM), penicilina e estreptomicina foram oriundos da Capricorn®, enquanto o soro fetal bovino e o brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) vieram da Cultilab® e da Êxodo Científica®, respectivamente. A quitosana (QTS) foi obtida da Polymar®, com massa molar viscosimétrica de 1,39×10⁶ g mol⁻¹. O exsudato da goma do cajueiro foi fornecido pela Embrapa Agroindústria Tropical, Fortaleza, Ceará, Brasil.

3.2 Isolamento e oxidação da goma do cajueiro (GC)

A GC foi isolada como um sal de sódio, utilizando o método desenvolvido por Rodrigues, de Paula e Costa (1993). O exsudato (15 g) foi dissolvido em 100 mL de água destilada com auxílio de agitação magnética (12 h). A solução formada foi filtrada em funil de placa sinterizada n°1 para remoção de impurezas brutas, e o eluente teve o pH ajustado para 7,0 com adição de NaOH_{aq} (1 mol L⁻¹). Ao volume resultante foi adicionado NaCl (1 g), sendo mantida a agitação (30 min). A solução final foi precipitada em etanol comercial (95% — v/v), na razão volumétrica de 4/1 em relação ao solvente. O precipitado, filtrado em funil de placa sinterizada n° 3, foi exaustivamente lavado com etanol absoluto e acetona. A GC isolada foi seca em jato de ar quente e macerada.

A GC foi oxidada com NaIO_4 usando adaptando o método de Ferreira *et al.* (2021). Resumidamente, GC (2 g; $1,23 \times 10^{-2}$ mols de unidades glicosídicas) foi dissolvida em 200 mL de água destilada sob agitação magnética (12 h). O NaIO_4 foi adicionado às soluções formadas nas massas de 0,80 e 1,32 g, objetivando oxidar as unidades monossacarídicas nos teores molares teóricos de 30 e 50%, respectivamente. A reação ocorreu na ausência de luz e temperatura ambiente (25 °C — 12 h), sendo finalizada pela adição de etilenoglicol (0,5 mL). As soluções resultantes foram dialisadas contra água destilada até que a condutividade do meio alcançasse $2 \mu\text{S cm}^{-1}$. Os derivados oxidados foram liofilizados e denominados como GCOx30 e GCOx50, referentes ao grau de oxidação teórico.

3.3 Purificação e carboxiacilação da quitosana (QTS)

A remoção das impurezas contidas na quitosana comercial se fundamentou no procedimento de purificação relatado por Signini e Campana (2001). QTS (10 g) foi solubilizada em 1 L de ácido acético _{aq} (2% — v/v) com auxílio de agitação magnética (24 h). Em seguida, a solução foi centrifugada para remoção de impurezas brutas (6000 rpm — 15 min) (EBA 21 — Hettich Zentrifugen, Alemanha). O sobrenadante coletado foi precipitado com a adição de NaOH_{aq} (1 mol L^{-1} — pH 10). Para isolar o polissacarídeo, a dispersão resultante foi submetida a uma segunda etapa de centrifugação. O precipitado foi lavado com água destilada em funil de placa sinterizada n° 3, até que o filtrado alcançasse a condutividade de $2 \mu\text{S cm}^{-1}$. A QTS purificada foi congelada, liofilizada (Labconco, EUA) e triturada.

A QTS purificada foi carboxiacilada com anidrido succínico utilizando o método de Oliveira *et al.* (2023), adaptado. Resumidamente, QTS (2 g) foi dissolvida em 200 mL de ácido acético _{aq} (2% — v/v) sob agitação magnética (50 °C — 12 h). Em seguida, 100 mL de metanol e anidrido succínico (2,98 e 4,96 g em 60 mL de acetona) foram adicionados ao meio para dar início a reação (50 °C — 48 h). Após essa etapa, os sistemas tiveram o pH ajustado com NaOH_{aq} (1 mol L^{-1} — pH 10), com manutenção da agitação (24 h). Os produtos das reações foram precipitados em etanol comercial (95% — v/v), na razão volumétrica de 2/1 em relação ao solvente, e centrifugados (6000 rpm - 10 min) (EBA 21 — Hettich Zentrifugen, Alemanha). Os precipitados foram lavados com etanol _{aq} (70% — v/v) e acetona para remoção de substâncias não reagidas — em funil de placa sinterizada n° 3. Os derivados carboxiacilados foram secos com jato de ar quente, macerados e denominados segundo a proporção de anidrido succínico adotado nas sínteses, sendo NSQ-A e NSQ-B para alta e baixa proporção, respectivamente.

3.4 Caracterização de GC, QTS e derivados

3.4.1 Rendimentos de recuperação

Os rendimentos de recuperação para o isolamento, purificação e modificação foram calculados pela Equação 1.

$$\text{Rendimento (\%)} = \left[\frac{M_f}{M_i} \right] \times 100 \quad (1)$$

onde M_i e M_f são as massas iniciais (antes do processo) e finais (após o processo), respectivamente ($n = 3$).

3.4.2 Espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho de GC, GCOx30, GCOx50, QTS, NSQ-A e NSQ-B foram obtidos em pastilhas de brometo de potássio (KBr) no espectrômetro IRTracer-100 (Shimadzu, Japão), na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} .

3.4.3 Ressonância magnética nuclear de prótons (RMN ^1H)

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos a 70 °C no espectrômetro Advance DRX500 (Bruker, Alemanha) com sonda de 5 mm. GC, GCOx30 e GCOx50 foram dissolvidos em D_2O , enquanto QTS, NSQ-A e NSQ-B foram dissolvidos em uma solução de ácido clorídrico deuterado (2% v/v – $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$). Em todos os experimentos, a janela espectral foi registrada até 20 ppm com 32 varreduras; DSS foi utilizado como padrão interno (0,00 ppm).

3.4.4 Cromatografia de permeação em gel (GPC)

A massa molar de pico (M_{pk}) de GC, GCOx30 e GCOx50 foi estimada por GPC utilizando o cromatógrafo LC-20AD (Shimadzu, Japão) equipado com o detector de índice de refração RID-10A e coluna linear PolySep (7,8 mm \times 300 mm), como fase estacionária. Uma solução de NaNO_3 aq (0,1 mol L^{-1}) foi utilizada como eluente sob o fluxo de 1 mL min^{-1} . Para a determinação do M_{pk} , uma curva de calibração (Equação 2) foi construída nas mesmas condições experimentais, utilizando pululanas (Shodex Denko®) com massas molares na faixa de $5,90 \times 10^3$ a $7,88 \times 10^5$ g mol^{-1} .

$$\text{Log } M_{pk} = (-1,17 \times Ve) + 14,28 \quad (R^2 = 0,9924) \quad (2)$$

Onde Ve é o volume de eluição das amostras.

3.4.5 Teor de ácidos totais de GC

O teor de ácidos totais da goma do cajueiro foi obtido por titulação potenciométrica, como descrito por Silva *et al.* (2004). Inicialmente, soluções de GC (100 mg mL^{-1}) foram eluídas em um coluna de troca iônica Amberlit IR-120H⁺, para garantir que todos os grupos ácido estivessem protonados. Os eluentes recolhidos foram congelados e recuperados por liofilização (Labconco, EUA). As amostras de GC foram ressolubilizadas (50 mg mL^{-1}) e tituladas com NaOH_{aq} ($0,0097 \text{ mol L}^{-1}$), previamente padronizado com $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4_{\text{aq}}$. O volume de equivalência molar foi definido por meio da segunda derivada da curva de titulação, sendo o pKa correspondente ao pH na metade deste ponto. O teor de ácidos totais foi calculado como a razão molar dos ácidos pela unidade monossacarídica (Equação 3).

$$\text{Teor de ácidos totais (\%)} = \left[\frac{\text{Mols de ácidos}}{\text{Mols de unidades monossacarídicas}} \right] \times 100 \quad (3)$$

onde a massa molar da β -D-galactose glicada (162 g mol^{-1}), maior constituinte da goma do cajueiro, foi adotada para calcular o número de mols das unidades monossacarídicas ($n = 3$).

3.4.6 Grau de oxidação experimental

O teor de unidades oxidadas foi determinado através de titulação potenciométrica, como descrito por Silva *et al.* (2020). Os derivados GCOx30 e GCOx50 (25 mg), cada, foram dissolvidos em 25 mL de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}_{\text{aq}}$ ($0,25 \text{ mol L}^{-1}$) sob agitação magnética ($25 \text{ }^\circ\text{C} - 12 \text{ h}$). Posteriormente, o HCl, liberado a partir da formação da oxima, foi titulado com NaOH_{aq} ($0,0488 \text{ mol L}^{-1}$), previamente padronizado com $\text{C}_8\text{H}_5\text{KO}_4_{\text{aq}}$. Definiu-se o volume de equivalência molar por meio da segunda derivada da curva de titulação. O grau de oxidação experimental foi calculado fazendo uso da Equação 4.

$$\text{Grau de oxidação experimental (\%)} = \left[\frac{C_1 \times V_1 \times 162}{2m} \right] \times 100 \quad (4)$$

onde C_1 e V_1 são, respectivamente, a concentração (mol L^{-1}) e o volume de equivalência molar de NaOH_{aq} (L). O fator 162 é a massa molar da unidade monossacarídica glicada. m é a massa do derivado oxidado utilizado no experimento. Nota-se que esta última variável está duplicada, isto ocorre devido serem consumidos 2 mols de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ por unidade oxidada ($n = 3$).

3.5 Preparação dos hidrogéis GCOx/NSQ via formação de base de Schiff

As soluções de GCOx30, GCOx50 e NSQ-B (20 mg mL^{-1}) foram preparadas em água destilada sob agitação magnética ($50 \text{ }^\circ\text{C} - 12\text{h}$). Em seguida, a solução da NSQ-B foi adicionada às soluções dos derivados GCOx, numa razão volumétrica de 1:1.

As misturas foram depositadas em frascos cilíndricos com área de 0,95 cm² de base, sendo mantidas a temperatura ambiente para garantir o processo de reticulação (25 °C — 24 h). Os géis foram denominados como GEL-30B e GEL-50B, segundo a composição de polímeros precursores, e liofilizados (Labconco, EUA) quando uma amostra seca se fez necessária.

3.5.1 Caracterização dos hidrogéis GCOx/NSQ

3.5.2 FT-IR

Os espectros de absorção na região do infravermelho de GEL-30B e GEL-50B foram obtidos em pastilhas de KBr no espectrômetro IRTracer-100 na faixa de 400 a 4000 cm⁻¹ (Shimadzu, Japão).

3.5.3 Força de gel e tempo de gelificação (tgel)

O tgel foi determinado por reologia oscilatória, onde foi verificada a evolução do módulo de armazenamento (G') e módulo de perda (G'') em função do tempo. As análises foram realizadas no reômetro AR-550 usando uma geometria cone placa de 40 mm de diâmetro (TA instruments, Reino Unido) — operando a uma frequência, tensão e temperatura de 0,15 Hz, 5 Pa e 37 °C, respectivamente (n = 3). As propriedades mecânicas dos hidrogéis foram avaliadas com uma geometria de placa paralela de 20 mm de diâmetro — sob frequência, tensão e temperatura de 0,15 Hz, 1,5 Pa e 37 °C, respectivamente.

3.5.4 Porosidade e microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia das amostras GEL-30B e GEL-50B foi examinada por MEV utilizando o microscópio eletrônico QUANTA 450-FEG (FEI Company) com o feixe de elétrons operando a 20 kV. A preparação partiu do congelamento das matrizes liofilizadas em nitrogênio líquido para posterior corte com lâmina metálica. Os hidrogéis foram revestidos com uma fina camada de ouro para evitar o sobrecarregamento. O diâmetro dos poros observados foi medido através do software Image J, usando micrografias na magnificação de 150x. O tamanho médio de poros foi estimado a partir do ajuste da função gaussiana nos histogramas de distribuição normal.

A porosidade dos hidrogéis foi avaliada pelo método de deslocamento de líquido, adaptado de Nonsuwan *et al.* (2023). Para otimizar o processo de infiltração, as amostras imersas em etanol absoluto foram centrifugadas (1200 rpm — 10 min), até que um peso constante fosse alcançado. Antes das pesagens, o excesso de líquido foi removido cuidadosamente com lenço de papel. O volume dos materiais foi mensurado utilizando um paquímetro digital e a porosidade calculada através da Equação 5.

$$\text{Porosidade (\%)} = \left[\frac{(M_1 - M_2)}{(\rho_{\text{etoh}} \times v)} \right] \times 100 \quad (5)$$

onde M_1 e M_2 representam a massa dos hidrogéis infiltrados com etanol e sem infiltração, respectivamente. ρ_{etoh} é a densidade do etanol absoluto ($0,789 \text{ g cm}^{-3}$) e v o volume dos materiais ($n = 3$).

3.5.5 Intumescimento

O intumescimento do GEL-30B e GEL-50B foi determinado pela imersão das amostras (~20 mg) em 25 mL do tampão fosfato de sódio (PBS) ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$ — pH 7,4), adaptado de Qing *et al.* (2021). Os hidrogéis foram intumescidos em intervalos de tempo predefinidos (5, 10, 20 e 60 min). Antes das pesagens, o excesso de líquido superficial foi removido com lenço de papel. O grau de intumescimento foi calculado usando a Equação 6.

$$\text{Intumescimento} = \left[\frac{(M_1 - M_2)}{(M_2)} \right] \quad (6)$$

onde M_1 e M_2 representam a massa dos hidrogéis intumescidos e secos, para cada intervalo específico, respectivamente, ($n = 3$).

3.6 Preparação dos complexos de inclusão HP- β -CD/CUR

Os complexos de inclusão foram preparados na razão molar de 1HP- β -CD:1CUR utilizando a técnica de evaporação de solvente orgânico, a qual foi associada com o processo de ultrassonicação. Na evaporação de solvente orgânico, a razão volumétrica de água e acetona foi fixada em 1:1 (GUPTA *et al.*, 2019). HP- β -CD (60 mg) e CUR (16 mg) foram dissolvidas em 6 mL de água destilada e acetona, respectivamente, sob agitação magnética ($25 \text{ }^\circ\text{C}$ — 1 h). Na etapa seguinte, a solução de CUR em acetona foi adicionada à solução aquosa de HP- β -CD, gota a gota. O sistema foi envolvido com folha de alumínio, com a superfície perfurada, mantida a agitação para evaporação da acetona (700 rpm — 20 h). Após esse período, a solução do complexo foi centrifugada (1200 rpm — 15 min) (EBA 21 — Hettich Zentrifugen, Alemanha), sendo o precipitado recolhido e o sobrenadante armazenado (etapa 1). O precipitado foi redisperso em 14 mL de água destilada sob agitação (700 rpm — 40 min) (redispersão 1).

Subsequentemente, a redispersão 1 foi centrifugada (1200 rpm –15 min) e o segundo sobrenadante adicionado ao armazenado anteriormente. O complexo HP-CD/Cur₀ foi denominado em referência à ausência de ultrassonificação, recuperado por liofilização (Labconco, EUA). A ultrassonificação foi aplicada para melhorar a dissolução e inclusão das moléculas de CUR dentro da cavidade de HP-β-CD. A redispersão 1 foi submetida à sonicação usando o processador ultrassônico de alta intensidade VCX-750 (Sonics & Materials, EUA) com uma microponta de 6,5 mm, em um banho térmico a 5 °C. O processo envolveu pulsos alternados (*on* e *off*) a cada 10 s a 20 W (amplitude de 30%) por 5, 10 e 15 min. Posteriormente, as soluções sonicadas foram centrifugadas e os sobrenadantes misturados com os armazenados na etapa 1. Os complexos de inclusão foram liofilizados e denominados como HP-CD/Cur₅, HP-CD/Cur₁₀ e HP-CD/Cur₁₅, onde os subscritos simbolizam a duração da ultrassonificação.

3.6.1 Caracterização dos complexos de inclusão HP-CD/Cur

3.6.2 Diagrama de fase solúvel e estequiometria de complexação

A solubilidade de fase do sistema HP-β-CD/CUR foi avaliada a partir da adaptação do método reportado por Singh *et al.* (2010). Separadamente, CUR (1 mg) foi adicionada com 5 mL de uma solução tampão de acetato de sódio (pH 5 – 0,05 mol L⁻¹ e *i* = 0,3), contendo concentrações graduais de HP-β-CD (0 a 5% – m/v). Os sistemas foram mantidos sob agitação em banho térmico para atingir o equilíbrio químico (25, 45 e 65 °C – 24 h). Após esse período, as soluções saturadas formadas foram filtradas com membranas de 0,2 μm. Os filtrados e DMSO foram misturados numa razão volumétrica de 1:1 – quando necessário uma alíquota (500 μL) foi novamente diluída, utilizando uma solução do tampão com DMSO (50% – v/v). Em seguida, as amostras foram analisadas no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão), com a absorbância sendo registrada em 433 nm. A concentração de curcumina [CUR] foi determinada a partir de curvas de calibração, construídas nas mesmas condições experimentais da análise, empregando soluções de CUR com concentração variando de 0,1 a 6,5 μg mL⁻¹ (Equação 7 e 8) (n = 3).

$$[\text{CUR}] = \frac{(\text{ABS} + 0,00194)}{0,13445} \quad (\text{R}^2 = 0,9975) \quad (0,1 \text{ a } 0,5 \mu\text{g mL}^{-1}) \quad (7)$$

$$[\text{CUR}] = \frac{(\text{ABS} - 0,00108)}{0,13909} \quad (\text{R}^2 = 0,9998) \quad (0,5 \text{ a } 6,5 \mu\text{g mL}^{-1}) \quad (8)$$

Onde ABS é a absorbância em 433 nm.

3.6.3 Rendimentos de síntese

O rendimento das sínteses dos complexos de inclusão HP-CD/Cur foi calculado pela Equação 9, adaptada de Arya e Raghav (2021) (n = 3).

$$\text{Rendimento (\%)} = \left[\frac{(MHP-CD/CUR)}{(MCUR)_{inicial} + (MHP-\beta-CD)_{inicial}} \right] \times 100 \quad (9)$$

Onde (MHP-CD/Cur) é a massa obtida para os complexos de inclusão, (MCUR)_{inicial} e (MHP-β-CD)_{inicial} são as massas iniciais de curcumina e HP-β-CD, respectivamente.

3.6.4 Eficiência de complexação e carga de curcumina

A eficiência de complexação (EC) e a carga de curcumina (CC) dos complexos de inclusão HP-CD/Cur foram determinadas por extração em DMSO (ROOZBEHI *et al.*, 2020). As amostras (2 mg) foram dissolvidas em 2 mL de DMSO, sob a agitação, para efetivar a extração (300 rpm – 12 h). Posteriormente, os extratos foram analisados no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão), com a absorbância registrada em 426 nm. A [CUR] foi determinada a partir de uma curva de calibração, construída nas mesmas condições experimentais da análise, empregando soluções de CUR com concentrações que variaram de 0,5 a 6,5 μg mL⁻¹ (Equação 10). Os percentuais de EE e CC foram calculados pelas Equações 11 e 13, respectivamente (n = 3).

$$[CUR] = \frac{(ABS-0,0735)}{0,1247} \quad (R^2 = 0,9998) \quad (0,5 \text{ a } 6,5 \mu\text{g mL}^{-1}) \quad (10)$$

Onde ABS é a absorbância em 426 nm.

$$EC (\%) = \left[\frac{(MCUR)_{ex}}{(MCur)_{to}} \right] \times 100 \quad (11)$$

$$CC (\%) = \left[\frac{(MCUR)_{complex}}{(MHP-CD/CUR)} \right] \times 100 \quad (12)$$

Onde (MCUR)_{ex} e (MCUR)_{to} são as massas de curcumina extraída dos complexos e a massa teórica de curcumina a ser aprisionada, respectivamente, e (MCUR)_{complex} representa a massa da curcumina complexada, enquanto (MHP-CD/Cur) se refere à massa dos complexos de inclusão analisados.

3.6.5 Estabilidade e solubilidade aquosa da curcumina e dos complexos HP-CD/Cur

Os ensaios de solubilidade e estabilidade aquosa da curcumina e dos complexos HP-CD/Cur foram adaptados a partir dos trabalhos de Gerola *et al.* (2015) e Luo *et al.* (2017), respectivamente.

Na determinação da solubilidade, as amostras (5 mg) foram dispersas em 500 μL de água destilada sob agitação magnética (25 $^{\circ}\text{C}$ – 300 rpm) por 10 min. As soluções saturadas formadas foram centrifugadas (1200 rpm – 15 min) (EBA 21 – Hettich Zentrifugen, Alemanha) e os sobrenadantes filtrados em membrana de 0,2 μm .

Em seguida, 500 μL de DMSO foram adicionados às soluções filtradas e, quando se fez necessário, uma alíquota de 100 μL teve o volume ajustado para 5 mL com DMSO_{aq} (50% – v/v). Terminada a diluição, as amostras foram analisadas no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão), com absorbância sendo registrada em 426 nm. A [CUR] foi determinada a partir de curvas de calibração, construídas nas mesmas condições experimentais da análise, empregando soluções de CUR com concentrações variando de 0,1 a 6,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (Equações 13 e 14) (n = 3).

$$[\text{CUR}] = \frac{(\text{ABS} - 0,0010)}{0,1120} \quad (\text{R}^2 = 0,9998) \quad (0,1 \text{ a } 0,5 \mu\text{g mL}^{-1}) \quad (13)$$

$$[\text{CUR}] = \frac{(\text{ABS} - 0,000211)}{0,1351} \quad (\text{R}^2 = 0,9994) \quad (0,5 \text{ a } 6,5 \mu\text{g mL}^{-1}) \quad (14)$$

Onde ABS é absorbância em 426 nm.

Na avaliação da estabilidade, os complexos HP-CD/Cur e CUR foram dissolvidos em DMSO_{aq} (5% – v/v) e água destilada, respectivamente, a uma concentração teórica de curcumina de 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ a 25 $^{\circ}\text{C}$. A CUR foi dissolvida em DMSO_{aq} devido à sua baixa solubilidade em água. As soluções formadas foram analisadas em espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão), com absorbância registrada em 426 nm, em intervalos de tempo predefinidos (15, 30 e 60 min; 24 h). O teor de CUR remanescente (CR) nos sistemas foi calculado utilizando a Equação 15 (n = 3).

$$\text{CR (\%)} = \left[\frac{\text{ABS}(t)}{\text{ABS}(t_0)} \right] \times 100 \quad (15)$$

Onde ABS (t) é a absorbância no intervalo t e ABS (t₀) é a absorbância inicial registradas em 426 nm.

3.6.6 Análise termogravimétrica (TGA)

Termogramas de TGA para CUR, HP- β -CD e os complexos HP-CD/Cur foram obtidos no TGA Q50 (TA Instruments, EUA) sob atmosfera inerte de nitrogênio (N₂) com vazão de 60 mL min⁻¹. A temperatura variou de 25 a 800 $^{\circ}\text{C}$, com taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

3.6.7 FT-IR

Os espectros de absorção na região do infravermelho de CUR, HP- β -CD e os complexos HP-CD/Cur foram obtidos em pastilhas de KBr no espectrômetro IRTracer-100 na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} (Shimadzu, Japão).

3.6.8 RMN

Os espectros de RMN foram obtidos a 70 °C no espectrômetro Advance DRX500 (Bruker, Alemanha) com sonda de 5 mm. Os complexos de inclusão HP-CD/Cur e HP- β -CD foram analisados em D₂O a 70 °C usando DSS como padrão interno (0,00 ppm). Em DMSO-d₆ a 25 °C, os sinais das amostras foram calibrados usando o solvente como referência (2,50 ppm).

Os espectros de RMN ¹H foram obtidos com 256 varreduras e uma janela espectral de 20 ppm. O espectro de carbono (RMN ¹³C) e o de realce sem distorção por transferência de população no ângulo de pulso de 135° (DEPT 135) foram obtidos com 1024 varreduras, em um ciclo de 16 repetições e com janela espectral de 230 ppm. O espectro de correlação heteronuclear de coerência quântica simples (HSQC ¹H-¹³C) foi obtido com 64 varreduras e janela espectral de 110 ppm (carbono) e 11 ppm (próton). Os pontos de dados nos eixos de frequência F2 e F1 foram 4096 e 512, respectivamente. O espectro de espectroscopia de correlação (COSY ¹H-¹H) e os de efeito *nuclear overhauser* (NOESY ¹H-¹H) foram obtidos com 16 varreduras e janela espectral de 11 ppm (próton). Os pontos de dados nos eixos de frequência F2 e F1 foram 4096 e 2048, respectivamente.

3.6.9 Espalhamento de luz dinâmico (DLS)

O diâmetro hidrodinâmico, o índice de polidispersão (IPD) e o potencial Zeta dos complexos HP-CD/Cur, mistura física (CUR + HP- β -CD) e HP- β -CD foram medidos por DLS usando o ZS 3600 Nano Zetasizer a 25 °C (Malvern®, Reino unido). As amostras foram dispersas em água destilada (1 mg mL⁻¹), com as medidas realizadas no comprimento de onda fixo de 633 nm e ângulo de espalhamento de 173°. Na estabilidade do estoque, estas foram armazenadas a 5 °C e analisadas nos intervalos de 1, 5, 10, 20 e 30 dias (SERRI *et al.*, 2017). Durante esse período, o diâmetro hidrodinâmico, o IPD e o potencial Zeta foram verificados. Além disso, a variação da absorção em 426 nm foi monitorada no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão). O teor de CUR remanescente foi calculado através da Equação 15 ($n = 3$).

3.6.10 Microscopia de força atômica (MFA)

A morfologia de HP- β -CD e do complexo HP-CD/Cur₁₀ foi avaliada por MFA no microscópio MFP-3D-Bio (Asylum, Reino Unido). As imagens foram registradas no modo de contato intermitente, utilizando microvigas em balanço EFM-50 com uma constante de mola nominal de 2,8 N m⁻¹ e uma frequência de ressonância de 75 kHz. As dispersões das amostras (1 mg mL⁻¹) foram diluídas na proporção volumétrica de 1:500. Em seguida, alíquotas (10 μ L) foram depositadas sobre uma superfície de mica, sendo secas durante a noite antes da análise.

3.6.11 Ensaios bioquímicos e biológicos do complexo HP-CD/Cur₁₀ e dos seus precursores

3.6.12 Cultura bacteriana

As cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 43300 (*S. aureus* resistente à meticilina — MRSA), *Escherichia coli* ATCC 25922 e *E. coli* ATCC 35218 (resistente à ampicilina) foram cultivadas rotineiramente a 35 \pm 2 °C em condições aeróbicas em ágar Mueller-Hinton. As colônias bacterianas puras foram inoculadas em solução salina estéril (0,85%) até atingir uma absorbância entre 0,08 a 0,13 em 625 nm no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão), correspondente a 0,5 na escala de *McFarland* (1 — 2 \times 10⁸ unidades formadoras de colônia (UFC) mL⁻¹). A partir dessa suspensão, o inóculo foi preparado em caldo Mueller-Hinton, em uma concentração bacteriana de 5 \times 10⁵ UFC mL⁻¹, para os testes descritos a seguir (CLSI, 2020).

3.6.13 Atividade antibacteriana, *in vitro*

O potencial antibacteriano de HP- β -CD e HP-CD/Cur₁₀ foi avaliado pela determinação da concentração inibitória mínima (CIM), através de microdiluição em caldo, com as concentrações variando entre 24 e 0,19 mg mL⁻¹ para HP- β -CD; as concentrações de HP-CD/Cur₁₀ foram expressas em termos da quantidade de CUR incluída na formulação, variando entre 2,64 e 0,02 mg mL⁻¹. O teste foi realizado em placas de 96 poços, incubadas por 24 h a 35 \pm 2 °C sob condições aeróbicas. Os resultados foram interpretados visualmente, a CIM foi considerada como a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano (CLSI, 2020).

O potencial antibacteriano da CUR no complexo HP-CD/Cur₁₀ também foi avaliado pela determinação da inibição percentual do crescimento bacteriano, após leitura da placa em leitor de ELISA a OD600 nm (SpectraMax 190, Molecular Devices) (CLSI, 2020).

O efeito antibacteriano exercido pela formulação HP-CD/Cur₁₀ na morfologia da cepa *S. aureus* ATCC 43300 foi avaliado no microscópio TT-AFM (AFM Workshop, EUA) no modo de contato intermitente, empregando pontas de silício da TED PELLA (TAP300-G10), com frequência de ressonância de 246,42 kHz. O software Gwyddion 2.63 foi utilizado para analisar as imagens, bem como para obter medidas de altura e rugosidade média das bactérias tratadas nas concentrações sub-CIM (metade da CIM, 0,33 mg mL⁻¹ de CUR carregada no complexo HP-CD/Cur₁₀), CIM (0,66 mg mL⁻¹ de CUR carregada no complexo HP-CD/Cur₁₀) e bactérias não tratadas (controle).

3.6.14 Atividade antioxidante, *in vitro*

A atividade antioxidante de CUR, HP-β-CD e do complexo HP-CD/Cur₁₀ foi avaliada pela captura dos radicais ABTS^{•+} (CELEBIOGLU e UYAR, 2020). O radical ABTS^{•+} foi preparado pela adição de 88 μL de solução de persulfato de potássio (140 mmol L⁻¹) a 5 mL de uma solução de ABTS (7 mmol L⁻¹), sob proteção luminosa e agitação (25 °C –16 h). O radical foi diluído em álcool etílico (99%) para atingir uma absorvância de 0,70 ± 0,5 em 734 nm (controle), analisado em espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão). As amostras avaliadas (Tabela 3) foram dispersas em água destilada, as suspensões saturadas foram centrifugadas (12000 rpm – 10 min) e os sobrenadantes coletados.

Por fim, 3 mL da solução de ABTS^{•+} diluída foram adicionados a 30 μL dos sobrenadantes e, após 6 min, a absorvância foi registrada novamente em 734 nm. O percentual de captura dos radicais ABTS^{•+} foi calculado através da Equação 16 (n =3).

$$\text{Captura do ABTS}^{\bullet+} = \left[\frac{ABS(0) - ABS(1)}{ABS(0)} \right] \times 100 \quad (16)$$

Onde ABS(0) e ABS(1) são as absorvâncias em 734 nm para controle e amostras, respectivamente.

Tabela 3 – Amostras testadas na captura dos radicais ABTS^{•+}.

Amostras	Concentração (mg mL ⁻¹)
HP-β-CD	12, 6 e 3
CUR*	1,32, 0,66 e 0,33
HP-CD/Cur ₁₀	12, 6 e 3

Fonte: elaborado pelo autor.

As concentrações de curcumina foram determinadas a partir da carga em HP-CD/Cur₁₀, que corresponde à administração livre.

3.6.15 Cultura celular

A linhagem celular não cancerosa L929 (fibroblasto murino) foi cultivada em meio DMEM, o qual foi suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina a 100 U mL^{-1} e estreptomicina a $100 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$). As células foram incubadas a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ em atmosfera contendo 5% de CO_2 .

3.6.16 Viabilidade celular, *in vitro*

A viabilidade celular de L929 em resposta à CUR e HP-CD/Cur₁₀ foi avaliada pelo ensaio MTT. Neste método, o sal amarelo de MTT é convertido em cristais roxos de formazan por enzimas dependentes de NADPH em células metabolicamente ativas (MOSMANN, 1983).

Para isso, as células foram semeadas em placas de 96 poços na concentração de 1×10^5 células mL^{-1} e incubadas a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ com 5% de CO_2 por 24 h. Em seguida, as células foram tratadas com concentrações seriadas das amostras (Tabela 4) e incubadas novamente por 69 h. Após esse intervalo, o meio contendo o tratamento foi removido e substituído por $150 \text{ } \mu\text{L}$ de uma solução de MTT ($0,5 \text{ mg mL}^{-1}$). As placas retornaram à incubação (3 h), ao término a solução de MTT foi removida e os cristais de formazan formados foram solubilizados com adição de $150 \text{ } \mu\text{L}$ de DMSO. A absorbância foi medida usando um espectrofotômetro de placas ELISA (Molecular Devices) a 595 nm . O cálculo da concentração inibitória média (CI_{50}) foi realizado por regressão não linear usando o software GraphPad Prism 8.

Tabela 4 – Intervalo de entrada usado para avaliar a viabilidade celular na linhagem celular L929.

Amostras	Concentrações ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
CUR	20 – 0,16
CUR em HP-CD/Cur ₁₀	55 – 0,85

Fonte: elaborado pelo autor.

3.6.17 Bioacessibilidade, *in vitro*

A CUR e o complexo HP-CD/Cur₁₀ foram analisados usando o modelo de digestão INFOGEST, que padroniza a preparação de fluidos digestivos simulados, proporções suco/alimento e intervalos de digestão (BRODKORB *et al.*, 2019). A composição dos sucos digestivos, enzimas e soluções de bile é detalhada nas Tabelas 5 e 6. O processo de digestão sequencial envolveu as seguintes etapas:

1. Pré-ingestão: HP-CD/Cur₁₀ (100 mg) e CUR (11 mg) foram dispersos em 5 mL de água destilada sob agitação magnética e proteção luminosa por 12 h.
2. Fase salivar: (pH 7; 2 min): 5 g das dispersões foram misturados com 5 mL de fluido salivar simulado, e uma alíquota de 1,5 mL foi reservada ao final deste período.
3. Fase gástrica: (pH 3; 2 h): 8,5 mL de fluido gástrico simulado foram adicionados e uma alíquota de 2 mL foi reservada ao final deste período.
4. Fase intestinal: (pH 7; 2 h): 15 mL do fluido intestinal simulado foram adicionados, com uma alíquota de 2 mL reservada ao final da digestão.

A digestão simulada *in vitro* foi conduzida a 37 °C sob agitação de 100 rpm. Antes de determinar a concentração de CUR em cada estágio, as alíquotas reservadas e as amostras da pré-ingestão foram submetidas à centrifugação (EBA 21, Hettich Zentrifugen, Alemanha) (6000 rpm — 15 min). A CUR foi extraída dos sobrenadantes (100 µL) com a adição de DMSO (900 µL), logo em seguida, as soluções foram analisadas no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão), com a absorbância sendo registrada em 426 nm. A [CUR] foi determinada a partir da Equação 10 (n = 3).

Tabela 5 — Composição dos fluidos em cada Fase Digestiva (F.D). Fluido salivar simulado (FSS), fluido gástrico simulado (FGS) e fluido intestinal simulado (FIS).

F.D	Amostra ou meio	Soluções estoque (mL)	CaCl ₂ (H ₂ O) ₂ 0,3 mol L ⁻¹ (µL)	Soluções das enzimas	HCl 1 mol L ⁻¹ (mL)	NaOH 1 mol L ⁻¹ (mL)	H ₂ O (mL)	Volume Final (mL)
FSS	dispersões (5g)	4	25	0,5 mL (amilase salivar)	*	*	0,475	10
FGS	8,5 mL do FSS	6,8	4,3	0,425 mL (EGC); 0,425 mL (pepsina)	0,1	*	0,746	17
FIS	15 mL do FGS	6,375	30	3,75 mL (pancreatina); 1,875 mL (solução de bile)	*	*	2,97	30

Fonte: elaborado pelo autor. * não adicionado.

Amilase salivar — atividade de 1384,6 U mg⁻¹ (1,08 mg mL⁻¹). Extrato gástrico de coelho (EGC) — atividade de 15 U mg⁻¹ (160 mg mL⁻¹). Pepsina — atividade de 2500 U mg⁻¹ (32 mg mL⁻¹). Pancreatina — atividade 200 U mg⁻¹ (4 mg mL⁻¹). Solução biliar — atividade 100 mmol g⁻¹ (1,60 mg mL⁻¹).

Tabela 6 – Volumes das soluções estoque de eletrólitos dos fluidos digestivos para 500 mL diluídos com água ultrapura (1,25×concentrações). Fluido salivar simulado (FSS), fluido gástrico simulado (FGS) e fluido intestinal simulado (FIS).

Sal	[Estoque] (mol L ⁻¹)	FSS (pH 7)		FGS (pH 3)		FIS (pH 7)	
		Adicionado a 500 mL (mL) (1,25x)	[Sal] no FSS (mmol L ⁻¹)	Adicionado a 500 mL (mL) (1,25x)	[Sal] no FGS (mmol L ⁻¹)	Adicionado a 500 mL (mL) (1,25x)	[Sal] no FIS (mmol L ⁻¹)
KCl	0,5	18,875	18,875	8,625	8,625	8,5	8,5
KH ₂ PO ₄	0,5	4,625	4,625	1,125	1,125	1	1
NaHCO ₃	1	8,5	17	15,625	31,25	53,125	106,25
NaCl	2	*	*	14,75	59	12	48
MgCl ₂ (H ₂ O) ₆	0,15	0,625	0,1875	0,5	0,15	1,375	0,4125
(NH ₄) ₂ CO ₃	0,5	0,075	0,075	0,625	0,625	*	*
HCl	6	0,1125	1,375	1,625	19,5	0,875	10,50
CaCl ₂ (H ₂ O) ₂	0,3	0,03125	1,875	0,00625	0,1875	0,05	0,75

Fonte: elaborado pelo autor.

Composições:

Cloreto de potássio (KCl); di-hidrogenofosfato de potássio (KH₂PO₄), hidrogenocarbonato de sódio (NaHCO₃), cloreto de sódio (NaCl), cloreto de magnésio hexa-hidratado (MgCl₂(H₂O)₆), carbonato de diamônio ((NH₄)₂CO₃), HCl e cloreto de cálcio di-hidratado (CaCl₂(H₂O)₂).

3.7 Preparação dos hidrogéis aditivados com HP-CD/Cur₁₀

O complexo HP-CD/Cur₁₀ foi incorporado na formulação GEL-50B, cuja composição é integrada pelos derivados GCOx50 e NSQ-B. Inicialmente, os polímeros foram preparados como descrito na sessão 3.5. HP-CD/Cur₁₀ foi dispersado na solução do derivado GCOx50 nas concentrações de 4 e 8 mg mL⁻¹, em seguida, as dispersões formadas foram adicionadas à solução do derivado NSQ-B, na razão volumétrica de 1:1. Os géis aditivados foram denominados como GEL-Cur₂ e GEL-Cur₄, em função do teor final do complexo nas formulações (2 e 4 mg mL⁻¹). A [CUR] foi estimada a partir da carga do ativo em HP-CD/Cur₁₀, sendo para o GEL-Cur₂ e GEL-Cur₄ de 220 e 440 µg mL⁻¹, respectivamente. Por fim, quando foi necessário, os materiais foram congelados e liofilizados (Labconco, EUA).

3.7.1 Caracterização dos hidrogéis aditivados GEL-Cur

3.7.2 FT-IR

Os espectros de absorção na região do infravermelho do GEL-Cur₂ e GEL-Cur₄ foram obtidos em pastilhas de KBr no espectrômetro Nicolet 6700 na faixa de 400 a 4000 cm⁻¹ (Thermo Fisher Scientific, EUA).

3.7.3 Força de gel e tgel

As propriedades mecânicas e o tgel do GEL-Cur₂ e GEL-Cur₄ foram avaliados seguindo os procedimentos descritos na sessão 3.5.3.

3.7.4 TGA

Termogramas de TGA para GCOx50, NSQ-B, GEL-50B, GEL-Cur₂ e GEL-Cur₄ foram obtidos no Tarsus TG 209 F3 (Netzsch, Alemanha) sob atmosfera inerte de N₂ com vazão de 50 mL min⁻¹. A temperatura variou de 25 a 700 °C, com taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

3.7.5 Injetabilidade

A injetabilidade da formulação GEL-Cur₄ foi verificada sob os parâmetros de “seringabilidade” e reológico.

Na reologia, foi observado o comportamento da viscosidade do hidrogel aditivado com a variação da taxa de cisalhamento (NIE *et al.*, 2023). A análise foi realizada no reômetro AR-550 (TA instruments, EUA), utilizando uma geometria cone placa de 40 mm de diâmetro, operando a uma taxa de cisalhamento de 0,1 a 100 s⁻¹ a 37 °C.

Na seringabilidade, a formulação foi injetada através de uma seringa de 1 mL, com cânula de 26 gauge (G) (13 mm × 0,45 mm) (DE LIMA *et al.*, 2020). No ensaio, as soluções precursoras do material foram depositadas e homogeneizadas dentro do dispositivo, o qual estava montado com capuz protetor para coibir vazamentos. Após 1 min, o hidrogel foi extrudado em placa de Petri e fotografado.

3.7.6 Autocura e adesividade

A capacidade de autocura da formulação GEL-Cur₄ foi verificada sob os parâmetros macroscópico e reológico (WANG *et al.*, 2024). No teste macroscópico, amostras do GEL-50B e GEL-Cur₄, preparadas em moldes circulares de 3 mm de espessura e 18 mm de diâmetro, foram cortadas em dois pedaços simétricos. O hidrogel sem o complexo HP-CD/Cur₁₀ foi selecionado para diferenciação visual. Os discos do GEL-50B e GEL-Cur₄ foram postos em contato através da fissura por 30 min. Em seguida, o gel curado foi erguido e fotografado observar a sua autossustentação.

Na reologia, realizou-se uma varredura de amplitude de tensão (0,1 a 100%) com a frequência e temperatura fixas em 1 Hz e 37 °C, para identificar a região que ocorre a deformação do GEL-Cur₄ — situação que a magnitude de $G'' > G'$. Em seguida, a capacidade de autorregeneração foi investigada alternando a amplitude de tensão, cujo valores aplicados foram de 1 e 80%. Cada condição foi executada durante o intervalo de 115 s, sob frequência e temperatura mencionadas.

A adesividade do GEL-Cur₄ foi testada diretamente sobre o dedo humano (CANAFÍSTULA *et al.*, 2025). Uma amostra da formulação (área de 0,95 cm²) recém preparada foi depositada sobre o dedo sem uso de adesivos externos. Posteriormente, o dedo foi flexionado em diferentes posições, e fotografado para avaliação da performance.

3.7.7 MEV

A morfologia do GEL-Cur₄ e do GEL-50B foi examinada por MEV utilizando o microscópio eletrônico Gemini II FE-SEM (Zeiss Merlim, Alemanha) com o feixe de elétrons operando a 1 kV. A preparação partiu do congelamento das matrizes liofilizadas em nitrogênio líquido para posterior corte com lâmina metálica. Os hidrogéis foram revestidos com uma fina camada de ouro para evitar o sobrecarregamento. O diâmetro dos poros e das partículas do complexo HP-CD/Cur₁₀ foi medido através do software *Image J*, usando micrografias nas ampliações de 200 e 5000x, respectivamente. O tamanho médio foi estimado a partir do ajuste da função gaussiana nos histogramas de distribuição normal.

3.7.8 Liberação da curcumina, *in vitro*

A liberação de CUR pelo GEL-Cur₄ foi realizada com adaptação da metodologia reportada por Oliveira *et al.* (2021). Os ensaios foram realizados em meios com valores de pH entre 1,2 e 7,4 — cuja composição está contida na Tabela 7. Inicialmente, amostras da formulação GEL-Cur₄ (0,5 mL) foram introduzidas em frascos seláveis contendo 15 mL dos meios mencionados, mantidos a 120 rpm e 37 °C por um período de 3 dias. Para quantificação da CUR liberada, alíquotas foram analisadas periodicamente no espectrofotômetro UV 2600i (Shimadzu, Japão), com a absorbância sendo registrada em 426 nm. A [CUR] foi determinada a partir de curvas de calibração, construídas nas mesmas condições experimentais das análises, empregando soluções de CUR contendo concentrações entre 1 a 9 µg mL⁻¹ (Equações 17 a 19). O percentual de CUR liberada, a cada intervalo de tempo, foi calculado em termos de massa através da Equação 20 (n = 3).

$$[\text{CUR}] = \frac{(\text{ABS} + 0,0044)}{0,0989} \quad (\text{R}^2 = 0,9980) \quad (1 \text{ a } 9 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}, \text{pH } 1,2) \quad (17)$$

$$[\text{CUR}] = \frac{(\text{ABS} + 0,00699)}{0,0634} \quad (\text{R}^2 = 0,9990) \quad (1 \text{ a } 9 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}, \text{pH } 5,5) \quad (18)$$

$$[\text{CUR}] = \frac{(\text{ABS} + 0,0134)}{0,1065} \quad (\text{R}^2 = 0,9980) \quad (1 \text{ a } 9 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}, \text{pH } 7,4) \quad (19)$$

Onde ABS é absorbância em 426 nm (n = 3).

$$\text{CUR liberada (\%)} = \left[\frac{M_t}{M_0} \right] \times 100 \quad (20)$$

Onde M_t é a quantidade de CUR liberada no intervalo t e M₀ é a quantidade inicial de CUR no GEL-Cur₄.

Tabela 7 — Composição dos meios com pH fisiológicos simulados.

Simulação fisiológica	Composição	pH
Administração oral	NaCl (2g) + HCl 36,5% (7 mL) + tween® 80 (10, 64 g) em 1 L de água ultrapura.	1,2
Cicatrização	KH ₂ PO ₄ (6,80 g) + NaOH (80 mg) + tween® 80 (10, 64 g) em 1 L de água ultrapura.	5,5
Administração oral e cicatrização	KH ₂ PO ₄ (6,80 g) + NaOH (1,6 g) + tween® 80 (10,64 g) em 1 L de água ultrapura	7,4

Fonte: elaborado pelo autor.

O transporte de CUR através do GEL-Cur₄ foi estudado pelo ajuste dos dados cinéticos nos modelos de lei de potências, pseudo—primeira e pseudo—segunda ordem (GEROLA *et al.*, 2015). Adicionalmente, os mecanismos de difusão experimentados foram ratificados por MEV — para isso, novas amostras do hidrogel aditivado foram submetidas aos eventos de liberação (pH 1,2 e 7,4) até a chegada do equilíbrio químico (24 h). Em seguida, estas foram congeladas e liofilizadas (Labogene Scanvac CoolSafe, Dinamarca). A avaliação da morfologia do GEL-Cur₄ após o tratamento com os meios da Tabela 7 seguiu os procedimentos detalhados no tópico 3.7.7.

3.7.9 Ensaios bioquímicos e biológicos do GEL-50B, GEL-Cur₄ e precursores

3.7.10 Atividade antioxidante, *in vitro*

A atividade antioxidante do GEL-50B e GEL-Cur₄ foi avaliada pela captura do radical ABTS^{•+} (FENG *et al.*, 2025). O preparo do radical seguiu os procedimentos detalhados no tópico 3.6.14. GEL-50B e GEL-Cur₄ (2 mL), bem como 1 mL das soluções de seus polímeros precursores (20 mg mL⁻¹), foram postos em contato com 3 e 1,5 mL do radical ABTS^{•+} diluído, respectivamente. Os sistemas foram mantidos sob temperatura ambiente e proteção luminosa por um período de 6 min e, logo após, a absorbância foi registrada em 734 nm no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão). O percentual de captura dos radicais ABTS^{•+} foi calculado através da Equação 21 (n = 3).

$$\text{Captura do ABTS}^{\bullet+} = \left[\frac{ABS(0) - ABS(1)}{ABS(0)} \right] \times 100 \quad (21)$$

Onde ABS(0) e ABS(1) são as absorbâncias em 734 nm para o controle (radical diluído, 0,70 ± 0,5) e amostras, respectivamente. No percentual atingido pelos polímeros precursores, considerou-se a diluição promovida pela adição das soluções, ou seja, ABS(1) foi multiplicada por 1,67.

3.7.11 Bioacessibilidade, *in vitro*

Similarmente, o GEL-Cur₄ foi analisado usando o modelo de digestão INFOGEST (BRODKORB *et al.*, 2019). A composição dos sucos digestivos, enzimas e soluções de bile é detalhada nas Tabelas 6 e 8. O processo de digestão sequencial envolveu as seguintes etapas:

1. Pré-ingestão: GEL-Cur₄ (3 g) foi depositado em tubo Falcon e agitado em vórtex (1 min) para simular a mastigação da formulação.
2. Fase salivar: (pH 7; 2 min): ao tubo Falcon foram adicionados 10 mL de fluido salivar simulado, e uma alíquota de 2 mL foi reservada ao final deste período.
3. Fase gástrica: (pH 3; 2 h): 10 mL de fluido gástrico simulado foram adicionados e uma alíquota de 2 mL foi reservada ao final deste período.
4. Fase intestinal: (pH 7; 2 h): 10 mL do fluido intestinal simulado foram adicionados, com uma alíquota de 2 mL reservada ao final da digestão.

A digestão simulada *in vitro* foi conduzida a 37 °C sob agitação de 100 rpm. Antes de determinar a concentração de CUR em cada estágio, as alíquotas reservadas foram filtradas em membrana de 0,2 µm. A CUR foi extraída dos filtrados (100 µL) com a adição de DMSO (900 µL), logo em seguida, as soluções foram analisadas no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão), com a absorbância sendo registrada em 426 nm. A [CUR] foi determinada a partir da Equação 10 (n = 3).

Tabela 8 – Composição dos fluidos em cada Fase Digestiva (F.D). Fluido salivar simulado (FSS), fluido gástrico simulado (FGS) e fluido intestinal simulado (FIS).

F.D	Amostra ou meio	Soluções estoque (mL)	CaCl ₂ (H ₂ O) ₂ 0,3 mol L ⁻¹ (µL)	Soluções das enzimas	HCl 1 mol L ⁻¹ (mL)	NaOH 1 mol L ⁻¹ (mL)	H ₂ O (mL)	Volume Final (mL)
FFS	GEL-Cur ₄ (3 g)	8	50	*	*	*	1,950	10
FGS	8 mL do FSS	8	5	0,5 mL (EGC); 0,5 mL (pepsina)	0,835	*	0,16	18
FIS	16 mL do FGS	4,25	20	2,5 mL (pancreatina); 1,25 mL (solução de bile)	*	*	1,98	26

Fonte: elaborado pelo autor. *não adicionado

3.7.12 Cultura bacteriana

As cepas bacterianas *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *S. aureus* ATCC 29213 e *S. aureus* ATCC 43300 (*S. aureus* — MRSA) foram cultivadas rotineiramente a 35 ± 2 °C em condições aeróbicas em ágar Mueller-Hinton. As colônias bacterianas puras foram inoculadas em solução salina estéril (0,85%) até atingir uma absorbância entre 0,08 a 0,13 em 625 nm no espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu, Japão), correspondente a 0,5 na escala de *McFarland* ($1 - 2 \times 10^8$ UFC mL⁻¹). A partir dessa suspensão, um inóculo bacteriano foi preparado em caldo Mueller-Hinton, com uma concentração de 5×10^5 UFC mL⁻¹, para os testes descritos a seguir (CLSI, 2025).

3.7.13 Concentração inibitória mínima (CIM) dos polímeros precursores e HP-CD/Cur₁₀

A atividade antibacteriana dos precursores dos hidrogéis foi avaliada seguindo as recomendações do documento M100 do CLSI (2025). NSQ-B e GCOx50 foram testados contra todas as cepas descritas na Sessão 3.7.11, como HP-CD/Cur₁₀ já havia sido testado frente as espécies *S. aureus* (Sessão 3.6.13), aqui o complexo foi estudado contra a *K. pneumoniae*.

A determinação da CIM foi realizada por meio de microdiluição em caldo, utilizando placa de 96 poços. A partir do inóculo bacteriano previamente preparado, os precursores foram submetidos a uma diluição seriada de razão dois, com concentrações variando de 1×10^3 a $7,81 \mu\text{g mL}^{-1}$. Como controles do ensaio, avaliou-se o controle de esterilidade da amostra, do meio de cultura e do controle negativo (sem tratamento), correspondente ao controle de crescimento das bactérias utilizadas. A CIM foi definida como a menor concentração dos compostos capazes de inibir o crescimento bacteriano visível, comparando-os com os grupos controles (n = 3).

3.7.14 Teste de contato e contagem de unidades formadoras de colônias (UFC)

Atividade antibacteriana das formulações GEL-50B e GEL-Cur₄ foi verificada por ensaio de contato direto (LI *et al.*, 2020). Para isso, os géis foram postos em contato com 1 mL do inóculo bacteriano e, em seguida, as preparações foram incubadas em estufa bacteriológica a uma temperatura de 35 ± 2 °C em condições aeróbicas (24 h). Um grupo sem passar por qualquer tratamento foi incubado nas mesmas condições (controle negativo).

Após o período de incubação, o conteúdo dos meios de cultura foi diluído em caldo Mueller-Hinton, sendo inoculado em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton. As placas foram incubadas por 24 h nas mesmas condições já mencionadas e, transcorrido esse tempo, a contagem das UFC foi realizada. A atividade inibitória dos géis foi calculada pela perda da viabilidade bacteriana em relação ao controle, considerando a Equação 22 ($n = 3$).

$$\text{Viabilidade bacteriana (\%)} = \left[\frac{\text{UFC (controle)} - \text{UFC (amostra)}}{\text{UFC (Controle)}} \right] \times 100 \quad (22)$$

onde UFC (controle) e UFC (amostra) representam as unidades formadoras de colônias do controle e das amostras, respectivamente.

O efeito antibacteriano dos hidrogéis na morfologia da cepa *K. pneumoniae* ATCC 13883 foi avaliado por MFA, no microscópio TT-AFM (AFM Workshop, EUA), em modo de contato intermitente. As micrografias foram obtidas na resolução de 512×512 pixels, usando sondas de silício TAP300-G (Ted Pella, EUA), com frequência de ressonância de 263,24 kHz. As imagens foram examinadas e tratadas no programa Gwyddion 2.63. Os valores de altura e rugosidade média quadrática foram obtidos analisando múltiplas áreas de 0,59×0,59 µm.

3.7.15 Cultura celular

A linhagem celular não cancerosa L929 (fibroblasto murino) foi cultivada em meio DMEM, o qual foi suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina a 100 U mL⁻¹ e estreptomicina a 100 µg mL⁻¹). As células foram incubadas a 37 °C em atmosfera contendo 5% de CO₂.

3.7.16 Preparo das amostras

A viabilidade celular dos géis foi testada utilizando extratos das amostras GEL-50B e GEL-Cur₄, preparados em meio de cultura. Os extratos foram elaborados segundo o procedimento preconizado na ISO 10993-5 de 2009 e na ISO 10993-12 de 2012 para avaliação biológica de dispositivos médicos.

Um dia antes de serem postos em contato com as células, os hidrogéis foram seccionados de modo a obter-se pequenos pedaços com área de aproximadamente 1 cm², sendo expostos a luz ultravioleta por 30 min para esterilização. Esterilizados, os hidrogéis seccionados foram transferidos para uma placa de 24 poços, e receberam 1 mL de meio DMEM suplementado. A placa foi incubada a 37 °C por 24 h para extração.

3.7.17 Viabilidade celular, *in vitro*

A viabilidade celular de L929 em resposta ao extratos foi avaliada pelo ensaio MTT. Neste método, o sal amarelo de MTT é convertido em cristais roxos de formazan por enzimas dependentes de NADPH em células metabolicamente ativas (MOSMANN, 1983).

Para isso, as células foram semeadas em placa de 96 poços na concentração de 1×10^5 células mL^{-1} e incubadas a 37 °C com 5% de CO_2 por 24 h. Em seguida, o meio de cultura foi removido e substituído por 200 μL dos extratos dos hidrogéis ou pela solução dos precursores nas concentrações descritas. Em seguida, a placa foi incubada novamente (69 h).

Após o período de incubação, os extratos, ou a solução dos precursores, foram removido e 150 μL de uma solução de MTT ($0,5 \text{ mg mL}^{-1}$) foram adicionados à placa, incubada por mais 3 h. Por fim, o MTT foi removido e 150 μL de DMSO foram adicionados para solubilização dos cristais de formazan. Após solubilização dos cristais, a absorbância foi medida a 595 nm, em um espectrofotômetro de placas ELISA (Molecular Devices) ($n = 3$).

3.7.18 Animais

Foram utilizados camundongos Swiss fêmeas nulíparas, pesando entre 25 e 35 g, com idade entre 6 a 8 semanas. Os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual do Ceará (UECE) (NUP:02109451/2023), de acordo com a diretriz Resolução Normativa CONCEA/MCTI nº 73. Os ensaios de toxicidade dérmica foram realizados conforme a diretriz nº 402 (2017) – OECD (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico).

3.7.19 Toxicidade dérmica aguda do GEL-Cur₄

Inicialmente, foi realizado tricotomia da região dorsal dos camundongos 24 h antes da aplicação do GEL-Cur₄ ou NaCl (0,9%) com curativo ($n = 3/\text{grupo}$). A exposição em contato ocorreu por 24 h. Por fim, o curativo foi removido e os parâmetros seguintes foram avaliados.

Na avaliação da atividade locomotora e dos padrões de ansiedade dos animais foi utilizado o teste comportamental de campo aberto para observação do número de cruzamentos com as quatro patas (movimentação espontânea) e número de comportamentos de autolimpeza (*grooming*), registrados durante um intervalo de 5 min, após 1 min de habituação (ARCHER, 1973; MONTGOMERY, 1955).

As alterações no peso corporal, sinais de irritação da pele (escala de Draize) e sinais de sofrimento animal (escala de Grimace) foram monitorados por 14 dias. Pela escala de Draize foram avaliados os parâmetros irritação dérmica, vermelhidão (eritema) e o inchaço (edema), atribuindo escores de 0 a 4 — sendo ausência (0); leve (1); bem definido (2); moderado a intenso (3) e severo (4). Pela escala de Grimace foram avaliadas expressões faciais observando-se as alterações dos indicadores: estreitamento orbital (olhos semicerrados), protrusão ou tensão na região do focinho, achatamento das bochechas, posição das orelhas (retraídas ou para trás) e movimentação das vibrissas (bigodes). Cada um desses indicadores recebe uma pontuação de 0 a 2, que representam 0 (ausência); 1 (moderada) e 2 (evidente).

Ao final das avaliações, foram retiradas amostras de sangue para contagem total e diferencial de leucócitos; dosagem de marcadores séricos de função hepática (transaminase glutâmico oxalacética e transaminase glutâmico pirúvica — TGO/TGP) e renal (creatinina) (OECD, 2017).

3.7.20 Indução de feridas cutâneas excisionais

Os animais foram sedoanalgesiados por via intraperitoneal (i.p.) utilizando cetamina (100 mg kg^{-1}) e xilazina (2 mg kg^{-1}). Em seguida, foi realizada a tricotomia e antisepsia com clorexidina aquosa a 2%, na região dorsal. Foram induzidas duas feridas excisionais utilizando um demarcador tipo *punch* estéril com 7 mm de diâmetro para a remoção da epiderme, derme e hipoderme (PEREIRA *et al.*, 2016).

3.7.21 Tratamento com o GEL-Cur₄

Os animais receberam tratamento tópico diário (1 vez ao dia) com NaCl a 0,9% estéril (controle — salina) ou com GEL-Cur₄ durante 7 dias. Os animais foram eutanasiados entre o 2º e 7º dia pós-tratamento para avaliação da área e cálculo do índice de cicatrização; sinais clínicos (edema, hiperemia, exsudato, destacamento de crosta e formação de tecido cicatricial); quantificação da permeabilidade vascular e de marcadores de estresse oxidativo (glutaciona reduzida — GSH, malondialdeído — MDA e atividade da mieloperoxidase — MPO).

3.7.22 Índice de cicatrização

As feridas foram fotografadas utilizando uma câmera Canon EOS Rabel T100, configurada no modo básico (sem flash e sem zoom) para mensuração da área por meio do software *ImageJ*. Durante a captura das imagens, a câmera foi posicionada em uma mesa estativa, a uma distância de 20 centímetros das feridas, sendo o índice de cicatrização calculado utilizando a Equação 23.

$$\text{Índice de cicatrização (\%)} = \left[\frac{\text{área (inicial)} - \text{área (final)}}{\text{área (inicial)}} \right] \times 100 \quad (23)$$

onde área (inicial) e área (final) representam a área inicial e final (no intervalo de interesse) das feridas, respectivamente.

3.7.23 Sinais clínicos

Os sinais clínicos (edema, hiperemia, exsudato, destacamento de crosta, formação de tecido cicatricial e hipernocicepção) foram avaliados macroscopicamente ao longo do curso temporal de cicatrização de forma semi-quantitativa, observando-se a presença de edema e hiperemia, pelos escores: (0): ausência; (1): leve; (2): moderado e (3): intenso. O exsudato foi avaliado pela ausência/presença e pela aparência, cor e consistência: (0) seroso, (1) sero-sanguinolento, (2) sanguinolento (3) purulento. O destacamento de crosta e a formação de tecido cicatricial foram avaliados pela ausência ou presença (PEREIRA *et al.*, 2016).

A hipernocicepção foi avaliada por meio da sensibilidade tecidual em resposta a um estímulo mecânico utilizando analgesímetro digital, composto por um transdutor de pressão conectado a um quantificador digital de força expressa em gramas (g). A aplicação do transdutor de pressão nas bordas da ferida foi realizada até que o animal apresentasse reação adversa ao estímulo (contorções, movimento de retirada ou ataque ao filamento). A média de seis medições foi considerada uma unidade amostral de cada animal. Esse procedimento foi repetido nos tempos de 30 min, 1 h, 6 h, 12 h, 1º, 2º, 5º e 7º dia pós-tratamento (PEREIRA *et al.*, 2016).

3.7.24 Permeabilidade vascular

A avaliação das alterações de permeabilidade vascular foi realizada de forma indireta pela dosagem de proteínas totais presentes nas feridas por espectrofotometria. Para tanto, as feridas foram homogeneizadas em microtubos de 2 mL (Eppendorf®), com solução de cloreto de potássio (1,15% — m/v) na proporção 1:5 (peso/volume).

Em seguida, à 5 mL do reagente proteico (0,01% Comassie Brilliant Blue G250, 4,7% etanol e 8,5% ácido fosfórico) foram adicionados 100 µL de homogenato da ferida. A leitura das amostras foi realizada em duplicata no comprimento de onda de 595 nm. O teor de proteínas totais foi determinado a partir de uma curva de calibração, construída nas mesmas condições experimentais, utilizando concentrações graduais de albumina sérica bovina.

A dosagem de nitrato/nitrito (NO) do tecido foi detectada por espectrofotometria pelo método de Griess. Em condições ácidas o nitrito reage com a sulfanilamida formando um composto intermediário, o sal diazônico. Em seguida, o sal diazônico reage com o *N*-naftil-etilenodiamina (NEED) formando um produto estável cuja absorvância é registrada em 540 nm. O teor de NO foi determinado a partir de uma curva de calibração, construída nas mesmas condições experimentais, utilizando concentrações graduais de nitrito de sódio (NaNO₂). (GREEN *et al.*, 1982).

3.7.25 Marcadores do estresse oxidativo

As feridas foram dissecadas e homogeneizadas em tampão PBS para quantificação dos marcadores MDA e GSH. Para a avaliação da atividade da MPO as feridas foram homogeneizadas em tampão de brometo de hexadeciltrimetilamônio (HTAB).

Determinou-se a produção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), com o objetivo de quantificar o MDA, produto final da peroxidação lipídica de membranas. No 2º e 7º dias pós-tratamento, após homogeneização, as amostras (n=6/grupo) foram centrifugadas (4500xg / 15 min a 4 °C) e o sobrenadante obtido (63 µL) foi adicionado à 100 µL de ácido perclórico (35%). Após nova centrifugação (5000xg / 10 min a 4 °C), 150 µL do sobrenadante foram adicionados à 50 µL de ácido tiobarbitúrico (1,2%), aquecidos a 95 °C por 30 min e feita a leitura da absorvância a 535 nm em um leitor de placas. Os resultados foram expressos como µmol L⁻¹MDA/mg de tecido (CIGHETTI *et al.*, 1999).

Para a determinação da GSH, as amostras homogeneizadas (n=6/grupo) foram adicionadas com 52 µL de água destilada e 13 µL de ácido tricloroacético (50%), agitados e centrifugados (5000 rpm /15 min a 4°C). Em seguida, foi adicionado 131 µL do tampão Tris-HCl (0,4 mol L⁻¹, pH 8,9) e 3 µL do ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzóico) (0,01 mol L⁻¹) imediatamente antes da leitura, a 412nm feita entre 5 min de reação. A concentração de GSH foi expressa em nanograma (ng) de GSH/g (SEDLAK e LINDSAY, 1968).

A verificação da atividade da MPO foi baseada na velocidade de oxidação do substrato *O*-dianisidina na presença de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), convertendo-o em composto de cor marrom. Após homogeneização com HTAB, às amostras foram adicionados 200 µL da solução de leitura (*O*-dianisidina (5 mg); 15 µL H₂O₂ (1%); 3 mL de tampão PBS; 27 mL de água). A absorbância foi registrada a 450 nm nos intervalos de 0, 1 e 3 min. Os resultados foram expressos como atividade de MPO/mL por µg/g de tecido (BRADLEY; CHRISTENSEN e ROTHSTEIN, 1982).

3.8 Análise estatística

Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média (EPM). A avaliação estatística foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) unidirecional seguida do teste de Tukey com o software OriginPro 2022, exceto para os ensaios nos tópicos de ação antibacteriana, analisados utilizando o software GraphPad Prism 8. Além de ANOVA, a avaliação estatística nos tópicos da cicatrização, incluiu o teste T de Student ou procedimento de intensificação linear de dois estágios de Benjamini krieger e Yekutieli. Os dados analisados de forma semi-quantitativa foram expressos como mediana (mínimo, máximo) e analisados pelo teste de Mann-Whitney, ou expressos sob a forma de porcentagem e analisado pelo teste binomial. As análises dos tópicos de cicatrização foram feitas no software GraphPad Prism 8.

Modificação e caracterização:
Goma do cajueiro e quitosana

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Isolamento e titulação potenciométrica de GC

A goma obtida a partir do exsudato do cajueiro foi isolada como um pó fino de coloração branca, característica desse polissacarídeo purificado (Figura 11). O rendimento médio do processo de isolamento foi de $73,6 \pm 1,4\%$ (m/m). O resultado obtido aproxima-se do reportado por Rodrigues, de Paula e Costa (1993), de 78%. O procedimento abordado pelas autoras se baseou no método Rinaudo-Milas, similar ao adotado no presente trabalho.

Figura 11 — Exsudato e goma do cajueiro



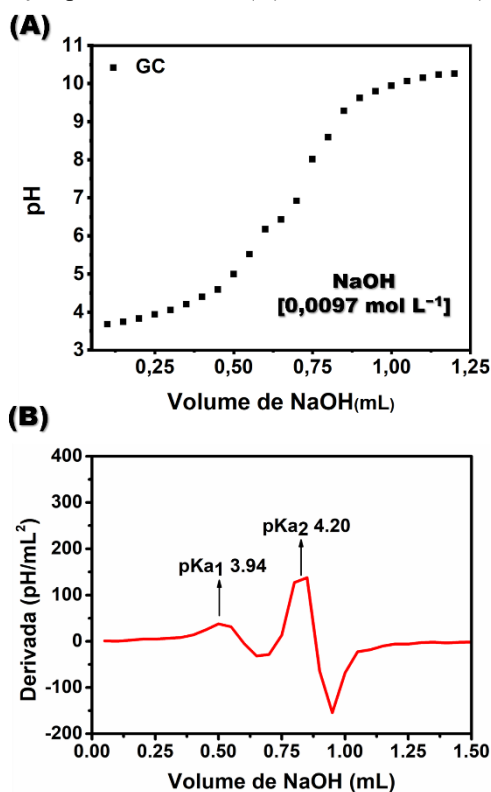
Fonte: elaborado pelo autor.

A Figura 12 apresenta a curva de titulação potenciométrica de GC, com a respectiva curva derivada. Curiosamente, dois pontos de inflexão puderam ser registrados, sugerindo a presença de dois ácidos fracos — cujo pK_{a1} e pK_{a2} são respectivamente 3,94 e 4,20.

Para a GC isolada no Ceará e no Piauí, somente β -D-ácido glucurônico foi identificado como unidade ácida (ARAÚJO *et al.*, 2012; DE PAULA *et al.*, 1998). No entanto, casos de duas unidades ácidas foram registrados na Índia e Nova Guiné, sendo estas β -D-ácido glucurônico e 4-*O*-metil- β -D-ácido glucurônico (ANDRESON *et al.*, 1974).

Mesmo sem observação prévia nos isolados brasileiros, cogita-se a titulação das duas unidades ácidas citadas nas amostras de GC. Esta hipótese é respaldada pela proximidade dos valores de pK_a , indicando que os grupos ácidos têm estrutura química similares, o que é compartilhado entre o ácido glucurônico e o seu derivado naturalmente metoxilado. O teor total de ácidos em GC foi calculado em $8,1 \pm 0,5\%$, ligeiramente superior aos percentuais indicados por Anderson *et al.* (1974) — 5,7 e 6,2%.

Figura 12 — Curva de titulação potenciométrica (A) e curva derivada (B) representativas da GC.



Fonte: elaborado pelo autor.

4.2 Oxidação de GC com NaIO₄

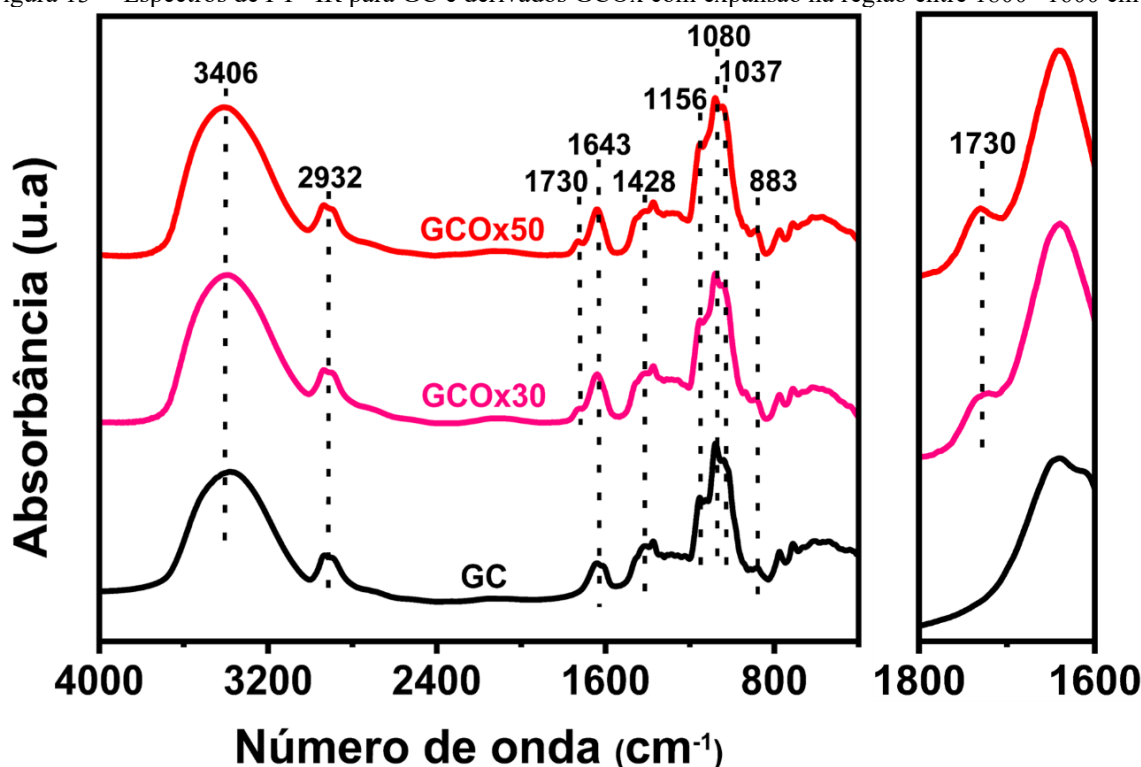
4.2.1 FT-IR

Posterior ao isolamento, a goma do cajueiro foi submetida à oxidação com íon periodato, para introdução de grupos aldeídicos. Objetivando confirmar a composição funcional do polissacarídeo e a presença de novos grupos nos derivados foram obtidos os espectros na região do infravermelho para GC e espécies GCOx (Figura 13).

No espectro de GC, as bandas em 3406 e 2932 cm⁻¹ são atribuídas aos estiramentos das ligações O-H e C-H, respectivamente. A banda em 1643 cm⁻¹ é gerada a partir de duas vibrações, deformação das ligações H-O-H (moléculas de água) e estiramento assimétrico do íon carboxilato (sais de ác. glucurônico) — o estiramento simétrico desse íon pode ser observado em 1428 cm⁻¹. As bandas na faixa entre 1156—883 cm⁻¹ são atribuídas aos estiramentos das ligações C-O, C-O-C e C-C do anel de piranosídico (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Nos espectros de GCOx30 e GCOx50, a modificação química fica evidenciada pelo surgimento de uma nova absorção em 1730 cm⁻¹, cuja intensidade e definição são moderadamente realçadas no derivado oxidado em maior proporção. Esta é atribuída ao estiramento da ligação C=O, referente aos grupos aldeídicos introduzidos (YE *et al.*, 2026).

Figura 13 — Espectros de FT-IR para GC e derivados GCOx com expansão na região entre 1800–1600 cm^{-1} .



Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.2 RMN

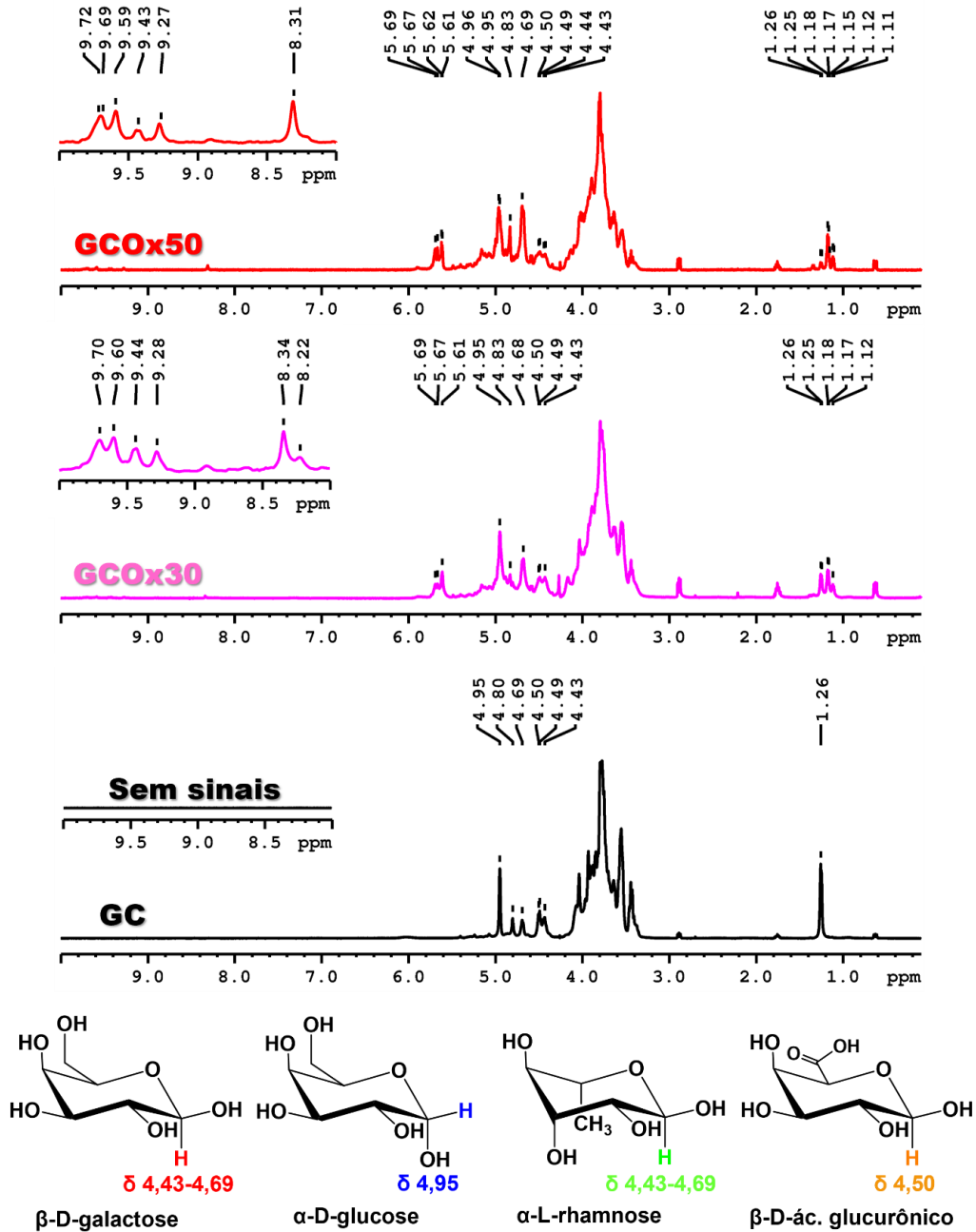
A Figura 14 apresenta os espectros de RMN de prótons para GC e derivados GCOx. Além de prover evidências da modificação de GC, estes auxiliam a identificar subestruturas geradas durante o processo de oxidação.

No espectro de GC, os sinais entre δ 4,43 – 4,95 ppm são atribuídos aos hidrogênios metínicos ligados aos carbonos anoméricos das unidades monossacarídicas que compõem a goma, sendo para β -D-galactose (1 \rightarrow 3) δ 4,43 e 4,69 ppm; β -D-ác. glucurônico, δ 4,50 ppm; α -L-rhamnose, δ 4,80 ppm e α -D-glucose, δ 4,95 ppm. Não foi possível reconhecer o sinal relativo a β -D-galactose (1 \rightarrow 6), o qual deveria aparecer em δ 4,39 ppm (NETO *et al.*, 2011). Por ter o deslocamento químico próximo de DOH (δ 4,26 ppm), há a possibilidade deste último ter sido suprimido em conjunto ao solvente.

Nos espectros de GCOx30 e GCOx50 a modificação química é evidenciada pelo surgimento de novos sinais entre δ 8,22 – 9,71 ppm, atribuídos aos hidrogênios aldeídicos nas diferentes unidades citadas (GONG *et al.*, 2025). Os sinais entre δ 5,61 – 5,69 ppm também são característicos de polissacarídeos oxidados. No entanto, estes indicam de formação hemiacetais obtidos da adição de hidroxilas do polímero à carbonila (SILVA *et al.*, 2020).

Adicionalmente, uma sugestão mais específica da oxidação da α -L-rhamnose pode ser observada nos espectros de GCOx30 e GCOx50. Em GC, o sinal em δ 1,26 ppm é atribuído aos hidrogênios metílicos de α -L-rhamnose. Nos espectros dos derivados oxidados, novos pequenos sinais surgem nessa região (δ 1,11-1,26 ppm), apontando a modificação desse açúcar (MACIEL *et al.*, 2019).

Figura 14 — Espectros de RMN ^1H com supressão de DOH para GC e derivados GCOx obtidos a 70 °C em D_2O .



Sinais da oxidação:

Acima de δ 8 ppm
(Grupos aldeídicos)

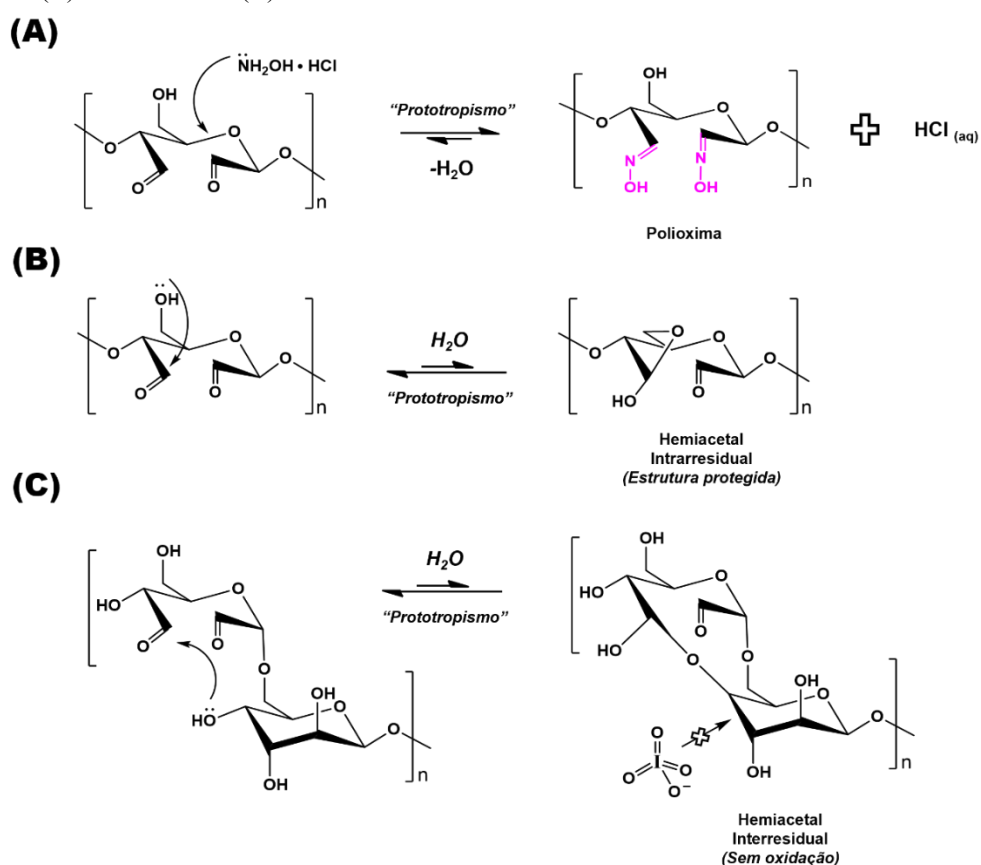
Entre de δ 5,6-5,7 ppm
(Hemiacetais)

4.2.3 Titulação potenciométrica

O grau de oxidação equivale ao teor molar de unidades oxidadas na estrutura do polissacarídeo. O grau de oxidação experimental (GO_E) foi obtido a partir da reação entre os derivados $GCOx$ e $NH_2OH \cdot HCl$ — a qual com a desidratação, gera polioxima e libera HCl (Figura 15A).

O HCl liberado foi utilizado para quantificar o percentual de aldeído, através da titulação potenciométrica com uma solução alcalina padronizada (Figura 16B-C). Os valores para o grau de oxidação teórico (GO_T), GO_E e os rendimentos de recuperação dos derivados $GCOx$ estão contidos na Tabela 9.

Figura 15 — Reação entre a unidade monossacarídica oxidada e $NH_2OH \cdot HCl$ (A); formação de hemiacetais intrarresidual (B) e interresidual (C).



Fonte: elaborado pelo autor.

Para os derivados sintetizados, os valores de GO_T e GO_E foram próximos. A pequena diferença pode ser explicada pelos hemiacetais residuais formados durante a oxidação, os quais protegem o carbono carbonílico e dificultam a reação com $NH_2OH \cdot HCl$ (Figura 15B) (PANDEIRADA; BOULOS e NYSTROM, 2025).

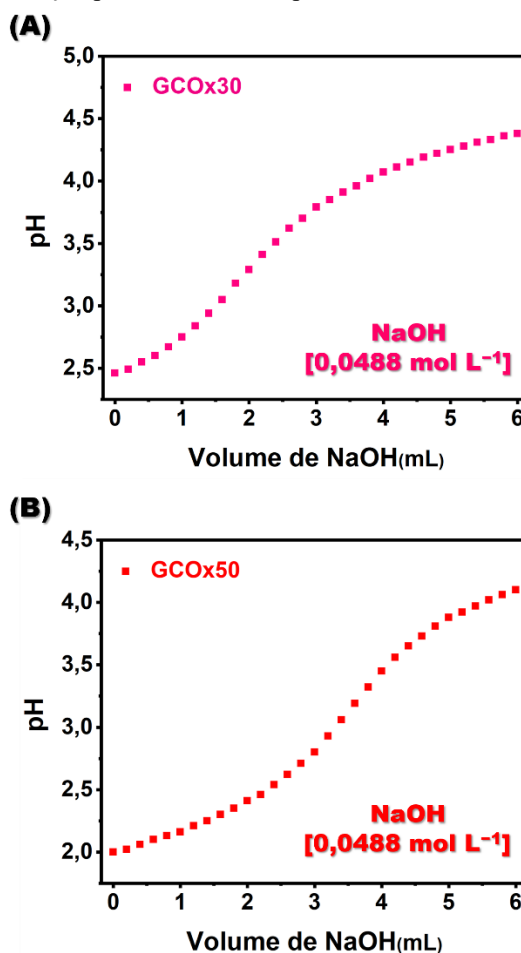
Tabela 9 – Grau de oxidação teórico (GO_T), grau de oxidação experimental (GO_E), rendimentos de recuperação dos derivados GCO_x .

Derivado	GO_T (%)	GO_E (%)	Rendimento (m/m – %)
GCO_{x30}	30	$28,0 \pm 0,2^a$	$91,0 \pm 3,0^a$
GCO_{x50}	50	$49,0 \pm 0,1^b$	$80,0 \pm 0,1^b$

Fonte: elaborado pelo autor.

Nota: letras distintas na mesma coluna indicam diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

Figura 16 – Curvas de titulação potenciométrica representativas da GCO_{x30} (A) e GCO_{x50} (B).



Fonte: elaborado pelo autor.

Além disso, segundo Amer *et al.* (2016), os hemiacetais interresiduais também são responsáveis por reduzir a efetividade da oxidação. Ao gerar um hemiacetal, a hidroxila não está mais disponível para a ação oxidante do $NaIO_4$, impactando no valor de GO_E (Figura 15C).

O rendimento de recuperação dos derivados foi menor com o aumento do grau de oxidação. Uma tendência similar foi obtida com a oxidação em diferentes graus de GC (FERREIRA *et al.* 2021) e da galactomanana da espécie *Cassia fistula*, sendo associada à formação de aglomerados insolúveis, removidos em etapas de separação, como filtração e centrifugação (SILVA *et al.*, 2020).

4.2.4 GPC

Os cromatogramas de GPC para GC e derivados GCOx exibem perfis unimodais (Figura 17). O M_{pk} de GC foi estimado em $2,55 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$, consistente com os valores reportados para as gomas isoladas no Ceará por Melo *et al.* (2020) ($2,13 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$) e no Piauí por Oliveira *et al.* (2023) ($2,12 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$). Após reação com NaIO_4 , observou-se uma redução na massa molar dos derivados, a qual é proporcional ao grau de oxidação (Tabela 10).

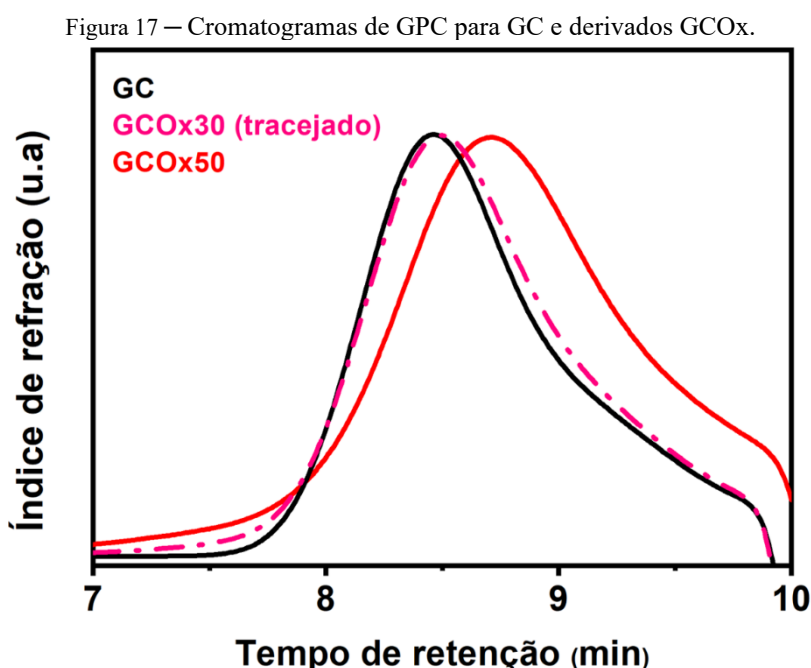
Tabela 10 — Massa molar de pico (M_{pk}) de GC e derivados GCOx.

Amostra	$M_{pk} (\text{g mol}^{-1} \cdot 10^{-4})$
GC	2,55
GCOx30	2,35
GCOx50	1,32

Fonte: elaborado pelo autor.

Tendência similar foi reportada por Ferreira *et al.* (2021), ao oxidar GC nos graus teóricos de 20, 35 e 50%. Para o derivado com GO_T de 50% o M_{pk} foi de $1,58 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ para $1,12 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$, degradação na ordem de 1,4 — ligeiramente inferior à de GCOx50 (1,9).

A despolimerização de polissacarídeos com a oxidação é bem documentada (CARNEIRO *et al.*, 2025; OLIVEIRA *et al.*, 2023). Depende das condições reacionais e do biopolímero, podendo até levar a uma classe de carboidratos menores, como os oligossacarídeos (PANDEIRADA *et al.*, 2022).



Fonte: elaborado pelo autor.

4.3 Purificação de QTS

O processo de purificação da quitosana comercial foi realizado objetivando remover os resíduos minerais do isolamento da quitina. A purificação se fez necessária uma vez que a presença desses contaminantes poderia influenciar na síntese dos derivados succinilados. O rendimento médio do processo foi de $69,0 \pm 0,1\%$ (m/m).

4.4 Carboxiacilação de QTS com o anidrido succínico

4.4.1 FT–IR

A Figura 18 apresenta os espectros de FT–IR de QTS e derivados NSQ, com rendimentos acima de 80% (Tabela 11).

No espectro de QTS, a banda larga em 3427 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da ligação O-H, esta sobreposta à do estiramento da ligação N-H. A absorção em 2908 cm^{-1} é designada ao estiramento da ligação C-H. As bandas em 1658 e 1596 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento da ligação C=O (grupo amida, unidade acetilada) e ao dobramento da ligação N-H (grupo amina, unidade desacetilada), respectivamente (PAIVA JÚNIOR *et al.*, 2025). As típicas bandas do anel piranosídico são observadas entre 1160 e 899 cm^{-1} (SRIMAI *et al.*, 2024).

Nos espectros dos derivados NSQ, a modificação química fica evidenciada pela presença de uma nova absorção em 1409 cm^{-1} , acompanhada do deslocamento e aumento de intensidade da banda em 1596 para 1559 cm^{-1} — resultantes dos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo succinilato introduzido (SRIMAI *et al.* 2025).

Tabela 11 — Rendimento de recuperação, grau de substituição (GS) e teor de aminas remanescentes (AR) para os derivados NSQ. Derivado NSQ-A (obtido com alta proporção de anidrido) e NSQ-B (obtido em baixa proporção).

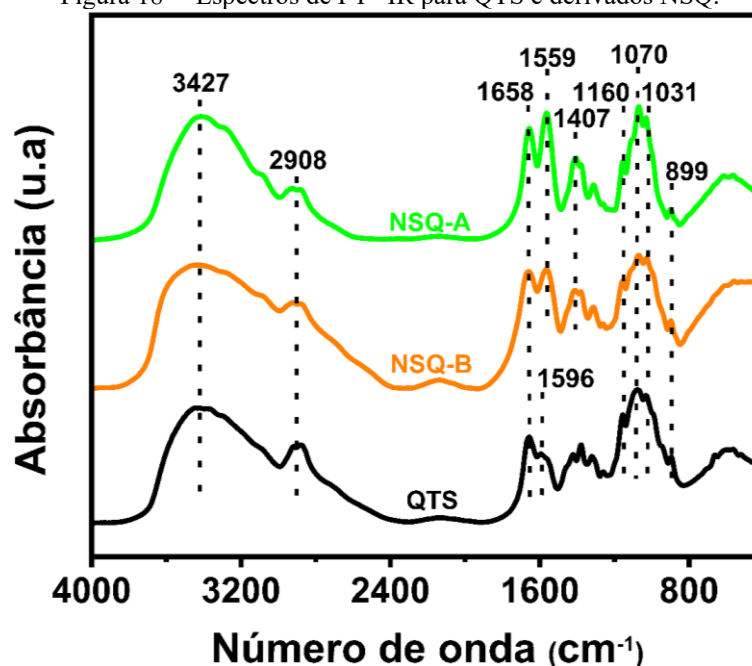
Amostra	Rendimento (% – m/m)	GS (%)	AR (%)
NSQ-B	81,0	43,0	35,3
NSQ-A	80,5	55,3	23,0

Fonte: elaborado pelo autor.

4.4.2 RMN

A Figura 19 apresenta os espectros de RMN de prótons para QTS e derivados NSQ. O espectro de QTS exibe sinais em δ 2,06, 3,23, 4,91-4,93 ppm que são atribuídos, nesta ordem, aos hidrogênios metílicos do grupo acetila (3), hidrogênio metínico *beta* ao grupo amida (2) e hidrogênio anomérico da unidade de β -D-glucosamina (1) (RINAUDO, 2000).

Figura 18 — Espectros de FT-IR para QTS e derivados NSQ.



Fonte: elaborado pelo autor.

O grau de desacetilação (GD) de QTS foi calculado em 78,3% (Equação 23). Nos espectros de NSQ-A e NSQ-B, a modificação química foi evidenciada pelo surgimento de um novo sinal em δ 2,66 ppm, atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo succinila (4) (RUNGROD *et al.*, 2025).

O grau de substituição (GS) foi calculado em 43,0 e 55,3% para NSQ-B e NSQ-A, respectivamente (Equação 24), condizentes com a proporção de anidrido succínico utilizado em cada reação. O teor de aminas remanescentes (AR) nos derivados foi obtido pela diferença entre GD e GS (Equação 25). Para NSQ-B e NSQ-A os teores foram calculados em 40,4 e 29,1%, respectivamente. A Tabela 11 resume valores de GS e AR estimados para os derivados NSQ.

$$GD = \left[1 - \frac{1}{3} \times \frac{(\text{área de superfície em } 2,07 \text{ ppm})}{(\text{área de superfície em } 3,22-3,26 \text{ ppm})} \right] \times 100 \quad (23)$$

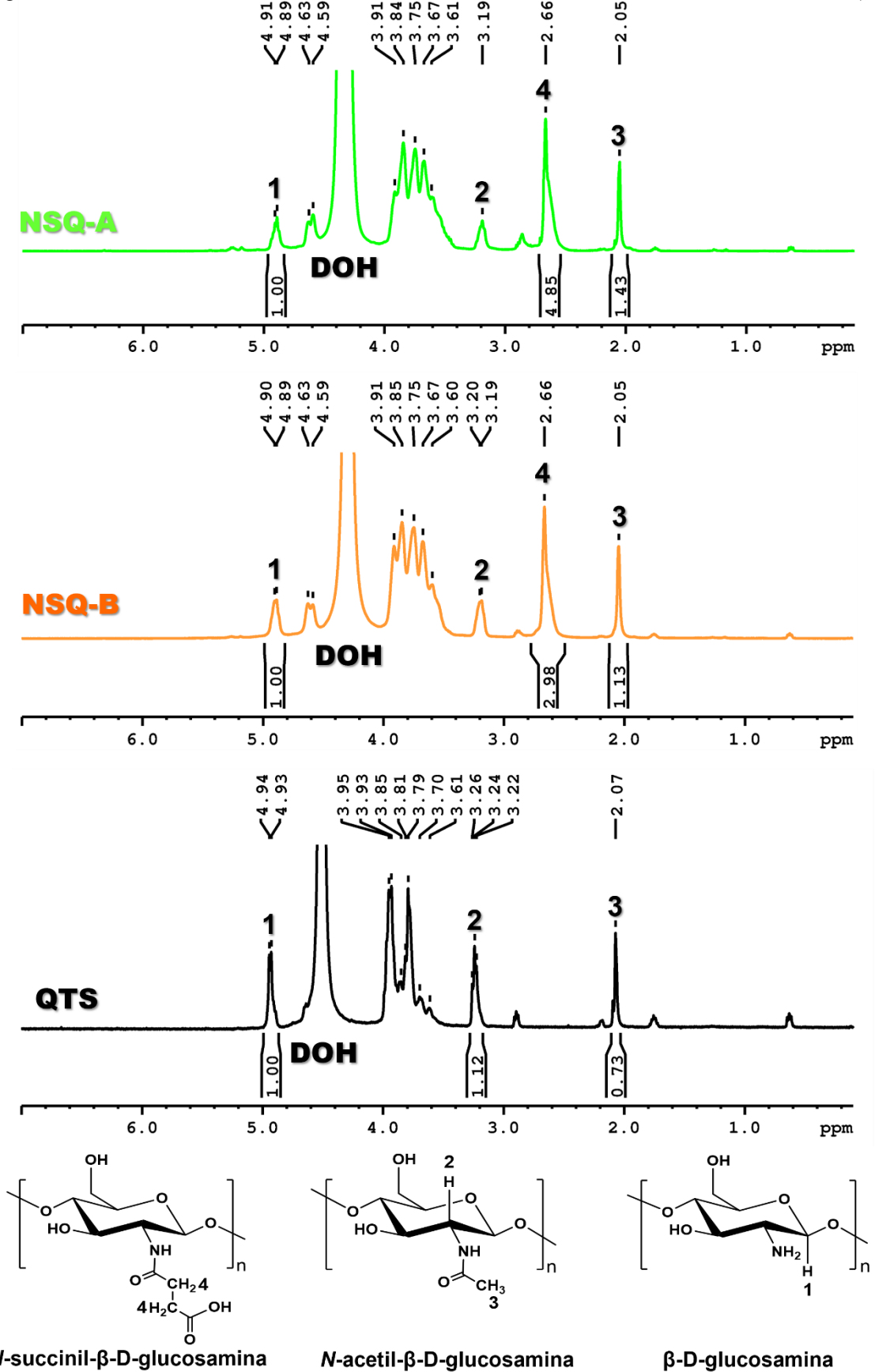
onde as ressonâncias em δ 2,07 e 3,22 ppm correspondem aos prótons do grupo acetil e ao próton metínico constituinte do anel de piranose mais próximo do grupo amida. A razão por 1/3 está associada aos 3 átomos de hidrogênio do grupo acetil e ao hidrogênio metínico. Equação adaptada de Kassai; Arul; Charlet (2000).

$$GS = \left[(1 - GD \times 10^{-2}) \times \frac{3}{4} \times \frac{(\text{área de superfície em } 2,66 \text{ ppm})}{(\text{área de superfície em } 2,05 \text{ ppm})} \right] \times 100 \quad (24)$$

$$AR = GD - GS \quad (25)$$

onde as ressonâncias em δ 2,05 e 2,66 ppm correspondem aos prótons do grupo acetil e aos prótons metilênicos do grupo succinil enxertado nos derivados NSQ, respectivamente. A razão 3/4 está associada aos 3 átomos de hidrogênio do grupo acetil e aos 4 átomos de hidrogênio dos carbonos metilênicos. GD e GS são os graus de desacetilação e substituição, respectivamente. As Equações foram observadas em Oliveira *et al.* (2023).

Figura 19 — Espectros de RMN ^1H para QTS e derivados NSQ obtidos a 70 °C em $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl} - 2\%$ (v/v).



Fonte: elaborado pelo autor.

Hidrogéis dos derivados
GCOx e NSQ-B

4.5 Hidrogéis dos derivados GCOx e NSQ

Os hidrogéis desenvolvidos neste trabalho foram reticulados pela formação de base de *Schiff*. A reação ocorreu entre as amins primárias, contidas em NSQ-B, e os grupos aldeídicos nos derivados GCOx. O derivado NSQ-B foi escolhido para formulação dos hidrogéis devido ao seu maior teor de amins remanescentes. A reticulação via base de *Schiff* é caracterizada pela adição nucleofílica de amins primárias a compostos carbonílicos, onde a rede 3D polimérica é gerada pela ligação imina ($R_1\text{-HC=N-R}_2$) (Figura 20).

4.5.1 FT-IR

A Figura 21 apresenta os espectros de FT-IR para os precursores GCOx e NSQ-B e formulações GEL-30B e GEL-50B. Os hidrogéis liofilizados exibem absorções nas mesmas regiões dos polissacarídeos modificados, anteriormente caracterizados. O estiramento da ligação imina geraria uma banda de absorção próxima 1630 cm^{-1} , a qual não foi ser observada devido à sobreposição com a banda de amida em 1645 cm^{-1} . Entretanto, a ausência da absorção em 1730 cm^{-1} nos espectros do géis indica o consumo dos grupos aldeídicos devido à formação da base de *Schiff*.

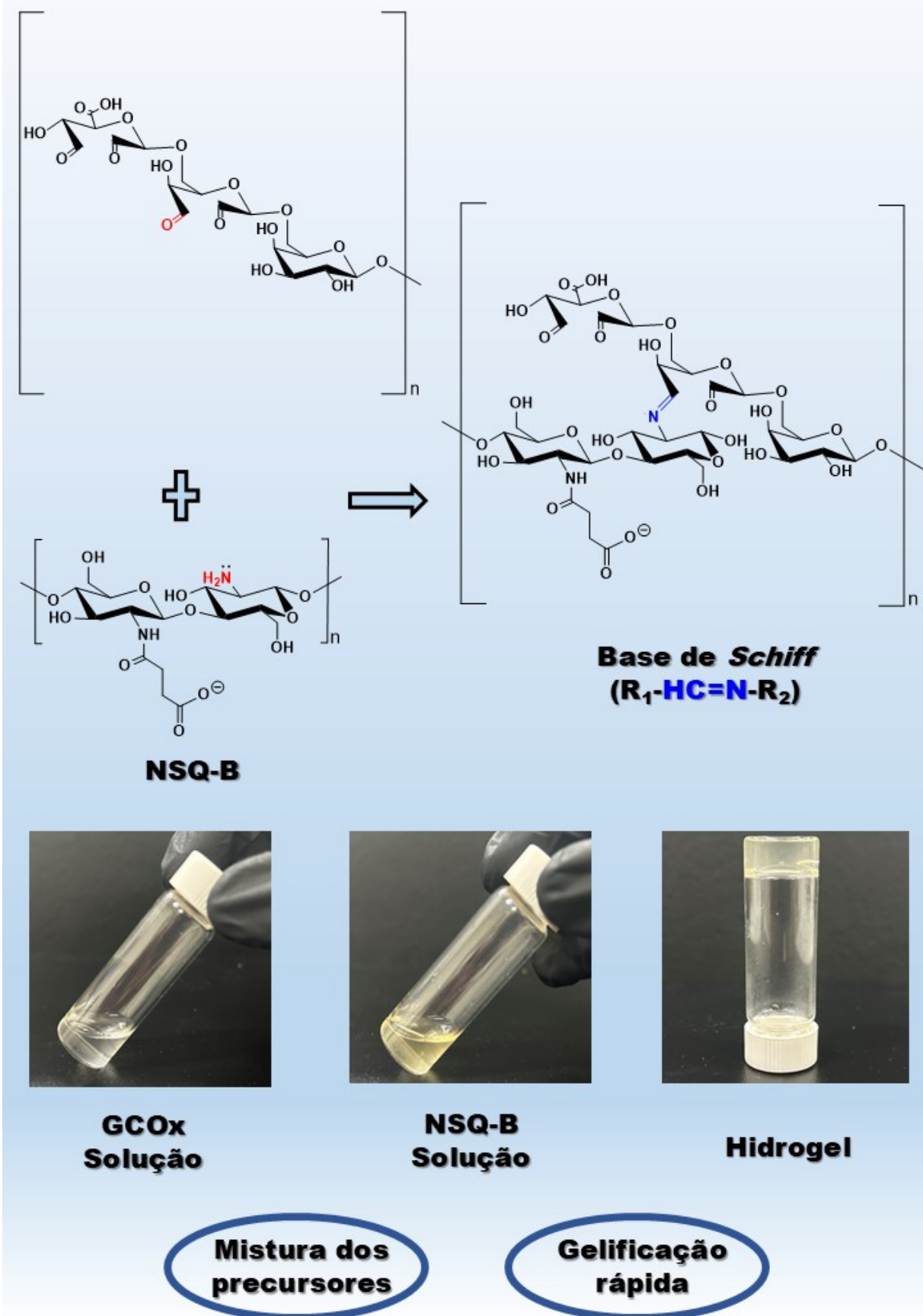
A mesma observação foi reportada por Tohamy (2025), ao sintetizar hidrogéis reticulados via base de *Schiff* a partir de celulose oxidada e quitosana para a liberação controlada da 4-aminoacetofenona. Nos espectros dos hidrogéis, a ausência da banda referente aos grupos aldeídicos em 1716 cm^{-1} foi utilizada para confirmar reação, uma vez que era esperado a sobreposição da banda da imina em 1631 cm^{-1} com a da amida em $1647 - 1654\text{ cm}^{-1}$.

4.5.2 Propriedades reológicas: tgel e força de gel

O tempo de gelificação é uma propriedade que determina a performance de hidrogéis *in situ*. A gelificação deve ser moderada, pois, quando acelerada em excesso, acarreta a obstrução da agulha que injeta o material. Por sua vez, a gelificação lenta, ocasiona a difusão dos materiais precursores para fora do local de aplicação (WANG *et al.*, 2023).

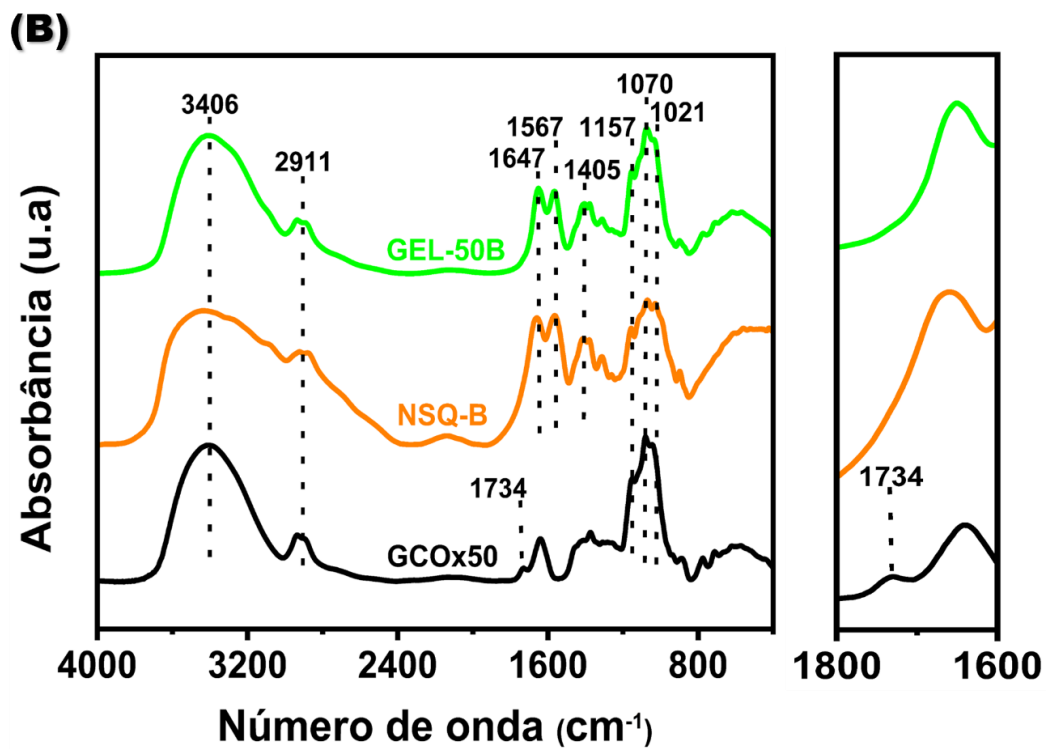
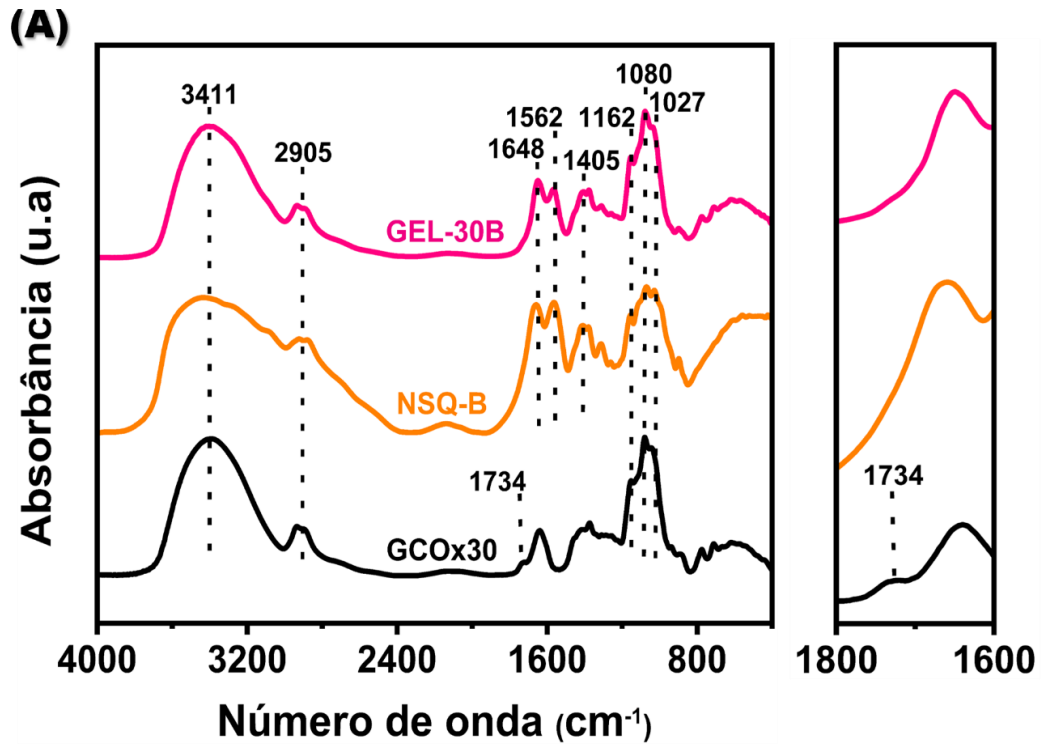
O tgel das formulações GEL-30B e GEL-50B foi estimado através da reologia oscilatória (Figura 22 A-B). Na reologia oscilatória, o tgel é determinado quando a magnitude do módulo de armazenamento (G') se torna superior à do módulo de perda (G''), configurando a transição sol-gel ($G' > G''$).

Figura 20 — Ilustração da reticulação via formação de base de *Schiff* a partir dos precursores GCOx e NSQ



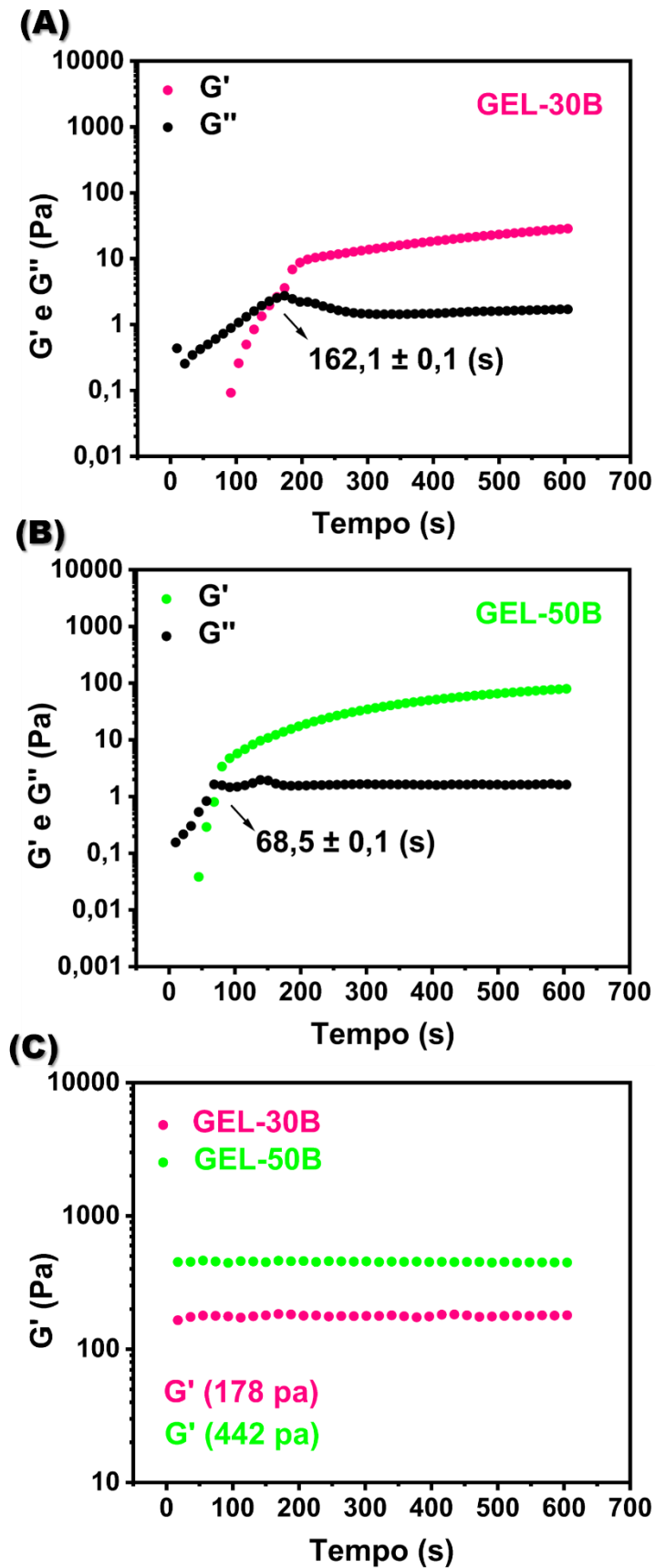
Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 21 – Espectros de FT-IR dos hidrogéis e dos respectivos precursores com expansões na região entre 1800–1600 cm^{-1} .



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 22 — Módulos G' e G'' durante o processo de gelificação (A e B); Módulo G' (força de gel) (C) para as formulações GEL-30B e GEL-50B a 37 °C em função do tempo — gráficos representativos.



O tempo necessário para que ocorra a formação dos hidrogéis é inversamente proporcional ao GO_E dos derivados GCO_x . Essa tendência pode ser explicada pela maior densidade de reticulação do GEL-50B, cujo teor de grupos aldeídicos chega a ser $\sim 1,8$ vezes superior ao do GEL-30B. Na literatura, a reticulação via base de *Schiff* é prontamente regulada através da variação do conteúdo de aldeído (KUMAR e PURWAR, 2024).

Mao *et al.* (2025) registraram que a gelificação dos hidrogéis compostos por carboximetil celulose oxidada (CMCOx) e gelatina era mais rápida devido à concentração do polissacarídeo oxidado nas formulações, ao aumentar o teor de CMCOx em 3 vezes, o tgel foi encurtado de 196 ± 11 para 53 ± 4 s.

Shen *et al.* (2025) observaram comportamento similar em hidrogéis de glucomanana oxidada (GMOx) e carboximetil quitosana. O tgel variou entre 55 ± 8 e 20 ± 2 s, redução essa associada ao aumento dos sítios de reticulação (grupos aldeídicos) com a crescente proporção de GMOx.

As propriedades mecânicas dos géis foram avaliadas em condições pré-definidas de estresse, frequência e temperatura (Figura 22C). O módulo G' representa a energia elástica armazenada em um ciclo de deformação, sendo um indicativo da resistência mecânica. Além de reduzir o tgel, a maior densidade de reticulação impactou a magnitude do módulo G' no GEL-50B, com este sendo 2,5 vezes superior ao do GEL-30B.

4.5.3 MEV

A microscopia eletrônica de varredura foi utilizada para avaliar a morfologia dos hidrogéis (Figura 23A-B). A estrutura microporosa 3D homogênea foi evidenciada em todas as amostras liofilizadas. Adicionalmente, a homogeneidade pode ser constatada pelos baixos valores de desvio padrão das distribuições de tamanho (Figura 23C-D). O tamanho médio de poros e a porosidade dos hidrogéis estão contidos na Tabela 12.

Tabela 12 – Tamanho médio de poros e porosidade por infiltração para GEL-30B e GEL-50B.

Amostra	Tamanho de poros (μm)	Porosidade (%)
GEL-30B	97 ± 1	$15,2 \pm 0,5^a$
GEL-50B	45 ± 1	$12,6 \pm 0,7^b$

Fonte: elaborado pelo autor.

Nota: letras distintas na mesma coluna indicam diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

O tamanho dos poros e a porosidade das formulações foram inversamente proporcionais ao GO_E dos derivados GCOx. Semelhante ao observado na reologia, a morfologia é influenciada pela densidade de reticulação. A maior interconexão das cadeias poliméricas no GEL-50B, devido ao seu teor de aldeído, acaba refletindo em uma estrutura mais compacta.

Uma correlação entre o tamanho médio de poros e os mols dos grupos aldeídicos em hidrogéis reticulados via base *Schiff* é apresentada na Tabela 13. A princípio, uma correspondência geral é difícil de ser estabelecida, pois a distinção entre os polímeros que compõem as matrizes é uma interferência significativa.

No entanto, observando os trabalhos isolados, o mesmo padrão previsto ao analisar os géis de GCOx e NSQ-B é reproduzido. De fato, microestruturas mais contraídas podem ser obtidas aumentando o teor de aldeído. O tamanho dos poros influenciam a taxa de degradação, interações biológicas e transporte de fluídos pelos hidrogéis (ROSSBERG *et al.*, 2025). Especificamente, a incorporação e a difusão de fármacos ou biomoléculas pode ser regulada pelo tamanho dos poros (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2025).

Um dos motivos que levou Dalei *et al.* (2023) classificarem a formulação GGOx/QTS₁₃ como ideal para incorporação e liberação simultânea de curcumina e aspirina foi o tamanho de poros. O menor diâmetro dos poros permitiria maior controle na liberação dos medicamentos. Dentre os géis contidos na Tabela 13, o diâmetro de GGOx/QTS₁₃ é o que mais se aproxima do GEL-50B.

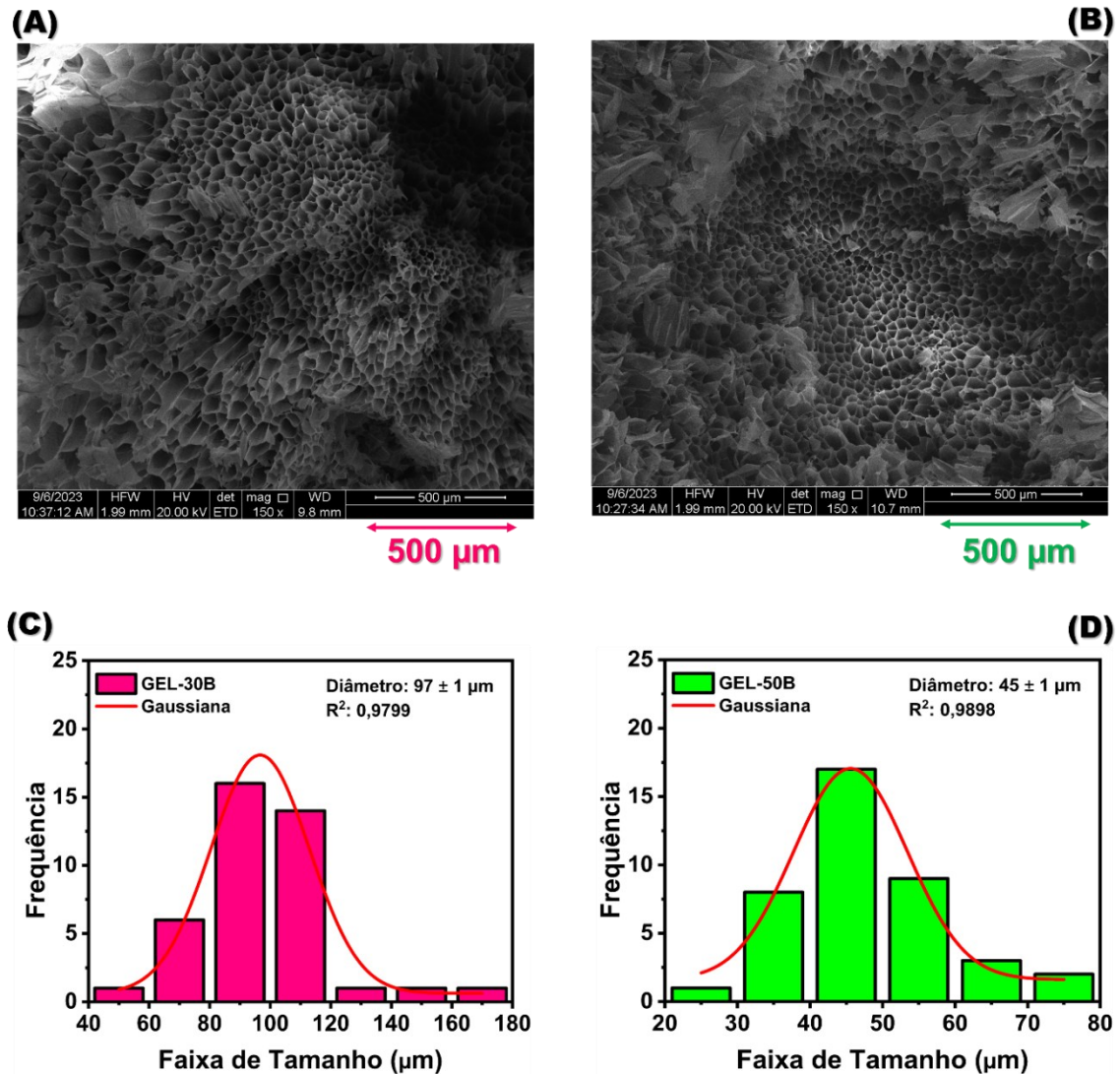
Tabela 13 — Correlação entre o tamanho médio de poros e o mols de grupos aldeídicos em hidrogéis reticulados via formação de base de *Schiff*.

Formulação	Tamanho de poros (μm)	Grupos aldeídicos (mols 10^{-4})	Referência
GGOx/QTS ₁₁	128 ± 65	1,61	Dalei <i>et al.</i> (2023)
GGOx/QTS ₁₂	62 ± 23	3,22	Dalei <i>et al.</i> (2023)
GGOx/QTS ₁₃	43 ± 20	4,82	Dalei <i>et al.</i> (2023)
GC-1	152 ± 32	1,11	Mao <i>et al.</i> (2025)
GC-2	91 ± 24	2,23	Mao <i>et al.</i> (2025)
GC-3	61 ± 17	3,33	Mao <i>et al.</i> (2025)
Q1-2	255 ± 74	0,08	Ma <i>et al.</i> (2024)
Q2-1	102 ± 36	0,15	Ma <i>et al.</i> (2024)
75C25G	186 ± 45	0,40	Moreira filho <i>et al.</i> (2025b)
25C75G	84 ± 20	1,20	Moreira filho <i>et al.</i> (2025b)
GEL-30B	97 ± 1	0,34	Presente trabalho
GEL-50B	45 ± 1	0,60	Presente trabalho

Fonte: elaborado pelo autor.

Composição dos hidrogéis: GGOx/QTS (goma guar oxidada e quitosana); 2GGOx:2QTS (GGOx/QTS₁₁), 4GGOx:2QTS (GGOx/QTS₁₂) e 6GGOx:2QTS (GGOx/QTS₁₃) (% - m/m). GC — celulose oxidada (COx) e gelatina (Gela); GC-1 (3COx:10Gela); GC-2 (6COx:10Gela) e GC-3 (9COx:10Gela) (% - m/v). Q — alginato de sódio quaternizado/oxidado (AgOx) e carboximetil quitosana (CMQTS); Q1-2 (1AgOx:2CMQTS) e Q2-1 (2AgOx:1CMQTS) (v/v). CG — GGOx e NSQ; 3NSQ:1GGOx e 1NSQ:3GGOx (v/v).

Figura 23 — Micrografias e histogramas de distribuição normal para o diâmetro dos poros do GEL-30B (A e C) e do GEL-50B (B e D).



Fonte: elaborado pelo autor.

4.5.4 Intumescimento

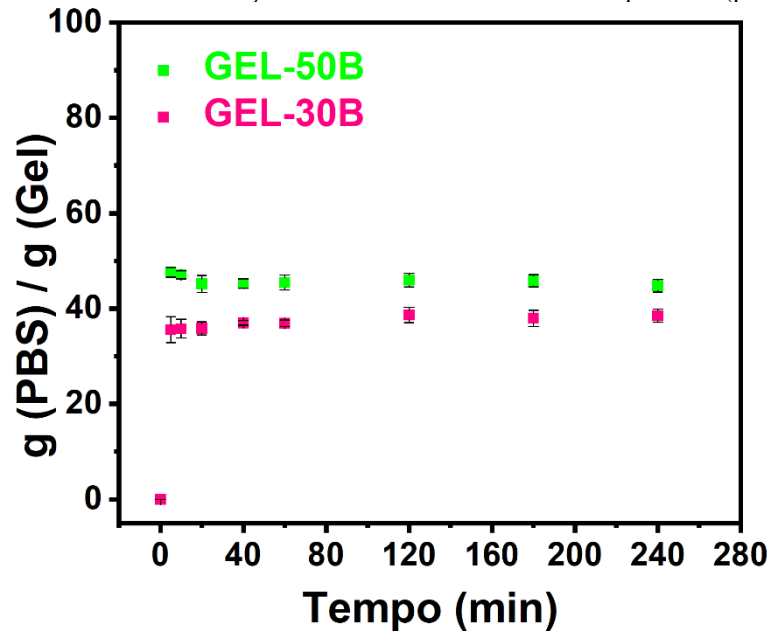
A Figura 24 apresenta o intumescimento das formulações GEL-30B e GEL-50B em tampão PBS (pH 7,4). A absorção dos hidrogéis atingiu o equilíbrio em 5 min, com poucas variações de massa a partir daí. No intervalo final (4h), GEL-30B e GEL-50B foram capazes de manter intumescido 38 ± 1 e 45 ± 1 vezes o seu peso inicial, respectivamente.

O intumescimento dos géis está associado aos grupos funcionais hidrofílicos nos polímeros precursores, como hidroxilas e íon carboxilato. O grau de intumescimento reportado por Ferreira *et al.* (2021), para hidrogéis de *N*-carboxietil quitosana e GCOx (GO_T de 30 e 50%), foram semelhantes aos obtidos nos de GCOx/NSQ-B (~ 37 e 40 g/g). Além disso, estes também foram inversamente proporcionais ao grau de oxidação.

Como curativos, os hidrogéis devem possibilitar a absorção de exsudatos dos tecidos lesionados, prevenindo o surgimento de infecções (MAO *et al.*, 2025). Enquanto intumescido, o hidrogel pode garantir um ambiente úmido, evitando o ressecamento excessivo, o que auxilia na regeneração (DU *et al.*, 2025; LI *et al.*, 2025).

A absorção também afeta diretamente a liberação de fármacos veiculados pelo hidrogel, uma vez que o processo de difusão é controlado pela penetração do meio de liberação no interior da matriz (AHMADI *et al.*, 2025). Portanto, desempenhos mais adequados nas aplicações almejadas poderiam ser atingidos pelo GEL-50B.

Figura 24 — Intumescimento das formulações GEL-30B e GEL-50B em tampão PBS (pH 7,4 — 0,1 mol L⁻¹).



Fonte: elaborado pelo autor.

Complexos de Inclusão:
Curcumina e HP- β -CD

4.6 Complexos de inclusão: Curcumina e HP- β -CD

4.6.1 Diagrama de solubilidade de fase e estequiometria de complexação

O diagrama de solubilidade obtido da interação entre uma molécula hóspede e uma ciclodextrina pode fornecer informações sobre o aumento da solubilidade do composto hidrofóbico, estequiometria, contante de complexação e parâmetros termodinâmicos do processo de inclusão (CELEBIOGLU e UYAR, 2020).

A Figura 25A mostra o diagrama de fase solúvel para curcumina e HP- β -CD. Através deste pôde-se observar que a concentração de curcumina no meio aumenta de forma linear com a concentração de HP- β -CD. Adicionalmente, essa tendência também é ilustrada na Figura 25B. Diagramas com este perfil são denominados como A_L , os quais são consistentes com estequiometrias mCUR:1HP- β -CD (KURKOV; UKHATSKAYA; LOFTSSON, 2011).

A estequiometria é fornecida pela avaliação dos parâmetros da equação da reta. Quando a condição: $0 < \text{coeficiente angular} < 1$ é atingida, m assume o valor de 1, conseqüentemente a relação é 1CUR:1HP- β -CD. Para o gráfico, a inclinação da reta foi calculada em $1,58 \times 10^{-3} \pm 1,25 \times 10^{-5}$, atendendo a condição mencionada. A Figura 25C esquematiza a formação do complexo 1CUR:1HP- β -CD a partir dos precursores.

Segundo Kurkov; Ukhatskaya; Loftsson (2011), a constante de complexação ($K_{1:1}$) pode ser obtida pela Equação 26.

$$K_{1:1} = \frac{(\text{Inclinação})}{S_0(1-\text{inclinação})} \quad (26)$$

onde S_0 é a solubilidade intrínseca da CUR no meio de análise ($3,39 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$).

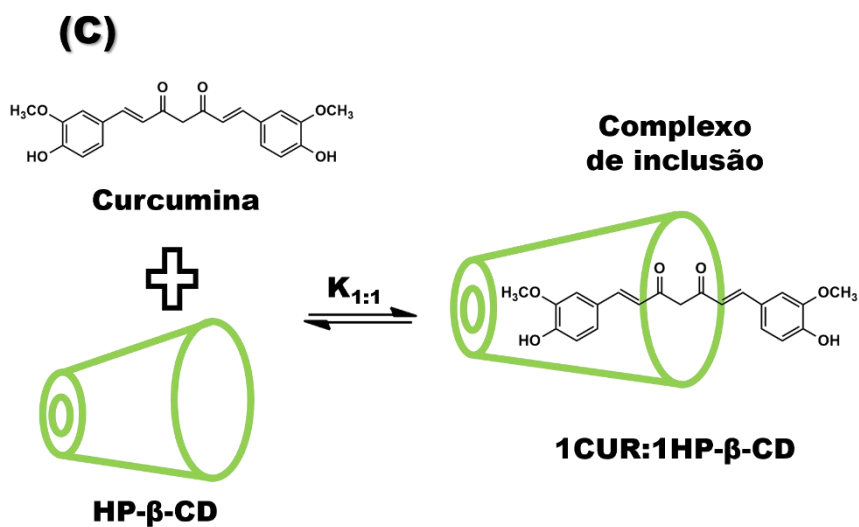
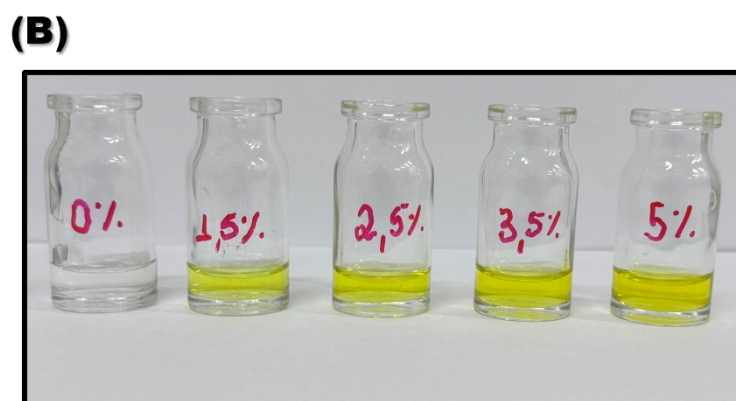
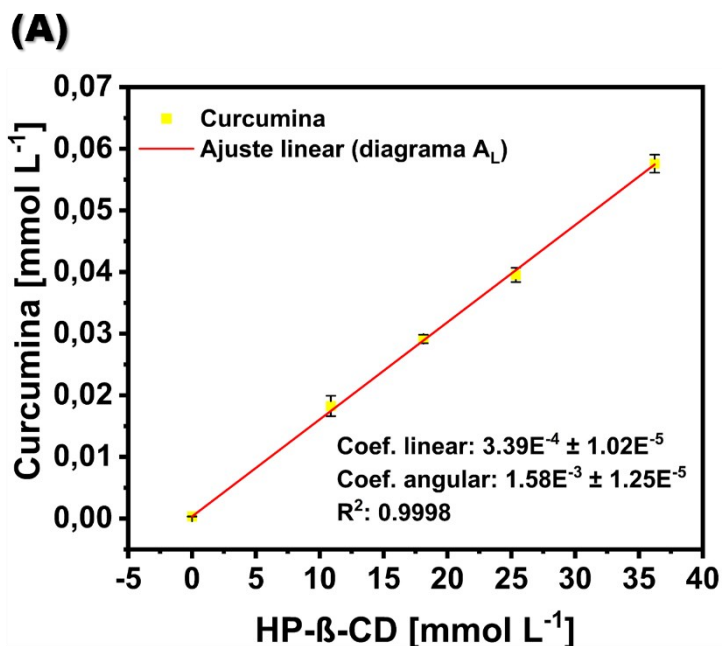
$K_{1:1}$ a 25 °C foi calculada em $4,65 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$. A variação da energia livre de Gibbs padrão (ΔG°) é uma propriedade termodinâmica do sistema em equilíbrio químico, obtida através da Equação 27.

$$\Delta G^\circ = -RT \times \ln K_{1:1} \quad (27)$$

onde a constante dos gases (R) e a temperatura (T) assumem os valores de $8,314 \text{ J (mol K)}^{-1}$ e 298,15 K, respectivamente.

ΔG° a 25 °C foi calculado em $-2,09 \times 10^4 \text{ J mol}^{-1}$. A $K_{1:1}$ também foi determinada a partir de diagramas de fase solúvel experimentados a 45 e 65 °C, onde esta reduziu-se ao valores de $1,39 \times 10^3$ e $6,49 \times 10^2 \text{ L mol}^{-1}$, respectivamente (Figura 26A-B). A diminuição da magnitude de $K_{1:1}$ com o aumento temperatura sinaliza que o processo de inclusão da curcumina na cavidade de HP- β -CD é exotérmico, liberando calor. Portanto, ao fornecer calor, pelo aumento da temperatura, o equilíbrio é redirecionado no sentido da descomplexação.

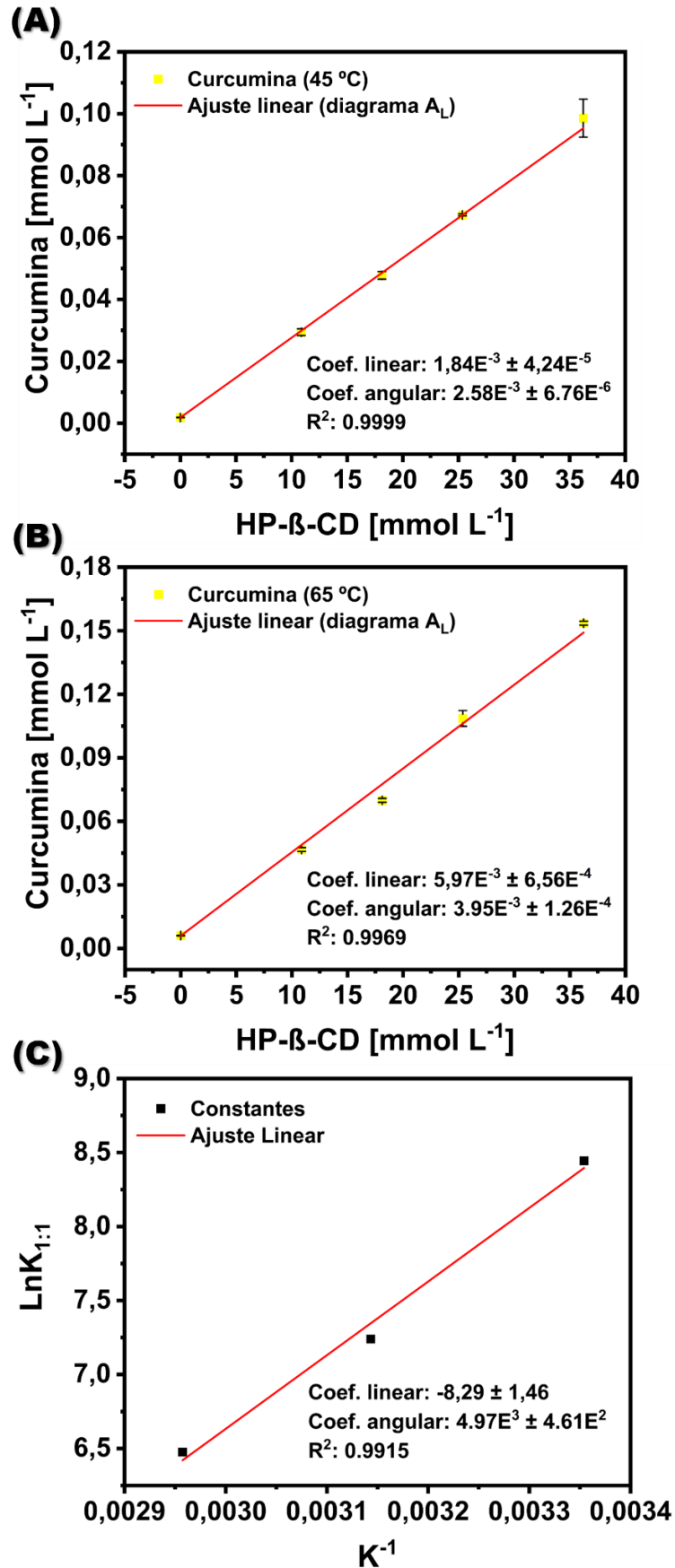
Figura 25 — Diagrama de solubilidade de fase a 25 °C (A); fotografia das soluções filtradas (B); esquema ilustrativo da inclusão (C) para o sistema CUR/ HP- β -CD.



Fonte: elaborado pelo autor.

Nota: na fotografia das soluções, as concentrações percentuais de HP- β -CD (m/v) escritas nos frascos são equivalentes a 11 mmol L⁻¹ (1,5%), 18 mmol L⁻¹ (2,5%), 25 mmol L⁻¹ (3,5%) e 36 mmol L⁻¹ (5%).

Figura 26 — Diagrama de solubilidade de fase a 45 °C (A) e 65 °C (B); gráfico da função linear $\ln K_{1:1}$ vs. $1/T$ (C) para o sistema CUR/ HP- β -CD.



Fonte: elaborado pelo autor.

A variação da entalpia padrão (ΔH°) e a variação da entropia padrão (ΔS°) foram estimadas pela função linear do gráfico $\ln K_{1:1}$ vs. $1/T$ (Figura 26C), aplicando a Equação 28 — onde os coeficientes angular e linear são equivalentes às razões $-\Delta H^\circ/R$ e $\Delta S^\circ/R$, respectivamente (SUN *et al.*, 2023).

O ΔH° e ΔS° foram calculados em $-5,97 \times 10^2$ e $-0,99$ J (mol K) $^{-1}$, respectivamente. O valor negativo para o ΔH° ratifica que a inclusão estudada é exotérmica, e devido ao valor negativo do ΔS° , esta é dirigida pela entalpia (D'ARIA; PAGANO E GIANCOLA, 2022).

$$\ln K_{1:1} = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (28)$$

onde o valor da constante dos gases (R) é $8,314$ J (mol K) $^{-1}$.

A razão estequiométrica 1CUR:1HP- β -CD também foi verificada nos trabalhos de Tønnesen; Másson; Loftsson (2002), Celebioglu e Uyar (2020) e Li *et al.* (2018). Apesar das condições experimentais similares, os valores de $K_{1:1}$ a 25 °C reportados pelos autores não são consensuais, variando de $2,94 \times 10^3$ até 5×10^4 L mol $^{-1}$ — provavelmente associado aos distintos graus de hidroxipropilação em HP- β -CD comerciais. Como visto, o valor de $4,65 \times 10^3$ L mol $^{-1}$ está dentro da faixa prevista.

4.6.2 Eficiência de complexação (EC%) e carga de curcumina (CC%)

Os complexos de inclusão entre a curcumina e HP- β -CD foram obtidos pela evaporação de solvente orgânico combinada à ultrassonificação. Por ter maior solubilidade e estabilidade em meio aquoso, a estrutura supramolecular dos complexos HP-CD/Cur pode melhorar a bioacessibilidade da curcumina.

A Tabela 14 contém os percentuais de rendimento de recuperação, eficiência de complexação e carga de curcumina. Com o uso exclusivo do método de evaporação de solvente orgânico foram obtidos baixos percentuais para EC ($13,2 \pm 1,4\%$) e CC ($2,8 \pm 0,3\%$), dentro da faixa de valores reportados em trabalhos anteriores, onde EC varia de 2,5 a 34,1% e CC entre 1,9 e 3,3%. Com o uso do ultrassom a eficiência e a carga de curcumina foram melhoradas, atingindo o máximo em 10 min de sonificação. Notavelmente, estes percentuais foram alcançados mesmo adotando uma proporção molar dos precursores de 1:1.

Khatun *et al.* (2023) reportaram valores competitivos de CC (8,8 – 11,1%), utilizando uma proporção molar dos precursores de 2:1, os quais superam os relatados por Roozbehi *et al.* (2020) e Kaur *et al.* (2016), respectivamente 2,8 e 2,2%, obtidos nas proporções molares de 12:1 e 16:1.

A melhora registrada no presente estudo pode ser atribuída à redução da agregação das partículas do complexo no período de exposição às ondas ultrassônicas, com ótima resposta em 10 min e sem evoluções posteriores.

A Tabela 14 também contém rendimentos de até 96% e EC superiores a 70%. Mangolim *et al.* (2014) alcançaram um EC de 74% usando a técnica de coprecipitação, enquanto Khatun *et al.* (2023) relataram EC de 70 e 74,1% para complexos elaborados por coprecipitação e *kneading*, respectivamente. Em comparação, a EC de 52% em HP-CD/Cur₁₀ pode ser explicada por etapas de centrifugação implementadas, purificação que removeu parte do material sedimentado na solução aquosa da síntese do complexo. Etapas de purificação foram ausentes nos outros estudos, sugerindo que os dados de EC podem estar superestimados.

4.6.3 Solubilidade e estabilidade em meio aquoso

A curcumina tem baixa solubilidade aquosa, sendo solúvel apenas em certos solventes orgânicos, inadequados para aplicações biomédicas (DHINGRA *et al.*, 2021). A solubilidade aquosa da curcumina a 25 °C foi determinada em $0,42 \pm 0,10 \mu\text{g mL}^{-1}$, consistente com os resultados de Arya *et al.* (2024) e Arya e Raghav (2021) — realizados sob condições experimentais similares ($0,47 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Os complexos de inclusão HP-CD/Cur aumentaram a solubilidade aquosa da curcumina em 371 a 440 vezes (Figura 27A-B). Dentre estes, o aumento da solubilidade foi ligeiramente maior em HP-CD/Cur₅, o que pode estar associado ao aumento da dissolução promovido pelas ondas ultrassônicas. No entanto, devido ao maior teor de curcumina na composição, que reduz a hidrofiliabilidade dos sistemas, essa progressão não foi continuada em HP-CD/Cur₁₀ e HP-CD/Cur₁₅.

Os complexos sintetizados também aumentaram a solubilidade da curcumina em taxas mais elevadas quando comparados à formulações preparadas por outras técnicas. Um aumento de 10 vezes foi observado para o complexo β -CD/Cur obtido por *grinding* (CABRERA-QUIÑONES *et al.*, 2023), 19 a 31 vezes para os complexos β -CD/Cur através de coprecipitação, liofilização e evaporação de solvente orgânico (MANGOLIM *et al.*, 2014), 57 e 123 vezes para os complexos HP- β -CD/Cur e HP- γ -CD/Cur, respectivamente, empregando eletrofiliação e 206 vezes para outro complexo β -CD/Cur por coprecipitação (ARYA *et al.*, 2024).

A solubilização dos complexos em água se deve à natureza anfifílica das ciclodextrinas. Sua superfície externa é hidrofílica, com grupos hidroxila primários e secundários, enquanto a cavidade apresenta características apolares (SUVARNA *et al.*, 2022).

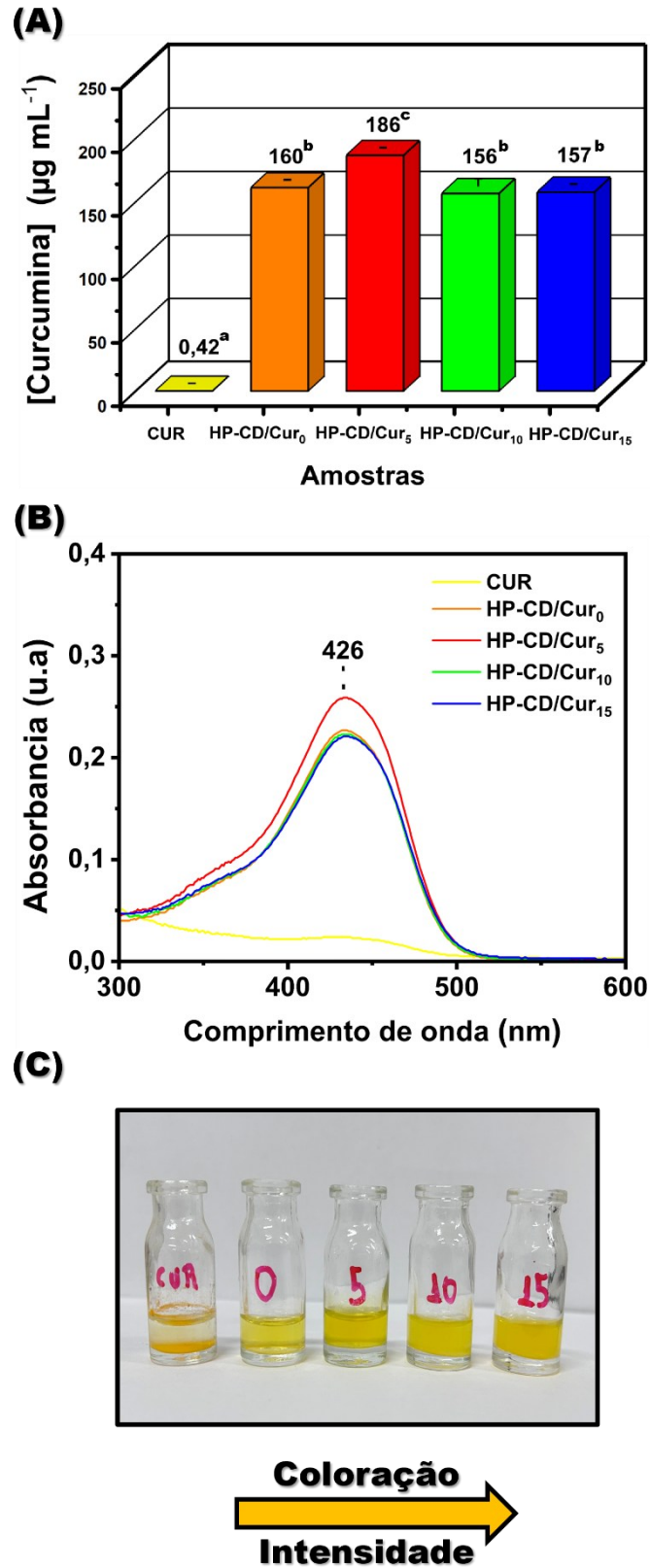
Tabela 14 - Comparação entre o rendimento, a eficiência de complexação (EC) e a carga de curcumina (CC) dos complexos HP-CD/Cur com outras formulações constituídas por curcumina e ciclodextrinas.

Amostra	Razão molar CD/Cur	Rendimento (% - m/m)	Método	EC (% - m/m)	CC (% - m/m)	Referência
β-CD/Cur	2:1	NI	Co-ppt	74	NI	Mangolim <i>et al.</i> (2014)
β-CD/Cur	2:1	NI	ESO	14	NI	Mangolim <i>et al.</i> (2014)
β-CD/Cur	2:1	NI	Liofilização	3	NI	Mangolim <i>et al.</i> (2014)
β-CD/Cur	12:1	NI	ESO	34,1	2,8	Roosbehi <i>et al.</i> (2020)
β-CD/Cur	16:1	NI	ESO	2,5	2,2	Kaur <i>et al.</i> (2016)
β-CD/Cur	2:1	81,3	Co-ppt	27,3	4,6	Arya & Raghav (2021)
β-CD/Cur	2:1	76,4	<i>kneading</i>	21,2	2,9	Arya & Raghav (2021)
HP-β-CD/Cur	2:1	96,2	Co-evap	66,2	8,0	Khatun <i>et al.</i> (2023)
HP-β-CD/Cur	2:1	73,5	Co-ppt	70,0	11,1	Khatun <i>et al.</i> (2023)
HP-β-CD/Cur	2:1	90,8	incubação	5,2	0,7	Khatun <i>et al.</i> (2023)
HP-β-CD/Cur	2:1	96,2	<i>kneading</i>	74,1	8,9	Khatun <i>et al.</i> (2023)
HP-β-CD/Cur	2:1	95,3	ESO	15,9	1,9	Khatun <i>et al.</i> (2023)
HP-β-CD/Cur	1:1	NI	ESO	18,3	3,3	Gupta <i>et al.</i> (2019)
HP-CD/Cur ₀	1:1	78,8 ± 0,5 ^a	ESO	13,2 ± 1,4 ^a	2,8 ± 0,3 ^a	Presente trabalho
HP-CD/Cur ₅	1:1	86,1 ± 0,2 ^b	ESO + US	38,7 ± 2,9 ^b	8,1 ± 0,6 ^b	Presente trabalho
HP-CD/Cur ₁₀	1:1	89,6 ± 0,6 ^c	ESO + US	52,0 ± 1,2 ^c	10,9 ± 0,2 ^c	Presente trabalho
HP-CD/Cur ₁₅	1:1	87,2 ± 0,1 ^b	ESO + US	48,2 ± 3,9 ^c	10,1 ± 0,8 ^c	Presente trabalho

Fonte: elaborado pelo autor.

Nota: letras repetidas na mesma coluna indicam ausência de significância ($p > 0,05$) entre os grupos após ANOVA unidirecional e teste de Tukey. NI = não informado; ESO = evaporação de solvente orgânico; US = ultrassom; Co-ppt = coevaporação e Co-ppt = coprecipitação.

Figura 27 – Efeito do tempo de ultrassonicação na solubilidade da curcumina (A); espectros UV-VIS de curcumina e complexos HP-CD/Cur em mistura H₂O:DMSO (50%, v/v) (B) e fotos de dispersões variando o tempo de ultrassom (C).



Fonte: elaborado pelo autor.

Nota: durante o ensaio de solubilidade aquosa, na obtenção dos espectros eletrônicos, os fatores de diluição adotados para os complexos HP-CD/Cur e a curcumina foram 2 e 100, respectivamente. Letras distintas nas barras indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

Portanto, ao passo que a cavidade atrai a curcumina para o aprisionamento, os grupos hidroxila superficiais possibilitam a dissolução por meio de ligações de hidrogênio com as moléculas de água.

Adicionalmente, a Figura 27C exibe as dispersões formadas pelos complexos de inclusão HP-CD/Cur e curcumina em água a 25 °C (1 mg mL⁻¹). A baixa solubilidade fez com que o pó de curcumina sedimentasse, enquanto as soluções dos complexos apresentaram coloração amarelada, sendo a tonalidade e a turbidez mais intensas nas formulações ultrassonificadas por 10 e 15 min.

Além da baixa solubilidade, a curcumina também é instável em meio aquoso devido à autooxidação. Na autooxidação, a molécula da curcumina sofre oxigenação e sua cadeia principal (heptadienodiona) é duplamente ciclizada. Durante esse processo, os principais intermediários (espiroepóxido e viniléter) são rearranjados para formar biciclopentadiona (GORDON *et al.*, 2015) (Figura 28A).

A biciclopentadiona, quando comparada à curcumina, apresenta atividade quelante enfraquecida. Na biciclopentadiona, a porção β-dicetona está situada em um anel de cinco membros, que é mais rígido, dificultando sua ação quelante com metais divalentes (SCHNEIDER *et al.*, 2015).

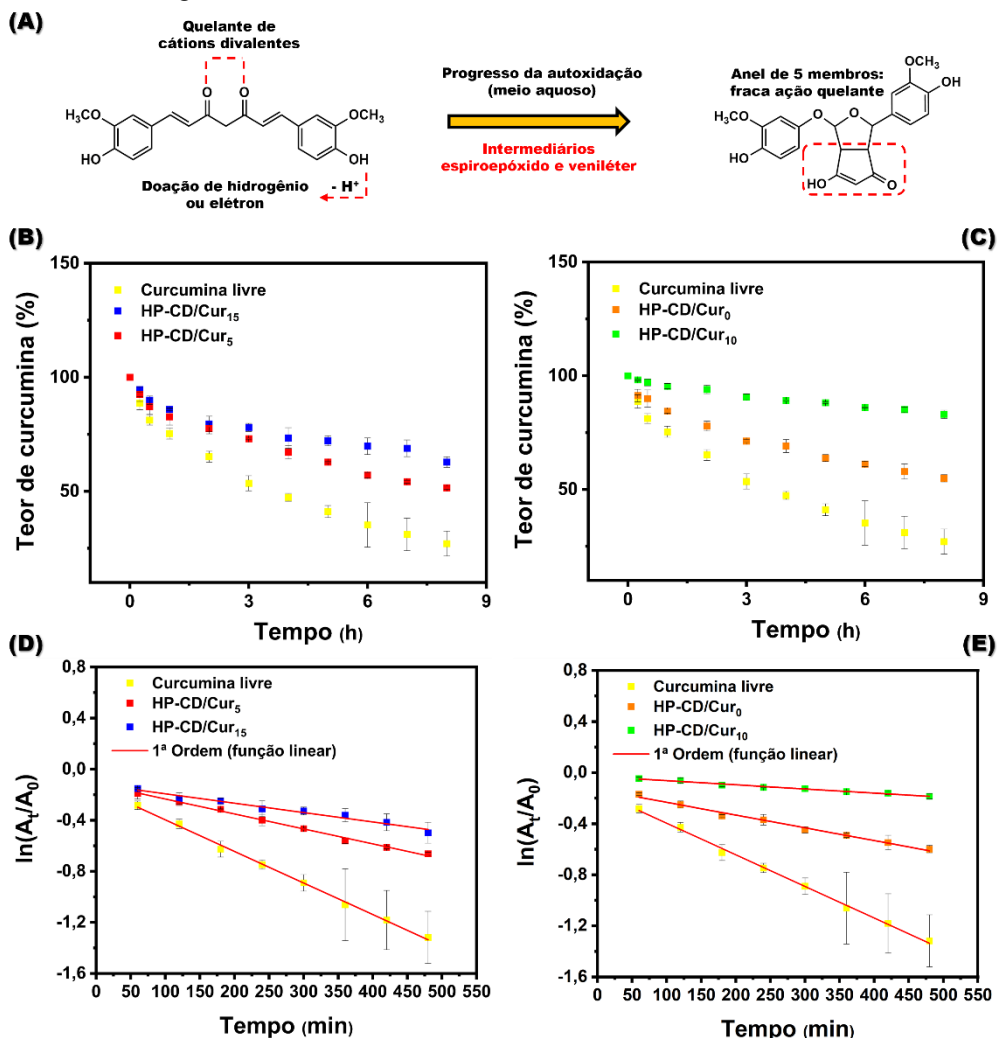
Devido a sua atividade quelante, a curcumina é vista com um potencial agente terapêutico para a bioregulação de metais, como o cobre, que apesar de atuar em muitos processos vitais, seu acúmulo é associado a diabetes, câncer e distúrbios neurodegenerativos (MAGHOOL *et al.*, 2023).

Além disso, o início do processo de autooxidação é marcado pela perda de elétrons e hidrogênio da curcumina para o meio de exposição. Portanto, a autooxidação também anula precocemente a atividade antioxidante da curcumina, uma vez que o mecanismo dessa ação envolve o fornecimento de hidrogênio dos grupos fenólicos para os radicais peróxido lipídicos (SCHNEIDER *et al.*, 2015).

Neste contexto, a preservação da bioatividade da curcumina requer a manutenção de sua estrutura química. As cinéticas da autooxidação foram estudadas a partir do ajuste no modelo de primeira ordem (Equação 28). O tempo de meia-vida foi calculado pela Equação 29. (LIU *et al.*, 2024). O teor de curcumina, os ajustes no modelo de primeira ordem, as constantes de velocidade e os tempos de meia-vida são fornecidos na Figura 28B-E e Tabela 15.

A curcumina livre apresentou a menor estabilidade em água, com autooxidação ocorrendo 2,1 a 7,6 vezes mais rápido do que nos complexos HP-CD/Cur. Sua meia-vida foi estimada em 280 min, com teor remanescente inferior a 10%, após 24h.

Figura 28 – Mecanismo esquemático da reação de autoxidação da curcumina (A); teor de curcumina em função do tempo (B e C) e cinéticas de primeira ordem da autoxidação (D e E) para a curcumina e os complexos de inclusão HP-CD/Cur em água a 25 °C.



Fonte: elaborado pelo autor.

$$\ln\left[\frac{ABS(t)}{ABS(t_0)}\right] = -k \times t \quad (28)$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} \quad (29)$$

onde k é a constante de autoxidação e $T_{1/2}$ é a meia-vida.

Tabela 15 – Constante de velocidade (k), tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e coeficiente de determinação (R^2) da reação de autoxidação para a curcumina livre e em HP-CD/Cur.

Amostra	k (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	R^2
Curcumina	$2,47 \times 10^{-3}$	281	0,9969
HP-CD/Cur ₀	$9,99 \times 10^{-4}$	694	0,9889
HP-CD/Cur ₅	$1,17 \times 10^{-3}$	592	0,9951
HP-CD/Cur ₁₀	$3,24 \times 10^{-4}$	2139	0,9855
HP-CD/Cur ₁₅	$7,35 \times 10^{-4}$	943	0,9718

Fonte: elaborado pelo autor.

HP-CD/Cur₀ e HP-CD/Cur₅ apresentaram autoxidação semelhante, com pequena variação nos parâmetros cinéticos e no teor de curcumina remanescente após 24 h — $29,8 \pm 0,4$ e $31 \pm 2\%$, respectivamente. O aprimoramento da estabilidade foi acompanhado pelo aumento da meia-vida. Por sua vez, HP-CD/Cur₁₀ e HP-CD/Cur₁₅ foram as formulações mais eficazes em preservar curcumina, com os maiores tempos de meia-vida e teor remanescente após 24 h — $68,1 \pm 0,8$ e $44 \pm 2\%$, respectivamente.

Os intermediários espiroepóxido (263 nm) e viniléter (354 nm) foram claramente identificados no espectro eletrônico da curcumina livre (GORDON *et al.*, 2015), com as bandas referentes se tornando mais pronunciadas ao longo do tempo (Figura 29A).

Devido menor velocidade de degradação, apenas um intermediário de autoxidação foi detectado nos espectros eletrônicos dos complexos de inclusão HP-CD/Cur (Figura 29B-E). A estabilidade dos complexos HP-CD/Cur em água sugere que a inclusão da curcumina na cavidade de HP- β -CD pode ser favorecida com o ultrassom; todavia, o ápice do benefício é novamente atingido aos 10 min.

O HP-CD/Cur₁₅ apresentou menor estabilidade do que HP-CD/Cur₁₀, provavelmente devido à cavitação causada pelo excesso de ultrassonificação. Na cavitação, as pequenas bolhas geradas pelas ondas ultrassônicas colapsam violentamente, induzindo altos gradientes de pressão. A pressão exercida cria forças de cisalhamento capazes até de romper as cadeias poliméricas (ACHOUR *et al.*, 2013).

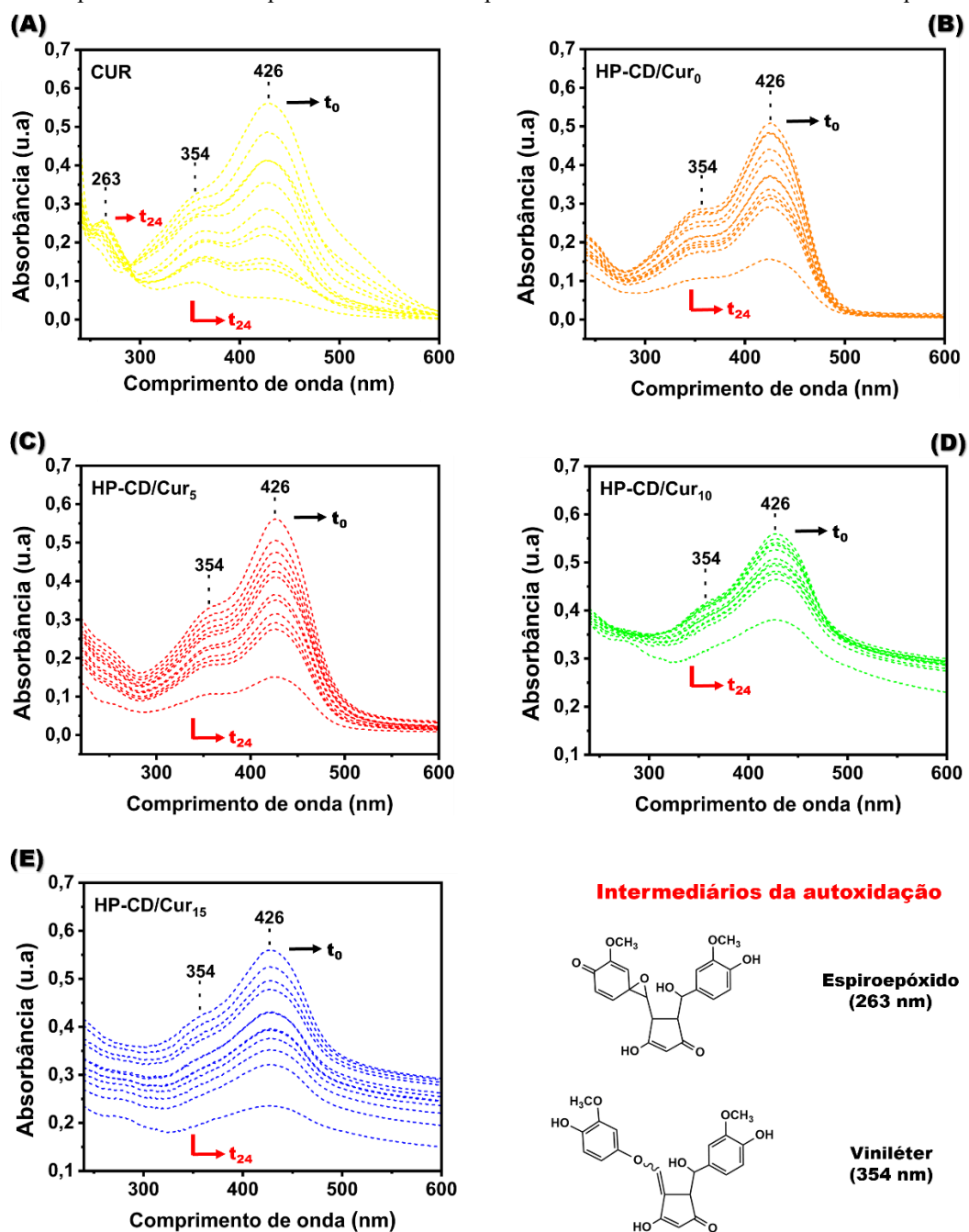
4.6.4 TGA

As curvas de TGA para curcumina, HP- β -CD e complexos HP-CD/Cur são apresentadas na Figura 30. As temperaturas de degradação inicial (T_{onset}) e de máxima velocidade de degradação (T_d) das amostras foram obtidas a partir das derivadas e linhas tangentes das curvas TGA (Tabela 16).

Para a curcumina, a degradação térmica se inicia a 260 °C, atingindo o máximo a 355 °C, o que é inicialmente atribuído à desidroxilação dos fenóis seguido pela decomposição molecular (HARIHARAN *et al.*, 2012). Em HP- β -CD, a pequena perda de massa observada antes de 100 °C é atribuída à evaporação de água, enquanto a etapa de degradação térmica do oligossacarídeo começa a 314 °C e atinge o máximo a 350 °C (ZHANG *et al.*, 2024c).

As curvas de TGA dos complexos HP-CD/Cur apresentam clara similaridade com a curva de HP- β -CD, com os eventos registrados para a ciclodextrina também observados nas formulações, as suas com diferentes nos valores de T_{onset} e T_d .

Figura 29 — Espectros eletrônicos para curcumina e complexos de inclusão HP-CD/Cur em meio aquoso a 25 °C.



Fonte: elaborado pelo autor.

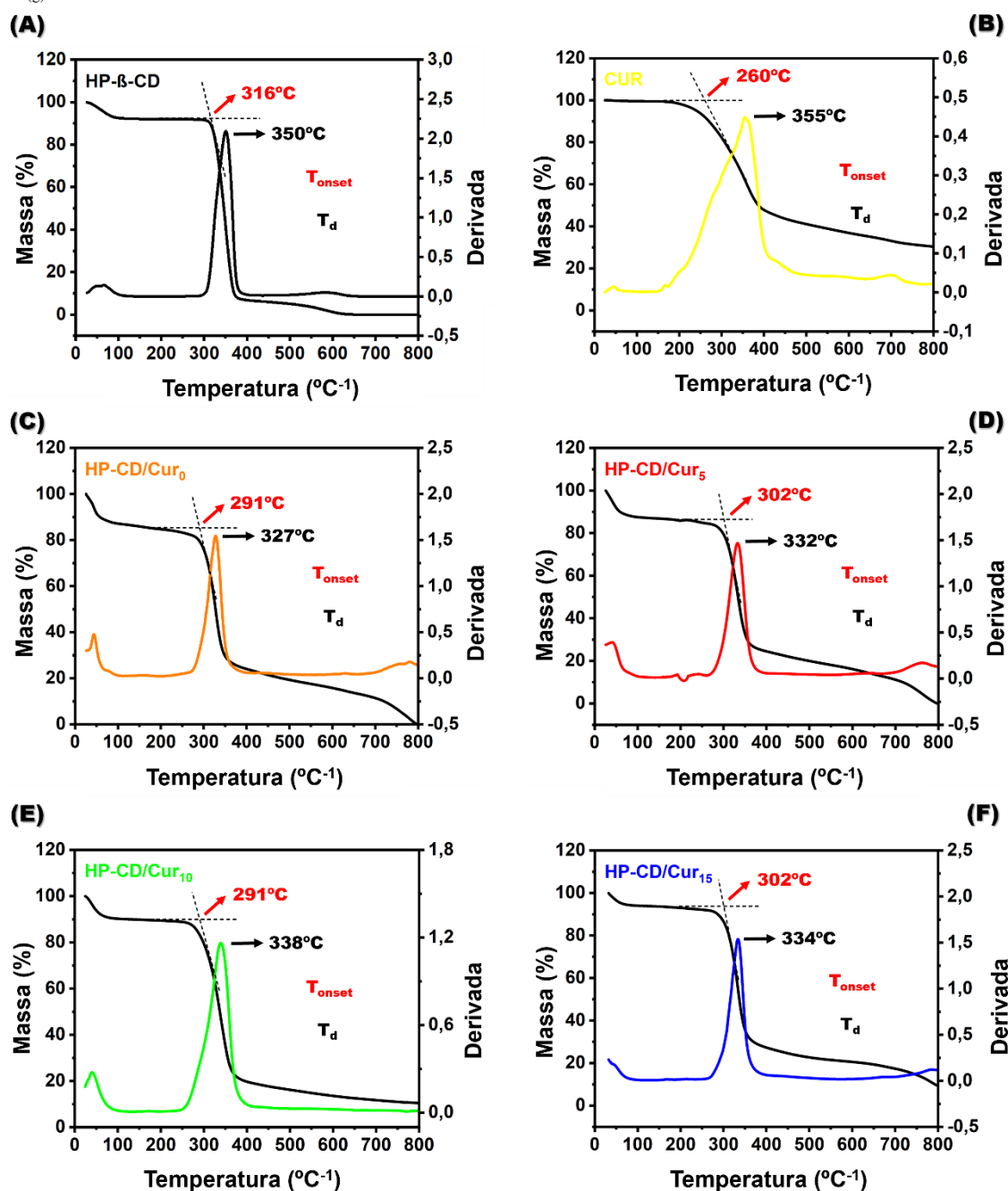
onde t_0 e t_{24} representam os espectros obtidos no início e no final do experimento, respectivamente.

Tabela 16 — Temperatura de degradação inicial (T_{onset}) e temperatura de máxima velocidade de degradação (T_d).

Amostra	T_{onset} (°C)	T_d (°C)
CUR	260	355
HP- β -CD	290	350
HP-CD/Cur ₀	301	327
HP-CD/Cur ₅	290	332
HP-CD/Cur ₁₀	301	338
HP-CD/Cur ₁₅	314	334

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 30 — Curvas de TGA e derivadas para HP- β -CD, curcumina e complexos HP-CD/Cur obtidos em atmosfera de $N_2(g)$ de 25 a 800 °C.



Fonte: elaborado pelo autor.

Para essas amostras, a redução do T_{onset} pode ser associada à presença de curcumina na composição, cuja degradação se inicia em temperatura mais baixa. Por outro lado, em relação à curcumina, o T_{onset} aumentou em média 35,5 °C, o que evidencia um ganho de estabilidade térmica após encapsulamento.

Curiosamente, a segunda tendência apresentada pelos complexos HP-CD/Cur nos dados de T_{onset} não foi reproduzida nos valores de T_d . No entanto, a T_d de HP-CD/Cur₁₀ foi o maior entre esses materiais, o que evidencia sua estabilidade térmica frente as formulações.

4.6.5 FT-IR

Evidências espectrais da inclusão da curcumina na cavidade de HP- β -CD foram obtidas avaliando-se os espectros de FT-IR de HP- β -CD, curcumina e complexos HP-CD/Cur (Figura 31). No espectro da CUR, não foi observado absorções entre 1800 – 1650 cm^{-1} , indicando que CUR coexiste em sua forma tautomérica ceto-enólica (GEROLA *et al.*, 2015).

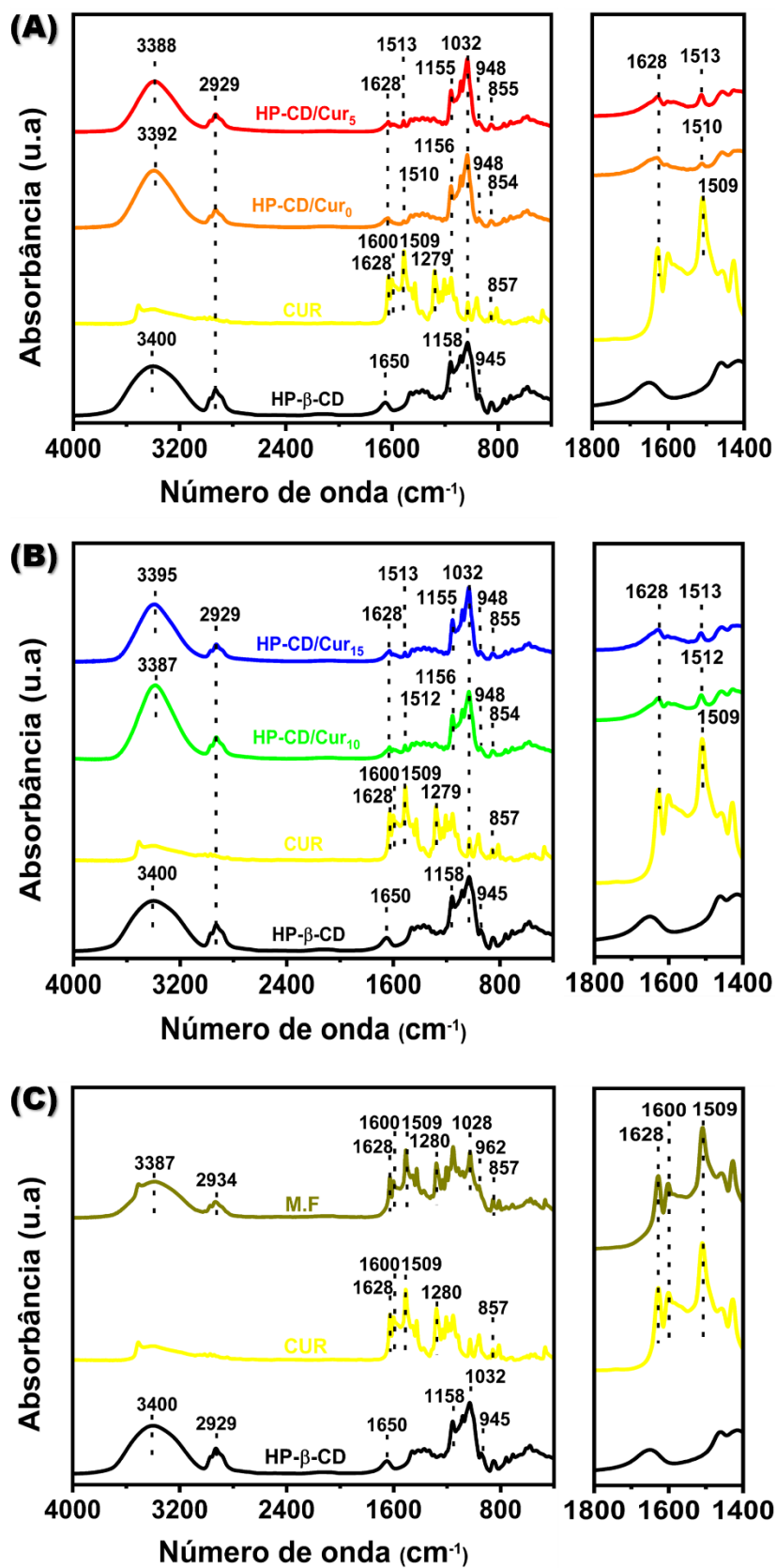
A banda em 1628 cm^{-1} é atribuída ao estiramento das ligações C=C e C=O – grupos da cadeia principal. A banda em 1600 cm^{-1} está associada ao estiramento da ligação C=C dos carbonos aromáticos. A absorção em 1509 cm^{-1} é gerada por três vibrações: estiramento da ligação C=O e deformações no plano das ligações CCC e CC=O. A banda em 1279 cm^{-1} é atribuída à deformação no plano da ligação C-H e ao estiramento da ligação CCH, ambos do anel aromático localizado no lado enólico da molécula. A absorção em 1155 cm^{-1} também é gerada por três vibrações: deformações no plano das ligações CCH (anel aromático) e C-OH (grupo enol), esta última acoplada à deformação no plano da ligação C=CH (cadeia principal). A banda em 857 cm^{-1} é atribuída à deformação fora do plano da ligação CH (anel aromático). Todas as absorções identificadas foram atribuídas de acordo com Mangolim *et al.* (2014).

Para HP- β -CD, as bandas em 3400 e 2929 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos das ligações O-H e C-H, respectivamente. A banda em 1650 cm^{-1} está associada ao dobramento das ligações H-O-H (moléculas de água). As absorções na região entre 1158 e 1032 cm^{-1} são geradas a partir do estiramento das ligações C-C, C-O e C-O-C do anel glucopiranosídico (CELEBIOGLU e UYAR, 2020). A pequena banda em 945 cm^{-1} é atribuída à ligação glicosídica das unidades α -D-glucopiranosose (PETITO *et al.*, 2016).

Os espectros dos complexos HP-CD/Cur exibem as absorções intensas características de HP- β -CD. Algumas bandas relativamente menores se originam da curcumina, destacadas na expansão entre 1800 – 1400 cm^{-1} . As bandas em 1628 e entre 1510 – 1513 cm^{-1} evidenciam a presença da curcumina na composição dos complexos, sendo essas mais proeminentes nos materiais obtidos após o processo de ultrassonicação. Além disso, foi possível observar pequenos deslocamentos de 1509 para 1513 cm^{-1} , sugerindo a existência de interações entre a curcumina e a cavidade do HP- β -CD.

Um deslocamento da banda de curcumina de 1504 para 1512 cm^{-1} também foi observado por Arya e Raghav (2021), para o autores o aumento do número de onda se deve à maior da densidade eletrônica local e à mudança no microambiente, resultante da inserção do grupo fenil na cavidade da ciclodextrina, durante a formação do complexo.

Figura 31 – Espectros de FT-IR para HP- β -CD, curcumina (CUR), mistura física (M.F) e complexos HP-CD/Cur com expansões na região entre 1400 – 1800 cm^{-1} .



Fonte: elaborado pelo autor.

No espectro da mistura física (M.F), as absorções relacionadas à curcumina, embora mais intensas, são isentas de alterações, ilustrando a natureza não interativa da simples mistura dos precursores (Figura 31C). A ausência de alterações nos espectros da M.F também foi reportada por Celebioglu e Uyar (2020) e Arya e Raghav (2021) ao caracterizar a síntese de complexos β -CD/CUR. Em ambos os trabalhos, esta condição sugere o estado não complexado.

4.6.6 RMN

A análise dos espectros de RMN dos complexos de inclusão auxilia a compreensão da relação entre a cavidade da ciclodextrina e a molécula hóspede. Por exemplo, durante a formação do complexo, o ambiente químico dos precursores é alterado — podendo resultar em variações de deslocamento químico e novas interações entre os núcleos.

Para a elucidação estrutural de HP- β -CD, ainda não detalhada na literatura, foram obtidos espectros de RMN unidimensionais e bidimensionais.

O espectro de prótons de HP- β -CD mostra dois sinais em δ 4,92 e 5,05 ppm, atribuídos aos hidrogênios anoméricos das unidades de α -D-glucopiranoose, as quais podem ser substituídas ou não substituídas com óxido de propileno (Figura 32A). A razão entre esses sinais foi obtida por integração relativa das áreas (1,72:1). O intenso dubleto em δ 1,00-1,01 ppm é atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo 2-hidroxipropil enxertado.

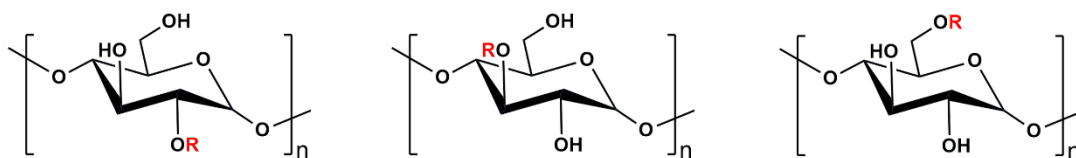
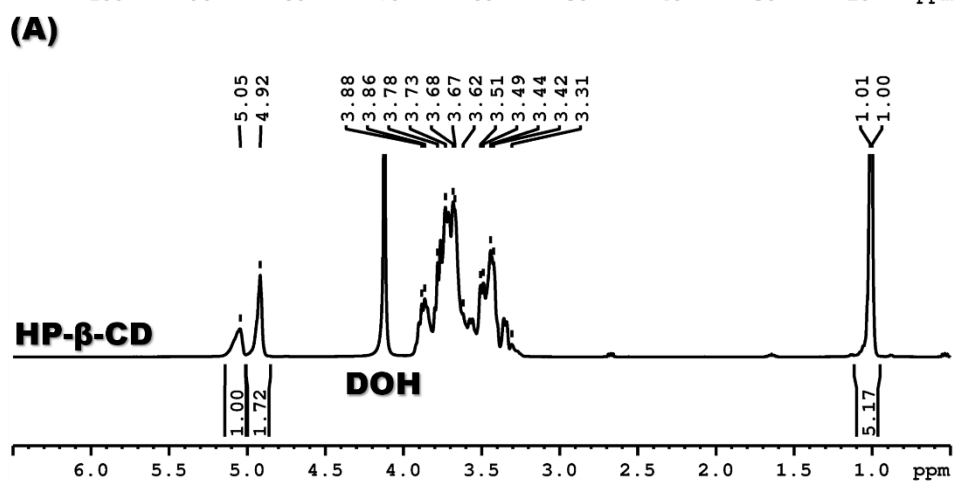
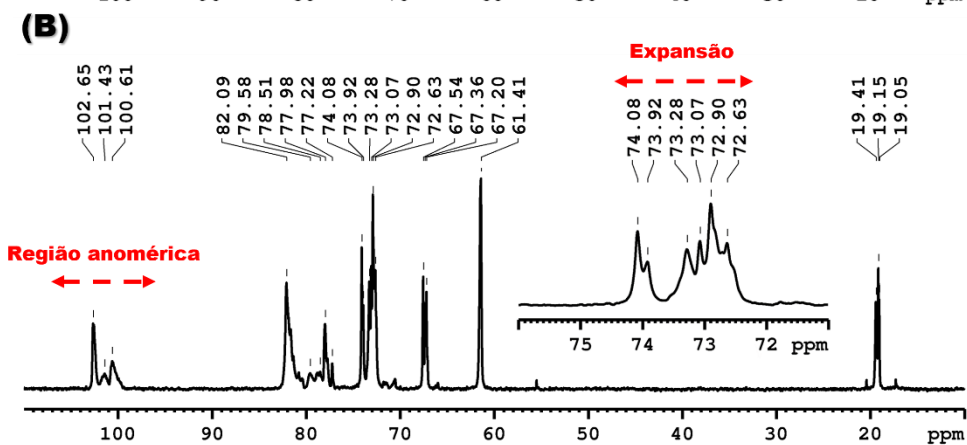
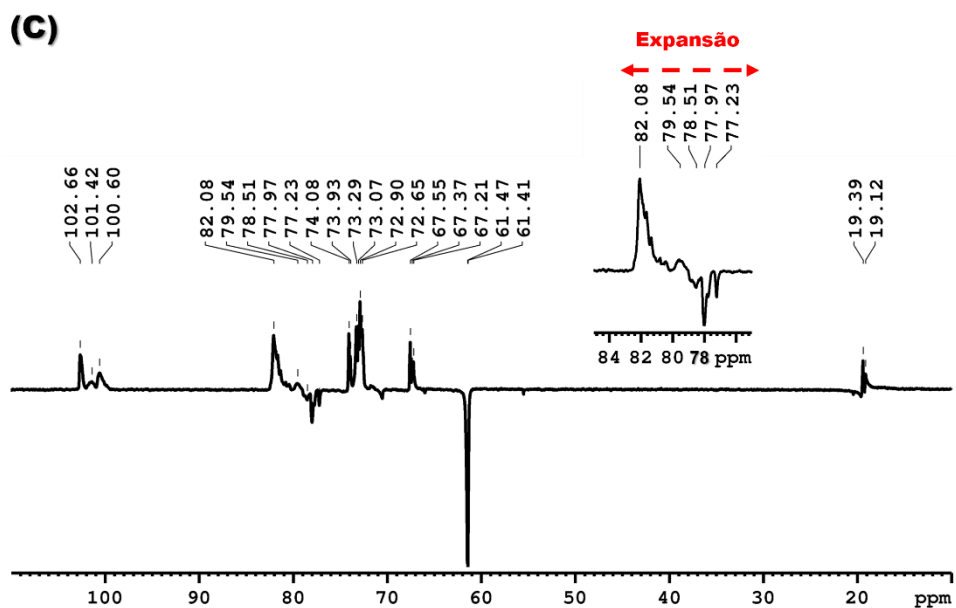
O grau de hidroxipropilação (GHP) foi estimado pela razão entre as áreas dos sinais em δ 1,00 – 1,01 e 5,05 ppm, considerando o número de hidrogênios correspondentes a estes (Equação 30) (MALANGA *et al.* 2016). O GHP foi calculado em 1,72, curiosamente, igual ao valor da área em δ 4,92 ppm. Portanto, pôde-se inferir que este último sinal também é referente às unidades α -D-glucopiranoose que foram substituídas com o óxido de propileno. Consequentemente, o sinal em δ 5,05 ppm pertence às unidades não modificadas.

$$\text{GHP} = \left[\frac{1}{3} \times \frac{(\text{área de superfície em } 1,00-1,01 \text{ ppm})}{(\text{área de superfície em } 5,05 \text{ ppm})} \right] \quad (30)$$

Onde as ressonâncias em δ 1,00-1,01 e 5,05 ppm correspondem aos prótons metílicos e ao próton anomérico (unidade não substituída) de HP- β -CD, respectivamente. A razão de 1/3 está correlacionada com os 3 átomos de hidrogênio do grupo metil contidos no substituinte hidroxipropil e com o átomo de hidrogênio anomérico.

Os sinais entre δ 3,31 – 3,90 ppm são designados aos demais prótons de HP- β -CD, cujas frequências de precessão são muito próximas, tornando a atribuição bastante imprecisa utilizando apenas o espectro de RMN ^1H .

Figura 32 — Espectros de RMN ^1H (A), RMN ^{13}C (B) e DEPT 135 (C) para HP- β -CD obtidos a 70 °C em D_2O .



R: $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$

Fonte: elaborado pelo autor.

A Figura 32B ilustra o espectro de carbono de HP- β -CD, o qual é mais resolvido. Os três sinais entre δ 100,61 – 100,65 ppm e os picos em δ 82,09 e 61,41 ppm são atribuídos aos carbonos anoméricos (C_1), carbono metínico número 4 (C_4) e carbono metilênico (C_6) das unidades α -D-glucopiranosose, respectivamente (SCHNEIDER *et al.*, 1998). A metila do grupo hidroxipropil (C_3') é observada entre δ 19,05 – 19,41 ppm (MALANGA *et al.* 2016).

No espectro de DEPT135, os carbonos metilênicos ($-\text{CH}_2-$) são exibidos em fase oposta (-180° em relação ao eixo x) (Figura 32C). Neste espectro, a atribuição feita ao C_6 pôde ser confirmada, bem como a observação de outros metilenos em δ 77,23, 77,97 e 78,51 ppm, originários do grupo 2-hidroxipropil, com diferentes padrões de substituição.

Em β -CD, a hidroxipropilação pode ocorrer nas hidroxilas de C_2 , C_3 e C_6 . Foi possível inferir que a reação ocorreu principalmente em C_2 e C_3 , afetando o ambiente químico destes núcleos e dos circundantes. Consequentemente, a divisão de sinais foi registrada na região anomérica e entre δ 72,63 – 74,08 ppm (C_2 , C_3 e C_5) (Figura 32B). O sinal correspondente ao C_6 é intenso e único, sugerindo que a hidroxila deste sítio foi menos reativa.

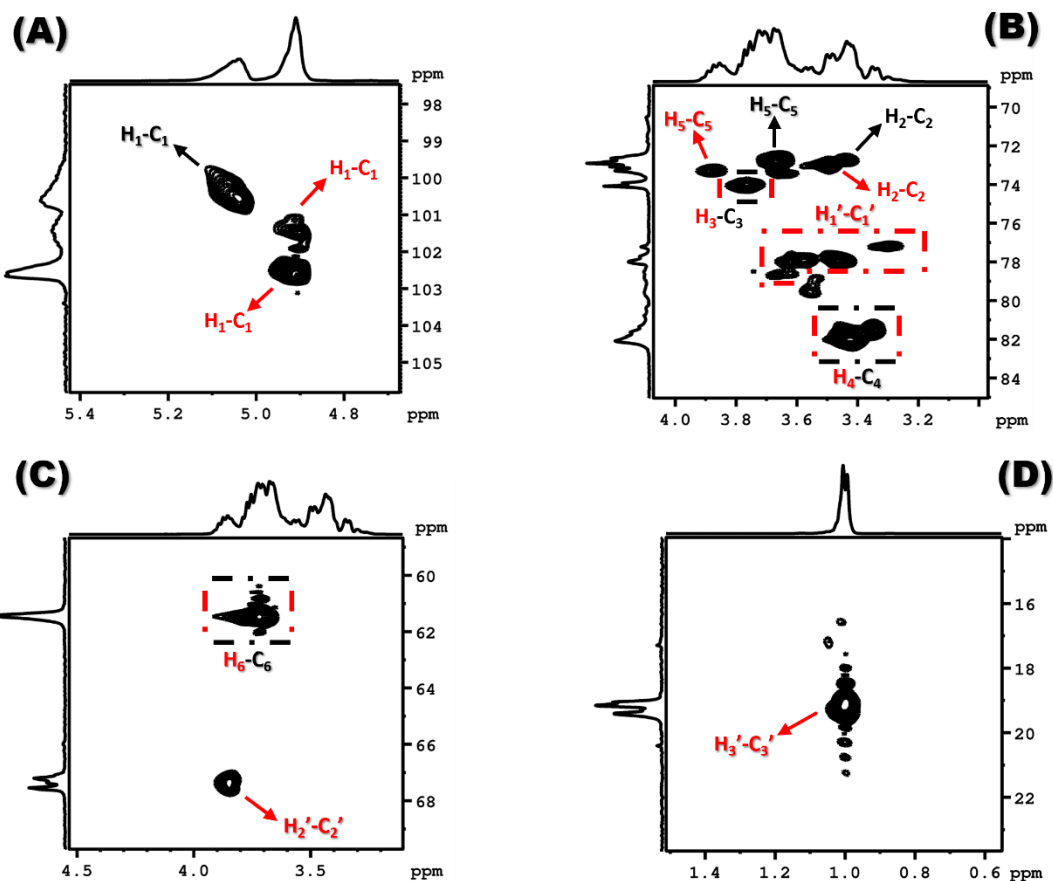
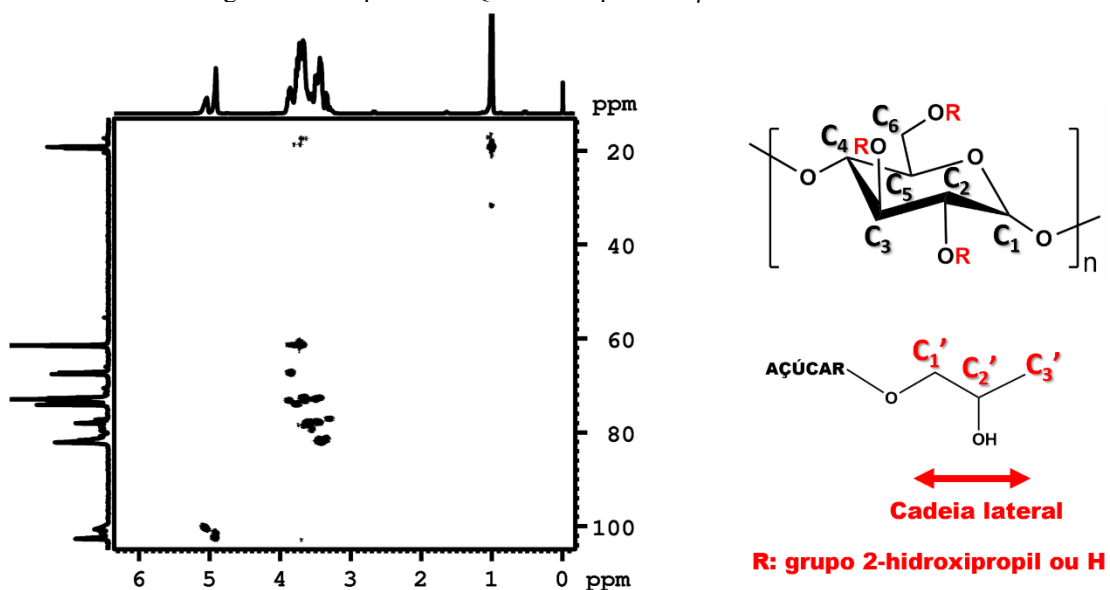
De acordo com Malanga *et al.* (2016), a substituição de β -CD com o óxido de propileno, em baixos valores de GHP, ocorre principalmente nas hidroxilas de C_2 e C_3 , por serem mais ácidas. Em maior GHP, os derivados tendem a ser mais substituídos em C_6 .

A Figura 33 apresenta o espectro de HSQC ^1H - ^{13}C para HP- β -CD, onde as correlações identificam átomos de carbonos e hidrogênios ligados covalentemente. Na região anomérica (Figura 33A), duas correlações foram observadas para as unidades substituídas em δ 4,92/101,43 e 4,92/102,65 ppm - $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. A correlação em δ 5,05/101,61 ppm corresponde à unidade não substituída. As correlações H_4 - C_4 e H_6 - C_6 foram identificadas em δ 3,42/82,09 e 3,72/61,41 ppm, respectivamente (Figura 33B-C).

Do grupo 2-hidroxipropil, foram identificadas correlações em δ 3,67/78,51, 3,31/77,22, 3,49/77,98 e 3,62/77,98 ppm – referentes aos carbonos metilênicos e seus respectivos hidrogênios (Figura 33B). Nas duas últimas, prótons diastereotópicos puderam ser detectados. A metila e seus hidrogênios são correlacionados em δ 1,00/19,15 ppm (Figura 33D).

O espectro de COSY ^1H - ^1H de HP- β -CD mostra correlações geradas por acoplamentos escalares entre prótons a uma distância de 3 ligações covalentes (Figura 34). Correlações em δ 5,05/3,44 e δ 4,92/3,51 ppm identificam H_1/H_2 das unidades não substituídas e substituídas, respectivamente.

Figura 33 — Espectro HSQC ^1H - ^{13}C para HP- β -CD obtido a 70 °C em D_2O .



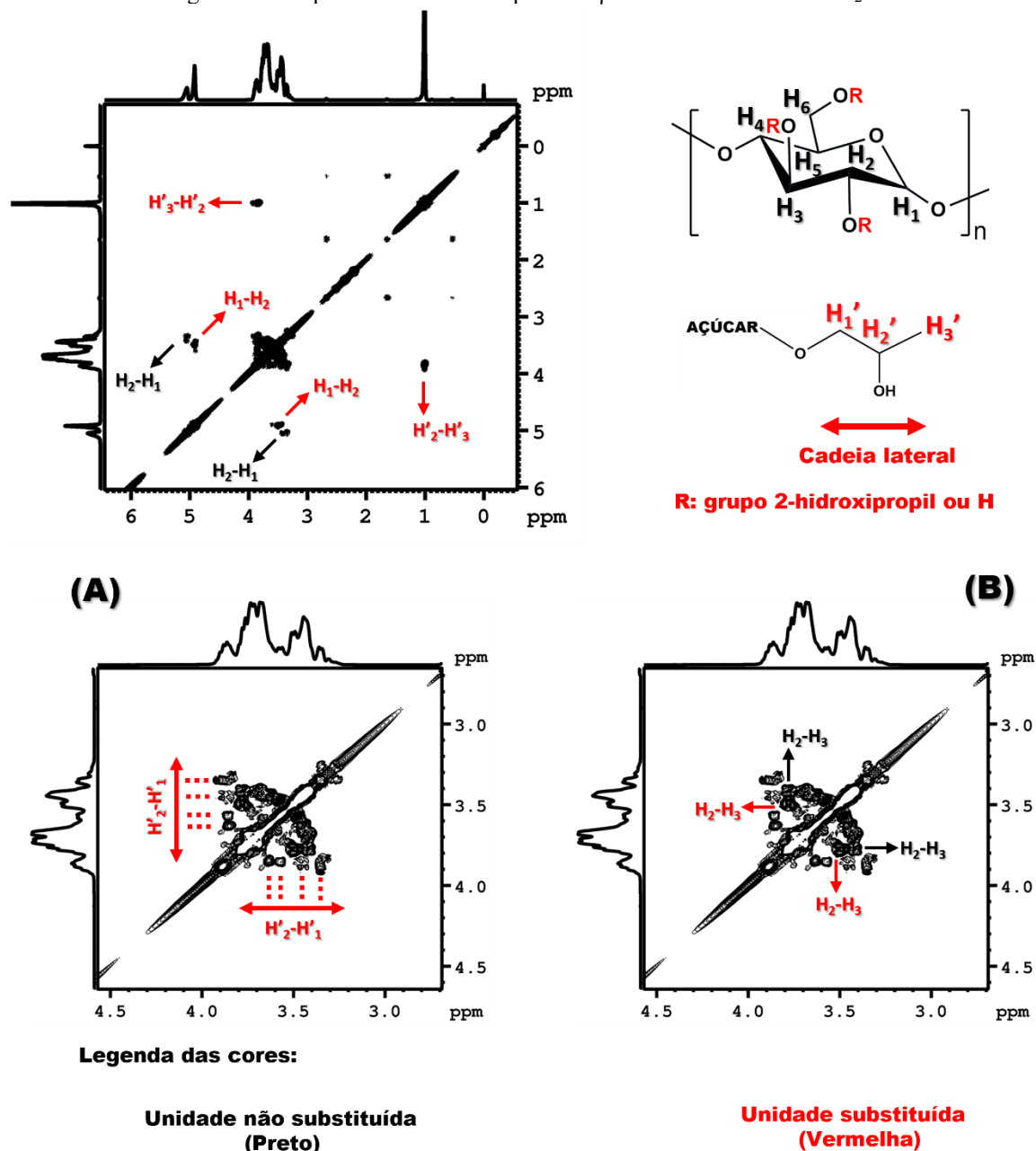
Legenda das cores:

**Unidade não substituída
(Preto)**

**Unidade substituída
(vermelho)**

**Para ambas unidades
(Preto - Vermelho)**

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 34 — Espectro COSY ^1H - ^1H para HP- β -CD obtido a 70 °C em D_2O .

Fonte: elaborado pelo autor.

Enquanto isso, H_2/H_3 dessas unidades foram correlacionados em δ 3,44/3,78 e 3,51/3,78 ppm (Figura 34B). Do grupo 2-hidroxipropil, a correlação em δ 1,00/3,86 ppm identifica H_3'/H_2' (hidrogênios metílico e metínico). As correlações em δ 3,86/3,31, 3,86/3,49, 3,86/3,62 e 3,86/3,67 ppm são para H_2'/H_1' (hidrogênios metínico e metilênicos) (Figura 34A).

A análise detalhada do espectro de COSY permitiu distinguir os prótons H_2 e H_3 das unidades de α -D-glucopiranosose substituídas e não substituídas, bem como o próton H_2' do grupo 2-hidroxipropil. Os carbonos ligados a esses núcleos foram correlacionados pela reavaliação do espectro de HSQC — com C_2 , C_3 e C_2' identificados em δ 3,44/72,63, 3,51/73,07, 3,78/74,00 e 3,86/67,36 ppm, respectivamente (Figura 33B-C).

A correlação H₃-C₃ é aglomerada para ambos os tipos de α -D-glucopiranosose, apesar de haver uma divisão de sinal entre δ 73,92 – 74,08 ppm no espectro de carbono. Na região entre δ 72,63 – 74,08 ppm, apenas duas correlações ainda não foram atribuídas – sendo estas em δ 3,88/73,28 e 3,68/72,90 ppm para H₅-C₅ de HP- β -CD.

De acordo com Schneider *et al.* (1998), C₅ de β -CD (sem modificações) é atribuído no espectro de carbono ao sinal em δ 72,89 ppm. Portanto, pôde-se inferir que a correlação em δ 3,67/72,90 ppm corresponde a H₅-C₅ de α -D-glucopiranosose não substituída em HP- β -CD. Conseqüentemente, H₅-C₅ da unidade substituída é correlacionado em δ 3,88/73,28 ppm. Todas as atribuições feitas para os núcleos de HP- β -CD estão resumidas na Tabela 17.

Tabela 17 – Atribuições do deslocamento químico para os núcleos de HP- β -CD (ppm).

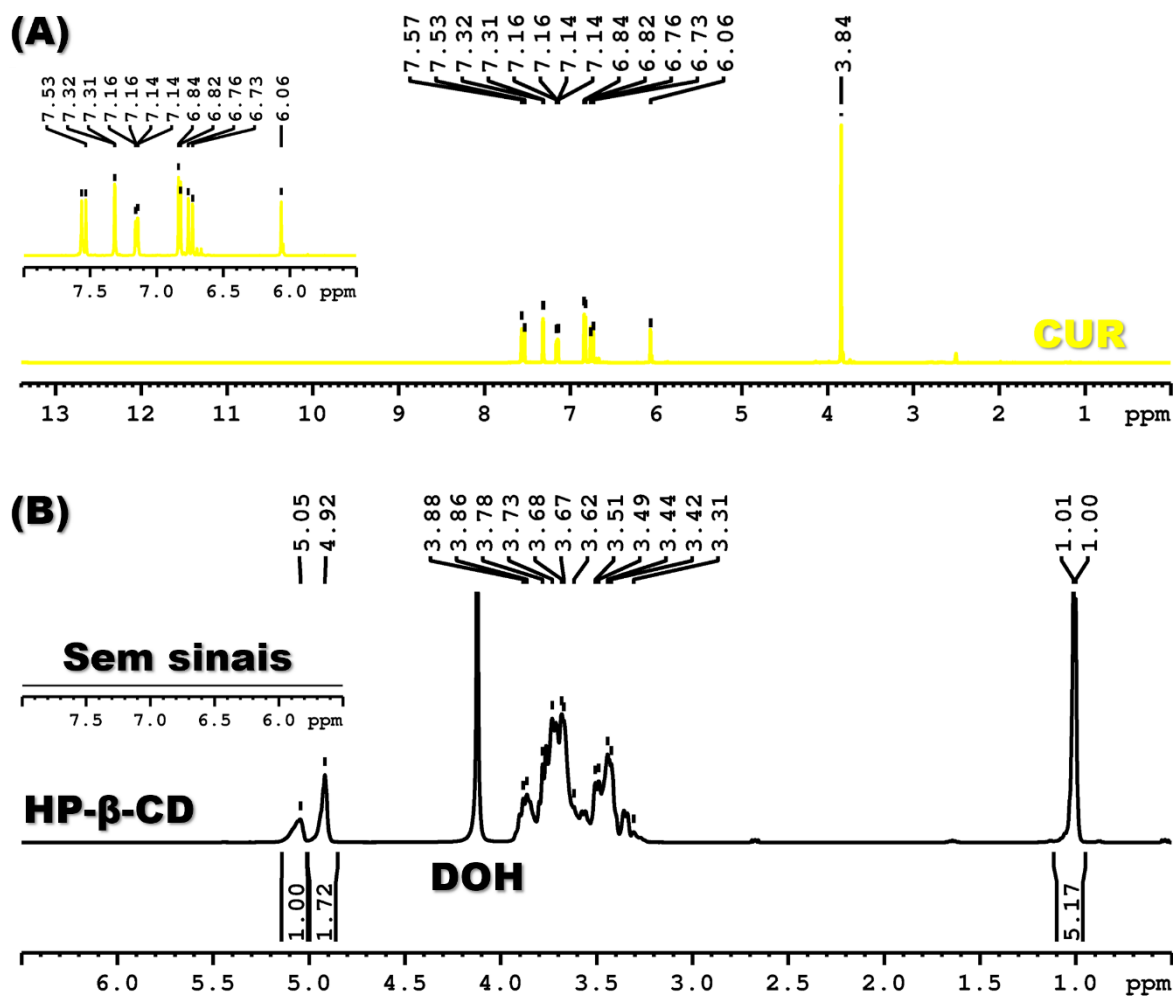
α -D-glucopiranosose	H ₁ /C ₁	H ₂ /C ₂	H ₃ /C ₃	H ₄ /C ₄	H ₅ /C ₅	H ₆ /C ₆
Não substituída	5,05/101,61	3,44/72,63	3,78/74,00	3,42/82,09	3,68/72,90	3,73/61,41
Substituída	4,92/101,43 4,92/102,65	3,51/73,07	3,78/74,00	3,42/82,09	3,88/73,28	3,73/61,41
Substituinte	Metilenos (H ₁ '/C ₁ ')			Metina (H ₂ '/C ₂ ')		Metila (H ₃ '/C ₃ ')
2'-hidroxipropil	3,67/78,51	3,31/77,22	*3,49/77,98	*3,62/77,98	3,86/67,36	1,00/19,15

*Hidrogênios diastereotópicos

Diferente de HP- β -CD, o espectro de prótons da curcumina apresenta uma diversidade de sinais na região de baixo campo (acima de δ 6 ppm) – devido ao número significativo de insaturações presentes nesta molécula (Figura 35A). A atribuição do deslocamento químico dos hidrogênios aromáticos, olefínicos e metoxila foi realizada baseado em Benassi *et al.* (2008) (Tabela 18).

Os espectros de prótons dos complexos HP-CD/Cur em D₂O exibem os sinais intensos característicos de HP- β -CD (Figura 36). Nas expansões de δ 6 a 8 ppm, alguns sinais relativamente menores correspondentes à curcumina são observados; a baixa resolução e intensidade destes podem estar associadas à inclusão intracavitária, responsável por reduzir a exposição ao D₂O. Esta hipótese é suportada pelo espectro de prótons obtido em DMSO-d₆ (Figura 37). Em DMSO-d₆, a curcumina se encontra extraída das formulações, tornando seus sinais mais proeminentes. Em ambos os casos, os sinais de curcumina indicam que o aprisionamento foi bem-sucedido.

Evidências adicionais da formação do complexo podem ser obtidas a partir de variações de deslocamento químico. De acordo com Gerola *et al.* (2015), mudanças no deslocamento químico de prótons internos, como H₃ (localizado no lado largo da cavidade) e H₅ (situado no lado estreito da cavidade), sugerem a ocorrência de interações hidrofóbicas hóspede-hospedeiro.

Figura 35 — Espectro de RMN ^1H para curcumina (CUR) a 25 °C em DMSO- d_6 (A) e HP- β -CD a 70 °C em D $_2$ O.

Fonte: elaborado pelo autor.

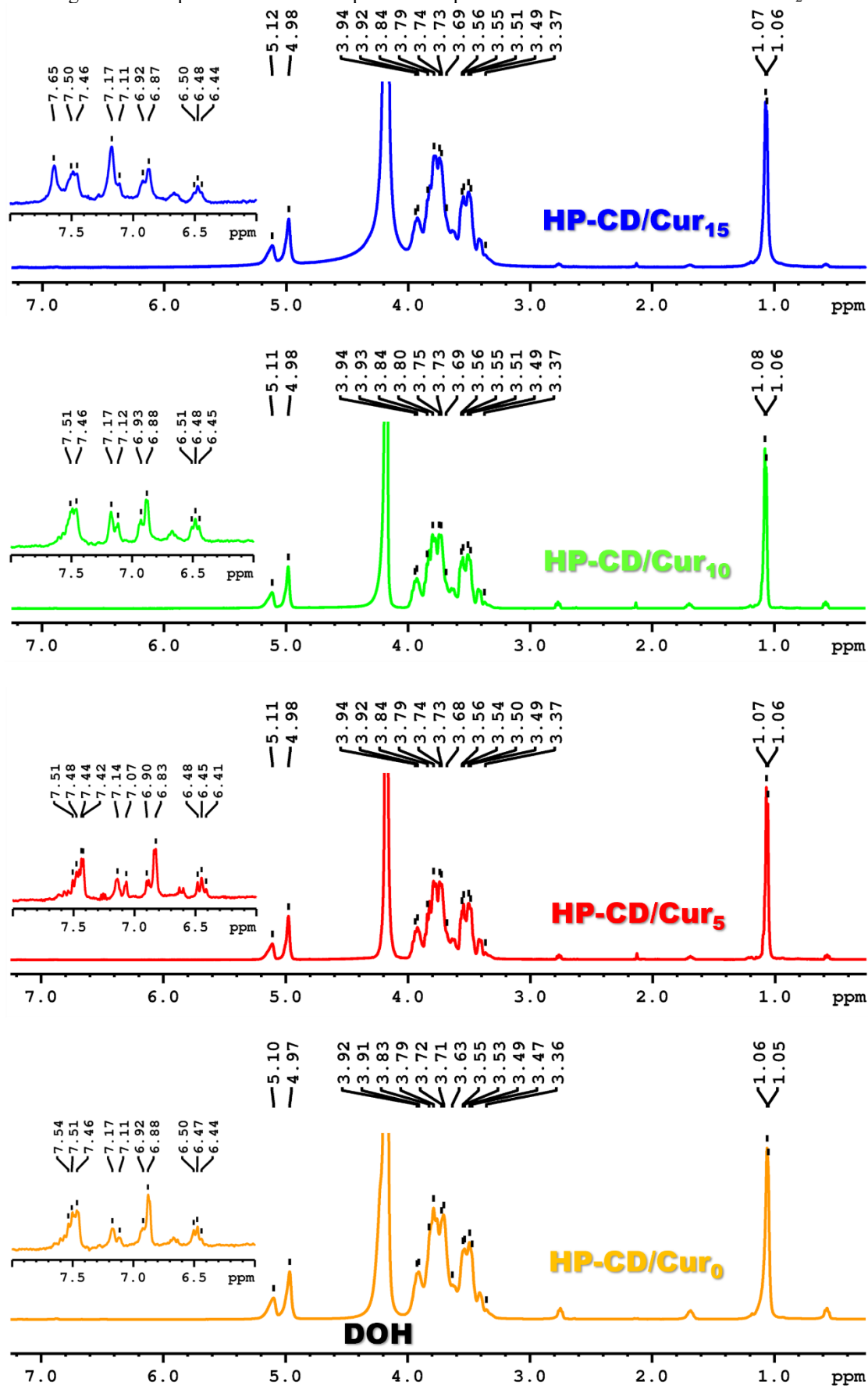
Tabela 18 — Atribuições de deslocamento químico dos prótons da curcumina.

Próton	Curcumina	Grupo funcional	Estrutura
a, a'	7,53-7,54	olefinicos	<p>(1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,6-dieno-3,5-diona</p>
b, b'	6,73-6,76	olefinicos	
c, c'	7,31-7,32	aromáticos	
d, d'	7,14-7,16	aromáticos	
e, e'	6,82-6,84	aromáticos	
f, f'	3,84	éter	

Fonte: elaborado pelo autor.

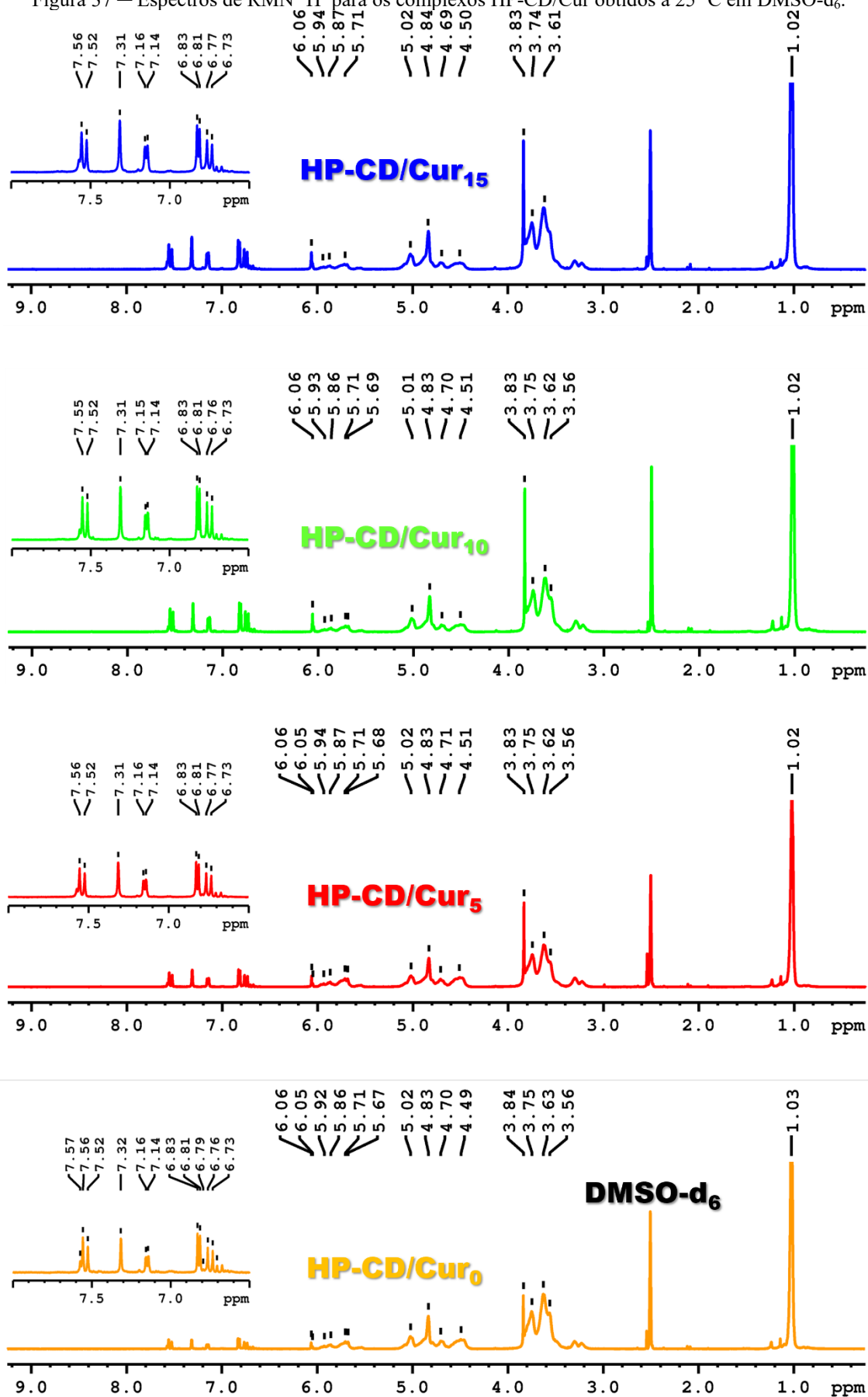
Nos complexos HP-CD/Cur₅, HP-CD/Cur₁₀ e HP-CD/Cur₁₅, deslocamentos iguais para baixo campo de $\Delta\delta$ +0,06 ppm foram registrados para H₃ e H₅. Em HP-CD/Cur₀, deslocamentos de $\Delta\delta$ +0,05 e +0,04 ppm foram observados para H₃ e H₅, respectivamente. Provavelmente, o deslocamento de prótons em HP- β -CD é atribuído aos campos de desproteção gerados pela anisotropia diamagnética dos anéis aromáticos da curcumina.

Figura 36 — Espectros de RMN ^1H para os complexos HP-CD/Cur obtidos a 70 °C em D_2O .



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 37 — Espectros de RMN ^1H para os complexos HP-CD/Cur obtidos a 25 °C em DMSO- d_6 .



Fonte: elaborado pelo autor.

Além disso, os valores $\Delta\delta(H_3)$ e $\Delta\delta(H_5)$ são usados para avaliar o modo de inclusão do hóspede na cavidade, com $\Delta\delta(H_3) > \Delta\delta(H_5)$ indicando inclusão parcial e $\Delta\delta(H_3) \leq \Delta\delta(H_5)$ para inclusão total (GEROLA *et al.*, 2015).

Em HP-CD/Cur₅, HP-CD/Cur₁₀ e HP-CD/Cur₁₅, onde $\Delta\delta(H_3) = \Delta\delta(H_5)$, a inclusão cavitária da curcumina é completa. Para HP-CD/Cur₀, $\Delta\delta(H_3) > \Delta\delta(H_5)$, sugerindo a inclusão cavitária parcial. Portanto, mais uma vez, fica evidenciado que o processo de inclusão é potencializado pelo ultrassom.

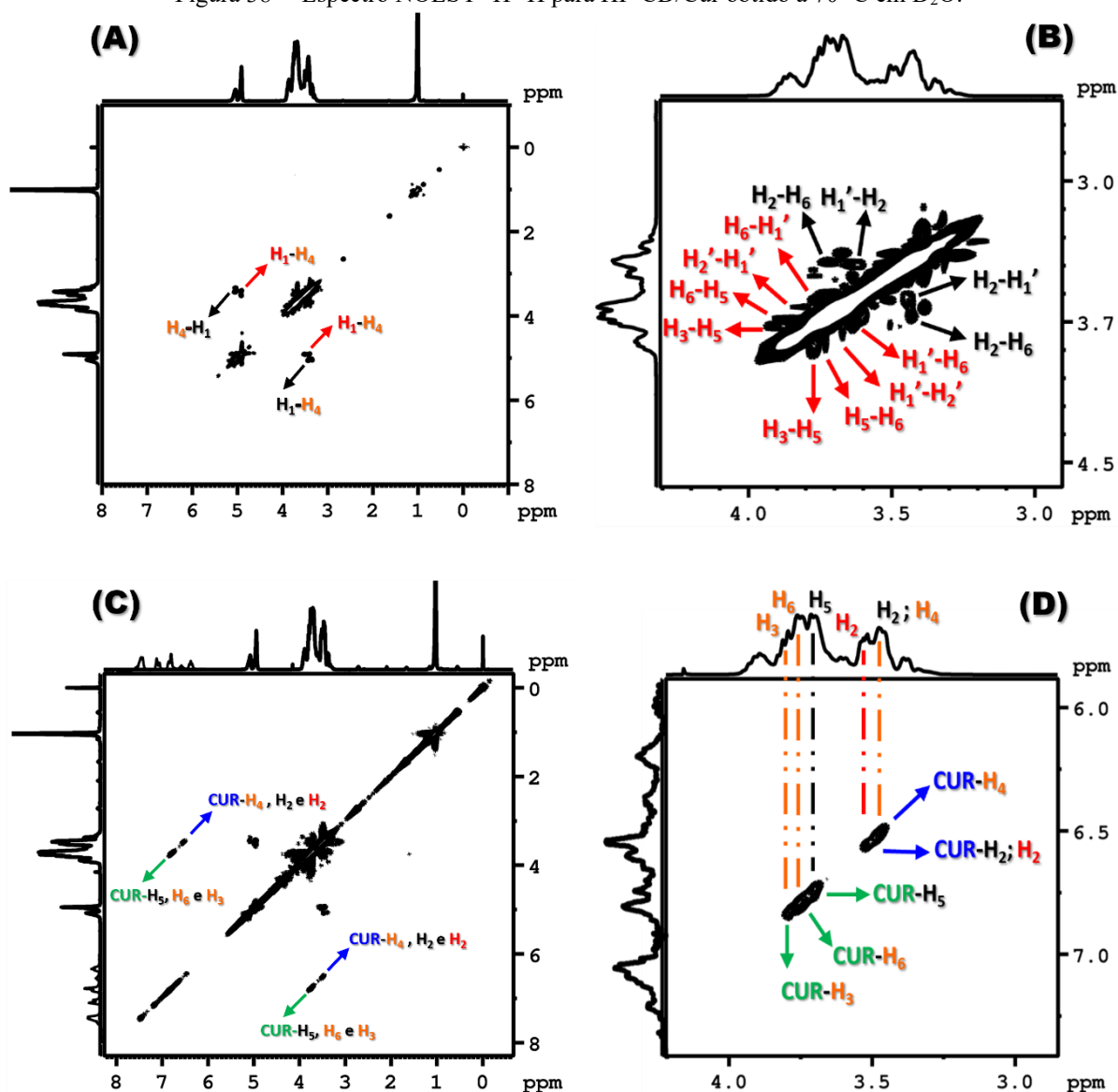
O espectro de NOESY ¹H-¹H de HP-CD/Cur₁₀ revela interações espaciais entre os prótons da curcumina e de HP-β-CD (Figura 38). Para HP-β-CD, este experimento mostrou exclusivamente acoplamentos dipolares entre os prótons da ciclodextrina. Em HP-CD/Cur₁₀, novas correlações são observadas na faixa de δ 6 a 8 ppm. Os *crosspeaks* em δ 6,50/3,49, 6,50/3,51, 6,55/3,56, 6,73/3,74, 6,78/3,80 e 6,82/3,84 ppm são atribuídos aos acoplamentos dipolares de prótons olefínicos e aromáticos com H₄, H₂ (ambos os tipos de unidades), H₅ (unidade não substituída), H₆ e H₃ de HP-β-CD, respectivamente.

As correlações para os prótons intracavitários H₃ e H₅ eram esperadas devido às variações de deslocamento químico registradas em RMN ¹H. Em contraste, as correlações para H₄ e H₂ sugerem interações extracavitárias, mesmo que em menor extensão, pois esses núcleos estão posicionados para fora na conformação de cone truncado (NARAYANAN *et al.*, 2017). Portanto, o experimento de NOESY sinaliza a probabilidade de algumas moléculas de curcumina estarem adsorvidas na superfície do complexo.

4.6.7 DLS

O valores do diâmetro hidrodinâmico, IPD e do potencial Zeta para HP-β-CD, mistura física e complexos HP-CD/Cur estão contidos na Tabela 19. A mistura física apresentou tamanho de partícula pelo menos 5 vezes maior que o estimado para HP-β-CD, indicando que a simples combinação de precursores leva à aglomeração como consequência de interações exclusivamente superficiais. A redução do tamanho de partícula nos complexos HP-CD/Cur sugere a inclusão da curcumina na cavidade de HP-β-CD, conforme sinalizado por RMN.

Após 10 min de ultrassonicação, as partículas atingiram 306 nm. Semelhantemente, partículas de HP-β-CD/Cur e β-CD/Cur em torno de 295 nm foram preparadas por *kneading* (WANG *et al.*, 2020) e evaporação de solvente orgânico (PANDA *et al.*, 2022).

Figura 38 — Espectro NOESY ^1H - ^1H para HP-CD/Cur obtido a 70 °C em D_2O .**Legenda das cores:**

**Unidade não substituída
(Preto)**

**Unidade substituída
(Vermelha)**

**Prótons de ambas
as unidades
(Laranja)**

Fonte: elaborado pelo autor.

O tamanho hidrodinâmico de HP-CD/Cur₁₅ foi maior que o de HP-CD/Cur₁₀, provavelmente devido a maior taxa de autoxidação. Quando degradada, a curcumina deve ser liberada da cavidade; conseqüentemente, o tamanho de partícula torna a se aproximar do estimado para HP- β -CD.

A estabilidade das partículas pode ser avaliada pelo potencial Zeta, onde valores em módulo de maior magnitude indicam forças repulsivas mais fortes, as quais evitam a agregação durante o período de armazenamento (SHAH *et al.*, 2014).

Tabela 19 – Propriedades de HP- β -CD, mistura física (M.F) e curcumina (CUR); efeito do tempo de ultrassom nas características dos complexos HP-CD/Cur.

Tempo de sonicação (min)	Rendimento (%)	EC (%)	CC (%)	Solubilidade aquosa ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Diâmetro (nm)	IPD	Potencial Zeta (mV)	$k_{\text{autooxidação}}$ (min^{-1})	Teor de curcumina em 30 dias (%)
HP- β -CD	*	*	*	*	412 ± 8^a	$0,5 \pm 0,1^a$	-15 ± 1^a	*	*
M.F	*	*	*	*	2117 ± 9^b	$0,8 \pm 0,1^b$	-17 ± 1^a	*	*
CUR	*	*	*	0,42	*	*	*	$2,47 \times 10^{-3}$	*
0	78,8	13,2	2,8	160	560 ± 3^c	$0,5 \pm 0,1^a$	-29 ± 1^b	$9,99 \times 10^{-4}$	70,4
5	86,1	38,7	8,1	186	393 ± 4^d	$0,5 \pm 0,1^a$	-24 ± 1^c	$1,17 \times 10^{-3}$	*
10	89,6	52,0	10,9	156	306 ± 1^e	$0,3 \pm 0,1^c$	-25 ± 1^c	$3,24 \times 10^{-4}$	90,4
15	87,2	48,2	10,1	157	370 ± 3^f	$0,3 \pm 0,1^c$	-21 ± 1^d	$7,35 \times 10^{-4}$	81,9

Fonte: elaborado pelo autor.

nota: *não aplicável; letras repetidas na mesma coluna indicam ausência de significância ($p > 0,05$) entre os grupos após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

A carga superficial dos complexos HP-CD/Cur variou em módulo entre 21 e 29 mV, enquanto na mistura física e no HP- β -CD foram obtidos 17 e 15 mV, respectivamente. Como observado, após a inclusão, há um ganho de estabilidade pelos sistemas. Além disso, valores de potencial Zeta comparáveis foram reportados para as partículas de β -CD/Cur (-29 mV) (NTOUTOUME *et al.*, 2016) e HP- β -CD/Cur (-22 a -28) (SERRI *et al.*, 2017).

A estabilidade de armazenamento foi avaliada ao longo de 5, 10, 20 e 30 dias com o complexo não sonicado e com as formulações ultrassonificadas por 10 e 15 min (Figura 39). Todos os complexos apresentaram distribuição unimodal de tamanho partícula até 30 dias de armazenamento, com exceção de HP-CD/Cur₀, que com 20 e 30 dias apresentou distribuição bimodal sinalizando instabilidade.

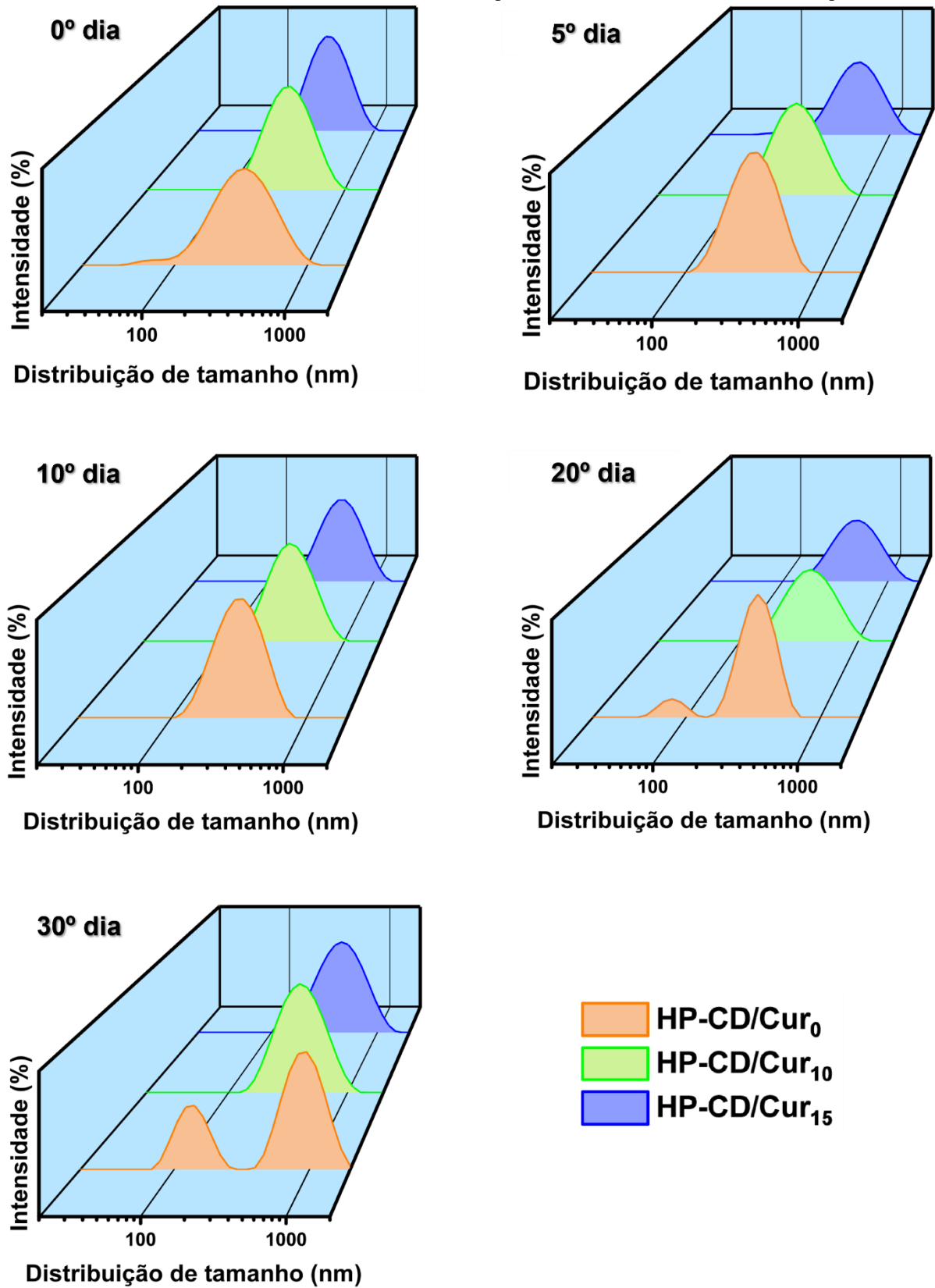
O diâmetro das partículas de HP- β -CD/Cur₀ diminuiu de 560 nm para aproximadamente 428 nm nos intervalos de 5 e 10 dias, com IPD de 0,44. Depois de 5 dias, o teor de curcumina remanescente foi equivalente a 78% (Figura 40A), com a autooxidação fora da cavidade de HP- β -CD sendo a mais provável causa da degradação.

O potencial Zeta saiu de -29 ± 1 mV para -14 ± 3 mV e -20 ± 1 mV após a estocagem por 5 e 10 dias (Figura 40B). No 20º dia, a distribuição do tamanho de partícula é dividida em duas populações (430 e 80 nm), sugerindo descomplexação parcial — a autooxidação da curcumina segue até o 30º dia e teor remanescente atinge 70,4%.

HP-CD/Cur₁₀ apresentou as partículas mais estáveis. No 5º dia, o diâmetro hidrodinâmico diminuiu de 306 ± 1 para 275 ± 3 nm. Essa redução inicial é atribuída à degradação da curcumina adsorvida na superfície, conforme sugerido por NOESY ¹H-¹H, um processo semelhante ao da formulação HP-CD/Cur₀. No entanto, a redução foi menos pronunciada devido à maior taxa de inclusão intracavitária promovida pela ultrassonicação. Motivada pela lenta descomplexação, entre o 10º e 30º dia, o tamanho de partícula aumentou gradualmente até 392 ± 6 nm. Ao final do armazenamento, apenas 10% do teor inicial de curcumina no complexo foi perdido (Figura 40A); o potencial Zeta e o IPD tiveram valores de -20 ± 2 mV e $0,35 \pm 0,04$, respectivamente. IPD abaixo de 0,5 são desejáveis, pois indicam homogeneidade da amostra (SERRI *et al.*, 2017).

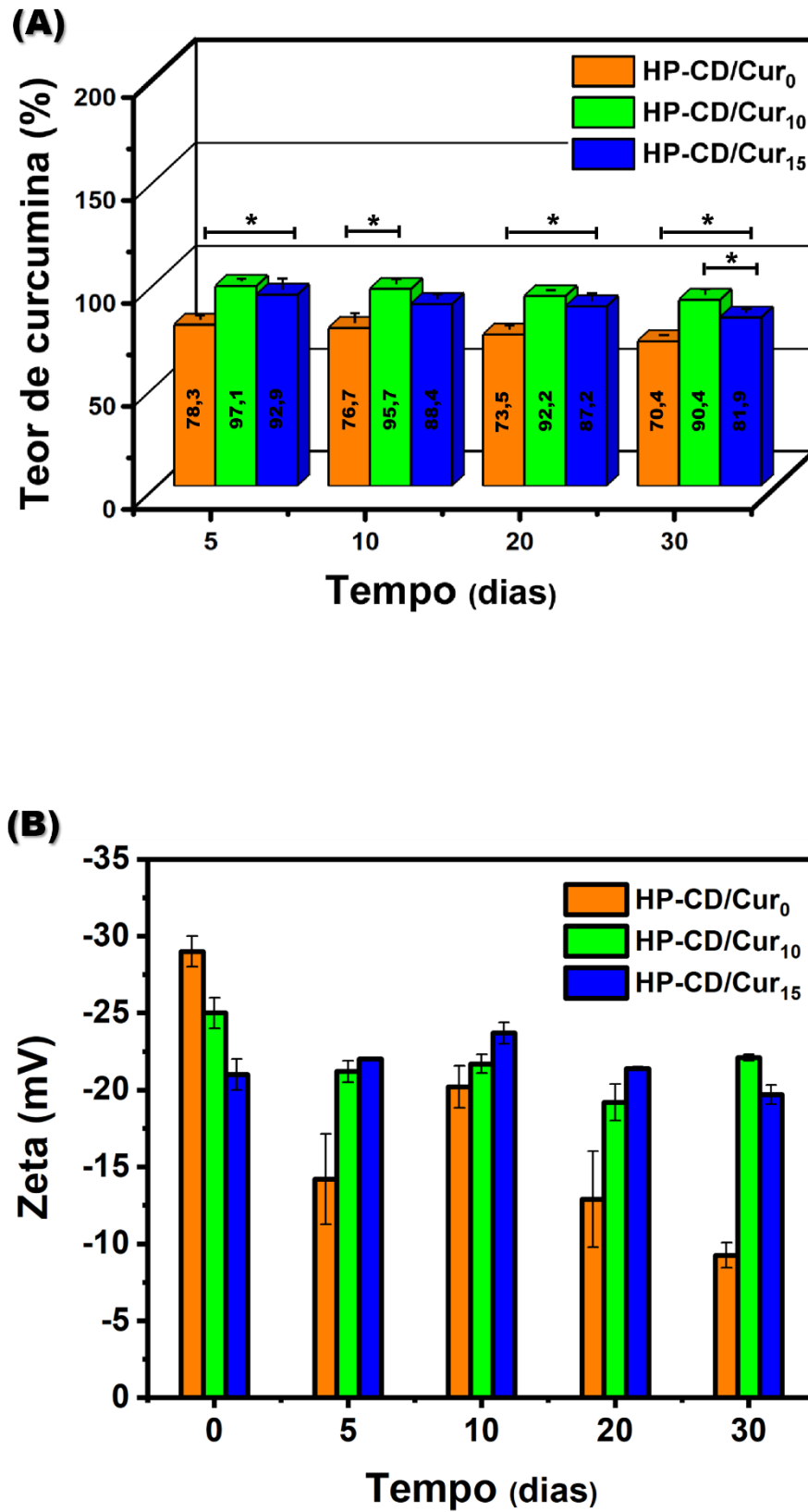
HP-CD/Cur₁₅ foi a segunda formulação com melhor desempenho no ensaio. Durante o armazenamento, o tamanho de partícula aumentou de 370 ± 3 para 440 ± 4 nm; o potencial Zeta foi reduzido a -19 ± 1 mV e o IPD se manteve na faixa de 0,32.

Figura 39 – Distribuição do tamanho das partículas dos complexos HP-CD/Cur armazenados a 5 °C por 30 dias.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 40 — Teor de curcumina (A) e potencial Zeta (B) para HP-CD/Cur₀, HP-CD/Cur₁₀ e HP-CD/Cur₁₅.



Fonte: elaborado pelo autor.

Nota: (*) indica diferenças significativas onde $p < 0,05$ após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

4.6.8 Efeito do tempo de ultrassom nas propriedades dos complexos de inclusão

Uma comparação entre as propriedades dos complexos de inclusão obtidos em diferentes intervalos de sonicação e a curcumina livre é mostrada na Tabela 19. HP-CD/Cur₀ (sem ultrassom) apresentou menor rendimento de recuperação, eficiência de encapsulamento, carga de curcumina e estabilidade em meio aquoso reduzida; maior potencial Zeta e diâmetro partícula — quando comparado aos complexos preparados com ultrassom. HP-CD/Cur₀ é ligeiramente menos autoxidado que HP-CD/Cur₅, no entanto, a sua degradação é bem superior as que ocorrem HP-CD/Cur₁₀ e HP-CD/Cur₁₅.

O rendimento, a eficiência de encapsulamento e a carga de curcumina aumentaram até 10 min de sonicação, após isso diminuíram. Em contraste, até 10 min, o diâmetro hidrodinâmico das partículas foi diminuído e, em seguida, aumentou. A melhoria da solubilidade em água é notável, com o melhor resultado registrado para HP-CD/Cur₅, com um aumento de 440 vezes — vale lembrar que as demais formulações apresentaram um aumento de cerca de 360 vezes. Outra limitação contornada pelos complexos foi a taxa de autoxidação da curcumina, que juntamente a solubilidade aquosa, instigaram a síntese desses materiais.

A constante de velocidade de autoxidação da curcumina diminuiu até 10 min de exposição ao ultrassom, mas torna a aumentar quando o tempo de sonicação atinge 15 min. O tempo necessário para a autoxidação atingir 50% do conteúdo de curcumina na forma livre, em HP-CD/Cur₀ e HP-CD/Cur₅ é de 4,7, 11,6 e 10 h — respectivamente.

Para HP-CD/Cur₁₅, o tempo de meia-vida é de 15,7 h, enquanto para HP-CD/Cur₁₀ ele excede um dia (35,6 h). Quando o complexo foi sonicado por 10 min, a preservação da estrutura química da curcumina foi 7,6 vezes maior. HP-CD/Cur₁₀ apresentou o menor diâmetro hidrodinâmico, similar potencial Zeta, maior teor de curcumina tanto no estágio inicial quanto após 30 dias de armazenamento e a menor velocidade autoxidação (Tabela 19). Portanto, este foi selecionado para avaliação da morfologia por MFA e ensaios subsequentes.

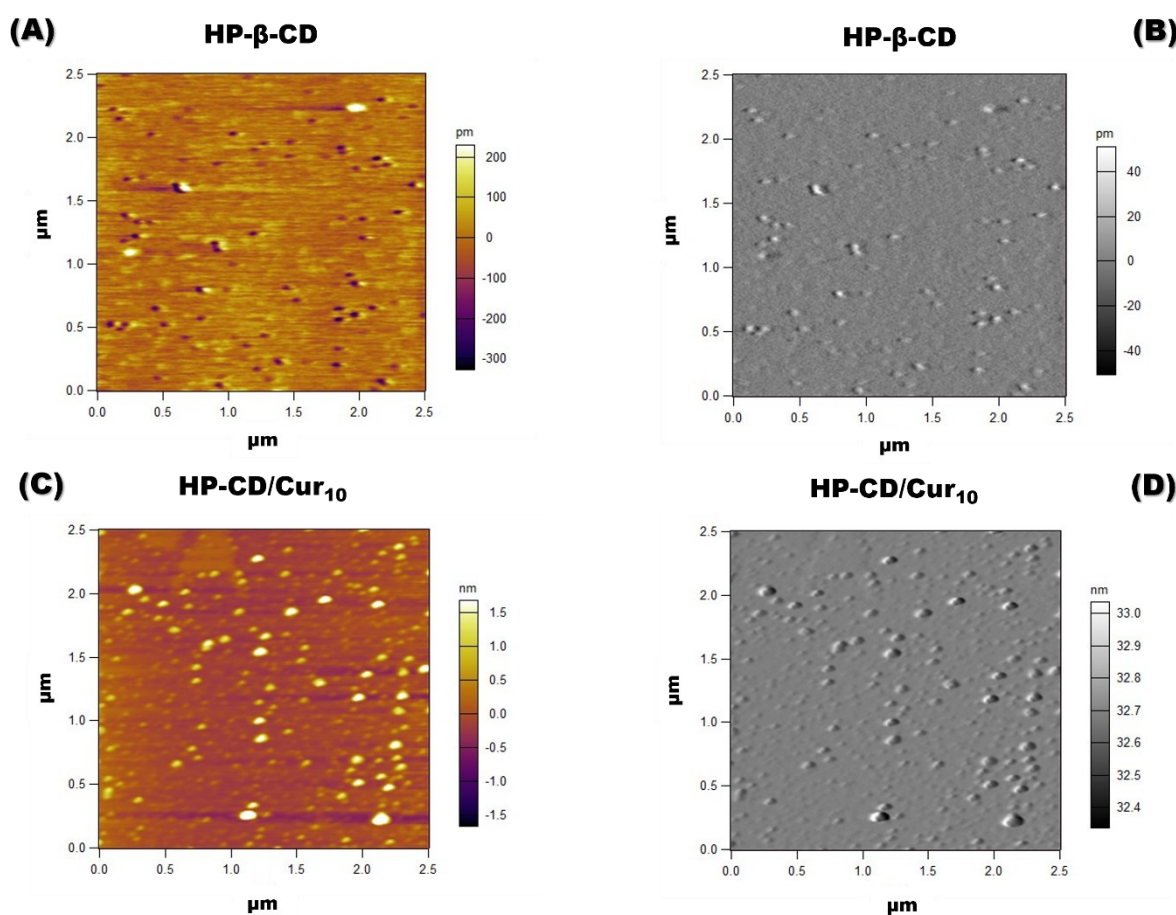
4.6.9 MFA

A Figura 41 ilustra as imagens de MFA obtidas para HP-β-CD e HP-CD/Cur₁₀. Os tamanhos de partícula de HP-β-CD e HP-CD/Cur₁₀ foram estimados em 43,1 e 36,3 nm, respectivamente.

A diferença entre os tamanhos de partículas determinados por DLS e MFA é atribuída às metodologias. As medições de MFA são realizadas com partículas secas, portanto, não há interferência de camadas iônicas ou solventes associados (RIBEIRO *et al.*, 2024).

As duas amostras apresentaram partículas com formato esférico. A compactação do tamanho após a formação do complexo é consistente com o observado no DLS. Em relação a outros complexos, as partículas de HP-CD/Cur₁₀ apresentaram tamanhos semelhantes ou até menores — 70 a 274 nm para β -CD/Cur (MA *et al.*, 2014; PANDA *et al.*, 2022) e 20 a 30 nm para HP- β -CD/Cur (KHATUN *et al.*, 2023).

Figura 41 — Imagens de MFA em modo de fase (A e C) e modo de altura (B e D) para HP- β -CD e HP-CD/Cur₁₀.

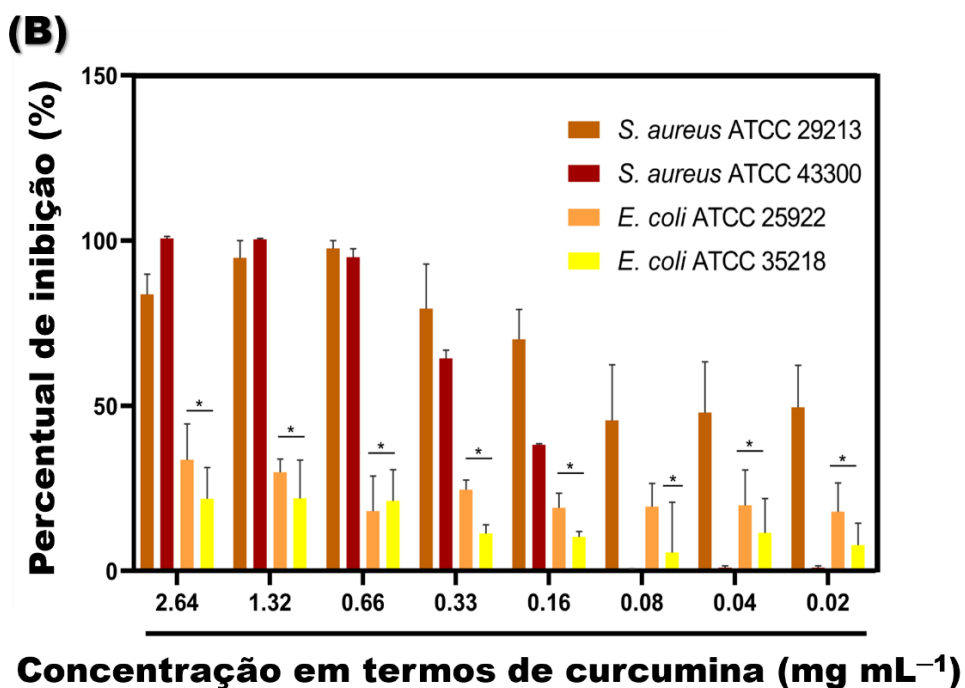
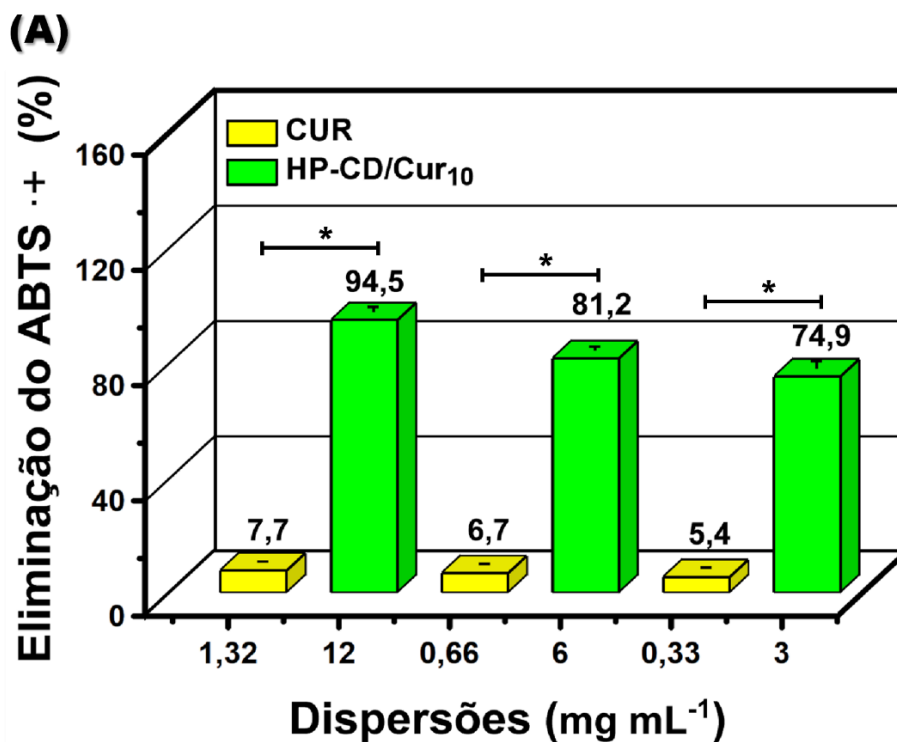


Fonte: elaborado pelo autor.

4.6.10 Atividade antioxidante e antibacteriana de HP-CD/Cur₁₀, *in vitro*

A Figura 42A apresenta o percentual de captura de radicais ABTS^{•+} para a curcumina livre e HP-CD/Cur₁₀ — cujo valores são dependentes da massa, variando de 74,9% (3 mg mL⁻¹) a 94,5% (12 mg mL⁻¹). Na faixa de concentração testada, HP- β -CD não exibiu ação antioxidante.

Figura 42 — Percentuais de captura de radicais ABTS^{•+} para curcumina livre (CUR) e HP-CD/Cur₁₀ (A); porcentagem de inibição bacteriana após tratamento com HP-CD/Cur₁₀ (B).



Fonte: elaborado pelo autor.

nota: (*) indica diferenças significativas onde $p < 0,05$ após ANOVA unidirecional e teste de Tukey. *S. aureus* ATCC 43300 (resistente à meticilina) e *E. coli* ATCC 35218 (resistente à ampicilina).

A curcumina livre demonstrou uma capacidade reduzida de eliminar radicais ABTS^{•+} devido à sua baixa solubilidade e estabilidade em água — limitações que foram efetivamente contornadas em HP-CD/Cur₁₀. Comparando sua ação na maior dose estudada com a atividade do complexo na menor concentração, o percentual alcançado pelo HP-CD/Cur₁₀ (74,9%) foi quase 10 vezes maior que o alcançado pela curcumina livre (7,7%).

A ação antioxidante da curcumina é proveniente dos grupos fenólicos em sua estrutura química (LIN *et al.*, 2023). Os fenóis reduzem a estrutura oxidada do radical ABTS^{•+}, fornecendo-lhe átomos de hidrogênio ou elétrons (ECHEGARAY *et al.*, 2021).

Os radicais livres causam sérios danos aos componentes celulares, induzindo estresse oxidativo, disfunção celular, apoptose e necrose. Além disso, são responsáveis pelo desenvolvimento de diversas patologias crônicas em humanos, como doença inflamatória intestinal, úlcera diabética, artrite reumatoide, degeneração do disco intervertebral; distúrbios cardiovasculares, renais e do sistema nervoso (SINGH, 2024; XIE *et al.*, 2024).

No estresse oxidativo prolongado, onde há uma interrupção da homeostase redox, a ação antioxidante do sistema endógeno se torna limitada, sendo a suplementação com agentes exógenos uma alternativa viável para eliminar o excesso de radicais livres (SINGH, 2024) — uma função que poderia ser desempenhada por HP-CD/Cur₁₀.

Na Figura 42B são apresentados os valores percentuais de inibição bacteriana de HP-CD/Cur₁₀ contra as cepas *S. aureus*, *S. aureus* — MRSA e *E. coli*. Na faixa de concentração testada, HP-β-CD não apresentou atividade antibacteriana contra nenhuma das cepas avaliadas. Em contrapartida, a curcumina incluída em HP-CD/Cur₁₀ foi capaz de inibir com sucesso as cepas *S. aureus* e *S. aureus* — MRSA, na concentração inibitória mínima (CIM) de 660 ug mL⁻¹. Os baixos percentuais de inibição atingidos para *E. coli* impossibilitaram a determinação da CIM para esta cepa bacteriana.

A cepa *S. aureus* — MRSA é resistente a antibióticos β-lactâmicos, como meticilina, penicilina e cefalosporinas. A cicatrização de feridas infectadas por esta cepa já foi promovida por nanoligômeros de poli(citrato-poliglicol-curcumina) (PCGC) — a contração da ferida foi de 18 ± 1% e 8,2 ± 0,5% para a curcumina e PCGC, respectivamente, o que demonstra manutenção da atividade antibacteriana do princípio ativo após encapsulamento (LENG *et al.*, 2024).

A CIM da curcumina para 50 isolados clínicos de *S. aureus* — MRSA foi relatada por Alqahtani *et al.* (2024), sendo de 125 μg mL⁻¹. No entanto, para Vatani *et al.* (2024) esses valores variaram entre 310 – 620 μg mL⁻¹, em isolados de feridas infeccionadas, demonstrando que as discrepâncias podem estar condicionadas às diferenças fenotípicas entre os isolados.

Até o momento, um único sistema nanoparticulado à base de HP- β -CD e curcumina (TiO₂/Cur/HP- β -CD) conseguiu coibir a cepa *S. aureus* — MRSA. Essas nanopartículas não apresentaram efeito antibacteriano em condições sem luz, mas sua atividade antibacteriana foi efetivada sob exposição luminosa, com uma taxa de sobrevivência das cepas de 25,5% na concentração de 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (SU *et al.*, 2024).

A ação antibacteriana da curcumina é multimecanística. Ela pode se ligar à tubulina, o que inibe a polimerização dos microtúbulos e interfere na síntese proteica bacteriana. Também inibe a formação de homólogos da tubulina, que possuem um papel crucial na divisão celular bacteriana. Além disso, aumenta a permeabilidade da membrana celular bacteriana ao se inserir na bicamada lipídica (DEVADHARSHINI, MOHANTY e PAUL, 2024).

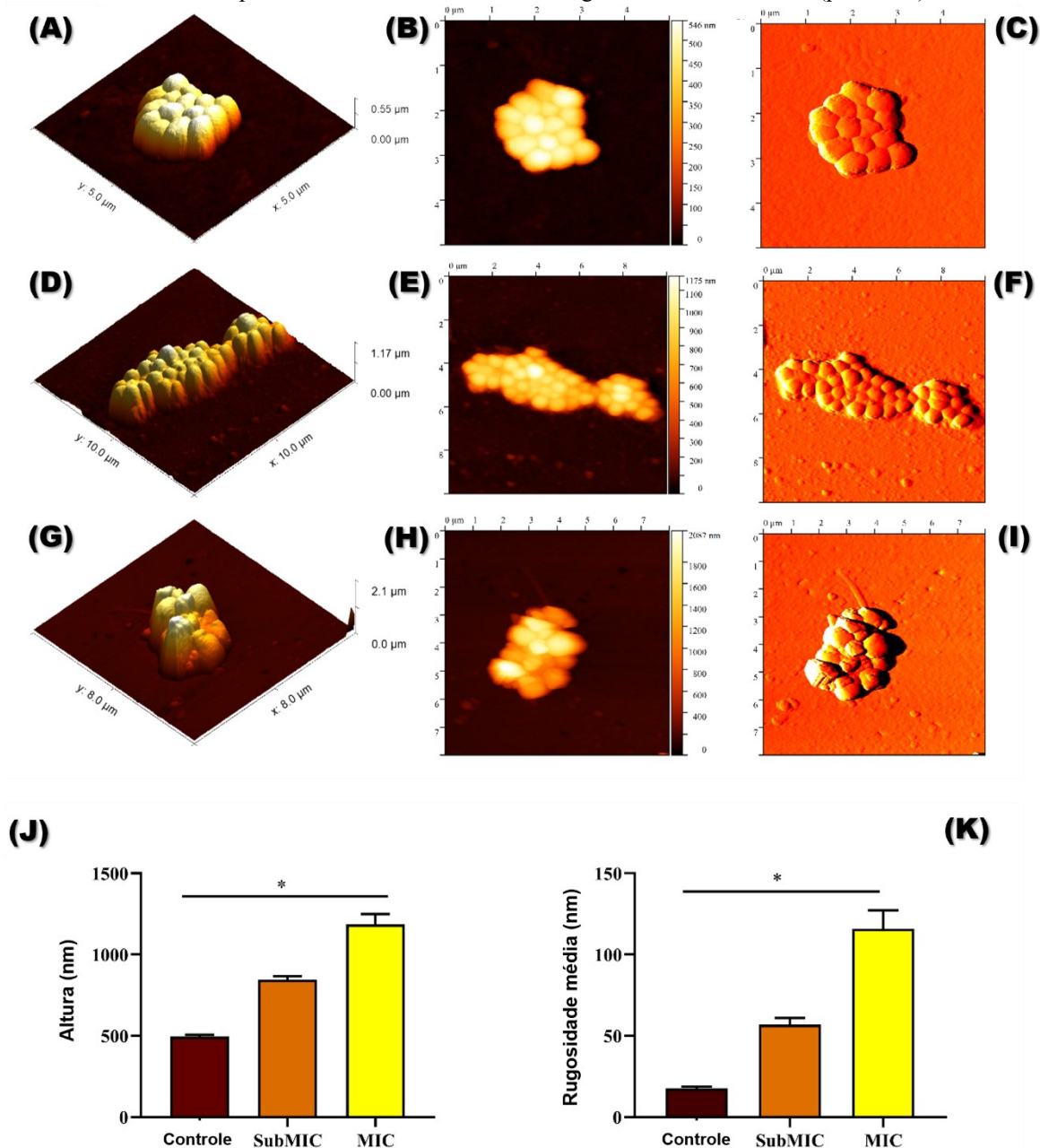
A Figura 43 mostra imagens de MFA de colônias de *S. aureus* — MRSA tratadas com HP-CD/Cur₁₀ em concentrações sub-CIM e CIM, com base no teor de curcumina. O grupo controle não apresentou alterações na morfologia bacteriana, com as bactérias permanecendo cocóides, formando colônias bem organizadas e apresentando altura uniforme. O tratamento com HP-CD/Cur₁₀ em concentrações sub-CIM e CIM levou a mudanças perceptíveis nas características morfológicas e na escala de altura, afetando a homogeneidade celular e a superfície da parede celular.

Essas alterações pós-tratamento foram confirmadas pelas medidas de altura e rugosidade (Figura 43J-K), que revelaram um aumento significativo nos dois parâmetros à medida que se elevou a concentração. Nas medições de MFA, o aumento da rugosidade bacteriana é uma resposta bem documentada da ação antimicrobiana, como visto nos tratamentos de *Staphylococcus epidermidis* com esqualamina (CHATEL *et al.*, 2023); *S. aureus* com lisostafina (FRANCIUS *et al.*, 2008) e sais de flavílio aminado (CORREIA *et al.*, 2024).

O aumento do tamanho de *S. aureus* — MRSA provavelmente se deveu a maior permeabilidade da membrana celular bacteriana, uma reação já observada na atuação da curcumina como antimicrobiano. A membrana celular desempenha um papel crucial na regulação da troca de substâncias entre os ambientes intracelular e extracelular. Portanto, o aumento da permeabilidade pode influenciar no fluxo de compostos para as cepas *S. aureus* — MRSA, levando a alterações no tamanho da célula.

A inibição de *S. aureus* — MRSA enfatiza o potencial antibacteriano do complexo HP-CD/Cur₁₀, principalmente no combate de infecções que podem ser causadas por esse microrganismo. A resistência bacteriana é um problema de saúde pública que exige estratégias inovadoras, visto que as projeções sugerem que esta ameaça poderá causar aproximadamente 10 milhões de mortes por ano em todo o mundo até 2050 (MURRAY *et al.*, 2022).

Figura 43 — MFA da atividade antibacteriana de HP-CD/Cur₁₀ contra *S. aureus* ATCC 43300. Imagens correspondentes ao grupo controle: imagem 3D (A), imagem de altura 2D (B) e imagem de amplitude 2D (C). Imagens correspondentes ao grupo tratado em concentração sub-CIM: imagem 3D (D), imagem de altura 2D (E) e imagem de amplitude 2D (F). Imagens correspondentes ao grupo tratado em concentração CIM: imagem 3D (G), imagem de altura 2D (H) e imagem de amplitude 2D (I). Todas as imagens têm resolução de 512×512 pixels. Gráficos de altura (J) e rugosidade média (K) da atividade antibacteriana de HP-CD/Cur₁₀ contra *S. aureus* ATCC 43300. Os resultados são apresentados como média ± EPM. Significância estatística: * ($p < 0,0002$).



Fonte: elaborado pelo autor.

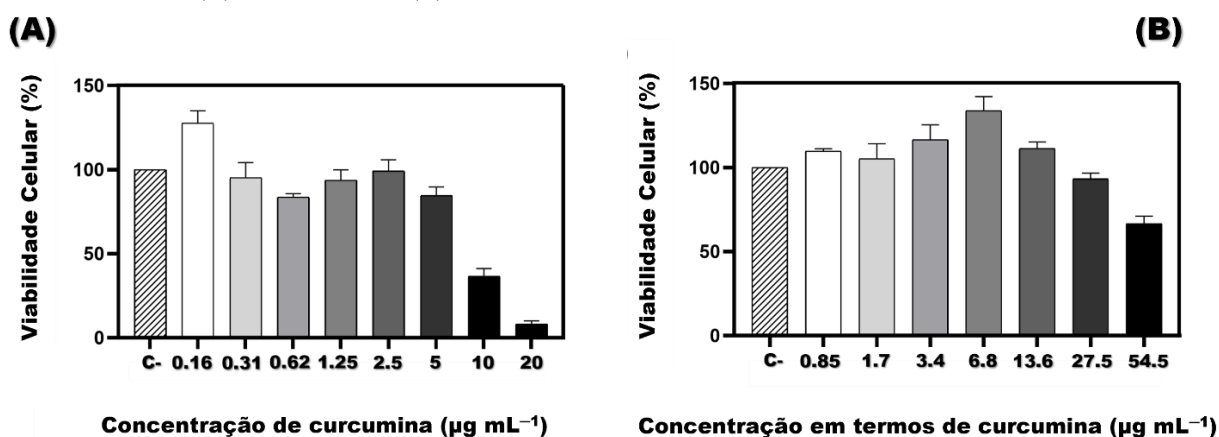
4.6.11 Citotoxicidade da curcumina e HP-CD/Cur₁₀ *in vitro*

A Figura 44A-B apresenta a viabilidade de células murinas não cancerosas (L929) após 72 h de exposição à curcumina livre e ao complexo de inclusão HP-CD/Cur₁₀.

Em ambos os grupos, a viabilidade celular foi dependente da concentração. Efeitos antiproliferativos foram registrados para a curcumina livre, com uma concentração inibitória média (CI_{50}) de $8,5 \mu\text{g mL}^{-1}$. No entanto, quando incluída em HP-CD/Cur₁₀, a citocompatibilidade do composto ativo foi significativamente melhorada, com a CI_{50} estando acima de $54,5 \mu\text{g mL}^{-1}$.

A citotoxicidade para linhagens celulares normais, como células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e fibroblastos humanos (HFF-1), já foi relatada para a administração livre da curcumina (COPETTI *et al.*, 2022). Para PBMCs, a CI_{50} da curcumina foi determinada 72 h de exposição, sendo $14,9 \text{ mg mL}^{-1}$. Devido à não linearidade das curvas, a CI_{50} não pôde ser determinada em HFF-1. No entanto, a inibição celular foi evidenciada.

Figura 44 — Viabilidade celular obtida para a linhagem celular não cancerosa L929 após 72 h de tratamento com a curcumina livre (A) e HP-CD/Cur₁₀ (B).



Fonte: elaborado pelo autor.

Recentemente, foi observada a redução da citotoxicidade da curcumina em células renais humanas normais (293T) a partir do encapsulamento em nanocristais à base de amido modificado com anidrido octenil succínico (CHEN *et al.*, 2024b). Em ambos os grupos, a proliferação celular foi dependente da concentração. A $29,5 \text{ mg mL}^{-1}$, a curcumina livre e os nanocristais carregados apresentaram viabilidades de 30 e 50%, respectivamente. O efeito protetor exibido pelos nanocristais foi associado à matriz polimérica modificada.

Semelhantemente, o efeito protetor experimentado por HP-CD/Cur₁₀ pode ser atribuído a HP- β -CD, que é considerado toxicologicamente bem tolerado para humanos e animais por meio de múltiplas vias de administração (GOULD e SCOTT, 2005).

A redução da toxicidade da curcumina em células L929 por HP-CD/Cur₁₀ revela a capacidade desta formulação de atuar na administração de ativos, onde a ação farmacológica deve ser garantida ao passo que danos colaterais são reduzidos.

4.6.12 Digestão da curcumina e HP-CD/Cur₁₀, *in vitro*

A Figura 45 apresenta a concentração de curcumina solúvel no meios durante as etapas do processo digestivo para a administração livre e o complexo de inclusão HP-CD/Cur₁₀.

Na pré-ingestão, a concentração de curcumina na forma livre e em HP-CD/Cur₁₀ foi de 9 ± 1 e $294 \pm 5 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Como esperado, os valores obtidos também refletem a melhora na disponibilidade aquosa da curcumina pela formação do complexo.

Na fase salivar, a concentração de curcumina diminuiu para ambos os grupos, com a redução na forma livre e no complexo HP-CD/Cur₁₀ sendo de 32 e 8,5 vezes, respectivamente. Devido ao pH desta etapa (7), as reduções observadas foram atribuídas à velocidade de degradação da curcumina, que é mais rápida em meio neutro e básico do que em condições ácidas (KUMAR *et al.*, 2016). Adicionalmente, para HP-CD/Cur₁₀, a ação da α -amilase salivar precisa ser considerada.

A α -amilase salivar é uma enzima que hidrolisa o amido e seus derivados clivando a ligação glicosídica α (1 \rightarrow 4). A hidrólise pode resultar em carboidratos simples, como glicose e maltose (ZHANG, CHEN e CHEN, 2022). Como um derivado do amido, HP- β -CD é suscetível à hidrólise. Conseqüentemente, nesta fase, uma fração substancial de HP-CD/Cur₁₀ deve ter sido estrutura hidrolisada, expondo as moléculas de curcumina ao fluido salivar.

A adição de fluido gástrico foi marcada pela redução mais moderada da concentração de curcumina em HP-CD/Cur₁₀ (cerca de 1,25 vezes). Como esta etapa tem pH 3, a degradação da curcumina foi mais lenta. Curiosamente, a concentração de curcumina na forma livre aumentou 2,32 vezes, o que pode ser atribuído ao aumento da dissolução em condições com maior volume de fluido (salivar + gástrico).

O aumento da concentração de curcumina na forma livre durante a digestão gastrointestinal também foi observado no trabalho de Ai *et al.* (2023). Aparentemente, o uso de lipase na fase gástrica não influenciou diretamente na hidrólise de HP-CD/Cur₁₀ ou da curcumina, uma vez que esta enzima catalisa a digestão de lipídios pela clivagem de ligações dos grupos éster (KERGOMARD *et al.*, 2022).

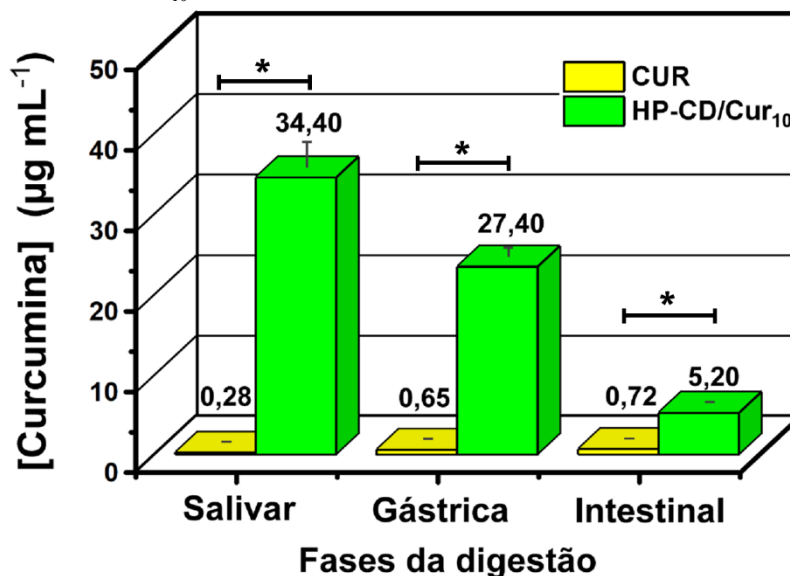
Com a adição de fluido intestinal, a concentração de curcumina em HP-CD/Cur₁₀ diminuiu novamente, caindo 5,7 vezes. Nesse grupo, a intensidade da redução é explicada pela taxa de degradação à medida que o pH retorna a 7. Para a forma livre, o aumento na concentração durante a transição de fase não foi significativo ($p > 0,05$).

Segundo Araiza-calahorra, Akhtar e Sarkar (2018), a bioacessibilidade se refere à fração de um composto bioativo que está solúvel no fluido gastrointestinal, podendo ser absorvido pelas células epiteliais. Em termos de massa solúvel, durante o período gastrointestinal, a curcumina em HP-CD/Cur₁₀ variou de $0,40 \pm 0,03$ a $0,16 \pm 0,01$ mg. Por outro lado, na forma livre esta variou de $0,01 \pm 0,01$ a $0,02 \pm 0,01$ mg, praticamente zero.

HP-CD/Cur₁₀ melhorou significativamente a bioacessibilidade da curcumina, obtendo um aumento de 40 vezes na fase gástrica e um aumento de 8 vezes na fase intestinal comparado à administração livre. Essa melhora é atribuída à maior solubilidade e estabilidade da curcumina quando na forma de HP-CD/Cur₁₀.

Além disso, esse aprimoramento supera o atingido por outros veículos de curcumina após a digestão, como as nanopartículas de goma arábica (0,03 mg) (AI *et al.*, 2023) e as microesferas de gelatina ($\sim 0,006$ mg) (GÓMEZ-ESTACA, GAVARA e HERNÁNDEZ-MUÑOZ, 2015).

Figura 45 — Teor de curcumina solúvel nos meios durante a digestão simulada *in vitro* para a curcumina livre e o complexo de inclusão HP-CD/Cur₁₀.



Fonte: elaborado pelo autor.

nota: (*) indica diferenças significativas onde $p < 0,05$ após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

Hidrogéis aditivados com
HP-CD/Cur₁₀

4.7 Hidrogéis aditivados com HP-CD/Cur₁₀

Os hidrogéis carregados com a curcumina foram desenvolvidos a partir da formulação GEL-50B, a qual foi incorporada com o complexo HP-CD/Cur₁₀ (Figura 46).

O GEL-50B foi escolhido para elaboração desses materiais por causa do maior grau de reticulação. Isso lhe atribuiu tgel mais curto, resistência mecânica, poros menores e taxa moderada de intumescimento — características que podem favorecer a liberação da curcumina de forma controlada.

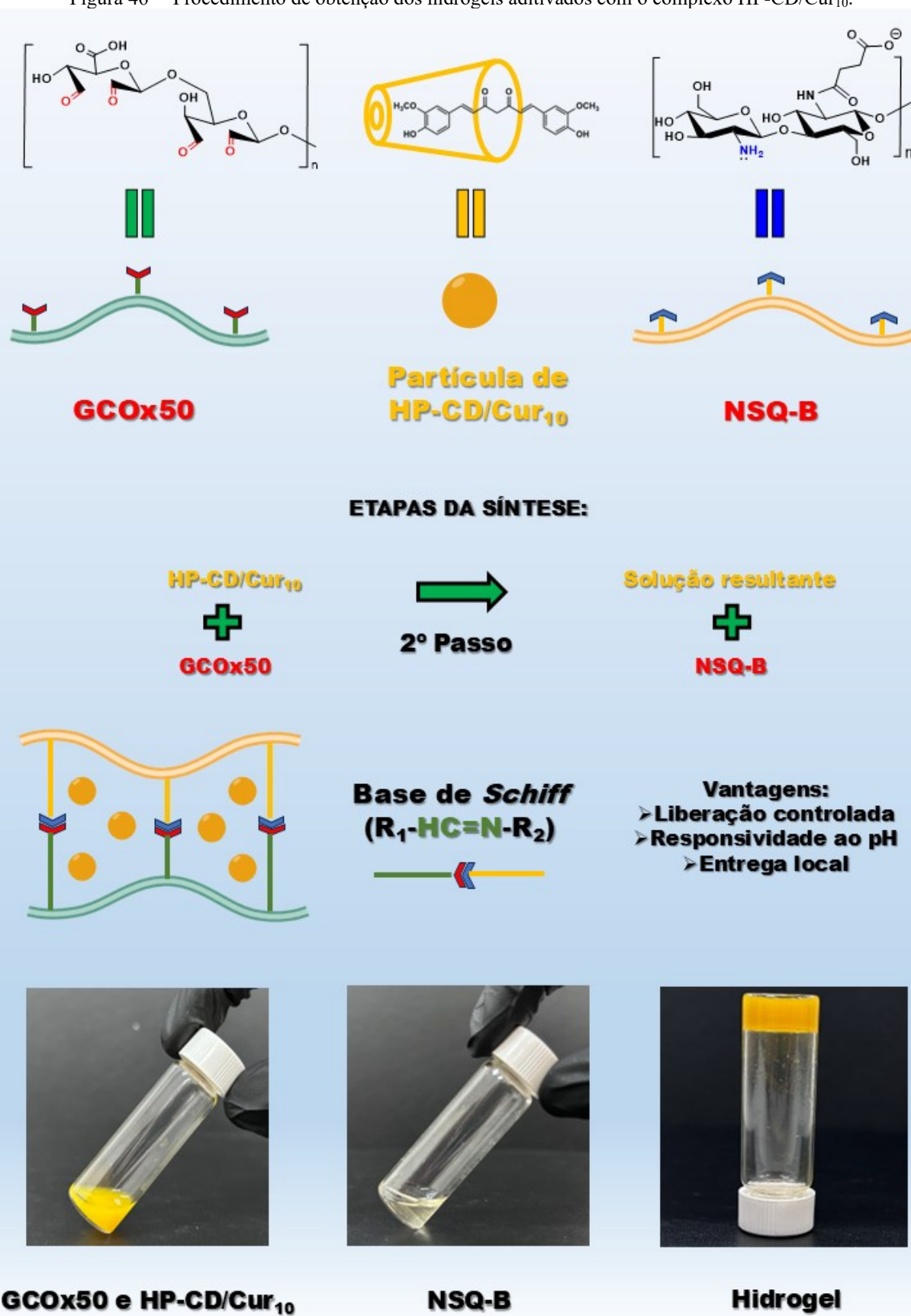
No hidrogel aditivado, a concentração final de HP-CD/Cur₁₀ foi admitida idealizando a manutenção das atividades antioxidante, antibacteriana e biocompatibilidade, certificadas anteriormente para HP-CD/Cur₁₀. Teoricamente, a concentração de 6 mg mL⁻¹ seria necessária para atingir a captura dos radicais ABTS*⁺ acima de 80% e a CI₅₀ das cepas de *S. aureus*. No entanto, nesta composição, a concentração de curcumina seria de 660 µg mL⁻¹, a qual é ~12 vezes superior à maior concentração testada no ensaio de citotoxicidade das células normais L929.

Para evitar a incompatibilidade dos biomateriais e acessar simultaneamente as ações farmacológicas, a concentração teórica de HP-CD/Cur₁₀ foi reduzida em 1,5 vezes, fixando-a em 4 mg mL⁻¹. Além de projetar um adequado comportamento biológico, deve-se precaver a influência do teor de um aditivo na matriz polimérica de um hidrogel — que geralmente altera a interação entre sítios da reticulação, o tgel e as propriedades reológicas. Com o intuito de verificar tais influências, também foi adicionada em testes piloto a concentração de 2 mg mL⁻¹ — de valor 2 vezes inferior, o que possibilitará um diagnóstico preciso nestes quesitos. Os géis obtidos foram denominados como GEL-Cur₂ e GEL-Cur₄, em referência a concentração final de HP-CD/Cur₁₀ nos sistemas.

4.7.1 FT-IR

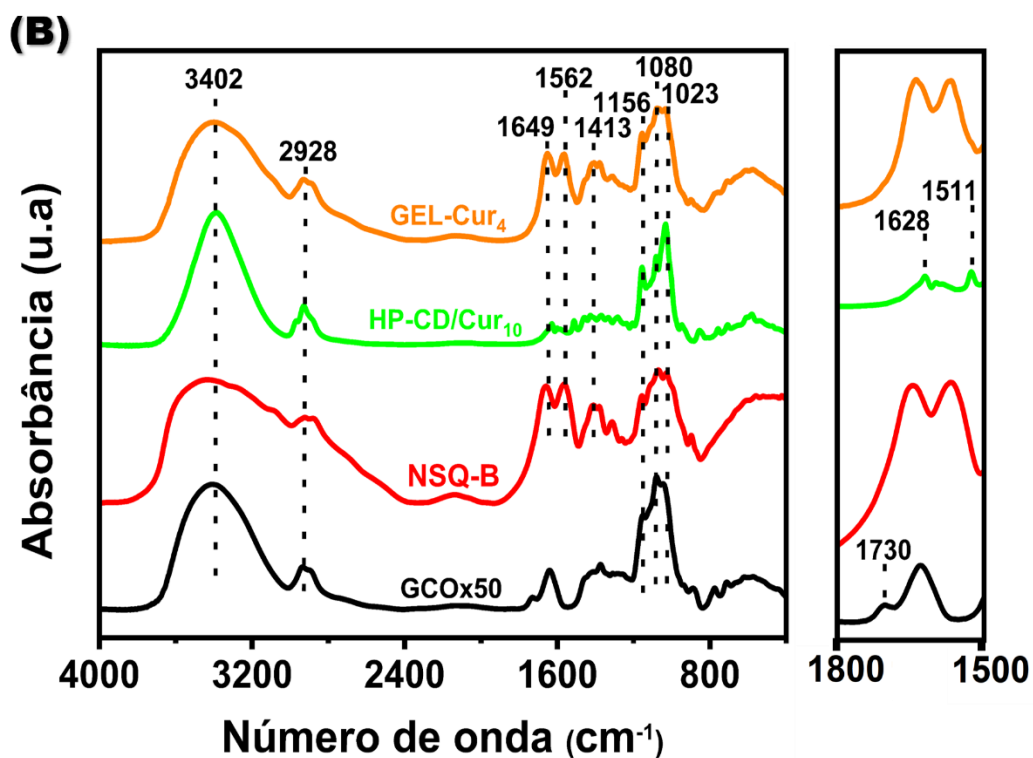
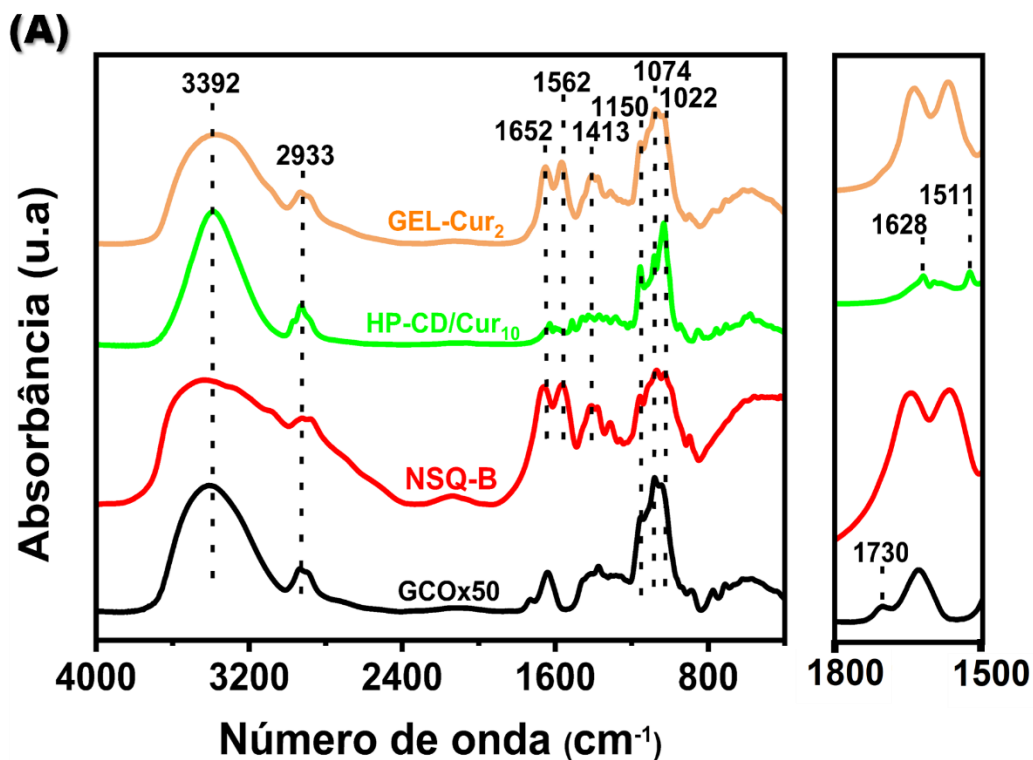
A Figura 47 apresenta os espectros de FT-IR para GEL-Cur₂, GEL-Cur₄ e materiais precursores. De modo similar às matrizes sem HP-CD/Cur₁₀, os hidrogéis aditivados exibem bandas de absorção nas mesmas regiões dos polímeros GCOx50 e NSQ-B. Infelizmente, a intensidade das bandas entre 1562 e 1649 cm⁻¹ sobrepõe as absorções em 1511 e 1628 cm⁻¹, que identificariam a presença de curcumina nas formulações. A princípio, a extensão da reticulação via base de *Schiff* não foi afetada nos géis, uma vez que a banda em 1730 cm⁻¹ (referente aos grupos aldeídicos) foi consumida.

Figura 46 — Procedimento de obtenção dos hidrogéis aditivados com o complexo HP-CD/Cur₁₀.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 47 — Espectros de FT—IR das formulações GEL-Cur e dos respectivos precursores com expansões na região entre 1800—1500 cm^{-1} .



Fonte: elaborado pelo autor.

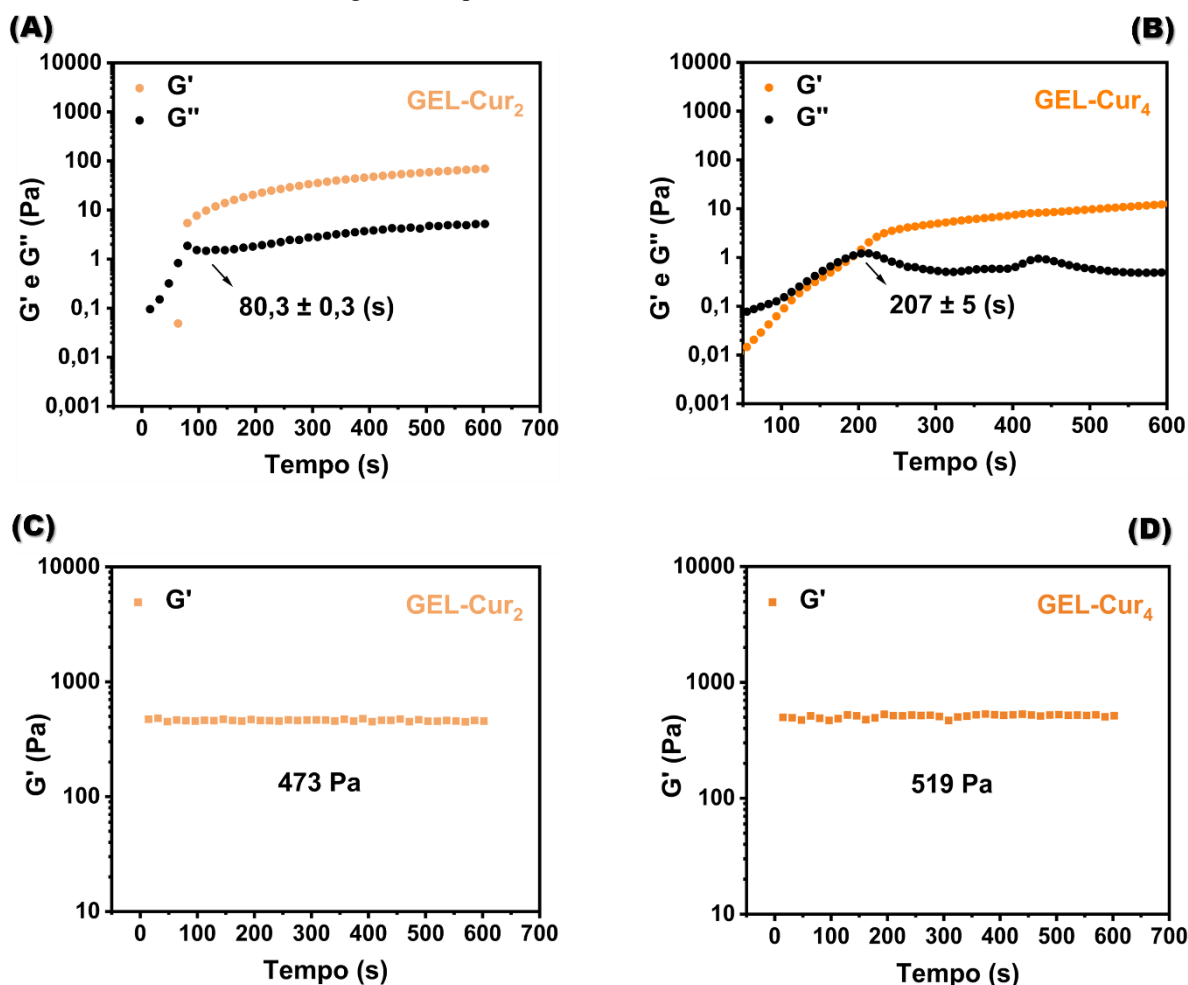
4.7.2 Propriedades reológicas: tgel e força de gel

A Figura 48 e a Tabela 20 apresentam o tempo de gelificação e a força de gel das formulações GEL-Cur estimados por reologia oscilatória. Em relação ao GEL-50B, a adição do HP-CD/Cur₁₀ só proporcionou um aumento significativo do tgel em GEL-Cur₄ ($p > 0,05$).

Esse acréscimo de 3 vezes, provavelmente, deve-se à impedimentos estéricos proporcionados pelas partículas do complexo, que dificultam a aproximação dos sítios reativos (grupos aldeídicos e aminas primárias) nos polímeros precursores, e consequentemente, retardam a reticulação via base de *Schiff*.

Para Oliveira *et al.* (2021), o teor do complexo β -CD/Cur na composição de hidrogéis à base de goma gelana e quitosana também foi responsável por retardar a gelificação dessas formulações. Segundo os autores, β -CD/Cur interfere na pronta interação entre as cadeias polissacarídicas ao blindar os sítios de reticulação.

Figura 48 — Módulos G' e G'' durante o processo de gelificação (A e B); Módulo G' (força de gel) (C e D) para GEL-Cur₂ e GEL-Cur₄ a 37 °C — gráficos representativos.



Fonte: elaborado pelo autor.

O tgel do GEL-Cur₂ e GEL-Cur₄ se alinha aos reportados para outros hidrogéis que veiculam a curcumina com diversas finalidades (Tabela 20). Apesar do maior tgel, o GEL-Cur₄ gelifica mais rapidamente que as formulações desenvolvidas por Yuan *et al.* (2022) — compostas por amido oxidado, gelatina e o complexo β -CD/Cur (reticuladas via base de *Schiff*). Na maior concentração de β -CD/Cur (2,5 mg mL⁻¹), o tgel foi de aproximadamente 15 min.

O módulo de armazenamento foi ligeiramente intensificado com a incorporação do complexo HP-CD/Cur₁₀ (Tabela 20). Essa intensificação pode ser atribuída ao aumento da resistência mecânica, proporcional à concentração de HP-CD/Cur₁₀.

A magnitude do módulo de armazenamento foi expressivamente intensificada em hidrogéis à base de gelatina e alginato oxidado, reticulados via base de *Schiff*, a partir da incorporação de microesferas de quitosana-curcumina. O aumento do G' foi proporcional à concentração do aditivo nas formulações, que variou de 10 a 30 mg mL⁻¹. No maior teor, o valor de G' foi 2,45 vezes superior ao reportado para a matriz sem as microesferas (AMIRYAGHOUBI *et al.*, 2024).

A resistência mecânica determina a capacidade do hidrogel de manter sua integridade estrutural sob atuação das forças de deformação. Contribui para a preservação do biomaterial durante a liberação de fármacos, assegurando uma difusão mais adequada (THANG, CHIEN e CUONG, 2023).

4.7.3 TGA

A Figura 49 apresenta as curvas de TGA para as formulações GEL-Cur e GEL-50B; além dos precursores NSQ-B, GCOx50 e HP-CD/Cur₁₀. As amostras possuem um evento de perda de massa antes de 100 °C, atribuído a evaporação de água, enquanto os outros estão acima de 200 °C. O evento que varia entre 214 a 225 °C é registrado nitidamente nos três hidrogéis e tenuamente em GCOx50, estando ausente na NSQ-B e no aditivo HP-CD/Cur₁₀.

Nos géis, o evento principal, que ocorre entre 296 e 313 °C, deve ser associado a decomposição de térmica do polímeros — como também observado por Zou *et al.* (2025b). Os autores elaboraram formulações baseadas em *Ganoderma lucidum* oxidada e carboximetil quitosana, reticuladas via base de *Schiff*. O evento principal desses materiais foi registrado entre 270 e 340 °C, com a perda de massa sendo atribuída à quebra das ligações glicosídicas e das estruturas sacarídicas nos precursores modificados.

Tabela 20 – Tempo de gelificação (t_{gel}) e módulo de armazenamento (G') obtidos para GEL-Cur, GEL-50B e formulações da literatura a 37 °C.

Amostra	Composição	Reticulação	Finalidade / Terapia	t _{gel} (s)	G' (Pa)	Referência
GCM-0,5	FCHO-CUR e Gel	Base de <i>Schiff</i>	Úlceras da diabetes	667	*	Zhang <i>et al.</i> (2023a)
GCM-1,0	FCHO-CUR e Gel	Base de <i>Schiff</i>	Úlceras da diabetes	322	*	Zhang <i>et al.</i> (2023a)
GCM-2,0	FCHO-CUR e Gel	Base de <i>Schiff</i>	Úlceras da diabetes	105	*	Zhang <i>et al.</i> (2023a)
GGOx/QTS ₁₁	GGO e QTS	Base de <i>Schiff</i>	Anticâncer colorretal	~ 90	*	Dalei <i>et al.</i> (2023)
GGOx/QTS ₁₂	GGO e QTS	Base de <i>Schiff</i>	Anticâncer colorretal	~ 60	*	Dalei <i>et al.</i> (2023)
GGOx/QTS ₁₃	GGO e QTS	Base de <i>Schiff</i>	Anticâncer colorretal	~ 48	*	Dalei <i>et al.</i> (2023)
GEL-Cur ₃₀	Gel e AGO	Base de <i>Schiff</i>	Regeneração óssea	30	9,28×10 ³	Amiryaghoubi <i>et al.</i> (2024)
GEL-Cur ₂₀	Gel e AGO	Base de <i>Schiff</i>	Regeneração óssea	60	1,30×10 ⁴	Amiryaghoubi <i>et al.</i> (2024)
GEL-Cur ₁₀	Gel e AGO	Base de <i>Schiff</i>	Regeneração óssea	120	1,52×10 ⁴	Amiryaghoubi <i>et al.</i> (2024)
GEL-50B	GCOx ₅₀ e NSQ-B	Base de <i>Schiff</i>	*	68,5 ± 0,1 ^a	442	Presente trabalho
GEL-Cur ₂	GCOx ₅₀ , NSQ-B e HP-CD/Cur ₁₀	Base de <i>Schiff</i>	Entrega oral / cicatrização	80,3 ± 0,3 ^a	473	Presente trabalho
GEL-Cur ₄	GCOx ₅₀ , NSQ-B e HP-CD/Cur ₁₀	Base de <i>Schiff</i>	Entrega oral / cicatrização	207,5 ± 5 ^b	519	Presente trabalho

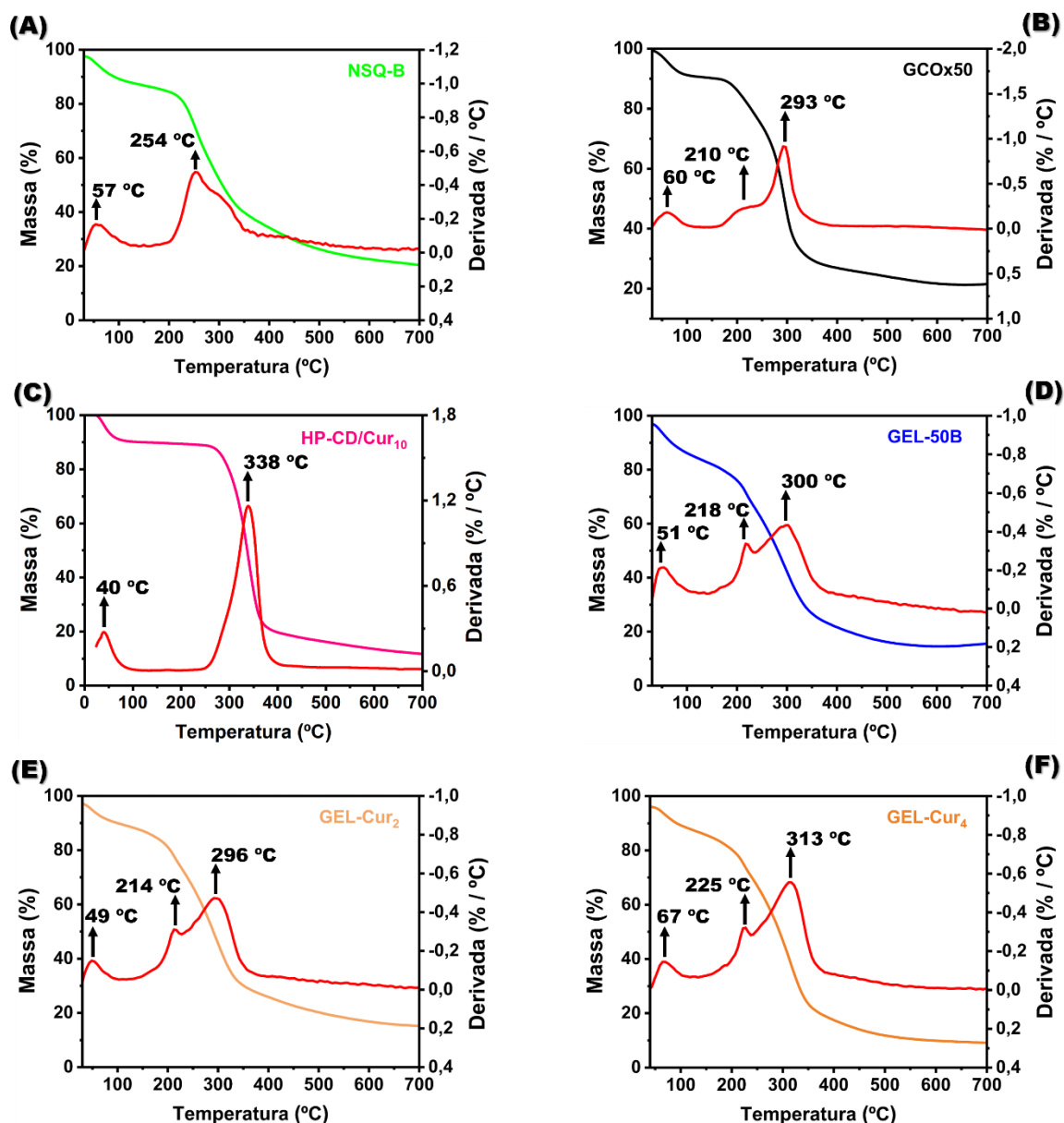
Fonte: elaborado pelo autor.

nota: letras repetidas na mesma coluna indicam ausência de significância ($p > 0,05$) entre os grupos após ANOVA unidirecional e teste de Tukey; * não se aplica.

Composições: Gel (gelatina) e FCHO-CUR (micelas de curcumina e Pluronic F127 funcionalizado com benzaldeído); 3Gel:xFCHO-CUR (m/m) (GCM-x). GGOx (goma guar oxidada) e QTS (quitosana); 2GGOx:2QTS (GGOx/QTS₁₁), 2GGO:4QTS (GGOx/QTS₁₂) e 2GGO:6QTS (GGOx/QTS₁₂) (m/m). Gel e AGO (alginato oxidado) proporção fixa de 1AGO:3Gel (m/m); GEL-Cur₁₀ (10 mg mL⁻¹ de microesferas QTS-CUR), GEL-Cur₂₀ (20 mg mL⁻¹ de microesferas QTS-CUR) e GEL-Cur₃₀ (30 mg mL⁻¹ de microesferas QTS-CUR).

Em relação ao GEL-50B, a temperatura referente à máxima velocidade de degradação só foi deslocada positivamente na formulação GEL-Cur₄ (300 para 313 °C), demonstrando que estabilidade térmica da matriz pode ser aprimorada pela incorporação de HP-CD/Cur₁₀ na concentração de 4 mg mL⁻¹.

Figura 49 — Curvas de TGA e derivadas para as formulações Gel-Cur em atmosfera de N₂ (g) de 25 a 700 °C.



Fonte: elaborado pelo autor.

4.7.4 Efeito da concentração de HP-CD/Cur₁₀ nas propriedades dos hidrogéis

As propriedades são significativamente modificadas no GEL-Cur₄. A incorporação de HP-CD/Cur₁₀ na concentração de 4 mg mL⁻¹ aumenta a estabilidade térmica e a resistência mecânica, mas provoca reticulação mais lenta (Tabela 21).

Na inclusão de um aditivo, aumento do tgel pode ser prejudicial para a aplicação *in situ* dos hidrogéis, pois há a possibilidade de ocorrer extravasamento das soluções precursoras antes da gelificação do material. Entretanto, este problema parece não ser o caso do GEL-Cur₄, uma vez que géis injetáveis com tgel mais elevados foram bem-sucedidos na entrega local da curcumina, como nos casos citados de Yuan *et al.* (2022) e Zhang *et al.* (2023a) com tgel próximo 15 e 11 min, respectivamente.

Visto isso, e pela maior carga de curcumina, o GEL-Cur₄ foi selecionado para os testes posteriores. Inicialmente, foi verificada a sua viabilidade de uso em *in situ* através das análises de injetabilidade, autocura e adesividade.

Tabela 21 — Efeito da concentração de HP-CD/Cur₁₀ nas propriedades dos hidrogéis.

Formulações	[HP-CD/Cur ₁₀] (mg mL ⁻¹)	tgel (s)	Módulo G' (Pa)	Td (°C)
GEL-50B	0	68,5 ± 0,1 ^a	442	300
GEL-Cur ₂	2	80,3 ± 0,3 ^a	473	296
GEL-Cur ₄	4	207,5 ± 5 ^b	519	313

Fonte: elaborado pelo autor.

nota: letras repetidas na mesma coluna indicam ausência de significância ($p > 0,05$) entre os grupos após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

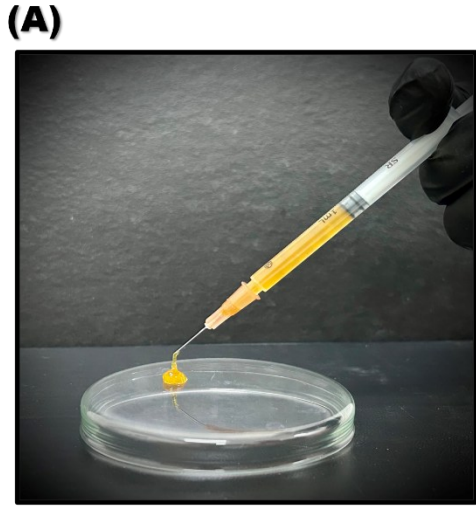
4.7.5 Injetabilidade, autocura e adesividade do GEL-Cur₄

A Figura 50A apresenta a fotografia da extrusão da formulação GEL-Cur₄ no ensaio de injetabilidade. Durante o teste, nenhuma obstrução de fluxo do hidrogel foi observada. Após injeção, o material gelificou rapidamente, não ocorrendo separação de seus precursores no local de aplicação.

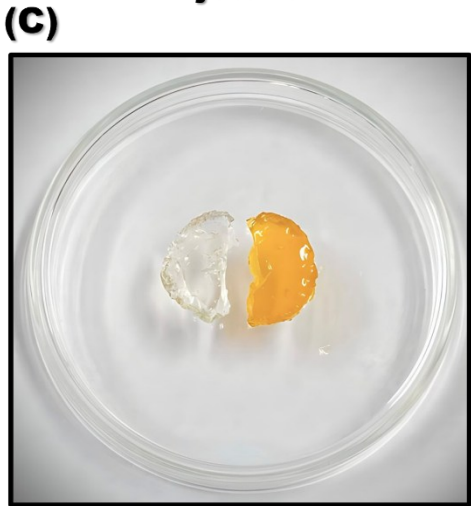
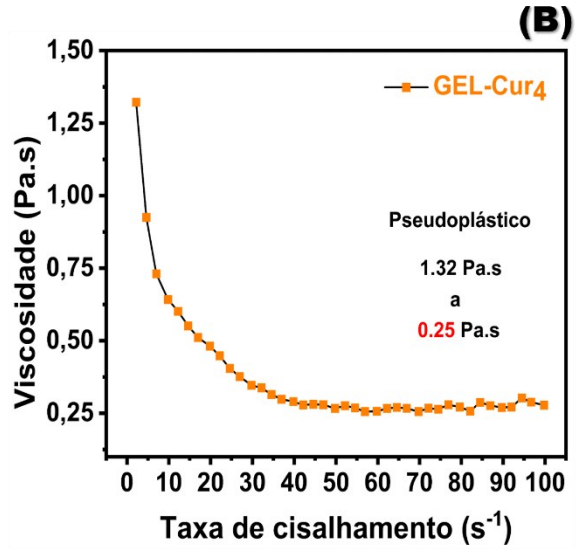
Adicionalmente, a Figura 50B mostra a dependência da viscosidade da formulação GEL-Cur₄ com o aumento da taxa de cisalhamento, caracterizando um comportamento pseudoplástico. O aumento da fluidez com cisalhamento ratifica sua injetabilidade, pois sob estresse a menor viscosidade permitiria a injeção (GENG *et al.*, 2025).

Hidrogéis injetáveis promovem terapias minimamente invasivas em comparação aos métodos tradicionais. Estes são capazes de reduzir significativamente o trauma tecidual, aceleram a recuperação e aumentam a precisão do tratamento que estão envolvidos. Além disso, viabilizam a liberação localizada, garantindo que o agente atue de forma eficiente na região lesionada, maximizando os efeitos farmacológicos. Simultaneamente, estes carreadores funcionam como uma barreira física para os fármacos, prevenindo a degradação *in vivo* e prologando a meia-vida biológica (GUO *et al.*, 2025).

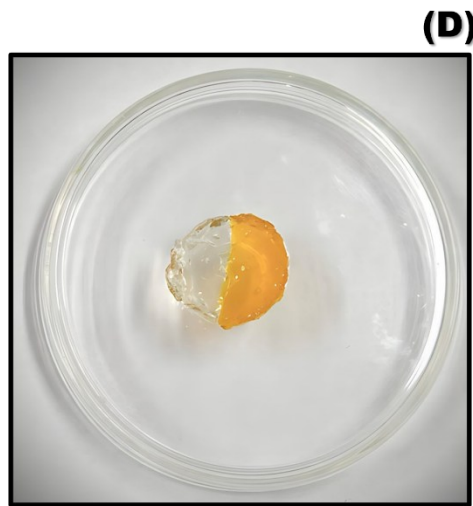
Figura 50 — Ensaio de injetabilidade na seringa (A); dependência da viscosidade com a taxa de cisalhamento (injetabilidade reológica) (B); ensaios de autocura macroscópica (C-D) e autocura reológica (F) do GEL-Cur₄.



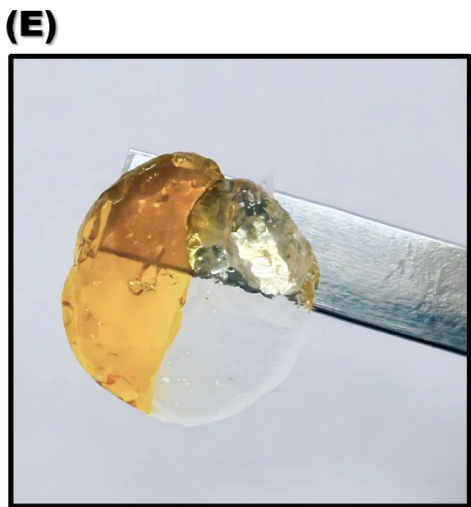
(A)
Injetável



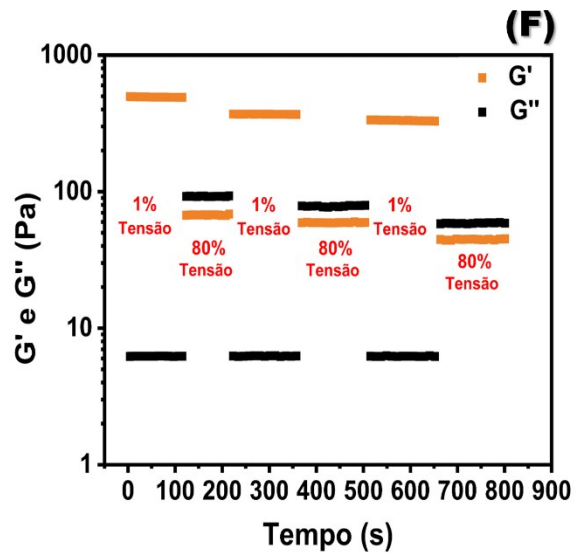
(C)
Peças do hidrogel



(D)
Autocura



(E)
Erguido



Fonte: elaborado pelo autor.

A capacidade de autocura do GEL-Cur₄ foi avaliada por observação macroscópica (Figura 50C-E) e por reologia oscilatória (Figura 50F). O ensaio visual envolveu a preparação das amostras GEL-50B e GEL-Cur₄, com espessura e diâmetro de 3 e 18 mm, respectivamente. As formulações foram seccionadas ao meio e um pedaço de cada foi posto em contato por um período de 30 min (Figura 50C-D). Posteriormente, o bloco formado pôde suportar seu peso erguido, atestando a autocura (Figura 50-E).

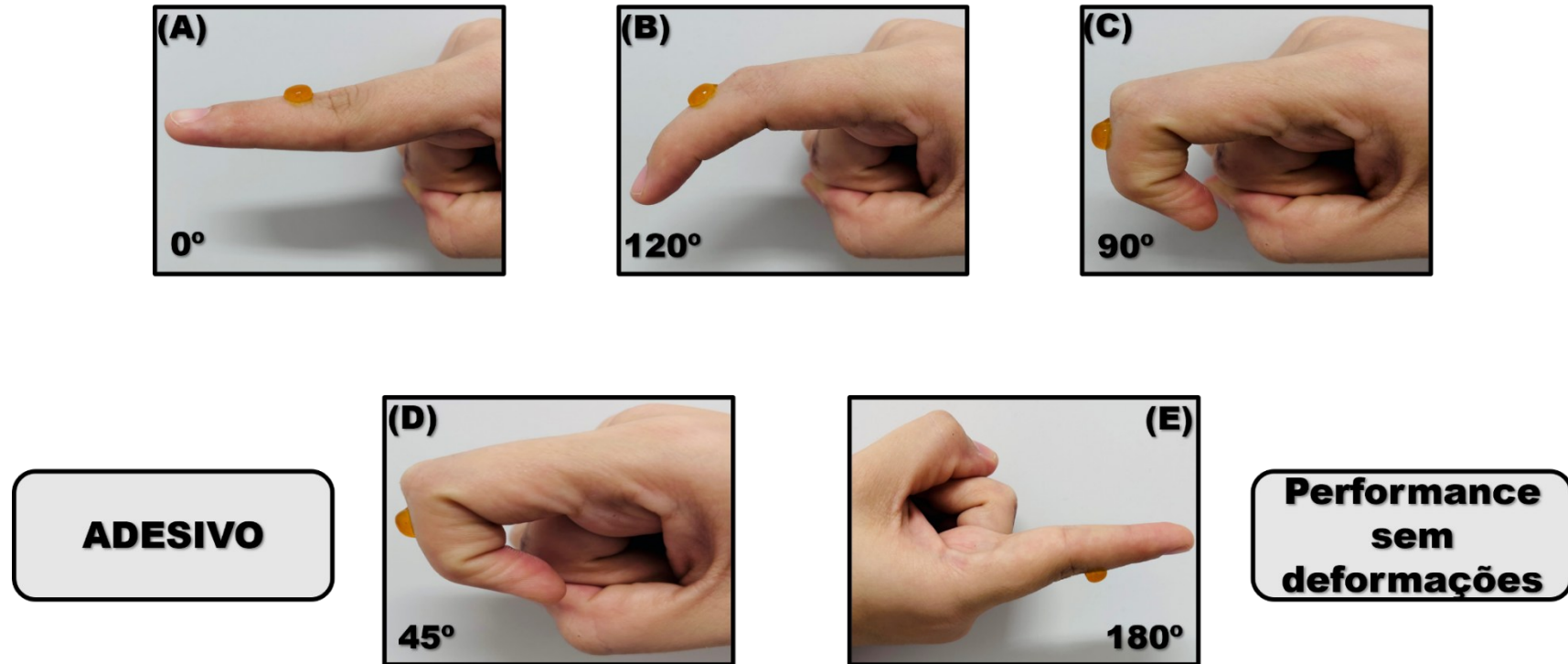
Na varredura de deformação, a inversão notória entre os módulos G' e G'' ocorre em altas tensões, acima de 80% (APÊNDICE A). Dessa forma, a autocura do GEL-Cur₄ por reologia foi verificada alternando condições de baixa e alta tensão (Figura 50F). A capacidade de autorreparação foi atestada ao verificar que o GEL-Cur₄ pode recuperar a sua elasticidade após a deformação. A autocura pode ser associada a dinâmica de clivagem e reconstituição do grupo imina entre as cadeias polissacarídicas (ZHANG *et al.*, 2023b).

Na liberação de medicamentos, os hidrogéis autocuráveis apresentam de uma vantagem considerável em relação aos hidrogéis convencionais. A síntese de hidrogéis convencionais envolve um processo de reticulação irreversível, caso estes sistemas sejam danificados mecanicamente durante o uso, não conseguem se regenerar. Conseqüentemente, as formulações danificadas e expostas culminam em cinéticas de liberação descontroladas, que levam à baixa eficiência e aumento de toxicidade (GUPTA, MUKHERJE e GIRI, 2025).

Hidrogéis autocuráveis também são apreciados *in situ* devido à durabilidade mecânica, a exemplo dos curativos de feridas. Geralmente, as forças mecânicas geradas pelas atividades humanas corrompem a integridade estrutural de hidrogéis-curativos comuns, afetando na eficácia da reparação. Este problema é corrigido nos materiais autorreparadores, que quando rompidos, não comprometem a funcionalidade, pois restauram a estrutura original (ZHANG *et al.*, 2024d).

A Figura 51 contém fotografias que detalham a aplicação do GEL-Cur₄ sobre o dedo humano e sua performance no processo de flexão. Em todas as posições, a excelente adesão do material foi verificada, sem qualquer dano aparente pro gel causado pelo movimento.

Hidrogéis injetáveis adesivos são adequados para recobrir lesões profundas, podendo destinar à locais inacessíveis células ou moléculas bioativas fundamentais para a regeneração. Diferente dos hidrogéis tradicionais, o ancoramento protege o tecido da irregularidade e rigidez associadas às matrizes pré-formadas. O mecanismo de adesão da formulação GEL-Cur₄ pode também ser explicado pela reversibilidade do grupo imina — ora na forma parcial de dialdeído, a cadeia polissacarídica, pode formar novas bases de *Schiff* com as aminas primárias constituintes da superfície tecidual (CUI e LI, 2025).

Figura 51 — Ensaio de adesividade da formulação GEL-Cur₄.

Fonte: elaborado pelo autor.

Devido a excelentes performance, o GEL-Cur₄ apresenta boa perspectiva para aplicações *in situ*, o que pode expandir sua proposta terapêutica. No entanto, o emprego desse hidrogel também depende das taxas de liberação de curcumina em meios fisiológicos específicos — o que foi estudado posteriormente junto à morfologia da matriz com aditivo.

4.7.6 MEV do GEL-Cur₄

A Figura 52 apresenta as micrografias eletrônicas de varredura das formulações GEL-50B e GEL-Cur₄, utilizadas para avaliar o efeito da incorporação de HP-CD/Cur₁₀ na morfologia da matriz. Inicialmente, foi verificada a manutenção da microestrutura 3D porosa após a incorporação do complexo na concentração de 4 mg mL⁻¹ (Figura 52D). No entanto, em comparação ao GEL-50B, o tamanho médio de poros foi reduzido de 42 ± 1 para 34 ± 1 μm (Figura 52G). Esta contração poderia ser explicada por interações supramoleculares entre o complexo e a rede 3D polimérica, como ligações de hidrogênio.

A redução do tamanho médio de poros também foi observada por Yuan *et al.* (2022), na incorporação de β-CD/Cur no hidrogel de amido oxidado e gelatina. Esta foi proporcional à concentração do complexo nas formulações, sendo atribuída a densificação da reticulação pelo aumento das interações supramoleculares. O tamanho de médio variou de 166 a 192 μm.

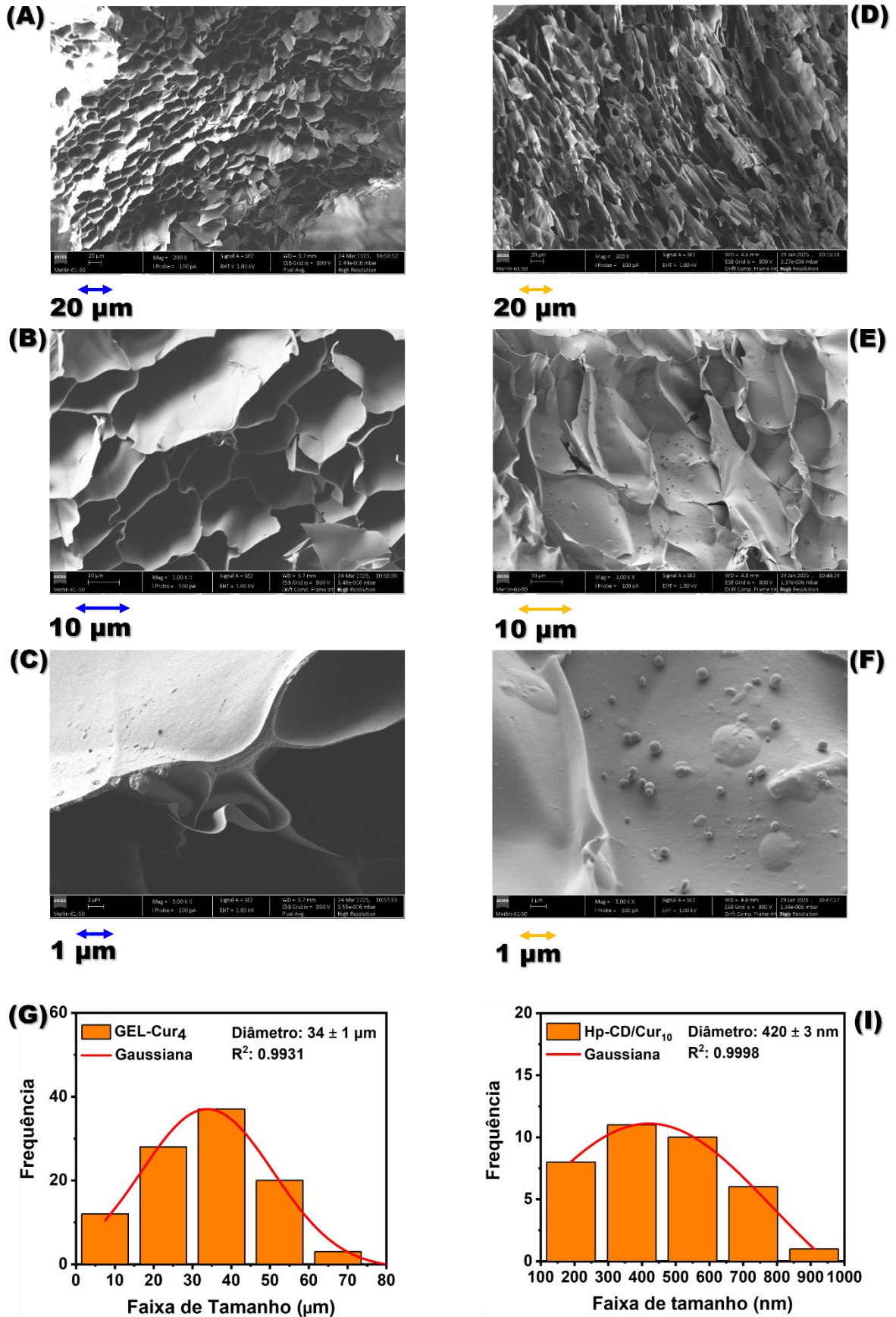
Em maior magnificação, foi possível visualizar no interior da estrutura porosa do GEL-Cur₄ as partículas esféricas de HP-CD/Cur₁₀ (Figura 52E-F). Evidentemente, estas são ausentes nas micrografias do GEL-50B (Figura 52B-C). O diâmetro médio das partículas foi estimado em 420 ± 3 nm (Figura 52I), 11 vezes maior que o medido por MFA (tópico 4.6.9). O aumento do diâmetro já era esperado, uma vez que a concentração do complexo no GEL-Cur₄ é quase 2000 vezes maior que a testada no ensaio de MFA. Portanto, as partículas no GEL-Cur₄ são aglomerados bem definidos. Como ainda são 81 vezes menores que o diâmetros dos poros, podem se difundir através deles no processo de liberação.

A identificação das partículas formadas pelos complexos de curcumina e ciclodextrinas, em veículos transportadores, raramente é evidenciada na literatura. Até aqui, não foi encontrado qualquer registro claro semelhante ao obtido em GEL-Cur₄.

4.7.7 Liberação de Curcumina pelo GEL-Cur₄

A Figura 53 apresenta a cinética de liberação de HP-CD/Cur₁₀ pela formulação GEL-Cur₄ nos pH 1,2, 5,5 e 7,4.

Figura 52 — Micrografias: GEL-50B (A-C) e GEL-Cur₄ (D-F); histograma de distribuição normal para o diâmetro dos poros do GEL-Cur₄ (G) e para as partículas de HP-CD/Cur₁₀ (I).



Fonte: elaborado pelo autor.

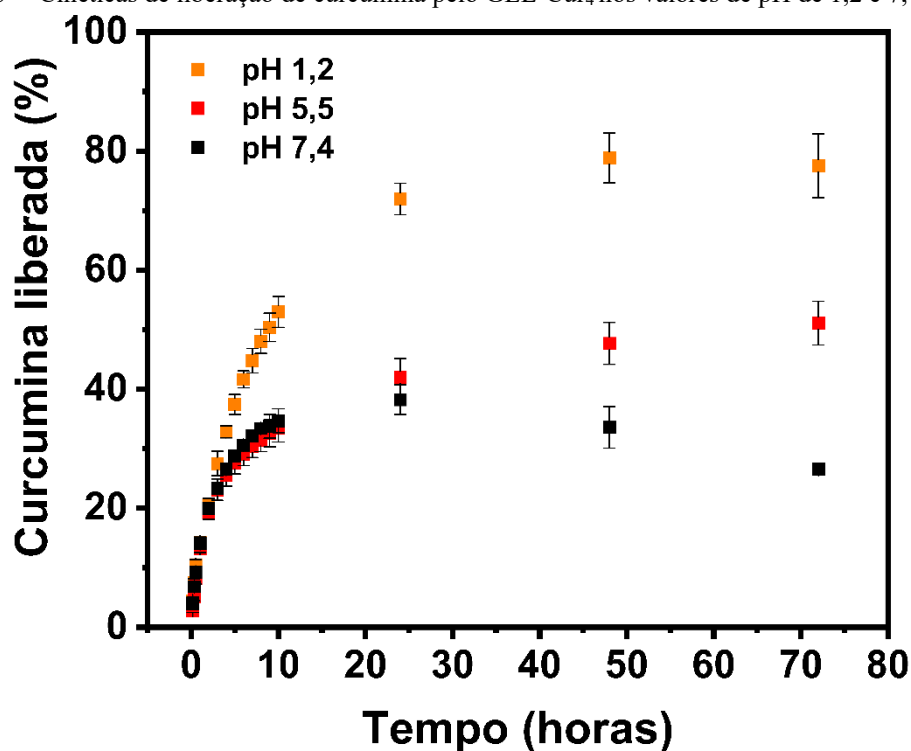
As cinéticas de liberação foram estudadas em diferentes valores de pH com intuito de se verificar a responsividade do GEL-Cur₄ a esse parâmetro. Como mencionado anteriormente, a base de *Schiff* é uma reticulação lábil e, em meio ácido, tende a ser hidrolisada mais rapidamente — o que culminaria na desestruturação da rede 3D polimérica do hidrogel e a liberação mais acentuada da curcumina.

Uma das aplicações *in situ* visadas para o GEL-Cur₄ é a cicatrização de feridas cutâneas. O processo de cicatrização é marcado por oscilações do pH no microambiente da lesão. Quando infectadas o meio é majoritariamente alcalino-neutro (pH 7- 8,5). Na evolução da reconstituição tecidual, o ambiente torna-se ácido, com a pele normal tendo pH entre 4 e 6 (WANG *et al.*, 2025b).

Para simular as circunstâncias do processo de cicatrização, foram selecionados os valores de pH 5,5 e 7,4. Esse último também se aproxima da condição fisiológica das fases salivar e intestinal (pH 6,8) — que adicionado ao pH 1,2 (trato gástrico) — simulariam a administração oral e digestão do GEL-Cur₄ (LIU *et al.*, 2025b).

A liberação da curcumina tanto na sua forma complexada quanto a livre foram tratadas em termos de curcumina liberada.

Figura 53 — Cinéticas de liberação de curcumina pelo GEL-Cur₄ nos valores de pH de 1,2 e 7,4 a 37 °C.



Fonte: elaborado pelo autor.

A liberação da curcumina pelo hidrogel é responsiva ao pH, ocorrendo de forma acentuada em meio ácido. No equilíbrio químico (24 h), o percentual liberado em pH 1,2, 5,5 e 7,4 foi de 72 ± 3 , 42 ± 3 e $38 \pm 2\%$, respectivamente. Apesar de não haver diferença significativa entre a liberação no pH 5,5 e 7,4 ($p > 0,05$), em 48 e 72 h, o teor de curcumina somente se manteve constante em pH 5,5. No pH 7,4, foi observado uma diminuição, atribuída à velocidade de degradação da curcumina em meio alcalino e a dificuldade de repor o conteúdo perdido devido à estabilidade do hidrogel.

A Figura 54 apresenta as micrografias eletrônicas de varredura das amostras do GEL-Cur₄ após 24 h de liberação no pH 1,2 e 7,4. A fragilização da microestrutura do hidrogel em pH 1,2 é percebida pelo aumento do tamanho dos poros, devido a clivagem parcial dos grupos imina. Em relação a micrografia do GEL-Cur₄ (Figura 52D), a microestrutura do hidrogel após liberação em pH 7,4 não exibe mudanças expressivas.

Para hidrogéis reticulados via formação de base de *Schiff*, a liberação mais acentuada do princípio ativo em meio ácido é habitualmente reportada:

Na liberação de β -CD/Cur por hidrogéis baseados em amido oxidado e gelatina, projetados para o tratamento de osteosarcomas, a liberação cumulativa foi maior em meio ácido. Em pH 7,4 o percentual atingido foi na faixa de 20 – 30%, próximo ao observado no GEL-Cur₄ (YUAN *et al.* 2022).

A liberação de rifampicina por hidrogéis à base do complexo de γ -CD/cinamaldeído reticulado com quitosana também foi responsiva ao pH. Os percentuais cumulativos em pH 2 e 7,4 foram equivalentes a 56 e 39%, respectivamente (GOUSIA *et al.*, 2025).

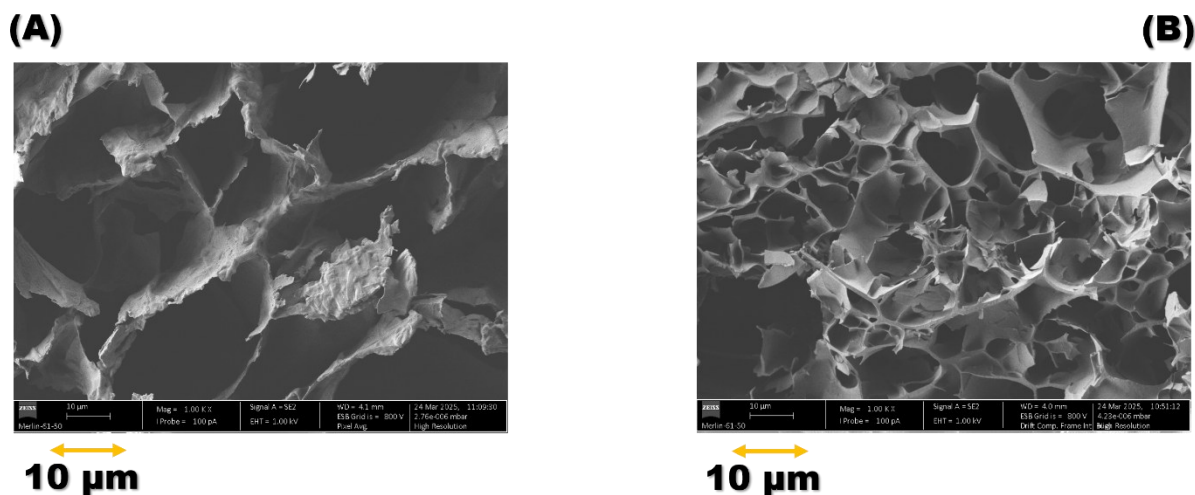
O complexo HP- β -CD/terbinafina incorporado em hidrogéis à base de alginato de sódio oxidado e *N*-2-(octenil)succinil quitosana, projetados para tratar infecções dérmicas por fungos, liberou mais em meio ácido. Em pH 1,2, 5,8 e 7,4, os teores atingidos ficaram entre 100, $\sim 38 - 68$ e $\sim 35 - 60\%$, respectivamente (LIU *et al.*, 2025c).

O mecanismo de difusão da curcumina a partir do GEL-Cur₄ foi avaliado inicialmente pela aplicação da equação de lei de potências (Equação 31).

$$\left[\frac{Q(t)}{Q(\infty)} \right] = k \times t^n \quad (31)$$

onde k representa a contante de velocidade de liberação. Q_∞ e Q_t representam a quantidade de curcumina liberada no estágio de equilíbrio químico e em um intervalo específico, respectivamente. O exponencial n é utilizado para atribuir o mecanismo de difusão através da matriz polimérica.

Figura 54 — Micrografias para o GEL-Cur₄ após 24 h de liberação a 37 °C em pH 1,2 (A) e 7,4 (B).



Fonte: elaborado pelo autor.

Para $n \leq 0,5$ o mecanismo é atribuído à liberação controlada por difusão (Fickiano). O mecanismo não Fickiano é detectado quando a seguinte condição é atendida $0,5 < n < 1$, enquanto no transporte de caso II, $n = 1$ (GEROLA *et al.*, 2015).

A Figura 55 apresenta os ajustes dos dados experimentais das cinéticas de liberação na equação de lei de potências, cujo valores para os parâmetros são sumarizados na Tabela 22. Para o pH 5,5 e 7,4, atribuiu-se o mecanismo de difusão Fickiano, enquanto para o pH 1,2, o mecanismo é não Fickiano.

O mecanismo Fickiano ocorre pela típica difusão molecular do fármaco devido a um gradiente de potencial químico. O não Fickiano é explicado pela difusão, porém também se considera a relaxação da cadeia polimérica e sua erosão (PAARAKH *et al.*, 2018).

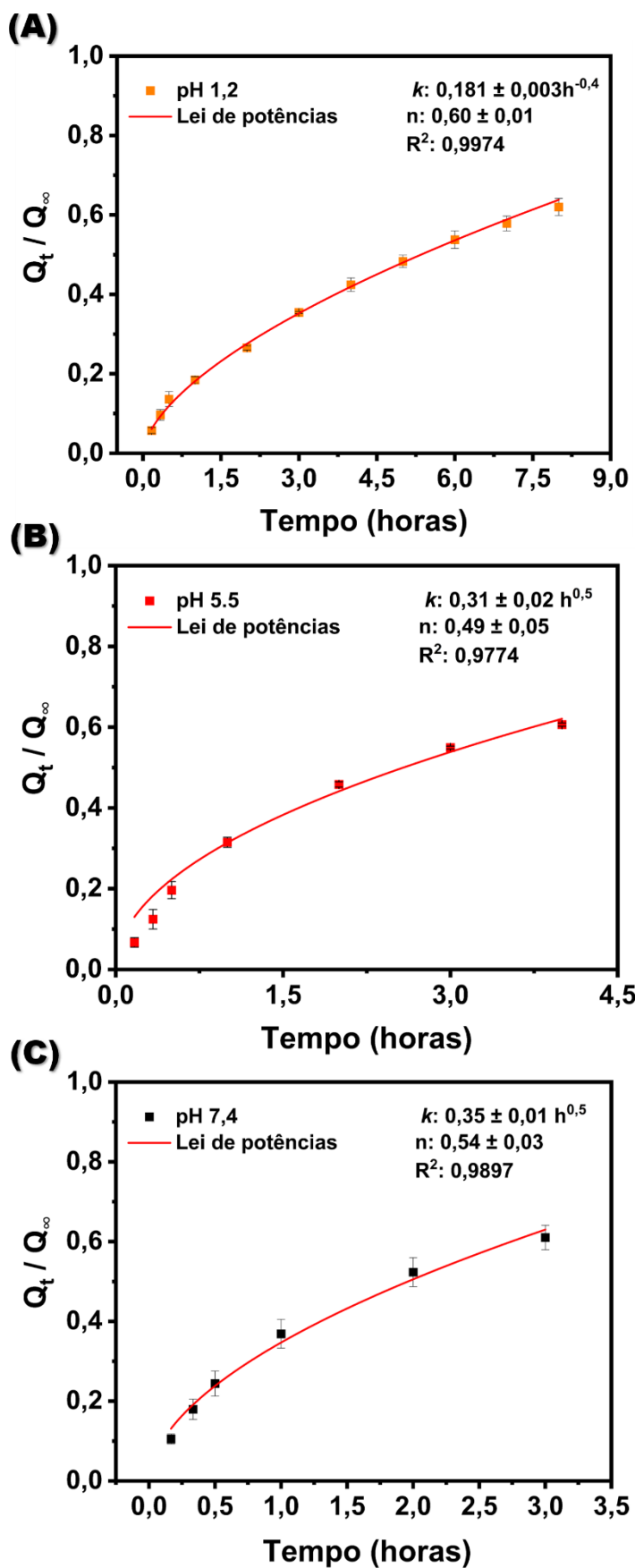
Os mecanismos de liberação podem ser confirmados pelas micrografias das amostras de GEL-Cur₄ após exposição aos meios (Figura 54). Como referido anteriormente, somente em pH 1,2 a microestrutura do hidrogel teve uma fragilização, resultante da relaxação de sua rede polimérica 3D.

Para lei de potências, a unidade da constante de velocidade de difusão é uma função do tempo, sendo no mecanismo Fickiano $kt^{0,5}$ e não Fickiano kt^{1-n} (PAARAKH *et al.*, 2018). Por terem unidades distintas, a comparação entre pH 5,5 e 7,4 com o 1,2 poderia ser arbitrária. A taxa de difusão pode ser normalizada pelo tempo médio de dissolução (TDM) (Equação 32), que proporciona uma análise mais coerente (COSTA *et al.*, 2014).

$$\text{TMD} = \left[\frac{n}{n+1} \right] k^{-n-1} \quad (32)$$

onde n e k são parâmetros provenientes do ajuste no modelo de lei das potências.

Figura 55 — Ajuste dos dados cinéticos da liberação da curcumina nos valores de pH 1,2 (A), 5,5 (B) e 7,4 (C) na equação de lei de potências.



Fonte: elaborado pelo autor.

O valor de TDM diminuiu com os valores de pH, indicando que o processo de difusão ocorre mais rapidamente com a redução da acidez do meio (Tabela 22). Esta tendência pode ser causada pela ionização parcial da curcumina, o que acarretaria o aumento da sua solubilidade em meio aquoso. A curcumina tem 3 etapas de dissociações. A primeira está correlacionada a formação do íon fenolato (pKa 7,7 – 8,5) (CAS e GHIDONI, 2019).

Tabela 22 – Constante de velocidade (k), parâmetro n , coeficiente de determinação (R^2) e o tempo médio de dissolução (TDM) para a equação de lei de potências aplicada à liberação da curcumina em GEL-Cur₄ nos valores de pH 1,2, 5,5 e 7,4.

pH	$k(h^n)$	n	R^2	TDM (h)
1,2	$0,18 \pm 0,01 h^{-0,4}$	$0,60 \pm 0,01$	0,9974	6,26
5,5	$0,31 \pm 0,02 h^{0,5}$	$0,49 \pm 0,05$	0,9774	3,61
7,4	$0,35 \pm 0,01 h^{0,5}$	$0,54 \pm 0,03$	0,9897	2,41

Fonte: elaborado pelo autor.

Como a lei de potências só possibilita o ajuste de 60% dos dados experimentais, outros modelos cinéticos foram considerados. A Figura 56 apresenta os ajustes nas equações de pseudo—primeira (Equação 33) e pseudo—segunda (Equação 34) ordem.

$$\left[\frac{Q(t)}{Q(0)}\right] = Q_{\infty}(1 - e^{-k_1 t}) \quad (33)$$

$$\left[\frac{Q(t)}{Q(0)}\right] = k_2 Q_{\infty}^2 t / (1 + k_2 Q_{\infty} t) \quad (34)$$

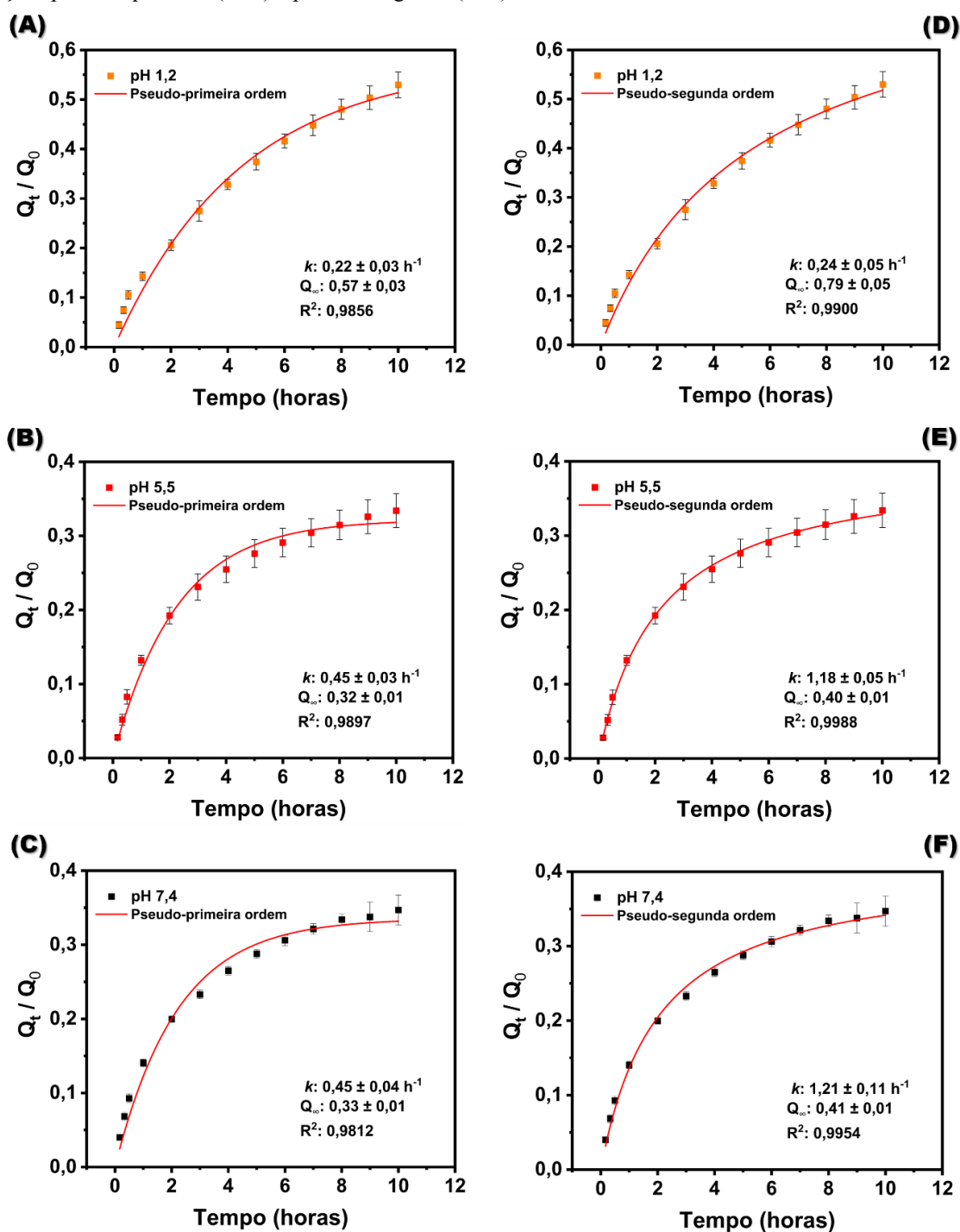
onde k_1 e k_2 representam as constantes de velocidade de liberação para pseudo—primeira e pseudo—segunda ordem, respectivamente. Q_{∞} e Q_t representam a quantidade de curcumina liberada no estágio de equilíbrio químico e em um intervalo específico, respectivamente.

Entre os dois modelos, o ajuste mais adequado foi verificado através do coeficiente de determinação (R^2) e critério de informação de Akaike (CIA) (Tabela 23). Em todos os meios, no modelo de pseudo—segunda ordem os valores de R^2 foram mais próximos da unidade, demonstrando o melhor ajuste. O CIA é calculado pela Equação 35, este possibilita estimar o erro da previsão — quanto menor seu valor, maior é a qualidade relativa do modelo estatístico ao conjunto de dados experimentais (MATIAS *et al.*, 2024).

$$CIA = n \log(s^2/n) + 2k \quad (35)$$

onde s , n e k representam soma de quadrado residual, a quantidade de pontos experimentais e número de parâmetros do modelo, respectivamente.

Figura 56 — Ajuste dos dados cinéticos da liberação da curcumina nos valores de pH 1,2 (A), 5,5 (B) e 7,4 (C) nas equações pseudo—primeira (A-C) e pseudo—segunda (D-F).



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 23 — Constante de velocidade (k), coeficiente de determinação (R^2) e critério de informação de Akaike (CIA) para as equações de pseudo—primeira e pseudo—segunda ordem aplicadas à liberação da curcumina em GEL-Cur₄ na faixa de pH 1,2-7,4.

pH	Pseudo—primeira ordem			Pseudo—segunda ordem		
	k (h^{-1})	R^2	CIA	k (h^{-1})	R^2	CIA
1,2	$0,22 \pm 0,03$	0,9856	-40,23	$0,24 \pm 0,05$	0,9900	-42,33
5,5	$0,45 \pm 0,03$	0,9897	-47,34	$1,18 \pm 0,05$	0,9988	-59,38
7,4	$0,45 \pm 0,04$	0,9812	-43,83	$1,21 \pm 0,11$	0,9954	-51,75

Fonte: elaborado pelo autor.

Para todos os meios, os valores do CIA ratificam que o modelo de pseudo-segunda ordem melhor representa os dados cinéticos. Portanto, este foi selecionado para avaliar as taxas de difusão. Foi constatado que as constantes de velocidade aumentam com o pH – semelhante ao observado na lei de potências.

A formulação GEL-Cur₄ apresenta dois tipos de resposta ao pH, sendo o primeiro associado à liberação cumulativa e o segundo às taxas de difusão. Finalidades distintas podem ser beneficiadas com estes comportamentos. Na cicatrização de feridas, uma liberação mais rápida de curcumina nos estágios iniciais seria fundamental coibir a infecção causada pela colonização indevida de bactérias (LIU *et al.*, 2025c). Para administração oral, a acidez do trato gástrico relaxaria antecipadamente a rede 3D polimérica do GEL-Cur₄. A fragilização da estrutura facilitaria a liberação da curcumina no intestino delgado, órgão onde ocorrem as principais etapas de absorção de medicamentos (BILLAT *et al.*, 2017).

4.7.8 Aplicações do GEL-Cur₄

O desempenho do GEL-Cur₄ foi avaliado na administração oral e na cicatrização de feridas. A administração oral foi simulada através da digestão da formulação, onde foi verificada a bioacessibilidade da curcumina. O hidrogel aditivado também foi testado frente a manutenção ou aprimoramento da citocompatibilidade; da ação antioxidante e antibacteriana. O uso *in situ* foi verificado através da cicatrização de feridas agudas em camundongos.

4.7.9 Digestão do GEL-Cur₄, *in vitro*

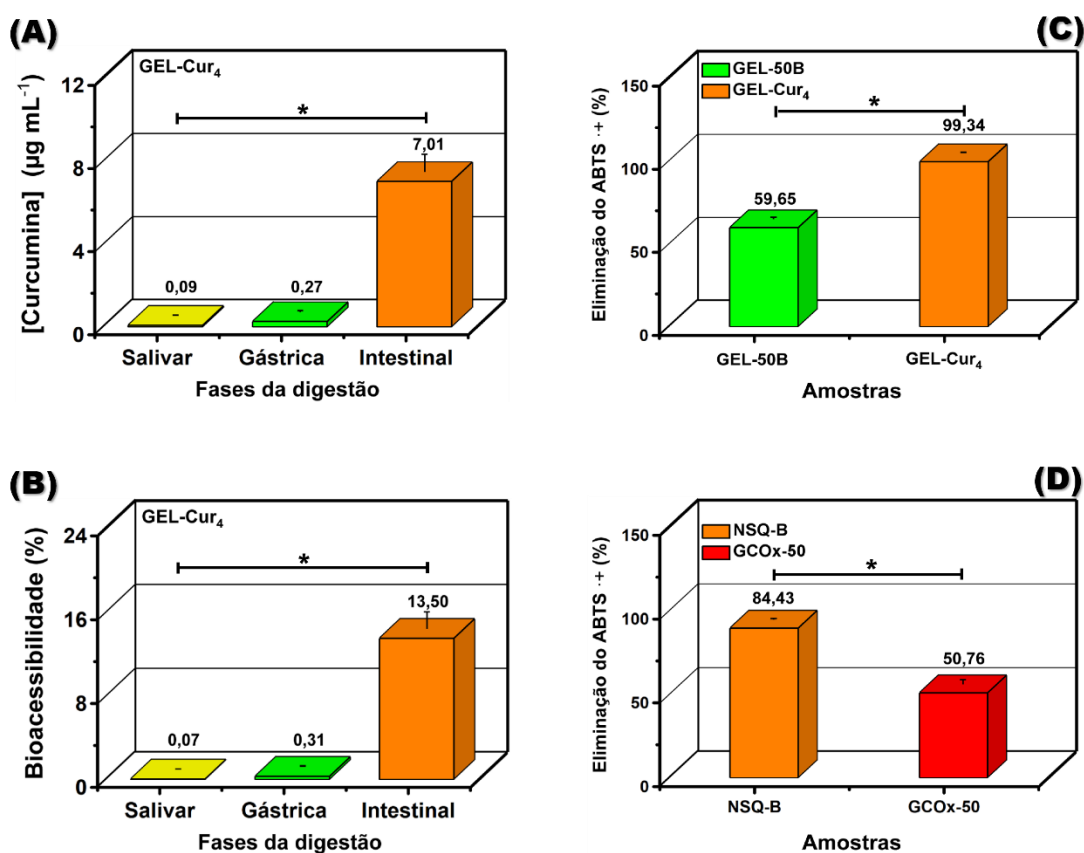
A Figura 57A-B apresenta a concentração de curcumina solúvel no meios e a sua bioacessibilidade percentual durante a digestão simulada da formulação GEL-Cur₄. Inicialmente, ao comparar com a digestão de HP-CD/Cur₁₀ (Figura 45), pôde-se observar que o perfil de liberação de curcumina pelo GEL-Cur₄ é mais controlado — com o composto ativo sendo disponibilizado essencialmente na fase intestinal.

A liberação direcionada da curcumina pelo GEL-Cur₄ é consistente com o demonstrado nas cinéticas de liberação. É um resultado da fragilização precoce da estrutura do hidrogel no trato gástrico associada a maior velocidade de difusão com aumento do pH na fase intestinal. A bioacessibilidade também é comumente expressa pela razão percentual entre o composto ativo que está solúvel no fluido intestinal após digestão e o incorporado na matriz (GRUNDY *et al.*, 2025).

A bioacessibilidade no GEL-Cur₄ foi calculada em 13,5%, bem superior aos valores atingidos por HP-CD/Cur₁₀ e pela curcumina livre — 1,42 e 0,20%, respectivamente. O dado mostra que a formulação, além de direcionar a distribuição, protege a curcumina com eficiência de eventuais degradações. O valor da bioacessibilidade se aproxima do percentual médio de liberação cumulativa em 2 h no pH 7,4 (~20%) — condição mais análoga da fase intestinal.

A bioacessibilidade no GEL-Cur₄ também é superior a outras formulações que veiculam curcumina. Nos hidrogéis à base de alginato oxidado e goma de *Alyssum homocarpum* a bioacessibilidade foi de ~1,5 a 2,5% (MOUSAVI *et al.*, 2025) e no bigel composto pelo hidrogel de proteína da batata com o óleo gel à base de cera de candelila foi 7,11 ± 1,52% (GONÇALVES *et al.*, 2024). Por outro lado, os bigéis baseados no hidrogel de glucomanana — gelatina com óleo gel do ácido esteárico, a formulação com menor razão de volume óleo gel/hidrogel obteve valores comparáveis (14,98 ± 0,25%), enquanto a outra desenvolvida em maior razão foi inferior (8,02 ± 0,14%) (TIAN *et al.*, 2024).

Figura 57 — Concentração de curcumina na fase aquosa (A) e bioacessibilidade percentual da curcumina (B) durante a digestão simulada do GEL-Cur₄ a 37 °C; percentuais de captura dos radicais ABTS^{•+} para o GEL-50B e GEL-Cur₄ (C); GCOx50 e NSQ-B (D).



Fonte: elaborado pelo autor.

nota: (*) indica diferenças significativas onde $p < 0,05$ após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

4.7.10 Atividade antioxidante e antibacteriana do GEL-Cur₄, *in vitro*

A Figura 57C apresenta o percentual de captura de radicais ABTS^{•+} para as formulações GEL-50B e GEL-Cur₄. A neutralização dos radicais ABTS^{•+} pelo hidrogel foi significativamente melhorada com a incorporação de HP-CD/Cur₁₀.

A performance também evidencia que o complexo foi liberado durante o ensaio, como descrito no tópico 4.6.10, sua ação antioxidante é atribuída aos fenóis contidos na estrutura da curcumina — capazes de reduzir a estrutura oxidada do radical através da doação de hidrogênios ou elétrons.

A captura de radicais no GEL-50B foi associada aos seus precursores (Figura 57D), em especial NSQ-B, que teve alto potencial de neutralização. A forte atividade antioxidante do derivado *N*-succinil quitosana já foi reportada por SKORIK *et al.* (2017). Para Liu *et al.* (2023), o grupo succinil enxertado no derivado diminuem a realização de ligações de hidrogênio por hidroxilas e aminas primárias, facilitando a doação de hidrogênio aos radicais. Pode-se também especular a doação de hidrogênios pelo próprio grupo succinil, o qual pode estar parcialmente na forma ácida.

Nos hidrogéis à base de hidroxibutanoil glicano oxidado e quitosana carboximetil quaternizada a atividade antioxidante foi proporcional ao teor do polissacarídeo oxidado nas formulações. Os autores correlacionam a ação à presença de ácido glucurônico, na estrutura química do glicano (JEONG *et al.*, 2025). Situação similar pode ter ocorrido no GCOx50, cujo teor total ácidos provenientes da goma do cajueiro é equivalente a $8,33 \pm 0,5$ %.

A atividade antioxidante do GEL-Cur₄ também é superior a de outras formulações destinadas à cicatrização de ferimentos. Matrizes à base de alginato oxidado e carboximetil quitosana metacrilada carregadas com o complexo de ácido gálico e cobre II apresentaram atividade de 83,1 e 87,2% (WANG *et al.*, 2025c). Hidrogéis à base de celulose oxidada e quitosana incorporados com arginina e zinco II tiveram 50,26 e 59,30% de ação antioxidante (SUN *et al.*, 2024), enquanto os géis constituídos por quitosana e reuterina (metabólito de forte ação antioxidante e antibacteriana) alcançaram ~40 a 60% (GAO *et al.*, 2025).

Os radicais livres são a chave para o estresse oxidativo. Durante a cicatrização de feridas, estas espécies impedem a transição da fase inflamatória para a proliferativa, retardando a cicatrização. Portanto, ao limitar a progressão do estresse oxidativo, acelera-se a regeneração tecidual (CHANMONTRI *et al.*, 2025) — tarefa que pode ser exercida pelo uso *in situ* da formulação GEL-Cur₄.

A doença inflamatória intestinal (DII), denominada por retocolite ulcerativa e desordem de Crohn, causa desequilíbrio microbiano, comprometimento da barreira mucosa e declínio da função imunológica. A DII é associada ao aumento repentino de espécies reativas de oxigênio (ERO), originárias da mucosa gastrointestinal. O acúmulo excessivo de ERO causa apoptose de células epiteliais do intestino, resultando na disfunção da barreira e disbiose da microbiota intestinal. Pacientes com DII necessitam de reguladores de ERO (JIN *et al.*, 2025).

Uma possibilidade é a regulação de ERO pela administração oral da formulação GEL-Cur₄, uma vez atestada sua excelente ação antioxidante e liberação direcionada de curcumina no trato intestinal.

A Figura 58 e Tabela 24 apresentam os percentuais de inibição e as fotografias representativas das placas de Petri no ensaio de contato direto do GEL-50B, GEL-Cur₄ e controle contra as cepas bacterianas *S. aureus*, *S. aureus* – MRSA e *K. pneumoniae*.

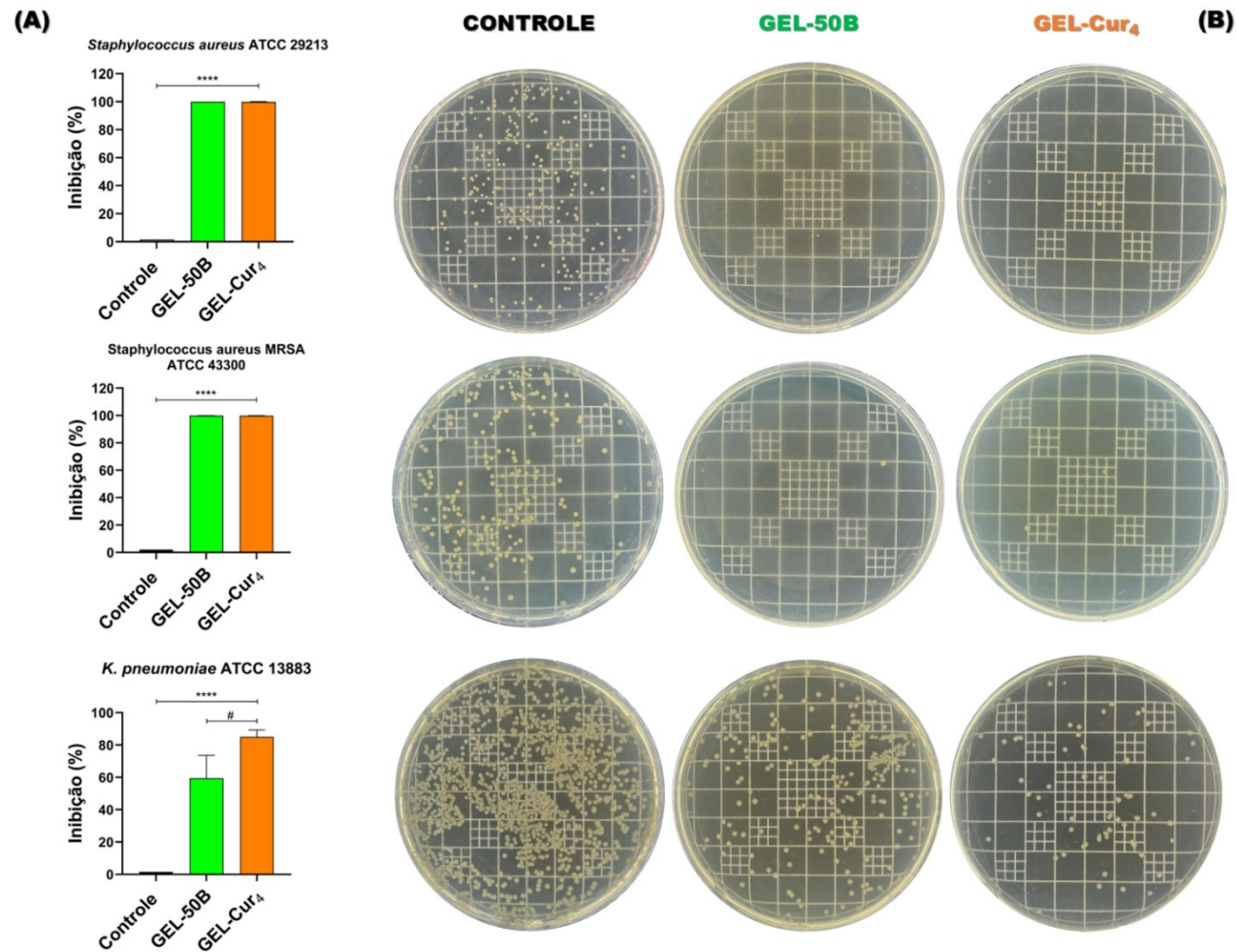
Para os precursores NSQ-B e GCOx50, não foi possível determinar a concentração inibitória mínima (CIM) frente as cepas estudadas — sendo estimadas acima de 1000 µg mL⁻¹. O complexo de inclusão HP-CD/Cur₁₀ já havia demonstrado CIM de 660 µg mL⁻¹ para as cepas de *S. aureus* (tópico 4.6.10). No entanto, para a cepa *K. pneumoniae* o valor de CIM também não foi determinado — sendo considerado maior que 1000 µg mL⁻¹.

Quando comparados ao controle (sem tratamento), os hidrogéis inibiram fortemente as cepas de *S. aureus*, incluindo uma resistente à meticilina (MRSA), não houve diferença significativa entre a formulação com e sem HP-CD/Cur₁₀ nestes casos. A ação antibacteriana inerente contra as cepas gram-positivas *S. aureus* foi reportada para uma matriz de composição similar ao do GEL-50B. Os géis à base de goma guar oxidada e NSQ de Oliveira *et al.* (2023) alcançaram percentuais de inibição entre 87,1 e 99,1%. Para os autores, o mecanismo de ação provém de grupos funcionais em NSQ.

As aminas protonadas (—NH₃⁺) permitem a interação da formulação com a parede celular bacteriana, carregada negativamente. A interação resulta em distúrbios estruturais ou pode afetar a permeabilidade da membrana celular, levando a morte dos microrganismos pelo vazamento de componentes intracelulares.

Na espécie gram-negativa *Escherichia coli*, o percentual de inibição foi inferior, situando-se entre 5,7 e 52,4% (OLIVEIRA *et al.*, 2023). Semelhantemente, o percentual do GEL-50B para *K. pneumoniae* (gram-negativa) foi menor em relação aos das cepas *S. aureus*. A inibição de *K. pneumoniae* foi melhorada em torno de 1,4 vezes no GEL-Cur₄. O resultado mostra que a adição do complexo HP-CD/Cur₁₀ no hidrogel pode potencializar a ação contra bactérias gram-negativas.

Figura 58 — Percentual de inibição (A); placas de Petri do ensaio de contato direto (B) das formulações GEL-50B e GEL-Cur₄ contra as cepas *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* MRSA ATCC 43300 e *K. pneumoniae* ATCC 13883.



Fonte: elaborado pelo autor.

Nota: (***) indica diferença significativa onde $p < 0,0001$ (amostras vs. controle) e (#) indica diferença significativa onde $p < 0,05$ (GEL-50B vs. GEL-Cur₄) após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

Tabela 24 – Percentual médio de inibição das formulações GEL-50B e GEL-Cur₄.

Amostras	Percentual médio de inibição (%)		
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. aureus</i> — MRSA ATCC 43300 ^a	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883
GEL-50B	99,95 ± 0,02	99,93 ± 0,03	59,46 ± 8,10
GEL-Cur ₄	99,88 ± 0,09	99,86 ± 0,07	85,08 ± 2,41

Fonte: elaborado pelo autor.

^a Linhagem resistente à metilicina.

A membrana externa das bactérias gram-negativas preservam a integridade celular, protegendo as cepas dos agentes antimicrobianos, pois atuam como uma barreira à permeabilidade. Estas membranas são constituídas e estabilizadas por estruturas lipopolissacarídicas, as quais formam uma rede compacta através de interações com cátions divalentes, como Mg⁺² e Ca⁺². Devido à funcionalidade, a camada lipopolissacarídica é um alvo interessante para estratégias antibacterianas (ZIYLAN *et al.*, 2025).

A inibição de *K. pneumoniae* pelo GEL-50B pode ser atribuída à indisponibilidade de Mg⁺² e Ca⁺² no meio intracelular devido a atividade quelante dos carboxilatos em NSQ (OLIVEIRA *et al.* 2023). A melhoria da inibição no GEL-Cur₄ deve seguir o mesmo mecanismo, a introdução da curcumina na formulação aumenta a atividade quelante, que deve ocorrer por meio da porção β-dicetona. Esta porção fornece pares isolados aos íons metálicos, formando complexos curcumina-metal bem estáveis, cuja estrutura é composta por um anel de 6 membros (MAI *et al.*, 2025).

Ademais, os mecanismos anteriormente citados para NSQ (grupo amino) e curcumina (interação com a tubulina, inibição de homólogos da tubulina e alteração da permeabilidade da membrana celular bacteriana ao se inserir na bicamada lipídica) também podem ser considerados (tópico 4.6.10).

A Tabela 25 contém percentuais de inibição atingidos por algumas formulações observadas na literatura contra as cepas *S. aureus*, *S. aureus* — MRSA e *K. pneumoniae*. Majoritariamente, os hidrogéis antimicrobianos são destinados à cicatrização de ferimentos, pois combatem a colonização bacteriana indevida em lesões expostas.

K. pneumoniae é uma cepa que exhibe certa prevalência, não sendo afetada pela ação da lactoferrina, um peptídeo antimicrobiano para um amplo espectro de patógenos — incluído vírus, fungos e bactérias resistentes a antibióticos (SANGBOONRUANG *et al.*, 2024). No entanto, *K. pneumoniae* é afetada por materiais constituídos com quitosana, com inibição em torno de 77% (YANG *et al.* 2025). De fato, a suplementação do hidrogel com um ativo pode potencializar a inibição dessa cepa, como ocorreu com a adição de Cu-SiO₂ que aumentou o efeito em 1,5 vezes (HONG *et al.*, 2025), ligeiramente superior ao alcançado pelo GEL-Cur₄.

Tabela 25 — Percentuais de inibição para formulações destinadas à cicatrização de ferimentos contra as cepas *K. pneumoniae*, *S. aureus* e *S. aureus*-MRSA.

Formulação	Aditivo	Cepa	Inibição (%)	Referência
Hidrogel Lfcin-Nio	Lactoferricina	<i>K. pneumoniae</i>	*	Sangboonruang <i>et al.</i> (2024)
Hidrogel MA-HA-CA	S.A	<i>K. pneumoniae</i>	68,3	Hong <i>et al.</i> (2025)
Hidrogel Cu-SiO ₂	Cu-SiO ₂	<i>K. pneumoniae</i>	99,9	Hong <i>et al.</i> (2025)
Hidrogel CHDTA	Polidopamina; porfirina e L-arginina.	<i>S. aureus</i>	99,4	Xu <i>et al.</i> (2025)
Hidrogel PMT-C/PhM	MnO ₂ Nps	<i>S. aureus</i>	92,6	Wang <i>et al.</i> (2025b)
Hidrogel GelMA-SF	Curcumina	<i>S. aureus</i>	90,3	Kannan <i>et al.</i> (2025)
Hidrogel G-Np-Cur	Nanopartículas de curcumina	<i>S. aureus</i>	~30 a 78	Khoshmaram <i>et al.</i> (2024)
Hidrogel CHDTA	Polidopamina; porfirina e L-arginina.	<i>S. aureus</i> — MRSA	98,8	Xu <i>et al.</i> (2025)
Hidrogel CFC-PDA/Ag	AgNps	<i>S. aureus</i> — MRSA	99,1	Wang <i>et al.</i> (2025d)
Hidrogel GelMA/HA/D@PZ	2-metil imidazol de zinco e dimetiloxalilglicina	<i>S. aureus</i> — MRSA	99,9	Dong <i>et al.</i> (2025)

Fonte: elaborado pelo autor.

nota: * Sem inibição significativa em relação ao controle; sem aditivo (S.A).

Cu-SiO₂ (nanopartículas de dióxido de silício cobreadas), MnO₂Nps (nanopartículas de dióxido de manganês) e AgNps (nanozimas de prata revestidas com polidopamina).

composição dos hidrogéis: Lfcin-Nio (poloxâmero 407, poloxâmero 188, fator de crescimento epidérmico e lactoferricina carregada em niossoma). MA-HA-CA (ácido hialurônico metacrilato conjugado à catecol via amidação e poli(etilenotiol). Cu-SiO₂ (ácido hialurônico metacrilato conjugado à catecol via amidação, poli(etilenotiol) e nanopartículas de dióxido de silício revestidas com cobre). CHDTA (carboximetil quitosana, ácido hialurônico, polidopamina, porfirina e L-arginina). PMT-C/PhM (quitosana quaternizada funcionalizada com catecol, poli(etilenoglicol) funcionalizado com ácido tióctico e nanopartículas de dióxido de manganês em favo de mel revestidas com polidopamina). GelMA-SF (gelatina metacrilolada, fibroína de seda e curcumina). G-Np-Cur (metacrilato de gelatina e nanopartículas de quitosana-curcumina). CFC-PDA/Ag (goma guar e nanozimas de prata revestidas com polidopamina). GelMA/HA/D@PZ (dimetiloxalilglicina, zircônio(IV) com ácido 5,10,15,20-tetrakis(4-carboxifenil)porfirina (rede de coordenação porosa) e 2-metil imidazol de zinco).

K. pneumoniae é comumente associada a infecções comunitárias e hospitalares, sendo a causa de várias doenças invasivas e não invasivas — a exemplo de sepse, pneumonia, infecções do trato urinário, de pele e de tecidos moles. Juntamente as cepas *Pseudomonas aeruginosa* e *S. aureus*, é reconhecida por induzir infecções em feridas, sendo identificada em secreções purulentas de pacientes hospitalizados (HARSHITHA, MORE e MITRA, 2025).

Devido às altas taxas de inibição, *S. aureus* parece ser mais suscetível à ação antibacteriana. Entretanto, os menores percentuais foram reportados a uma matriz que contém curcumina nanoencapsulada na composição (G-NP-Cur). Os autores correlacionaram atenuação da inibição à formação de agregados micelares, em maior teor de curcumina, que restringiriam a penetração do ativo na parede celular bacteriana. Curiosamente, a maior concentração testada da partícula no hidrogel, 0,5 mg mL⁻¹, equivalente 30 µg mL⁻¹ de curcumina, obteve 30% de inibição — a menor alcançada (KHOSH MARAM *et al.*, 2024).

O teor de HP-CD/Cur₁₀ (4 mg mL⁻¹) no GEL-Cur₄ resulta em 440 µg mL⁻¹ de curcumina dentro da formulação, ~15 vezes superior a contida em G-Np-Cur. Visto o caso anterior, os altos percentuais contra *S. aureus* tanto no GEL-50B como GEL-Cur₄ (Tabela 25) demonstram que a adição de HP-CD/Cur₁₀ não conduziu impactos negativos.

Por ser resistente, a efetiva inibição de *S. aureus* — MRSA requer das formulações o uso de técnicas não convencionais, como terapias termo e fotodinâmicas. Para coibir 99,1% dessas cepas, Wang *et al.* (2025d) projetaram um hidrogel contendo AgNPs, o qual era exposto a irradiação próxima da região infravermelha (808 nm). A atividade antibacteriana foi avaliada dentro de 5 min de exposição, com o decorrer do tempo, a temperatura local variou entre 21,7 a 55,5°C. A propriedade fototérmica de CFC-PDA/Ag foi fundamental para garantir a resposta antimicrobiana, porém algumas ressalvas devem ser consideradas.

Na pele lesionada, o estímulo térmico é seguro entre 30 a 45 °C (XU *et al.*, 2023). Acima disso, ferimentos secundários podem ser gerados, retardando a cicatrização. Adicionalmente, a ação das matrizes fototérmicas não é prolongada, uma vez que é dependente de estímulos específicos. Em comparação, propriedade antimicrobiana do GEL-Cur₄ não é condicionada a agentes externos, sendo proveniente da composição matricial.

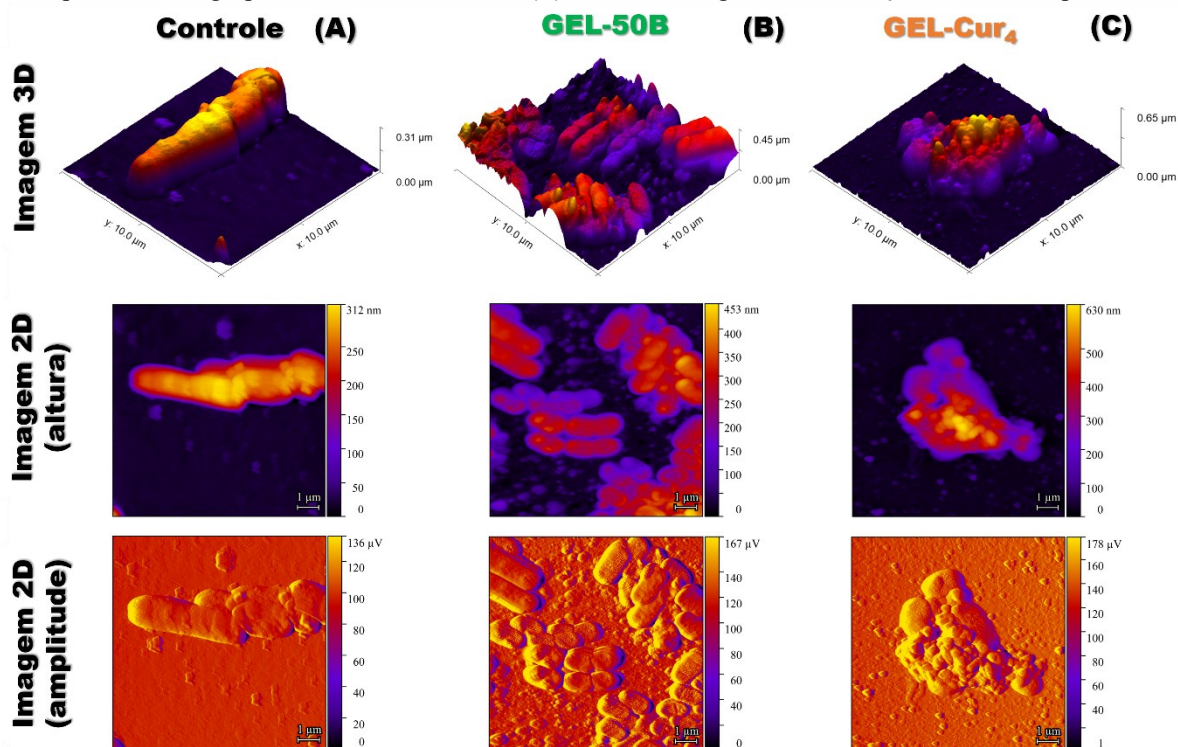
S. aureus é um patógeno de origem alimentar e clínica. Assim como *K. pneumoniae*, é relacionado a infecções comunitárias e hospitalares — produzindo diversos fatores de virulência e toxinas que levam a um amplo espectro de doenças, tais como sepse e infecções de feridas pós-operatórias. O uso excessivo de antibióticos para combater esta cepa leva o surgimento de espécies resistentes, como a *S. aureus* — MRSA, tolerante à metilina e outros medicamentos β-lactâmicos (ZHAO *et al.* 2025).

S. aureus — MRSA foi isolada pela primeira vez em 1961, logo após a introdução de metilina para o tratamento de infecções promovidas por *S. aureus*. De acordo com centro de previsão e controle de doenças americano (CDC), ocorrem cerca de 2,8 milhões de infecções devido à resistência microbiana no EUA a cada ano, ocasionando 35000 mortes, das quais 30,3% são atribuídas a *S. aureus* — MRSA (HAMWI e SALEM-SOKHN, 2025).

Portanto, para assegurar a cicatrização, se faz necessário que um curativo combata eficientemente um espectro de bactérias. A inibição de *K. pneumoniae* e das cepas de *S. aureus*, incluindo à resistente a metilina, oferece uma excelente perspectiva sobre a viabilidade do GEL-Cur₄ para este propósito.

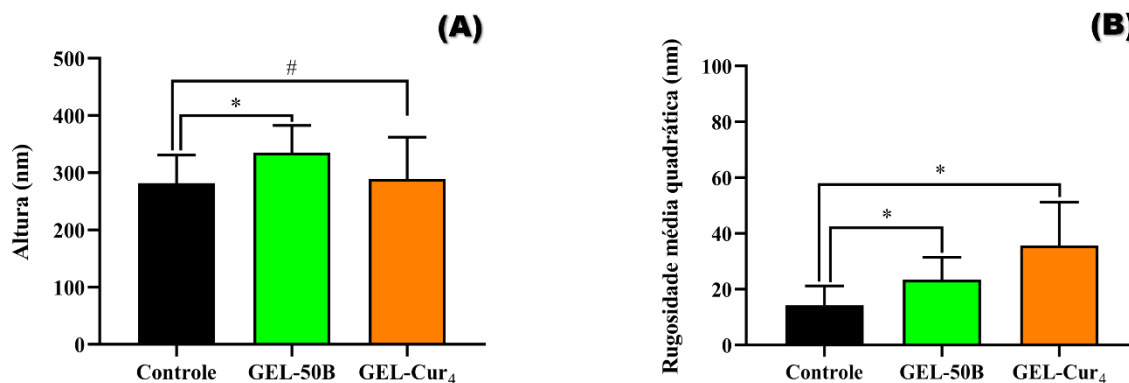
Adicionalmente, o efeito da ação antibacteriana dos hidrogéis foi verificado nos aspectos morfológicos das células da cepa *K. pneumoniae* (Figura 59). No grupo controle, a imagem 3D e a de amplitude revelaram a morfologia característica deste microrganismo, verificando-se a presença de uma célula bacteriana em formato de bacilo, típico de uma bactéria gram-negativa (Figura 59A). Para as células tratadas com o GEL-50B, embora registrado manutenção da forma bacilar, observou-se um aumento significativo na altura média das bactérias, indo de 282 nm (controle) para 335 nm ($p < 0,05$) (Figura 60A).

Figura 59 — MFA da atividade antibacteriana dos hidrogéis contra *K. pneumoniae* ATCC 13883. Imagens correspondentes ao grupo controle (A). Imagens correspondentes ao grupo tratado com GEL-50B (B). Imagens correspondentes ao grupo tratado com GEL-Cur₄ (C). Todas as imagens têm resolução de 512×512 pixels.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 60 — Resultados da análise do efeito antibacteriano dos hidrogéis contra a cepa *K. Pneumoniae* por MFA. Gráfico de altura (A) e gráfico de rugosidade média quadrática (B).



Fonte: elaborado pelo autor.

nota: os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$), enquanto (#) ausência de diferença estatística após ANOVA unidirecional e teste de Tukey.

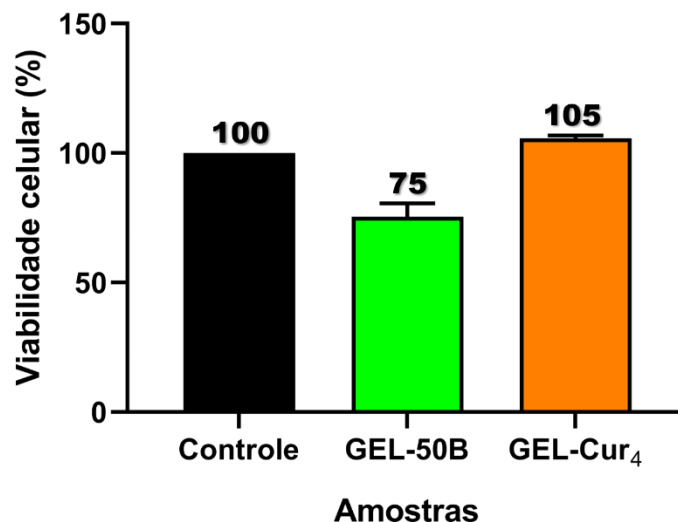
As imagens 3D e de amplitude do tratamento realizado com GEL-Cur₄ ilustram a perda total do formato bacilar da cepa *K. pneumoniae*, resultante do alto poder inibitório experimentado por essa formulação (Figura 59C). Apesar de não ter havido alteração significativa da altura média das bactérias, a rugosidade média quadrática foi aumentada, indo de 14,28 para 35,68 nm (Figura 60B). O aumento da rugosidade também foi superior ao provocado pelo GEL-50B (23,79 nm) ($p < 0,05$).

O aumento da rugosidade foi uma das reações das cepas *S. aureus* — MRSA ao tratamento recebido com HP-CD/Cur₁₀ (tópico 4.6.11). Em medições de MFA, o aumento desse parâmetro é registrado como uma clara resposta da ação antibacteriana, reportado nos tratamentos de *S. aureus* — MRSA com géis de goma guar oxidada e NSQ (27,3 para 52,1 nm) (OLIVEIRA *et al.*, 2023) e nos materiais de goma guar oxidada e gelatina (27,3 para 39,7 nm) (CANAFÍSTULA *et al.*, 2025).

4.7.11 Citocompatibilidade do GEL-Cur₄, *in vitro*

A Figura 61 apresenta os percentuais de viabilidade celular para os extratos do GEL-50B e GEL-Cur₄. Como projetado, a adição de HP-CD/Cur₁₀ no teor de 4 mg mL⁻¹ não implicou em efeitos adversos — no contrário, aprimorou a biocompatibilidade da formulação em ~1,40 vezes, atestando a sua atoxicidade. O aumento da viabilidade celular pode ser correlacionado à ação proliferativa da curcumina.

Figura 61 — Viabilidade celular percentual obtida para a linhagem celular não cancerosa L929 após 72 h de tratamento com os extratos do GEL-50B e do GEL-Cur₄.



Fonte: elaborado pelo autor.

O estudo conduzido por Attari *et al.* (2015) avaliou a citotoxicidade da curcumina frente as células mesenquimal (BMSCs) e tronco neural adulto/progenitor (NS/PCs), linhagens normais. Apesar da sensibilidade de BMSCs ser levemente superior, o efeito proliferativo foi verificado em ambas as células após 72 h de exposição, nos tratamentos com baixas doses de curcumina. O mecanismo de estimulação celular poderia ser explicado por proteínas reguladoras da proliferação, como a quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e quinase ativada por mitógenos (p38 MAP).

A citocompatibilidade do GEL-Cur₄ é uma boa comprovação da responsividade da formulação. O meio de cultura das espécies L929 tem pH entre 7,2 e 7,4, condição que a liberação cumulativa da curcumina pelo gel ocorre em menor proporção. Portanto, o controle na liberação desse ativo também contribuiu para assegurar a proliferação, não havendo administração excessiva, o que resultaria na incompatibilidade celular.

A proliferação de outras células — tronco mesenquimais não cancerosas — também foi melhorada quando *scaffolds* de gelatina veicularam a curcumina. Em relação ao carreador vazio, o aumento da viabilidade celular foi de ~1,12 vezes (YEKANI *et al.*, 2023).

4.7.12 Toxicidade dérmica GEL-Cur₄, *in vivo*.

A Tabela 26 contém o teor dos marcadores séricos da função hepática e renal, enquanto a Figura 62 apresenta a contagem total de leucócitos após 24h da aplicação da solução salina (controle) e do GEL-Cur₄ sobre o dorso não excisionado dos camundongos.

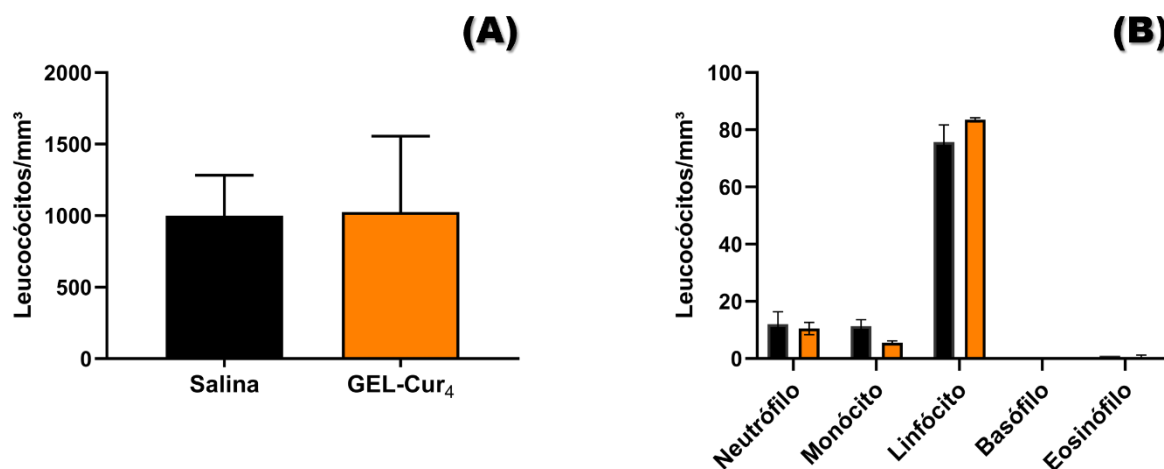
Tabela 26 — Marcadores séricos da função hepática e renal. Transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) após 14 dias da exposição por 24h da pele não lesionada ao GEL-Cur₄ ou à solução salina.

Marcadores séricos	Salina	GEL-Cur ₄
TGO [UI L ⁻¹]	158	239,3
TGP [UI L ⁻¹]	42,3	59,6
Creatinina [mg dL ⁻¹]	0,22	0,25

Fonte: elaborado pelo autor.

nota: os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$) após Teste t de Student.

Figura 62 — Efeito dos tratamentos sobre leucócitos. Sangue coletado por punção cardíaca após 14 dias da exposição por 24h da pele não lesionada ao GEL-Cur₄ ou à solução salina. Leucócitos (A) totais e (B) diferenciais.



Fonte: elaborado pelo autor.

nota: os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$) após Teste t de Student ($n = 3$).

Para o GEL-Cur₄, não foram observadas alterações significativas nos teores da transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), creatinina e leucócitos totais em relação ao controle. O GEL-Cur₄ não desencadeou sinais de hiperemia, edema (APÊNDICE B) ou sofrimento aos animais (APÊNDICE C). Além disso, não foi observado alteração na atividade locomotora e de autolimpeza (APÊNDICE D). Portanto, o conjunto de resultados atestam a segurança da aplicação tópica da formulação.

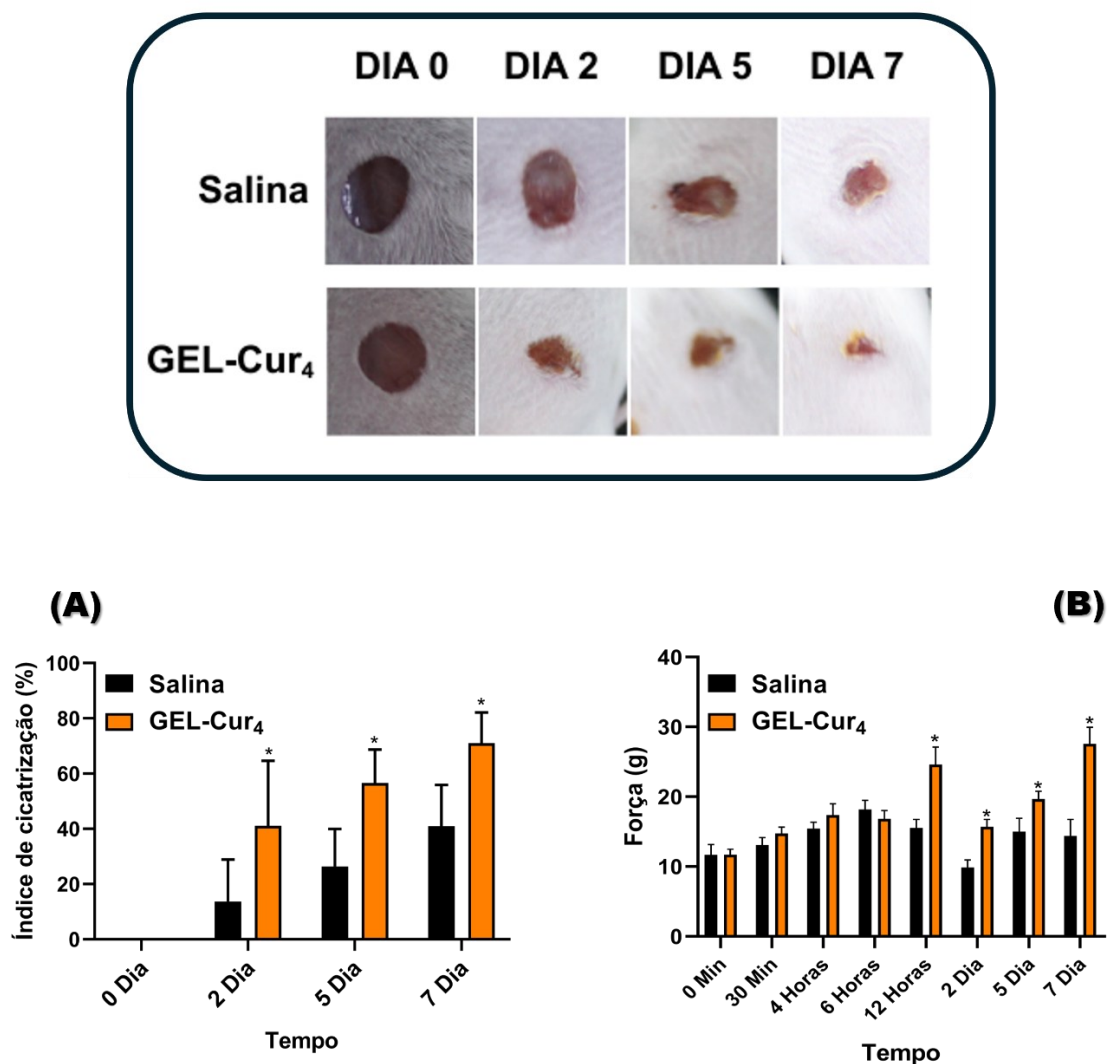
4.7.13 Índice de cicatrização do GEL-Cur₄, in vivo.

A cicatrização é acelerada pelo uso do GEL-Cur₄. Ao longo do período, ambos os grupos registraram aumento do índice de cicatrização. No entanto, o grupo tratado com o hidrogel demonstrou uma evolução mais significativa (Figura 63A). No 2º dia, o índice é aumentado em 3 vezes pelo uso do GEL-Cur₄ em relação ao controle (41,13 vs. 13,69%).

No 5 e 7º dia, o índice foi aumentado em torno de 2 vezes, representado pelo valores de $51,61 \pm 4,94$ vs. $26,41 \pm 5,52\%$ e $71,07 \pm 4,5$ vs. $40,92 \pm 6,12\%$, respectivamente. No estágio final, o índice atingido pelo controle foi equivalente ao proporcionado pelo hidrogel no 2º dia.

O limiar nociceptivo foi significativamente aumentado pelo uso do GEL-Cur₄ a partir 12º hora pós-tratamento. Neste intervalo, o aumento foi de 58,26% ($24,62 \pm 2,51$ vs. salina: $15,56 \pm 1,20$) g. No 2º dia ($15,70 \pm 1,04$ vs. salina: $9,90 \pm 1,06$ g), 5º dia ($19,70 \pm 1,12$ vs. salina: $15,01 \pm 1,91$ g) e 7º dia ($24,62 \pm 2,39$ vs. salina: $15,56 \pm 2,38$ g) os aumentos foram de 58,58, 31,24 e 58,22%, respectivamente (Figura 63B). O maior limiar nociceptivo evidencia a analgesia da formulação, provavelmente associada à redução de mediadores inflamatórios periféricos, como prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias (BOARESCU *et al.*, 2022).

Figura 63 — Índice de cicatrização (A), gráfico de hipernociceção (B) e fotografias representativas das feridas no dorso dos camundongos ao longo do experimento de cicatrização.



Fonte: elaborado pelo autor.

nota: os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$) após ANOVA seguido por intensificação linear de dois estágios de benjamini krieger e yekutieli ($n = 6$).

Fotografias do dorso dos camundongos durante o ensaio de cicatrização são mostradas na Figura 63. Em cada estágio, as imagens representam as taxas do índice de cicatrização. No 7º dia, pôde-se notar que o ferimento do grupo tratado com o GEL-Cur₄ foi praticamente restaurado, havendo até deposição capilar. O aceleração do processo de cicatrização pode ser atribuído à redução dos sinais clínicos inflamatórios.

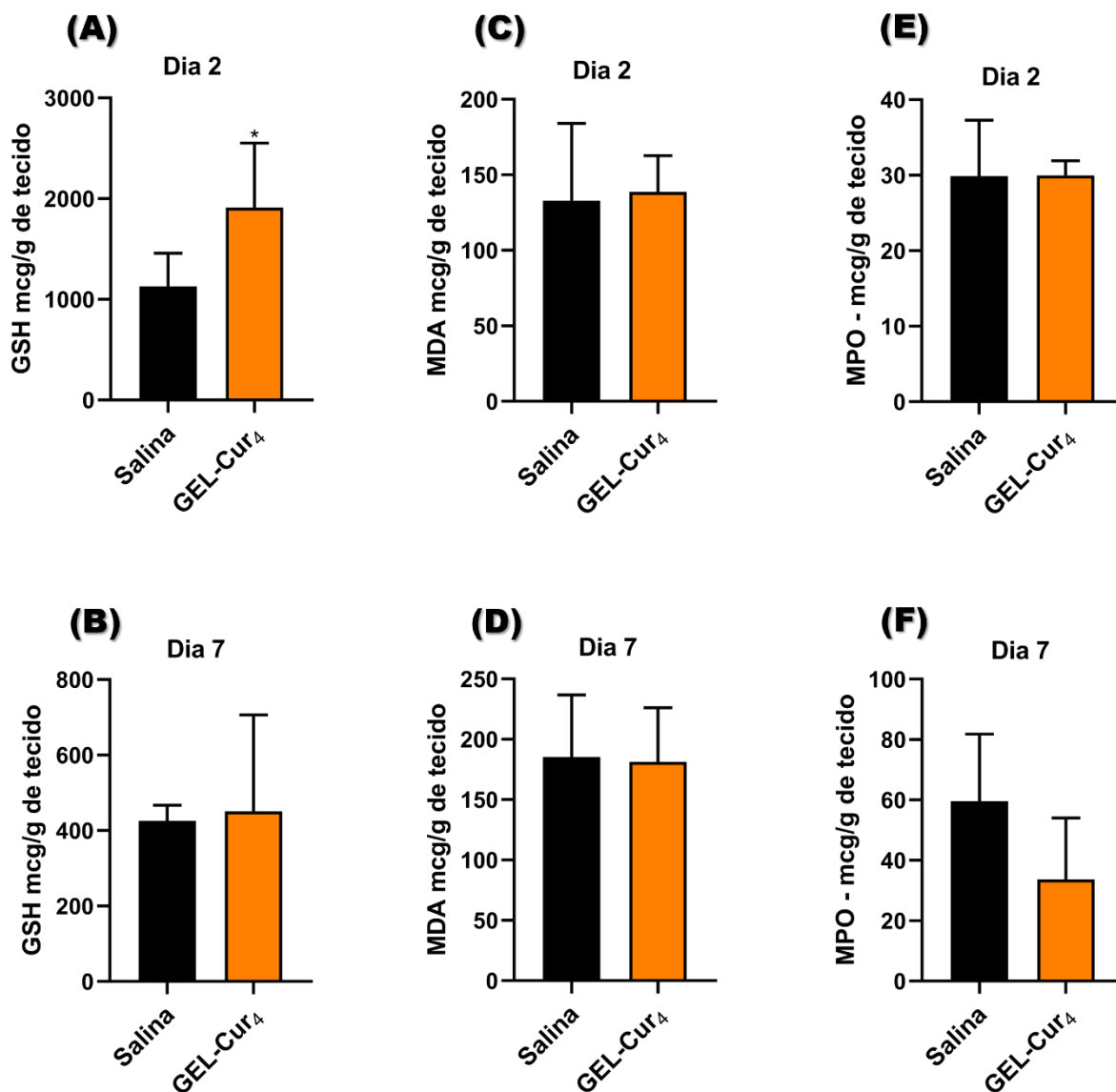
4.7.14 Uso tópico do GEL-Cur₄: redução da inflamação e do estresse oxidativo, *in vivo*.

Em relação ao controle, o tratamento com GEL-Cur₄ reduziu sinais clínicos inflamatórios durante o processo de cicatrização (APÊNDICE E). No 2º dia, foi possível observar diminuição de edema e hiperemia. No 5º dia, registrou-se aceleração no destacamento de crosta e na formação do tecido cicatricial — com o último parâmetro sendo potencializado até o 7º dia.

Marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo foram modulados pelo uso do GEL-Cur₄, em relação ao controle. No 2º dia, o teor da glutatona reduzida (GSH) foi maior em 69,40% ($1912,35 \pm 319,70$ vs. salina: $1128,90 \pm 147,34$) mcg/g de tecido (Figura 64A). Entretanto, os níveis de mieloperoxidase (MPO), malondialdeído (MDA) em nenhum estágio foram alterados (Figura 64C-F). O GEL-Cur₄ reduziu o teor de proteínas em 24% no 2º dia ($2,22 \pm 0,17$ vs. salina: $2,90 \pm 0,05$) mcg/g de tecido. No 7º dia, a presença de proteínas foi 18% inferior ($2,30 \pm 0,12$ vs. salina: $2,80 \pm 0,16$) mcg/g de tecido (Figura 65A-B). Em relação ao óxido nítrico (NO), os teores foram reduzidos em 31% ($0,13 \pm 0,004$ vs. salina: $0,19 \pm 0,03$) e em 67% ($0,23 \pm 0,06$ vs. salina: $0,70 \pm 0,18$) mcg/g de tecido no 2º e 7º dia, respectivamente (Figura 65C-D).

O aumento da GSH indica reforço ao sistema antioxidante endógeno e redução do estresse oxidativo local pela formulação. Paralelamente, a diminuição de proteínas totais e NO sugerem modulação da resposta inflamatória e da produção de ERO. Os resultados são consistentes com os preliminares da ação antioxidante *in vitro* do GEL-Cur₄. Além disso, são corroborados por estudos que demonstram que a curcumina pode reduzir marcadores inflamatórios e proteger tecidos contra danos do estresse oxidativo (STREYCZEK *et al.*, 2022).

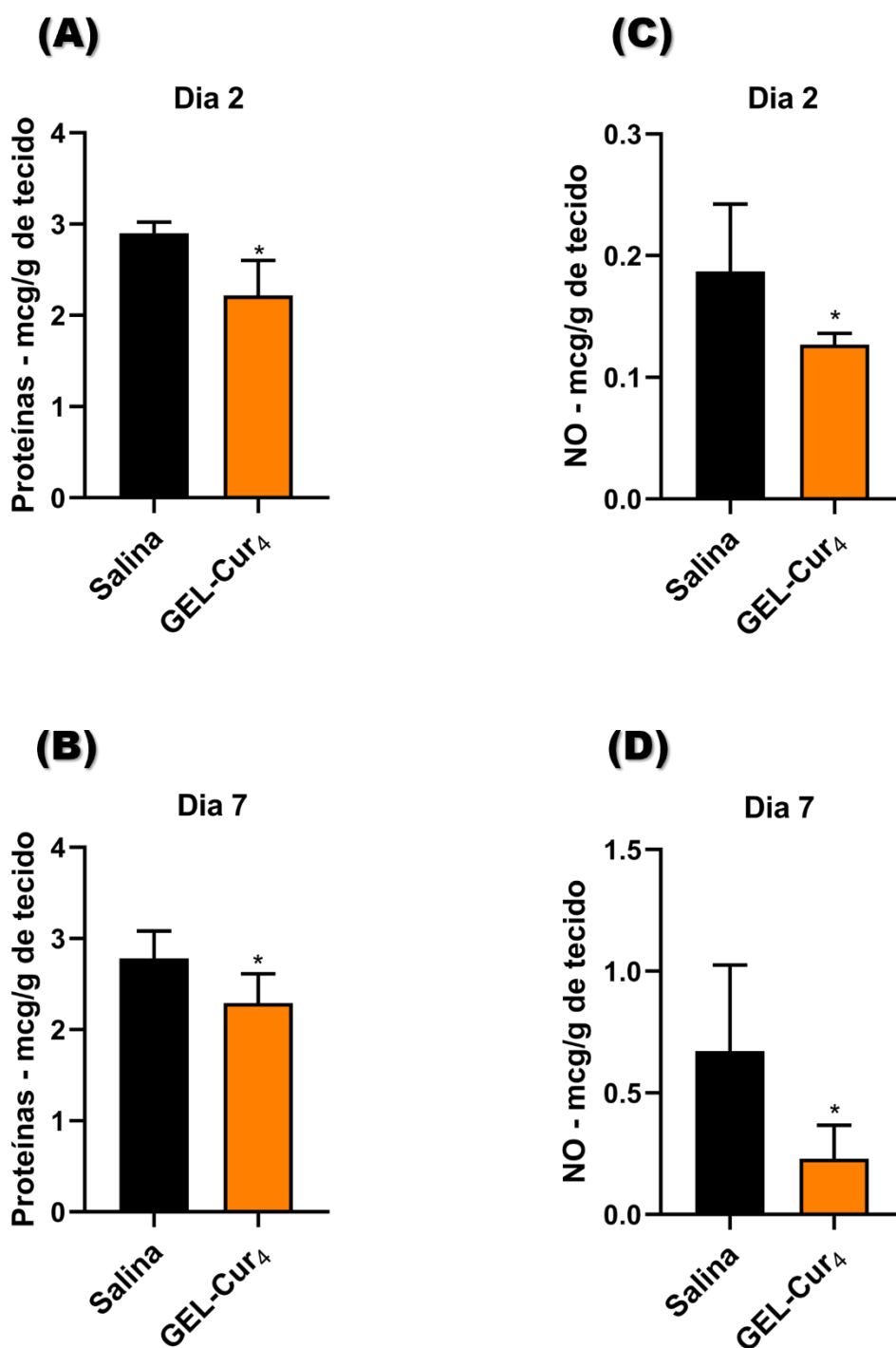
Figura 64 — Marcadores de estresse oxidativo. Teores para glutatona reduzida (GSH) (A-B), malondialdeído (MDA) (C-D) e Mieloperoxidase (MPO) (E-F).



Fonte: elaborado pelo autor.

nota: os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$) após Teste t de Student ($n = 3$).

Figura 65 — Marcadores de permeabilidade vascular. Teores de proteínas (A-B) e nitrato—nitrito (NO) (C-D).



Fonte: elaborado pelo autor.

nota: os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$) após Teste t de Student ($n = 3$).

5 CONCLUSÃO

Posterior ao isolamento, a goma do cajueiro foi modificada e caracterizada, confirmado a oxidação das suas unidades nos graus experimentais de 28 e 49%. A succinilação da quitosana resultou em derivados com teor de amins livres de 40 e 29%. Devido ter mais grupos remanescentes, NSQ-B foi selecionado para produzir hidrogéis via base de *Schiff* com os derivados GCOx30 e GCOx50, cujas propriedades reológicas, morfológicas e de porosidade variaram conforme o grau de oxidação e a densidade de reticulação. O hidrogel com o derivado mais oxidado (GEL-50B) apresentou menor tempo de gelificação, maior módulo elástico (G') e poros menores, características adequadas para aplicações biomédicas.

Os complexos de inclusão de curcumina com HP- β -CD, preparados por ultrassom, exibiram elevada eficiência de encapsulação em apenas 10 min de sonicação, resultando em maior solubilidade e estabilidade para a curcumina. Além disso, o complexo HP-CD/Cur₁₀ demonstrou atividade antimicrobiana contra *S. aureus* MRSA, aumento da bioacessibilidade, citocompatibilidade e potencial antioxidante. Quando incorporado ao GEL-50B, proporcionou teores relevantes de curcumina (400 $\mu\text{g mL}^{-1}$), mantendo propriedades estruturais favoráveis como injetabilidade, autocura e adesividade, além de estabilidade térmica.

Os ensaios de liberação em diferentes pH evidenciaram a responsividade da matriz, sugerindo viabilidade para administração oral e tópica. A presença da curcumina no hidrogel ampliou a biocompatibilidade e as atividades antioxidante e antibacteriana, sobretudo contra a cepa *K. pneumoniae*. Ensaios *in vivo* em modelo de feridas excisionais confirmaram a capacidade cicatrizante do GEL-Cur₄, com redução de proteínas totais e óxido nítrico, além do aumento da glutatona reduzida, indicando modulação da inflamação e do estresse oxidativo.

O GEL-Cur₄ configura-se como uma matriz multifuncional promissora, com propriedades físico-químicas, biológicas e terapêuticas adequadas, qualificando-o para aplicações futuras em cicatrização de feridas e no desenvolvimento de sistemas de liberação oral para medicamentos ou bioativos.

REFERÊNCIAS

ACHOUR, O.; BRIDIAU, N.; GODHBANI, A.; LE JOUBIOUX, F.; BORDENAVE JUCHEREAU, S.; SANNIER, F.; PIOT, J.-M.; FRUITIER ARNAUDIN, I.; MAUGARD, T. Ultrasonic-assisted preparation of a low molecular weight heparin (LMWH) with anticoagulant activity. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 97, p. 684–689, 2013.

AHMADI, S.; OLAD, A.; FATHI, M.; MOLAVI, O. An injectable chitosan based dual thermo/pH-responsive fast gelling hydrogel loaded by methotrexate/curcumin as local drug delivery system of breast cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 104, e106540, 2025.

AI, C.; ZHAO, C.; XIANG, C.; ZHENG, Y.; ZHONG, S.; TENG, H.; CHEN, L. Gum arabic as a sole wall material for constructing nanoparticle to enhance the stability and bioavailability of curcumin. **Food Chemistry: X**, [s. l.], v. 18, e100724, 2023.

AMIRYAGHOUBI, N.; FATHI, M.; SAFARY, A.; JAVADZADEH, Y.; OMIDI, Y. In situ forming alginate/gelatin hydrogel scaffold through Schiff base reaction embedded with curcumin-loaded chitosan microspheres for bone tissue regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 256, e128335, 2024.

ANDERSON, D. M. W.; BELL, P. C.; MILLAR, J. R. A. Composition of gum exudates from *Anacardium occidentale*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 13, p. 2189–2193, 1974.

ANUSHREE, U.; PUNJ, P.; VASUMATHI, V.; BHARATI, S. Phosphorylated chitosan accelerates dermal wound healing in diabetic Wistar rats. **Glycoconjugate Journal**, [s. l.], v. 40, p. 19–31, 2023.

ARAIZA-CALAHORRA, A.; AKHTAR, M.; SARKAR, A. Recent advances in emulsion-based delivery approaches for curcumin: From encapsulation to bioaccessibility. **Trends in Food Science & Technology**, [s. l.], v. 71, p. 155–169, 2018.

ARCHER, John. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal Behaviour**, v. 21, [s. l.], p. 205-235, 1973.

ARYA, P.; RAGHAV, N. In-vitro studies of Curcumin- β -cyclodextrin inclusion complex as sustained release system. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1228, e129774, 2021.

ARYA, P.; SHARMA, M. R.; BENDI, A.; RAGHAV, N. Enhanced curcumin solubility in epichlorohydrin engineered β -cyclodextrin copolymer for gastric maladies. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 409, e125434, 2024.

ARAÚJO, I. M. S.; ZAMPA, M. F.; MOURA, J. B.; DOS SANTOS JR., J. R.; EATON, P.; ZUCOLOTO, V.; VERAS, L. M. C.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A.; LEITE, J. R. S. A.; EIRAS, C. Contribution of the cashew gum (*Anacardium occidentale* L.) for development of layer-by-layer films with potential application in nanobiomedical devices. **Materials Science and Engineering: C**, [s. l.], v. 32, p. 1588–1593, 2012.

ARAUJO, L. F. S.; FERREIRA, C. R. N.; DE ARAÚJO, G. S.; ARAÚJO, A. J.; MARINHO-FILHO, J. D. B.; LIMA, A. B. N.; DIAS, A. T. F. F.; CAMPELO, M. S.; LEITÃO, R. F. C.; RIBEIRO, M. E. N. P.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A.; MACIEL, J. S. Effective dressing: Development of N-carboxyethyl chitosan/oxidized locust bean gum scaffolds. **ACS Omega**, [s. l.], v. 10, p. 16717–16730, 2025.

ATTARI, F.; ZAHMATKESH, M.; ALIGHOLI, H.; MEHR, S. E.; SHARIFZADEH, M.; GORJI, A.; MOKHTARI, T.; KHAKSARIAN, M.; HASSANZADEH, G. Curcumin as a double-edged sword for stem cells: dose, time and cell type-specific responses to curcumin. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 23, e33, 2015.

AZIZI, H.; KOOCHKEKI, A.; GHORANI, B. Controlled release and enhanced bioavailability of curcumin using multilayered LPSG/PVA and zein/gluten nanofibers fabricated by emulsion electrospinning. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 492, e145558, 2025.

BADAWY, M. E. I. Structure and antimicrobial activity relationship of quaternary N-alkyl chitosan derivatives against some plant pathogens. **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 117, p. 960–969, 2010.

BAI, X-J.; HAO, J-T.; FENG, Q-L.; GUO, C-M.; PANG, M.; LI, J.; WANG, J.; XING, J-F. Curcumin alone not combined with piperine exerts cardioprotective effects in pressure-overload rats by increasing glucagon-like peptide-1 receptor signaling and additional properties. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [s. l.], v. 15, p. 522-535, 2025.

BASHIR, S.; TEO, Y. Y.; RAMESH, S.; RAMESH, K.; KHAN, A. A. N-succinyl chitosan preparation, characterization, properties and biomedical applications: A state of the art review. **Reviews in Chemical Engineering**, [s. l.], v. 31, p. 563–597, 2015.

BEHAL, J.; MARU, M. S.; KATWAL, R.; PATHAK, D.; KUMAR, V. Ultrasonic assisted green synthesis approach for the preparation of nanomaterials. **Journal of Alloys and Compounds Communications**, [s. l.], v. 3, e100013, 2024.

BENASSI, R.; FERRARI, E.; LAZZARI, S.; SPAGNOLO, F.; SALADINI, M. Theoretical study on curcumin: a comparison of calculated spectroscopic properties with NMR, UV–vis and IR experimental data. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 892, p. 168–176, 2008.

BILLAT, P-A.; ROGER, E.; FAURE, S.; LAGARCE, F. Models for drug absorption from the small intestine: Where are we and where are we going?. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 22, p. 761–775, 2017.

BOARESCU, I.; POP, R. M.; BOARESCU, P-M.; BOCŞAN, I. C.; GHEBAN, D.; RÂJNOVEANU, R-M.; RÂJNOVEANU, A.; BULBOACĂ, A. E.; BUZOIANU, A. D.; BOLBOACĂ, S. D. Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of Curcumin Nanoparticles Associated with Diclofenac Sodium in Experimental Acute Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, e11737, 2022.

BORDOLOI, C.; KUMAR, S.; BARBHUIYA, A. M.; KUSHARI, S.; KALITA, M. J.; SAHU, B. P.; LALOO, D. Herbal medicine used for wound healing by the tribes of the North Eastern states of India: a comprehensive review. **Journal of Herbal Medicine**, [s. l.], v. 41, e100697, 2023.

BRADLEY, P. P.; CHRISTENSEN, R. D.; ROTHSTEIN, G. Cellular and extracellular myeloperoxidase in pyogenic inflammation. **Blood**, [s. l.], v. 60, p. 618-622, 1982.

BRODKORB, A.; EGGER, L.; ALMINGER, M.; ALVITO, P.; ASSUNÇÃO, R.; BALLANCE, S.; BOHN, T.; BOURLIEU-LACANAL, C.; BOUTROU, R.; CARRIÈRE, F.; CLEMENTE, A.; CORREDIG, M.; DUPONT, D.; DUFOUR, C.; EDWARDS, C.; GOLDING, M.; KARAKAYA, S.; KIRKHUS, B.; LE FEUNTEUN, S.; LESMES, U.; MACIERZANKA, A.; MACKIE, A. R.; MARTINS, C.; MARZE, S.; MCCLEMENTS, D. J.; MÉNARD, O.; MINEKUS, M.; PORTMANN, R.; SANTOS, C. N.; SOUCHON, I.; SINGH, R. P.; VEGARUD, G. E.; WICKHAM, M. S. J.; WEITSCHIES, W.; RECIO, I. INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 14, p. 991–1014, 2019.

CABRERA-QUIÑONES, N. C.; LÓPEZ-MÉNDEZ, L. J.; GUADARRAMA, P. Inclusion and non-inclusion complexes between curcumin and β -cyclodextrin with high-curcumin loading and enhanced aqueous solubility obtained by mechanochemistry. **ChemistrySelect**, [s. l.], v. 8, e202303254, 2023.

CANAFÍSTULA, F. V. C.; OLIVEIRA, M. X.; ARAÚJO, A. J.; MARINHO FILHO, J. D. B.; SÁ, R. E.; ARAÚJO-NOBRE, A. R.; ARAÚJO, S. S. M.; RIBEIRO, F. O. S.; JORGE, R. J. B.; OLIVEIRA, A. C. X.; ANDRADE, F. R. S.; MACIEL, J. S.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. Gelatin-guar gum hydrogel for topical application: cytotoxicity, antibacterial activity against MRSA, and non-irritant characteristics. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 235, e114059, 2025.

CAS, D. M.; GHIDONI, R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, e2147, 2019.

CELEBIOGLU, A.; UYAR, T. Fast-dissolving antioxidant curcumin/cyclodextrin inclusion complex electrospun nanofibrous webs. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 317, e126397, 2020.

CHANMONTRI, M.; KITI, K.; SURASSMO, S.; GRØNDAHL, L.; SUWANTON, O. Effect of incorporating α -mangostin or curcumin- β -cyclodextrin inclusion complexes on biological activities of injectable self-healing quaternized chitosan/oxidized pectin hydrogels for wound dressing applications. **Polymer**, [s. l.], v.334, e128721, 2025.

CHATEL, S. E. K.; VARBANOV, M.; RETOURNEY, C.; SALLES, E.; RISLER, A.; BRUNEL, J.-M.; BEAUSSART, A. AFM reveals the interaction and nanoscale effects imposed by squalamine on *Staphylococcus epidermidis*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 226, e113324, 2023.

CHEN, C.; YU, G.; ZHOU, Y.; FU, H.; HUANG, W.; WANG, Z.; LUO, X.; YIN, X.; MAO, S.; ZHU, K. Enhanced stability and dissolution of curcumin nanocrystals stabilized by octenyl succinic anhydride modified starch. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 96, e105701, 2024b.

CHEN, L.; LIU, F.; ABDIRYIM, T.; LIU, X. Stimuli-responsive hydrogels as promising platforms for soft actuators. **Materials Today Physics**, [s. l.], v.40, e101281, 2024a.

CHEN, Z.; BI, H.; WANG, J.; MA, R.; WANG, Y.; DONG, B.; LU, C.; WANG, J.; LI, Y.; ZHENG, J.; XIE, F.; DING, X. Carboxymethyl chitosan/oxidized carboxymethyl starch Schiff base hydrogels containing fasudil for islet encapsulation and transplantation. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 368, e124069, 2025.

CID-SAMAMED, A.; RAKMAI, J.; MEJUTO, J. C.; SIMAL-GANDARA, J.; ASTRAY, G. Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications. **Food chemistry**, [s. l.], v.384, e132467, 2022.

CIGHETTI, G.; DEBIASI, S.; PARONI, R.; ALLEVI, P. Free and total malondialdehyde assessment in biological matrices by gas chromatography-mass spectrometry: what is needed for an accurate detection. **Analytical Biochemistry**, [s. l.], v. 266, p. 222-229, 1999.

CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**. 35. ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2025.

CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**. 30. ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.

COPETTI, P. M.; BISSACOTTI, B. F.; GÜNDEL, S. S.; BOTTARI, N. B.; SAGRILLO, M. R.; MACHADO, A. K.; OURIQUE, A. F.; SCHETINGER, M. R. C.; SILVA, A. S. Pharmacokinetic profiles, cytotoxicity, and redox metabolism of free and nanoencapsulated curcumin. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 72, e103352, 2022.

CORREIA, P.; ARAÚJO, P.; PLÁCIDO, A.; PEREIRA, A. R.; BESSA, L. J.; MATEUS, N.; FREITAS, V.; OLIVEIRA, J.; FERNANDES, I. Light-activated amino-substituted dyes as dual-action antibacterial agents: bio-efficacy and AFM evaluation. **Dyes and Pigments**, [s. l.], v. 224, e111975, 2024.

COSTA, D.; VALENTE, A. J. M.; MIGUEL, M. G.; QUEIROZ, J. Plasmid DNA microgels for drug/gene co-delivery: a promising approach for cancer therapy. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, [s. l.], v. 442, p. 181–190, 2014.

COVA, F. T.; MURTINHO, D.; PAIS, A. A. C. C.; VALENTE, A. J. M. Combining cellulose and cyclodextrins: fascinating designs for materials and pharmaceuticals, **Frontiers in Chemistry**, [s. l.], v.6, e271, 2018.

CRESCENZI, V.; BELARDINELLI, M.; RINALDI, C. Polysaccharides depolymerization via hydroxyl radicals attack in dilute aqueous solution. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, [s. l.], v.16, p. 561-572, 1997.

CUI, H.; LI, J. Hydrogel adhesives for tissue recovery. **Advances in Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 341, e103496, 2025.

CUNHA, P. L. R.; MACIEL, J. S.; SIERAKOWSKI, M. R.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. Oxidation of Cashew Tree Gum Exudate Polysaccharide with TEMPO Reagent. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v.18, p. 82-92, 2007.

DALEI, G.; DAS, S.; JENA, S. R.; JENA, D.; NAYAK, J.; SAMANTA, L. In situ crosslinked dialdehyde guar gum-chitosan Schiff-base hydrogels for dual drug release in colorectal cancer therapy. **Chemical Engineering Science**, [s. l.], v. 269, e118482, 2023.

D'ARIA, F.; PAGANO, B.; GIANCOLA, C. Thermodynamic properties of hydroxypropyl- β -cyclodextrin/guest interaction: a survey of recent studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [s. l.], v. 147, p. 4889–4897, 2022.

DA ROCHA, L. B. N.; SOUSA, R. B.; DOS SANTOS, M. V. B.; NETO, N. M. A.; SOARES, L. L. S.; ALVES, F. L. C.; DE CARVALHO, M. A. M.; OSAJIMA, J. A.; SILVA-FILHO, E. C. Development of a new biomaterial based on cashew tree gum (*Anacardium occidentale* L.) enriched with hydroxyapatite and evaluation of cytotoxicity in adipose-derived stem cell cultures. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 242, e124864, 2023.

DE LIMA, E. L.; VASCONCELOS, N. F.; MACIEL, J. S.; ANDRADE, F. K.; VIEIRA, R. S.; FEITOSA, J. P. A. Injectable hydrogel based on dialdehyde galactomannan and N-succinyl chitosan: a suitable platform for cell culture. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, [s. l.], v. 31, e5, 2020.

DE PAULA, R. C. M.; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Characterization of *Anacardium occidentale* Exudate Polysaccharide. **Polymer International**, [s. l.], v. 45, p. 27-35, 1998.

DE PAULA, R. C. M.; RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 26, p. 177-181, 1995.

DEVADHARSHINI, U.; MOHANTY, S.; PAUL, S. Fabrication of curcumin conjugated self-assembled lysozyme nanoparticle as potential food additive with enhanced antibiofilm and antioxidant activity. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, [s. l.], v. 60, e103305, 2024.

DHINGRA, D.; BISHT, M.; BHAWNA, B.; PANDEY, S. Enhanced solubility and improved stability of curcumin in novel water-in-deep eutectic solvent microemulsions. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 339, e117037, 2021.

DONG, Y.; SI, J.; FENG, J.; XU, T.; XIAO, X.; JI, Y.; ZHANG, R.; SUN, X.; ZHU, Y. Dual-action MOF-on-MOF hydrogel: A chemo-photodynamic strategy for enhanced antibacterial activity and infected wound healing. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 253, e114712, 2025.

DU, J.; HU, W.; LIU, J.; GAO, K. Self-healing injectable oxidized xanthan gum hydrogel loaded with exosomes and matrine modifies the microenvironment to promote diabetic wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 322, e146709, 2025.

ECHEGARAY, N.; PATEIRO, M.; MUNEKATA, P. E. S.; LORENZO, J. M.; CHABANI, Z.; FARAG, M. A.; DOMÍNGUEZ, R. Measurement of antioxidant capacity of meat and meat products: methods and applications. **Molecules**, [s. l.], v. 26, e3880, 2021.

EINAFSHAR, E.; JAVID, H.; AMIRI, H.; AKBARI-ZADEH, H.; HASHEMY, S. I. Curcumin loaded β -cyclodextrin-magnetic graphene oxide nanoparticles decorated with folic acid receptors as a new theranostic agent to improve prostate cancer treatment. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 340, e122328, 2024.

FAHMY, A. M.; BALKHI, B.; SADEK, M. A.; ELBISHBISHY, R. M.; AHMED, S. PEGylated terpesomes of curcumin for prominent hepatoprotective activity: fabrication, optimization, biochemical analysis and in vivo evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 108, e106876, 2025.

FENG, R.; WANG, M.; SONG, Z.; JIA, Y.; LI, Y.; LIU, Q.; WANG, F.; ZHAI, G. pH-responsive hydrogel containing curcumin-loaded lipid nanocapsules for oral curcumin's stability, bioaccessibility and intestinal absorption improvement. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 158, p. 110488, 2025.

FERREIRA, C. R. N.; RAMOS, E. L. L.; ARAUJO, L. F. S.; SOUSA, L. M. S.; FEITOSA, J. P. A.; CUNHA, A. F.; OLIVEIRA, M. B.; MANO, J. F.; MACIEL, J. S. Synthesis and characterization of scaffolds produced under mild conditions based on oxidized cashew gums and carboxyethyl chitosan. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 176, p. 26–36, 2021.

FRANCIUS, G.; DOMENECH, O.; MINGEOT-LECLERCQ, M. P.; DUFRÊNE, Y. F. Direct observation of *Staphylococcus aureus* cell wall digestion by lysostaphin. **Journal of Bacteriology**, [s. l.], v. 190, n. 24, p. 7904–7909, 2008.

FU, Y-S.; CHEN, T-H.; WENG, L.; HUANG, L.; LAI, D.; WENG, C-F. Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 141, e111888, 2021.

GALENA. Cavacurmin (Warcher): a maior biodisponibilidade, a maior versatilidade e todo o poder da cúrcuma em baixas dosagens. [S. l.]: Galena, 2025. Disponível em: <https://www.galena.com.br/cavacurmin>. Acesso em: 28 setembro 2025.

GAO, Y.; WANG, P.; HUANG, S.; ZHENG, Q.; WU, S.; HUANG, J.; CHEN, Z.; GAO, B. Antibacterial reuterin as a multifunctional crosslinker for constructing chitosan-based hydrogels to promote infected wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 316, e144494, 2025.

GARODIA, P.; HEGDE, M.; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin, inflammation, and neurological disorders: how are they linked? **Integrative Medicine Research**, [s. l.], v. 12, e100968, 2023.

GENG, Z.; GUO, C.; LU, D.; YU, S.; HUANG, J. Natural polysaccharide-based injectable hydrogels with tunable mechanical and electrical properties enabled by phytic acid. **Carbohydrate Research**, [s. l.], v. 554, e109555, 2025.

GEROLA, A. P.; SILVA, D. C.; JESUS, S.; CARVALHO, R. A.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C.; BORGESCD. O.; VALENTE, A. J. M. Synthesis and controlled curcumin supramolecular complex release from pH-sensitive modified gumarabic-based hydrogels. **RSC Advances**, [s. l.], v. 5, e94519, 2015.

GHITMAN, J.; VOICU, S. U. Controlled drug delivery mediated by cyclodextrin-based supramolecular self-assembled carriers: from design to clinical performances. **Carbohydrate polymer technologies and applications**, [s. l.], v. 5, e100266, 2023.

GÓMEZ-ESTACA, J.; GAVARA, R.; HERNÁNDEZ-MUÑOZ, P. Encapsulation of curcumin in electrosprayed gelatin microspheres enhances its bioaccessibility and widens its uses in food applications. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, [s. l.], v. 29, p. 302–307, 2015.

GONG, H.; YANG, L.; LI, Y.; ZHANG, X.; ZHENG, C.; GAN, T.; YIN, S.; ZHANG, H.; HU, C.; WANG, Y. Metal-polyphenol nanocomposite hybrid hydrogel: A multifunctional platform for treating diabetic foot ulcers through metabolic microenvironment reprogramming. **Biomaterials**, [s. l.], v. 322, e123414, 2025.

GONÇALVES, R. F. S.; ZHOU, H.; VICENTE, A. A.; PINHEIRO, A. C.; MCCLEMENTS, D. J. Plant-based bigels for delivery of bioactive compounds: Influence of hydrogel:oleogel ratio and protein concentration on their physicochemical properties. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 150, e109721, 2024.

GORDON, O. N.; LUIS, P. B.; SINTIM, H. O.; SCHNEIDER, C. Unraveling curcumin degradation: autoxidation proceeds through spiroepoxide and vinyl ether intermediates en route to the main bicyclopentadione. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 290, p. 4817–4828, 2015.

GOULD, S.; SCOTT, R. C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 43, p. 1451–1459, 2005.

GOUSIA, A.; SIDIQ, S.; AHANGER, F. A.; NAZIR, N.; SHAHEEN, A.; TAK, U. N.; MANHAS, A. A.; DAR, A. A. Cyclodextrin modified biocompatible chitosan-cinnamaldehyde Schiff base hydrogels: Their antibacterial, antioxidant, and drug delivery potential. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 306, e141523, 2025.

GREEN, L.C., WAGNER, D.A., GLOGOWSKI, J., SKIPPER, P.L., WISHNOK, J.S., TANNENBAUM, S. R. Analysis of nitrate, nitrite, and nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**, [s. l.], v. 126, p. 131-138, 1982.

GRUNDY, M. M.-L.; DEGLAIRE, A.; LE FEUNTEUN, S.; REBOUL, E.; MOUGHAN, P. J.; WILDE, P. J.; MCCLEMENTS, D. J.; MARZE, S. Bioaccessibility and associated concepts: Terminology in the context of in vitro food digestion studies. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 485, e144424, 2025.

GUO, A.; CAO, Q.; FANG, H.; TIAN, H. Recent advances and challenges of injectable hydrogels in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 385, 114021, 2025.

GUPTA, A.; KEDDIE, D. J.; KANNAPPAN, V.; GIBSON, H.; KHALIL, I. R.; KOWALCZUK, M.; MARTIN, C.; SHUAI, X.; RADECKA, I. Production and characterisation of bacterial cellulose hydrogels loaded with curcumin encapsulated in cyclodextrins as wound dressings. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 118, p.437-450, 2019.

GUPTA, A. S.; MUKHERJEE, K.; GIRI, T. K. Borax cross-linked polysaccharide-based self-healing hydrogels for drug delivery and regenerative medicine. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 105, e106592, 2025.

HAKIMI, F.; MAESO, L.; DEGHAN, A.; DOLATSHAHI-PIROUZ, A.; STOJANOVIC, G. M.; NADIMIFAR, M.; AHMADIAN, Z.; ORIVE, G. Schiff base polysaccharide hydrogels: A promising Biomaterial for Wound Dressing. **ChemistrySelect**, [s. l.], v. 10, e05175, 2025.

HAMWI, A. M.; SALEM-SOKHN, E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and antimicrobial resistance in Lebanon: A scoping review. **The Microbe**, [s. l.], v. 7, e100405, 2025.

HANI, U.; GOWDA, B. H. J.; SIDDIQUA, A.; WAHAB, S.; BEGUM, M. Y.; SATHISHBABU, P.; USMANI, S.; AHMAD, P. MD. Herbal approach for treatment of cancer using curcumin as an anticancer agent: A review on novel drug delivery systems. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 390, e123037, 2023.

HARIHARAN, R.; SENTHILKUMAR, S.; SUGANTHI, A.; RAJARAJAN, M. Photodynamic action of curcumin derived polymer modified ZnO nanocomposites. **Materials Research Bulletin**, [s. l.], v. 47, p. 3090–3099, 2012.

HARSHITHA N.; MORE, S. S.; MITRA, S. Development of a lytic bacteriophage BPK01 impregnated biopolymer (chitosan) hydrogel for combating high-risk strains of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) pathogens: in vitro and in vivo evaluation. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 304, e140887, 2025.

HARUGADE, A.; SHERJE, A. P.; PETHE, A. Chitosan: A review on properties, biological activities and recent progress in biomedical applications. **Reactive and Functional Polymers**, [s. l.], v. 191, e105634, 2023.

HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, M. J.; BERISTAIN, C. I.; JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ, M.; BONILLA-ZAVALA, E.; PASCUAL-PINEDA, L. A.; RASCÓN-DÍAZ, M. P. Enhancing the bioaccessibility and stability of curcumin through the formation of curcumin–piperine complexes in delivery systems based on nanoemulsions stabilized with phospholipids and whey protein. **Applied Food Research**, [s. l.], v. 5, e100730, 2025.

HONG, H. J.; GWON, K.; PARK, G.; YU, J.-H.; LEE, S.; YU, J.-S.; LEE, D. N. Antibacterial and bioadhesive characteristics of mussel-inspired hyaluronic acid hydrogels encapsulated with sea urchin-shaped copper-coated silicon dioxide nanoparticles. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, [s. l.], v. 10, e100781, 2025.

HUSSAIN, S.; BERRY, S. A review study on green synthesis of chitosan derived schiff bases and their applications. **Carbohydrate Research**, [s. l.], v. 535, e109002, 2024.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **International standard 10993-5**. Suíça, jan. 2009.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **International standard 10993-12**. Suíça, jul. 2012.

IWEALA, E. J.; UCHE, M. E.; DIKE, E. D.; ETUMNU, L. R.; DOKUNMU, T. M.; OLUWAPELUMI, A. E.; OKORO, B. C.; DANIA, O. E.; ADEBAYO, A. H.; UGBOGU, E. A. Curcuma longa (Turmeric): Ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles —A review. **Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine**, [s. l.], v. 6, e100222, 2023.

JEONG, J-P.; KIM, K.; OH, E.; PARK, S.; JUNG, S. Self-healing hydrogels with intrinsic antioxidant and antibacterial properties based on oxidized hydroxybutanoyl glycan and quaternized carboxymethyl chitosan for pH-responsive drug delivery. **Gels**, [s. l.], v. 11, e169, 2025.

JIN, Z.; ZHANG, Y.; HU, H.; LI, Q.; ZHANG, L.; ZHAO, K.; LIU, W.; LI, L.; GAO, C. Closed-loop theranostic microgels for immune microenvironment modulation and microbiota remodeling in ulcerative colitis. **Biomaterials**, [s. l.], v. 314, e122834, 2025.

KALI, G.; HADDADZADEGAN, S.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Cyclodextrins and derivatives in drug delivery: new developments, relevant clinical trials, and advanced products. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 324, e121500, 2024.

KANNAN, P. R.; KUMAR, C. S.; ZHAO, R.; IQBAL, M. Z.; LI, Y.; KONG, X. Dual-functional hydrogel with curcumin-loaded GelMA and silk fibroin for wound healing: Characterization and in vitro evaluation. **Materials Today Communications**, [s. l.], v. 44, e112014, 2025.

KAUR, N.; GARG, T.; GOYAL, A. K.; RATH, G. Formulation, optimization and evaluation of curcumin- β -cyclodextrin-loaded sponge for effective drug delivery in thermal burns chemotherapy. **Drug Delivery**, [s. l.], v. 23, p. 2245–2254, 2016.

KERGOMARD, J.; CARRIÈRE, F.; PABOEUF, G.; BAROUH, N.; BOURLIEU-LACANAL, C.; VIÉ, V. Modulation of gastric lipase adsorption onto mixed galactolipid-phospholipid films by addition of phytosterols. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 220, e112933, 2022.

KETATA, I.; ELLOUZ, E. Efficacy of nutraceuticals in migraine symptoms relief: a systematic review and network meta-analysis. **Advances in Integrative Medicine**, [s. l.], v. 25, e100478, 2025.

KHAN, S.; WANG, H.; SHU, Y.; ZHANG, Z.; LIANG, T. Characterization of a novel bioactive film based on *Artemisia sphaerocephala* Krasch. Gum (ASKG) complexed with β -cyclodextrin/curcumin (β -CD/CUR) inclusion complex and its application in meat preservation. **Food hydrocolloids**, [s. l.], v. 136, e108296, 2023.

KHATUN, B.; RATHER, M. A.; ROHILLA, S.; BORAH, R.; MANDAL, M.; MAJI, T. K. Curcumin–hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex preparation methods: a comparative study. **Chemical Papers**, [s. l.], v. 77, p. 4409–4424, 2023.

KHOSHARAM, K.; YAZDIAN, F.; PAZHOUHIA, Z.; LOTFIBAKHSHAIESH, N. Preparation and characterization of 3D bioprinted gelatin methacrylate hydrogel incorporated with curcumin loaded chitosan nanoparticles for in vivo wound healing application. **Biomaterials Advances**, [s. l.], v. 156, e213677, 2024.

KHOSRAVI, F.; VIDA H. V.; MIRZAEI, S.; HASHEMI, M.; ENTEZARI, M. Curcumin neuroprotective effects in Parkinson disease during pregnancy. **Brain Research Bulletin**, [s. l.], v. 201, e110726, 2023.

KITI, K.; SUWANTONG, O. Bilayer wound dressing based on sodium alginate incorporated with curcumin- β -cyclodextrin inclusion complex/chitosan hydrogel. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 164, p. 4113–4124, 2020.

KRISTIANSEN, K. A.; POTTHAST, A.; CHRISTENSEN, B. E. Periodate oxidation of polysaccharides for modification of chemical and physical properties. **Carbohydrate Research**, [s. l.], v. 345, p. 1264–1271, 2010.

KUMARI, M.; NANDA, D. K. Potential of Curcumin nanoemulsion as antimicrobial and wound healing agent in burn wound infection. **Burns**, [s. l.], v. 49, p. 1003–1016, 2023.

KUMAR, J.; PURWAR, R. A Schiff base hydrogel of oxidized okra gum and carboxymethylated chitosan: a biocompatible and biodegradable injectable system for drug delivery in wound care. **Colloid and Polymer Science**, [s. l.], v. 302, p. 1923–1938, 2024.

KUMAR, S.; KESHARWANI, S. S.; MATHUR, H.; TYAGI, M.; BHAT, G. J.; TUMMALA, H. Molecular complexation of curcumin with pH sensitive cationic copolymer enhances the aqueous solubility, stability and bioavailability of curcumin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 82, p. 86–96, 2016.

KURKOV, S. V.; UKHATSKAYA, E. V.; LOFTSSON, T. Drug/cyclodextrin: beyond inclusion complexation. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, [s. l.], v. 69, p. 297–301, 2011.

LAI, D.; ZHOU, A.; TAN, B. K.; TANG, Y.; HAMZAH, S. S.; ZHANG, Z.; LIN, S.; HU, J. Preparation and photodynamic bactericidal effects of curcumin- β -cyclodextrin complex. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 361, e130117, 2021.

LEITE, A. J.; COSTA, R. R.; COSTA, A. M. S.; MACIEL, J. S.; COSTA, J. F. G.; DE PAULA, R. C. M.; MANO, J. F. The potential of cashew gum functionalization as building blocks for layer-by-layer films. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 174, p. 849–857, 2017.

LENG, T.; ZHANG, L.; MA, J.; QU, X.; LEI, B. Intrinsically bioactive multifunctional Poly(citrate-curcumin) for rapid lung injury and MRSA infection therapy. **Bioactive Materials**, [s. l.], v. 41, p. 158–173, 2024.

LIN, W.; ZHANG, Y.; HUANG, J.; LI, Z. pH-responsive double-layer film based on chitosan/curcumin- β -cyclodextrin complex/cinnamaldehyde and zein/alizarin for pork freshness monitoring and maintaining. **Food Research International**, [s. l.], v. 173, e113460, 2023.

LI, F.; LIU, Y.; WANG, J.; ZHOU, Y.; TAN, J.; CHEN, H.; YAN, H.; LIAO, X. Injectable poly(ethylene glycol)/chitosan-based in situ hydrogel with wonderful mechanical property for wound dressing. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, [s. l.], v. 726, e137841, 2025.

LI, N.; WANG, N.; WU, T.; QIU, C.; WANG, X.; JIANG, S.; ZHANG, Z.; LIU, T.; WEI, C.; WANG, T. Preparation of curcumin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex by cosolvency-lyophilization procedure to enhance oral bioavailability of the drug. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [s. l.], v. 44, p. 1966–1974, 2018.

LI, Y.; CHI, Y-Q.; YU, C-H.; XIE, Y.; XIA, M-Y.; ZHANG, C-L.; HAN, X.; PENG, Q. Drug-free and non-crosslinked chitosan scaffolds with efficient antibacterial activity against both Gram-negative and Gram-positive bacteria. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 241, e116386, 2020.

LIU, A.; CHAI, X.; ZHU, S.; CHIN, P-T.; HE, M.; XU, Y-J.; LIU, Y. Effects of N-succinyl-chitosan coating on properties of astaxanthin-loaded PEG-liposomes: Environmental stability, antioxidant/antibacterial activities, and in vitro release. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 244, e125311, 2023.

LIU, C.; ZHONG, Y.; XIANG, Y.; QIN, L.; LI, J.; HUANG, L.; NING, J.; HE, W.; WU, C.; CHENG, Q.; YI, D.; LIU, N.; XU, C.; LIANG, Z.; HE, J. Octyl succinic anhydride-modified chitosan/oxidized sodium alginate Schiff base hydrogel loaded with terbinafine hydrochloride: pH-responsive, self-repairing, antifungal properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 301, e140431, 2025c.

LIU, H.; LIU, Y.; PENG, S.; ZHOU, L.; MCCLEMENTS, D. J.; FANG, S.; LIU, W. Colonic delivery and controlled release of curcumin encapsulated within plant-based extracellular vesicles loaded into hydrogel beads. **Food Research International**, [s. l.], v. 202, e115540, 2025b.

LIU, K.; SHI, M.; LI, X.; ZENG, X.; LIU, X. Curcumin modulates the PTEN/PI3K/AKT pathway to alleviate inflammation and oxidative stress in PM_{2.5}-induced chronic obstructive pulmonary disease. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 201, e115460, 2025a.

LIU, Q.; ZHANG, Q.; JIA, F.; JIANG, N.; WANG, C.; SUN, R.; MA, Y. Construction of quaternary ammonium chitosan-coated protein nanoparticles as novel delivery system for curcumin: characterization, stability, antioxidant activity and bio-accessibility. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 455, e139923, 2024.

LIU, Y.; JIANG, Y.; ZHU, J.; HUANG, J.; ZHANG, H. Inhibition of bacterial adhesion and biofilm formation of sulfonated chitosan against *Pseudomonas aeruginosa*. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 206, p. 412–419, 2019.

- LÜ, S.; GAO, C.; XU, X.; BAI, X.; DUAN, H.; GAO, N.; FENG, C.; XIONG, Y.; LIU, M. Injectable and self-healing carbohydrate-based hydrogel for cell encapsulation. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [s. l.], v. 7, p. 13029–13037, 2015.
- LUO, C-Q.; XING, L.; CUI, P-F.; QIAO, J-B.; HE, Y-J.; CHEN, B-A.; JIN, L.; JIANG, H-L. Curcumin-coordinated nanoparticles with improved stability for reactive oxygen species-responsive drug delivery in lung cancer therapy. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], v. 12, p. 855–869, 2017.
- MA, M.; SUN, T.; XING, P.; LI, Z.; LI, S.; SU, J.; CHU, X.; HAO, A. A supramolecular curcumin vesicle and its application in controlling curcumin release. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, [s. l.], v. 459, p. 157–165, 2014.
- MA, S.; CHEN, K.; DING, Q.; ZHANG, S.; LU, Y.; YU, T.; DING, C.; LIU, W.; LIU, S. Quaternized oxidized sodium alginate injectable hydrogel with high antimicrobial and hemostatic efficacy promotes diabetic wound healing. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 661, e124421, 2024.
- MACIEL, J. S.; AZEVEDO, S.; CORREIA, C. R.; COSTA, A. M. S.; COSTA, R. R.; MAGALHÃES, F. A.; MONTEIRO, A. A. S.; COSTA, J. F. G.; PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A.; MANO, J. F. Oxidized Cashew Gum Scaffolds for Tissue Engineering. **Macromolecular Materials and Engineering**, [s. l.], v. 304, e1800574, 2019.
- MAHBUBUL, I. M.; CHONG, T. H.; KHALEDUZZAMAN, S. S.; SHAHRUL, I. M.; SAIDUR, R.; LONG, B. D.; AMALINA, M. A. Effect of ultrasonication duration on colloidal structure and viscosity of alumina–water nanofluid. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, [s. l.], v. 53, n. 17, p. 6677–6684, 2014.
- MAI, X.; YANG, Y.; WANG, D.; XU, W.; SUN, Z.; LIU, F. Novel dual-crosslinked antimicrobial hydrogels of oxidized hyaluronic acid/gelatin grafted with curcumin-Zn²⁺ complexes for preservation of chilled chicken. **Food Packaging and Shelf Life**, [s. l.], v. 49, e101519, 2025.
- MALANGA, M.; SZEMÁN, J.; FENYVESI, É.; PUSKÁS, I.; CSABAI, K.; GYÉMÁNT, G.; FENYVESI, F.; SZENTE, L. “Back to the Future”: a new look at hydroxypropyl beta-cyclodextrins. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 105, p. 2921–2931, 2016.
- MANGOLIM, C. S.; MORIWAKI, C.; NOGUEIRA, A. C.; SATO, F.; BAESSO, M. L.; MEDINA NETO, A.; MATIOLI, G. Curcumin-β-cyclodextrin inclusion complex: Stability, solubility, characterisation by FT-IR, FT-Raman, X-ray diffraction and photoacoustic spectroscopy, and food application. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 153, p. 361–370, 2014.
- MAO, J.; XIAO, H.; LI, Y.; WEI, P.; HAN, Y.; TU, J.; ZHANG, Z.; XIAO, Y.; ZHANG, L. Self-healing, adhesive, hemostasis and anti-inflammation with a Schiff base-crosslinked injectable hydrogel for burn wound healing. **Applied Materials Today**, [s. l.], v. 46, e102906, 2025.

MATIAS, P. M. C.; RODRIGUES, A. C. B.; NUNES, S. C. C.; CANELAS PAIS, A. A. C.; MURTINHO, D.; VALENTE, A. J. M. Assessing interactions between antibiotics and triazine porous organic polymeric sorbents by photophysics. **Environmental Pollution**, [s. l.], v. 363, e125197, 2024.

MELO, A. M. A.; OLIVEIRA, M. R. F.; FURTADO, R. F.; BORGES, M. F.; BISWAS, A.; CHENG, H. N.; ALVES, C. R. Preparation and characterization of carboxymethyl cashew gum grafted with immobilized antibody for potential biosensor application. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 228, e115408, 2020.

MCMURRY, JOHN. **Química Orgânica**: volume 2. 3. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2016. 688 p.

MOHANDOSS, S.; EDISON, T. N. J. I.; ATCHUDAN, R.; PALANISAMY, S.; PRABHU, N. M.; NAPOLEON, A. A.; YOU, S.; LEE, Y. R. Ultrasonic-assisted efficient synthesis of inclusion complexes of salsalate drug and β -cyclodextrin derivatives for potent biomedical applications. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 319, e114358, 2020.

MONTGOMERY, K. C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory drive. **Journal Of Comparative And Physiological Psychology**, v. 48, [s. l.], p. 254-260, 1955.

MOREIRA FILHO, R. N. F.; CHEVALLIER, P.; FERNANDEZ, S. R.; VIALON, M.; DE OLIVEIRA, M. X.; DE BRITO SOARES, A. L.; MANTOVANI, D.; DE ANDRADE FEITOSA, J. P.; VIEIRA, R. S. Enhanced mechanical properties of injectable chitosan–guar gum hydrogel reinforced with bacterial cellulose nanofibers for tissue engineering applications. **Advanced Engineering Materials**, [s. l.], e2500081, 2025a.

MOREIRA FILHO, R. N. F.; OLIVEIRA, M. X.; SOARES, A. L. B.; MARQUES, L. S. M.; CHEVALLIER, P.; MANTOVANI, D.; FEITOSA, J. P. A.; VIEIRA, R. S. Impact of crosslinking degree on chitosan and oxidized guar gum-based injectable hydrogels for biomedical applications. **Advanced Materials Technologies**, [s. l.], v. 10, e2400285, 2025b.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, [s. l.], v. 65, p. 55–63, 1983.

MOUSAVI, S. F.; KOOCHEKI, A.; GHORANI, B.; MOHEBBI, M. Physicochemical characteristics of liposomal curcumin immobilized in hybrid alginate/Alyssum homocarpum seed gum hydrogels by electro-hydrodynamic atomization. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 163, e111081, 2025.

MURRAY, C. J. L. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 399, p. 629–655, 2022.

NARAYANAN, G.; BOY, R.; GUPTA, B. S.; TONELLI, A. E. Analytical techniques for characterizing cyclodextrins and their inclusion complexes with large and small molecular weight guest molecules. **Polymer Testing**, [s. l.], v. 62, p. 402–439, 2017.

NETO, É. M.; MACIEL, J. M.; CUNHA, P. L. R.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. F. Preparation and characterization of a chemically Sulfated cashew gum polysaccharide. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 22, p. 1953-1960, 2011.

NIE, L.; WEI, Q.; SUN, M.; DING, P.; WANG, L.; SUN, Y.; DING, X.; OKORO, O. V.; JIANG, G.; SHAVANDI, A. Injectable, self-healing, transparent, and antibacterial hydrogels based on chitosan and dextran for wound dressings. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 233, e123494, 2023.

NONSUWAN, P.; PHIBOONCHAIYANAN, P. P.; HIRUN, N.; KRAISIT, P. Curcumin-loaded methacrylate pullulan with grafted carboxymethyl- β -cyclodextrin to form hydrogels for wound healing: In vitro evaluation. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 321, e121294, 2023.

NTOUTOUME, G. M. A. N.; GRANET, R.; MBAKIDI, J. P.; BRÉGIER, F.; LÉGER, D. Y.; FIDANZI-DUGAS, C.; LEQUART, V.; JOLY, N.; LIAGRE, B.; CHALEIX, V.; SOL, V. Development of curcumin–cyclodextrin/cellulose nanocrystals complexes: new anticancer drug delivery systems. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 26, p. 941–945, 2016.

OECD/OCDE. 407: Oecd Guideline For The Testing Of Chemical, Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure, 2017.

OLIVEIRA, A. C. DE; LIMA, G. R. F. DE; KLEIN, R. S.; SOUZA, P. R.; VILSLINSKI, B. H.; GARCIA, F. P.; NAKAMURA, C. V.; MARTINS, A. F. Thermo- and pH-responsive chitosan/gellan gum hydrogels incorporated with the β -cyclodextrin/curcumin inclusion complex for efficient curcumin delivery. **Reactive and Functional Polymers**, [s. l.], v. 165, e104955, 2021.

OLIVEIRA, A. C. J.; SILVA, E. B.; OLIVEIRA, T. C.; RIBEIRO, F. O. S.; NADVORNY, D.; OLIVEIRA, J. W. F.; BORREGO-SÁNCHEZ, A.; RODRIGUES, K. A. F.; SILVA, M. S.; ROLIM-NETO, P. J.; VISERAS, C.; SILVA-FILHO, E. C.; SILVA, D. A.; CHAVES, L. L.; SOARES, M. F. L. R.; SOARES-SOBRINHO, J. L. pH-responsive phthalate cashew gum nanoparticles for improving drugs delivery and anti-Trypanosoma cruzi efficacy. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 230, e123272, 2023.

OLIVEIRA, M. X.; CANAFÍSTULA, F. V. C.; FERREIRA, C. R. N.; FERNANDES, L. V. O.; DE ARAÚJO, A. R. RIBEIRO, F. O. S.; SOUZA, J. M. T.; LIMA, I. C.; ASSREUY, A. M. S.; SILVA, D. A.; FILHO, J. D. B. M.; ARAÚJO, A. J. MACIEL, J. S.; FEITOSA, J. P. A. Hydrogels dressings based on guar gum and chitosan: Inherent action against resistant bacteria and fast wound closure. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 253, e127281, 2023.

PAARAKH, M. P.; JOSE, P. A.; SETTY, C. M.; CHRISTOPER, G. V. P. Release kinetics – concepts and applications. **International Journal of Pharmaceutical Research & Technology**, [s. l.], v. 8, p. 12–20, 2018.

PAIVA JUNIOR, J. R.; BANDEIRA, E. P.; OLIVEIRA, M. X.; FEITOSA, J. P. A. Impact of polyethylene glycol molar mass on physicochemical properties and protein interaction of chitosan-based nanoparticle. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 437, e128307, 2025.

PANDA, A.; ROY, P.; GOON, D.; KOTTALA, H.; DE, S.; DASGUPTA, S. β -cyclodextrin encapsulation of curcumin elicits an altered mode of angiogenin inhibition: in vitro and in vivo studies. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 208, p. 654-666, 2022.

PANDEIRADA, C. O.; BOULOS, S.; NYSTRÖM, L. Oxidized polysaccharides: A review on structural insights using MS-based approaches. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 367, e123946, 2025.

PANDEIRADA, C. O.; ACHTERWEUST, M.; JANSSEN, H.-G.; WESTPHAL, Y.; SCHOLS, H. A. Periodate oxidation of plant polysaccharides provides polysaccharide-specific oligosaccharides. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 291, e119540, 2022.

PAWARIYA, V.; DE, S.; DUTTA, J. Chitosan-based schiff bases: promising materials for biomedical and industrial applications. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 323, e121395, 2024.

PEREIRA, L. P.; MOTA, M. R. L.; BRIZENO, L. A. C.; NOGUEIRA, F. C.; FERREIRA, E. G. M.; PEREIRA, M. G.; ASSREUY, A. M. S. Modulator effect of a polysaccharide-rich extract from *Caesalpinia ferrea* stem barks in rat cutaneous wound healing: Role of TNF- α , IL-1 β , NO, TGF- β . **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 187, p. 213–223, 2016.

PETITO, N. L.; DIAS, D. S.; COSTA, V. G.; FALCÃO, D. Q.; ARAÚJO, K. G. L. Increasing solubility of red bell pepper carotenoids by complexation with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 208, p. 124–131, 2016.

QING, X.; HE, G.; LIU, Z.; YIN, Y.; CAI, W.; FAN, L.; FARDIM, P. Preparation and properties of polyvinyl alcohol/N-succinyl chitosan/lincomycin composite antibacterial hydrogels for wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 261, e117875, 2021.

RIBEIRO, A. J.; DE SOUZA, F. R. L.; BEZERRA, J. M. N. A.; OLIVEIRA, C.; NADVORNY, D.; SOARES, M. F. L. R.; NUNES, L. C. C.; SILVA-FILHO, E. C.; VEIGA, F.; SOBRINHO, J. L. S. Gums' based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 147, p.188-200, 2016.

RIBEIRO, I. S.; PONTES, F. J. G.; CARNEIRO, M. J. M.; DE SOUSA, N. A.; PINTO, V. P. T.; RIBEIRO, F. O. S.; SILVA, D. A.; ARAÚJO, G. S.; FILHO, J. D. B. M.; ARAÚJO, A. J.; PAULA, H. C. B.; FEITOSA, J. P. A.; DE PAULA, R. C. M. Poly(ϵ -caprolactone) grafted cashew gum nanoparticles as an epirubicin delivery system. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 179, p.314-323, 2021.

RINAUDO, M. Chitin and chitosan: Properties and applications. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, [s. l.], v. 31, p. 603–632, 2006.

RODRIGUES, J. F.; PAULA, R. C. M.; COSTA, S. M. O. Métodos de Isolamento de Gomas Naturais: Comparação Através da Goma do Cajueiro (*Anacardium occidentale* L). **Polímeros**, v.3, [s. l.], p. 31-36. 1993.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, R.; CARREÓN-ÁLVAREZ, C.; CRUZ-MEDINA, C. A.; KNAUTH, P.; LÓPEZ, Z.; FLETES-VARGAS, G.; SAHAGÚN, M. R. A review of pH-responsive chitosan-based hydrogels for drug delivery applications. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 237, e114173, 2025.

RONG, L.; LIU, Y.; FAN, Y.; XIAO, J.; SU, Y.; LU, L.; PENG, S.; YUAN, W.; ZHAN, M. Injectable nano-composite hydrogels based on hyaluronic acid-chitosan derivatives for simultaneous photothermal-chemo therapy of cancer with anti-inflammatory capacity. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 310, e120721, 2023.

ROOZBEHI, S.; DADASHZADEH, S.; MIRSHAHI, M.; SADEGHIZADEH, M.; SAJEDI, R. H. Targeted anticancer prodrug therapy using dextran mediated enzyme-antibody conjugate and β -cyclodextrin-curcumin inclusion complex. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v.160, p. 1029-1041, 2020.

ROSSBERG, N.; CORRIE, S.; GRØNDAHL, L.; JAYAWARDENA, I. Automated analysis of pore structures in biomaterials. **Journal of Materials Chemistry B**, [s. l.], v. 13, p. 9377–9391, 2025.

RUNGROD, A.; MAKARASEN, A.; PATNIN, S.; TECHASAKUL, S.; SOMSUNAN, R. Design and development of a sprayable hydrogel based on thermo/pH dual-responsive polymer incorporating *Azadirachta indica* (Neem) extract for wound dressing applications. **Polymers**, [s. l.], v. 17, e2157, 2025.

SANGBOONRUANG, S.; SEMAKUL, N.; MANOKRUANG, K.; KHAMMATA, N.; JANTAKEE, K.; MAI-NGAM, K.; CHAROENLA, S.; KHAMNOI, P.; SAENGSAWANG, K.; WATTANANANDKUL, U.; INTORASOOT, S.; TRAGOOLPUA, K. Multifunctional poloxamer-based thermo-responsive hydrogel loaded with human lactoferricin niosomes: In vitro study on anti-bacterial activity, accelerate wound healing, and anti-inflammation. **International Journal of Pharmaceutics: X**, [s. l.], v. 8, e100291, 2024.

SAUCE-GUEVARA, M. A.; GARCÍA-SCHEJTMAN, S. D.; ALARCON, E. I.; BERNAL-CHAVEZ, S. A.; MENDEZ-ROJAS, M. Development and characterization of an injectable alginate/chitosan composite hydrogel reinforced with cyclic-RGD functionalized graphene oxide for potential tissue regeneration applications. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 18, e616, 2025.

SCHNEIDER, C.; GORDON, O. N.; EDWARDS, R. L.; LUIS, P. B. Degradation of curcumin: from mechanism to biological implications. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 63, p. 7606–7614, 2015.

SCHNEIDER, H-J.; HACKET, F.; RÜDIGER, V. NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 98, p. 1755–1786, 1998.

SEDLAK, J; LINDSAY, R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellmans reagent. **Analytical Biochemistry**, [s. l.] v. 25, p.192-205, 1968.

SERRI, C.; ARGIRÒ, M.; PIRAS, L.; MITA, D. G.; SAIJA, A.; MITA, L.; FORTE, M.; GIARRA, S.; BIONDI, M.; CRISPI, S.; MAYOL, L. Nano-precipitated curcumin loaded particles: effect of carrier size and drug complexation with (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin on their biological performances. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 520, p. 21–28, 2017.

SHAHBAZ, R.; IMRAN, M. Curcumin-cyclodextrin inclusion complexes embedded in intrinsically active nano-assemblies: preparation, characterization, antibacterial and antibiofilm activity against ESKAPE pathogens. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1321, e139990, 2025.

SHAHRIARI, M.; KESHARWANI, P.; JOHNSTON, P. T.; SAHEBKAR, A. Anticancer potential of curcumin-cyclodextrin complexes and their pharmacokinetic properties, **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 631, e122474, 2023.

SHAH, R.; ELDRIDGE, D.; PALOMBO, E.; HARDING, I. Optimisation and stability assessment of solid lipid nanoparticles using particle size and zeta potential. **Journal of Physical Science**, [s. l.], v. 25, p. 59–75, 2014.

SHARMA, D.; SATAPATHY, B. K. Fabrication of optimally controlled electrosprayed polymer-free nano-particles of curcumin/ β -cyclodextrin inclusion complex. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, [s. l.], v. 618, e126504, 2021.

SHEN, D.; CHANG, X.; ZHOU, L.; HAO, D.; FANG, Z.; SHAN, Y.; HUANG, L.; LI, G. Ultrasonic preparation of citral/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: Application as a potential antifungal preservative in strawberry storage. **Food Control**, [s. l.], v. 223, e110046, 2024.

SHEN, F.; WANG, X.; SHI, H.; PENG, Y.; LI, B.; CHEN, Q.; WU, D.; JIANG, W. A fabric-reinforced polysaccharide-based hydrogel with conductive, adhesive, antibacterial and anti-inflammatory for monitoring and treatment of diabetic wounds. **Applied Materials Today**, [s. l.], v. 44, e102704, 2025.

SIGNINI, R.; CAMPANA FILHO, S. P. Características e propriedades de quitosanas purificadas nas formas neutra, acetato e cloridrato. **Polímeros**, [s. l.], v. 11, p. 58–64, 2001.

SILVA, D. A.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A.; DE BRITO, A. C. F.; MACIEL, J. S.; PAULA, H. C. B. Carboxymethylation of cashew tree exudate polysaccharide. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 58, p. 163–171, 2004.

SILVA, L. M.; ARAÚJO, L. F. S.; ALVEZ, R. C.; ONO, L.; SÁ, D. A. T.; CUNHA, P. L. R.; PAULA, R. C. M.; MACIEL, J. S. Promising alternative gum: Extraction, characterization, and oxidation of the galactomannan of *Cassia fistula*. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 165, p. 436–444, 2020.

SILVA, T. M.; OLIVEIRA, A. C. D. J.; LEÃO, A. D.; RAMOS, R. K. L. G.; CHAVES, L. L.; SILVA-FILHO, E. C. D.; SOARES, M. F. D. L. R.; SOARES-SOBRINHO, J. L. Cashew gum as future multipurpose biomacromolecules. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 347, e122749, 2025.

SINGH, R.; TØNNESEN, H. H.; VOGENSEN, S. B.; LOFTSSON, T.; MÁR MÁSSON. Studies of curcumin and curcuminoids. XXXVI. The stoichiometry and complexation constants of cyclodextrin complexes as determined by the phase-solubility method and UV–Vis titration. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, [s. l.], v. 66, p. 335–348, 2010.

SINGH, S. Antioxidant nanozymes as next-generation therapeutics to free radical-mediated inflammatory diseases: a comprehensive review. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 260, e129374, 2024.

SKORIK, Y. A.; KRITCHENKOV, A. S.; MOSKALENKO, Y. E.; GOLYSHEV, A. A.; RAIK, S. V.; WHALEY, A. K.; VASINA, L. V.; SONIN, D. L. Synthesis of N-succinyl- and N-glutaryl-chitosan derivatives and their antioxidant, antiplatelet, and anticoagulant activity. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 166, p. 166–172, 2017.

SRIMAI, C.; SUKMONGKOLWONGS, W.; MANOKRUANG, K.; WORAJITTIPHON, P.; MOLLOY, R.; MAHOMED, A.; SOMSUNAN, R. Enhancement of Poly(vinyl alcohol) hydrogel properties by N-succinyl chitosan and Mesona chinensis extract for use as wound dressings. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 215, e113212, 2024.

SOOD, A.; DEV, A.; DAS, S. S.; KIM, H. J.; KUMAR, A.; THAKUR, V. K.; HAN, S. S. Curcumin-loaded alginate hydrogels for cancer therapy and wound healing applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 223, e123283, 2023.

SRIMAI, C.; SUKMONGKOLWONG, W.; MANOKRUANG, K.; WORAJITTIPHON, P.; MOLLOY, R.; BAURECHT, D.; MAHOMED, A.; SOMSUNAN, R. Influence of N-Succinyl Chitosan Substitution on Hydrogel Properties for Wound Dressings. **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 0, e57718, 2025.

STREYCZEK, J.; APWEILER, M.; SUN, L.; FIEBICH, B. L. Turmeric Extract (*Curcuma longa*) Mediates Anti-Oxidative Effects by Reduction of Nitric Oxide, iNOS Protein-, and mRNA-Synthesis in BV2 Microglial Cells. **Molecules**, [s. l.], v. 27, e784, 2022.

SU, R.; SU, W.; CAI, J.; CEN, L.; HUANG, S.; WANG, Y.; LI, P. Photodynamic antibacterial application of TiO₂/curcumin/hydroxypropyl-cyclodextrin and its konjac glucomannan composite films. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.] v. 254, e127716, 2024.

SUN, C.; CAO, J.; WANG, Y.; CHEN, J.; HUANG, L.; HE ZHANG, H.; JUE WU, J.; CHONGDE SUN, C. Ultrasound-mediated molecular self-assemble of thymol with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin for fruit preservation. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 363, e130327, 2021.

SUN, Q.; DONG, X.; MENG, Q.; XU, J.; WANG, T. Reversible Schiff Base Chemistry in Arginine-Grafted Regenerated Cellulose Hydrogel: Integration of Chitosan and Zinc Ions for Enhanced Hemostasis, Antibacterial Action, and Accelerated Wound Healing. **ACS Applied Bio Materials**, [s. l.], v. 7, p. 7030–7039, 2024.

SUN, R.; CHEN, Y.; YANG, Q.; ZHANG, W.; GUO, L.; FENG, M. Polysaccharide hydrogels regulate macrophage polarization and enhance the anti-tumor efficacy of melanoma. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 613, e121390, 2022b.

SUN, S.; YU, E.; HU, R.; LI, Y.; WEI, Z. Synthesis and study of poly (phthalic anhydride- β -cyclodextrin) for the efficient adsorption of cationic dyes from industrial wastewater. **Chemical Engineering Research and Design**, [s. l.], v. 194, p. 768–778, 2023.

SUN, X.; ZHU, J.; LIU, C.; WANG, D.; WANG, C-Y. Fabrication of fucoxanthin/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex assisted by ultrasound procedure to enhance aqueous solubility, stability and antitumor effect of fucoxanthin. **Ultrasonics Sonochemistry**, [s. l.], v. 90, e106215, 2022a.

SUN, Y.; DU, L.; LIU, Y.; LI, X.; LI, M.; JIN, Y.; QIAN, X. Transdermal delivery of the in situ hydrogels of curcumin and its inclusion complexes of hydroxypropyl- β -cyclodextrin for melanoma treatment. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 469, p. 31-39, 2014.

SUVARNA, V.; BORE, B.; BHAWAR, C.; MALLYA, R. Complexation of phytochemicals with cyclodextrins and their derivatives: an update. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 149, e112862, 2022.

THANG, N. H.; CHIEN, T. B.; CUONG, D. X. Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview. **Gels**, [s. l.], v. 9, e523, 2023.

TIAN, W.; HUANG, Y.; LIU, L.; YU, Y.; CAO, Y.; XIAO, J. Tailoring the oral sensation and digestive behavior of konjac glucomannan-gelatin binary hydrogel based bigel: Effects of composition and ratio. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 256, e127963, 2024.

TOHAMY, H-A. S. Microwaved Schiff base dialdehyde cellulose-chitosan hydrogels for sustained drug release with DFT calculations. **BMC Chemistry**, [s. l.], v. 19, e114, 2025.

TOMARCHIO, E. G.; ZAGNI, C.; DATTILO, S.; VITIELLO, L.; FUOCHI, V.; FURNARI, S.; FURNARI, P. M.; GRANATA, G.; CARROCCIO, S. C.; RESCIFINA, A. Advanced cyclodextrin-based multiloaded hydrogels for targeted drug delivery in the fight against vaginal fungal infections. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 356, e123412, 2025.

TØNNESEN, H. H.; MÁR MÁSSON; LOFTSSON, T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 244, p. 127–135, 2002.

VATANI, E.; SHAYESTEHPUR, M.; MOTALLEBI, M.; RAZMJOU, D.; MOOSAVI, G. A.; KHALEDI, A.; RAHIMI, M. Antimicrobial effect of curcumin nanoparticles and *Ferulago angulata* Boiss extract against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from wound infections. **BioNanoScience**, [s. l.], v. 14, p. 2228–2236, 2024.

VERMA, K.; TARAFDAR, A.; KUMAR, D.; SARI, T. P.; BADGUJAR, P. C.; PAREEK, S.; ASSADPOUR, E.; JAFARI, S. M. Microfluidization based nano/sub-micron curcumin formulations for food and nutraceuticals: physico-functional characteristics and safety aspects. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 485, e144402, 2025.

WANG, H.; LUO, J.; ZHANG, Y.; HE, D.; JIANG, R.; XIE, X.; YANG, Q.; LI, K.; XIE, J.; ZHANG, J. Phospholipid/hydroxypropyl- β -cyclodextrin supramolecular complexes are promising candidates for efficient oral delivery of curcuminoids. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 582, e119301, 2020.

WANG, L.; WANG, H.; DANG, H.; NIU, B.; YAN, H.; GUO, R.; WANG, H.; ZHOU, P. An adhesive, antibacterial hydrogel wound dressing fabricated by dopamine-grafted oxidized sodium alginate and methacrylated carboxymethyl chitosan incorporated with Cu(II) complex. **Biomaterials Advances**, [s. l.], v. 170, e214217, 2025c.

WANG, Q.; GUO, C.; DING, Y.; ZHONG, X.; SUN, K.; TAN, J.; XU, X.; LI, X.; TENG, C.; XIN, X. Engineered cyclodextrin-protein domain interface modulation and application in nanoscale delivery systems development for therapeutic proteins. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 256, e114993, 2025a.

WANG, Q.; YAN, S.; NING, Y.; ZHU, Y.; SERGEEVA, I.; LI, Y.; QI, B. Effect of sodium alginate block type on the physicochemical properties and curcumin release behavior of quaternized chitosan-oxidized sodium alginate Schiff base hydrogels. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 444, p. 138688, 2024.

WANG, W.; SHI, D.; ZHANG, Y.; LI, W.; LI, F.; FENG, H.; MA, L.; YANG, C.; PENG, Z.; SONG, G.; ZENG, H.; XIE, L. An injectable hydrogel based on hyaluronic acid prepared by Schiff base for long-term controlled drug release. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 245, e125341, 2023.

WANG, X.; HUANG, J.; ZHAO, J.; YUE, T.; SHENYANG, W.; XU, Y.; LU, Y.; ZHOU, Y. pH-responsive cationic guar gum-based multifunctional hydrogel with silver nanoenzymes: Combined photothermal antibacterial therapy and antioxidant properties for MRSA infected wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 292, e139201, 2025d.

WANG, Y.; CHEN, C.; HE, C.; DONG, W.; YANG, X.; KONG, Q.; YAN, B.; HE, J. Quaternized chitosan-based biomimetic nanozyme hydrogels with ROS scavenging, oxygen generating, and antibacterial capabilities for diabetic wound repair. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 348, e122865, 2025b.

XIAO, Z.; XU, Z.; ZHOU, L.; KANG, Y.; NIU, Y.; ZHAO, D. Application of cyclodextrin-based microcapsules in food flavors and fragrances. **Carbohydrate Polymers**, v. 367, e123963, 2025.

XIE, J.; DONG, R.; ZHANG, T.; GUO, F.; LI, H.; CHEN, X.; WU, Y.; ZHANG, X.; YONG, Y.; GU, Z. Natural dietary ROS scavenger-based nanomaterials for ROS-related chronic disease prevention and treatment. **Chemical Engineering Journal**, [s. l.], v. 490, e151756, 2024.

XU, C.; CHEN, Y.; LIN, C.; XIAO, J.-A.; LI, P.; SU, W. NIR photo-responsive injectable chitosan/hyaluronic acid hydrogels with controlled NO release for the treatment of MRSA infections. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 300, e140304, 2025.

XU, Z.; DONG, M.; YIN, S.; DONG, J.; ZHANG, M.; TIAN, R.; MIN, W.; ZENG, L.; QIAO, H.; CHEN, J. Why traditional herbal medicine promotes wound healing: Research from immune response, wound microbiome to controlled delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 195, e114764, 2023.

YANG, H.; LI, Y.; CAI, Y.; CHEN, Y.; LI, J.; QU, D.; WANG, R.; WANG, D.; WANG, Y.; GU, R. Synergistic antibacterial, anti-adhesion, and lubricating hydrogel coating with carbon quantum dots for urinary catheters: A multifaceted strategy against catheter-associated infections. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 322, e146961, 2025.

YE, C.; XU, J.; SHI, L.; ZONG, C.; JI, W.; LU, Y.; TAO, R.; HAN, F.; MA, H. Injectable natural Tremella-derived hydrogel for reversing ferroptosis-mediated osteoporotic microenvironment imbalance and promoting osteoregeneration. **Biomaterials**, [s. l.], v. 324, e123532, 2026.

YEKANI, M.; DIZAJ, S. M.; SEDAGHAT, H.; NAHAND, J. S.; SAFFARI, M.; MEMAR, M. Y. Preparation, biocompatibility, and antimicrobial effects of gelatin nanofibers scaffolds containing vancomycin and curcumin. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 90, e105029, 2023.

YUAN, L.; LI, Z.; LI, X.; QIU, S.; LEI, J.; LI, D.; MU, C.; GE, L. Functionalization of an Injectable Self-Healing pH-Responsive Hydrogel by Incorporating a Curcumin/Polymerized β -Cyclodextrin Inclusion Complex for Selective Toxicity to Osteosarcoma. **Applied polymer materials**, [s. l.], v. 4, p.1243-1254, 2022.

ZIYLAN, Z. S.; BARTELS, I. M. A.; WIDODO, W. S.; VAN DIJL, J. M.; FÜRST, M. J. L. J.; SCHEFFERS, D.-J.; WALVOORT, M. T. C. Synthesis and evaluation of 3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid derivatives to perturb Escherichia coli lipopolysaccharide biosynthesis. **JACS Au**, [s. l.], v. 5, p. 2749–2761, 2025.

ZHANG, H-Y.; WANG, K-T.; ZHANG, Y.; CUI, Y-L.; WANG, Q. A self-healing hydrogel wound dressing based on oxidized Bletilla striata polysaccharide and cationic gelatin for skin trauma treatment. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 253, e127189, 2023b.

ZHANG, L.; YANG, J.; DING, C.; SUN, S.; ZHANG, S.; DING, Q.; ZHAO, T.; LIU, W. Application of polysaccharide-based crosslinking agents based on Schiff base linkages for biomedical scaffolds. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 345, e122585, 2024b.

ZHANG, L.; YANG, S.; WONG, L. R.; XIE, H.; HO, Paul C-L. In Vitro and In Vivo Comparison of Curcumin-Encapsulated Chitosan-Coated Poly(lactic-co-glycolic acid) Nanoparticles and Curcumin/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complexes Administered Intranasally as Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.] v. 17, p. 4256-4269, 2020.

ZHANG, S.; RAN, Y.; TUOLHEN, Y.; WANG, Y.; TIAN, G.; XI, J.; FENG, Z.; SU, W.; YE, L.; LIU, Z. Curcumin loaded hydrogel with double ROS-scavenging effect regulates microglia polarization to promote poststroke rehabilitation. **Materials Today Bio**, [s. l.], v. 28, e101177, 2024a.

ZHANG, T.; CHENG, X.; XIU, J.; LIU, M.; LIU, S.; ZHANG, B.; MIAO, Q.; CUN, D.; YANG, C.; LI, K.; ZHANG, J.; ZHAO, X. pH-responsive injectable multifunctional Pluronic F127/gelatin-based hydrogels with hydrogen production for treating diabetic wounds. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [s. l.], v. 15, p. 55392–55408, 2023a.

ZHANG, W.; LIU, L.; CHENG, H.; ZHU, J.; LI, X.; YE, S.; LI, X. Hydrogel-based dressings designed to facilitate wound healing. **Materials Advances**, v. 5, [s. l.], p. 1364–1394, 2024d.

ZHANG, Y.; CHEN, Y.; CHEN, J. The starch hydrolysis and aroma retention caused by salivary α -amylase during oral processing of food. **Current Opinion in Food Science**, [s. l.], v. 43, p. 237–245, 2022.

ZHANG, Y.; ZHI, X.; KONG, D.; QI, J.; DU, B.; YUAN, S. Micellar-type aggregates of HP- β -CD/GML inclusion complex: increased water-solubility and effective antibacterial capabilities. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 457, e140148, 2024c.

ZHAO, C.; ZHOU, X.; CAO, Z.; YE, L.; CAO, Y.; PAN, J. Curcumin and analogues against head and neck cancer: From drug delivery to molecular mechanisms. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 119, e154986, 2023.

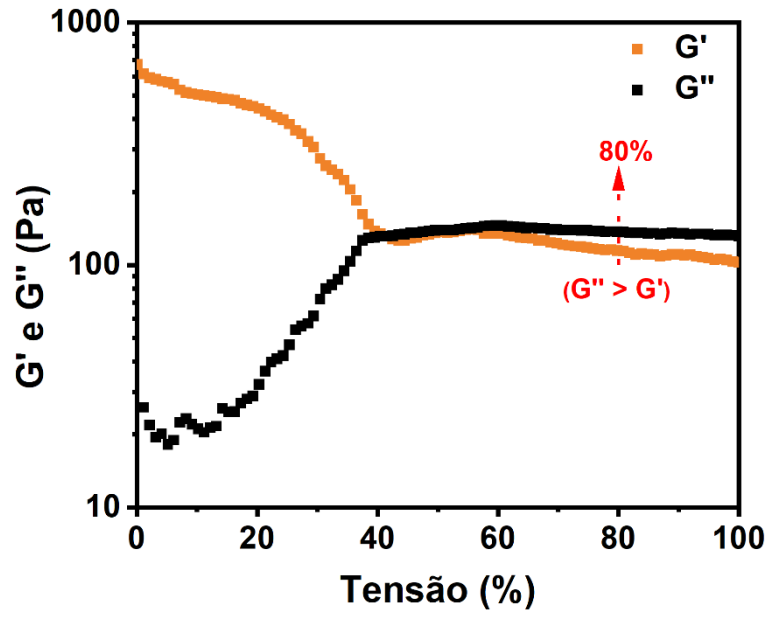
ZHAO, L.; LI, H.; LIU, Z.; WANG, Z.; XU, D.; ZHANG, J.; RAN, J.; MO, H.; HU, L. Copper ions induces ferroptosis in *Staphylococcus aureus* and promotes healing of MRSA-induced wound infections. **Microbiological Research**, [s. l.], v. 296, e128122, 2025.

ZHOU, Y.; SONG, Y.; ZHU, L.; ZHANG, H. Curcumin in pectin-caseinate enhances resveratrol bioavailability. **Journal of Food Engineering**, [s. l.], v. 404, e112724, 2026.

ZOU, Y.; YANG, Y.; PEI, J.; SUN, P.; WANG, Y. Ganoderma lucidum polysaccharide/carboxymethyl chitosan hydrogels modulate macrophage polarization for wound healing. **Biomacromolecules**, [s. l.], v. 26, p. 2675–2689, 2025b.

ZOU, Z.; CHENG, X.; CHEN, J.; XING, C.; ZHANG, C.; GUO, X.; CAO, H.; HU, G.; ZHUANG, Y. Curcumin alleviates atrazine-induced nephrotoxicity by enhancing mitophagy through PINK1/Parkin signaling pathway in mice. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [s. l.], v. 295, e118118, 2025a.

APÊNDICE A – VARREDURA DE DEFORMAÇÃO DA FORMULAÇÃO GEL-CUR₄
 A 1 Hz, 37 °C E TENSÃO ENTRE 1 A 100%



APÊNDICE B – IRRITAÇÃO CUTÂNEA: ESCALA DE DRAIZE

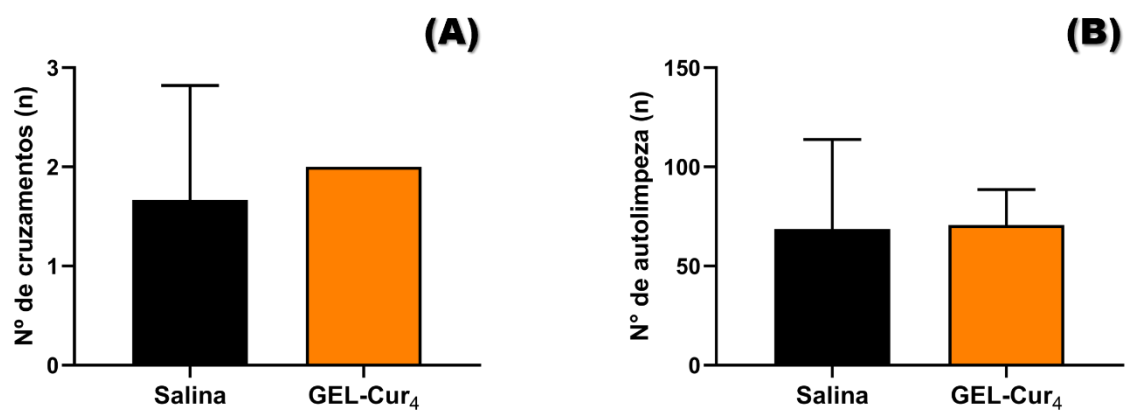
Resposta clínica	Salina	GEL-Cur ₄
Hiperemia		
0h	0 ± 0	0 ± 0
24h	0 ± 0	0 ± 0
48h	0 ± 0	0 ± 0
72h	0 ± 0	0 ± 0
7 dias	0 ± 0	0 ± 0
14 dias	0 ± 0	0 ± 0
Edema		
0h	0 ± 0	0 ± 0
24h	0 ± 0	0 ± 0
48h	0 ± 0	0 ± 0
72h	0 ± 0	0 ± 0
7 dias	0 ± 0	0 ± 0
14 dias	0 ± 0	0 ± 0

nota: os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$) após Teste t de Student.

APÊNDICE C – SOFRIMENTO: ESCALA DE GRIMACE

Resposta clínica	Solução salina	GEL-Cur ₄
Estreitamento orbital		
0h	0±0	0±0
24h	0±0	0±0
48h	0±0	0±0
72h	0±0	0±0
7 dias	0±0	0±0
14 dias	0±0	0±0
Protuberância nasal		
0h	0±0	0±0
24h	0±0	0±0
48h	0±0	0±0
72h	0±0	0±0
7 dias	0±0	0±0
14 dias	0±0	0±0
Protuberância da bochecha		
0h	0±0	0±0
24h	0±0	0±0
48h	0±0	0±0
72h	0±0	0±0
7 dias	0±0	0±0
14 dias	0±0	0±0
Posicionamento das orelhas		
0h	0±0	0±0
24h	0±0	0±0
48h	0±0	0±0
72h	0±0	0±0
7 dias	0±0	0±0
14 dias	0±0	0±0
Alteração na vibrissa		
0h	0±0	0±0
24h	0±0	0±0
48h	0±0	0±0
72h	0±0	0±0
7 dias	0±0	0±0
14 dias	0±0	0±0

nota: os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$) após Teste t de Student.

APÊNDICE D – AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DE CAMPO ABERTO

Após exposição a 24h contínuas ao GEL-Cur₄ ou solução salina, os animais foram avaliados quanto ao padrão de ansiedade e atividade locomotora através do teste de campo aberto: movimentação espontânea (A) e autolimpeza – Grooming (B). Os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão da média e (*) demonstra diferença estatística ($p < 0,05$) após Teste t de Student ($n = 3$).

APÊNDICE E – SINAIS CLÍNICOS INFLAMATÓRIOS E CICATRICIAIS

Resposta Clínica	2º dia	5º dia	7º dia
Edema			
Solução salina	1 (1-2)	0 (0-2)	0 (0-0)
GEL-Cur ₄	0 (0-1)*	0 (0-0)	0 (0-0)
Hiperemia			
Salina	1 (1-2)	0 (0-1)	0 (0-0)
GEL-Cur ₄	0 (0-1)*	0 (0-0)	0 (0-0)
Exsudato			
Salina	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)
GEL-Cur ₄	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Destacamento de crosta			
Salina	0%	50%	100%
GEL-Cur ₄	16,6%	100%#	100%
Formação de tecido cicatricial			
Salina	0%	0%	33,3%
GEL-Cur ₄	0%	16,6%#	100%#

nota: mediana (Min-Max). (*) e (#) representam diferença estatística entre o GEL-Cur₄ e o controle ($p < 0,05$) após Teste u de mann-whitney e Teste Binomial.

ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO FOOD CHEMISTRY DA EDITORA ELSEVIER (QUALIS A1 E FATOR DE IMPACTO 9,8)



ELSEVIER

Food Chemistry 493 (2025) 145690

Contents lists available at ScienceDirect

Food Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchem





Ultrasound-enhanced bioaccessibility and pharmacological activities of curcumin in inclusion complexes

Matheus X. Oliveira ^{a,f}, Irisvan S. Ribeiro ^a, Francisca Vanessa C. Canafistula ^a,
 Stephanie Ferreira M. Muniz ^a, Lorena Maria F. Sampaio ^b, Alyne Rodrigues A. Nobre ^c,
 Fábio Oliveira S. Ribeiro ^c, Raí E. Silva ^c, Jessica Maria T. Souza ^d, Erick Joniher B. Torres ^e,
 José Delano Barreto M. Filho ^d, Ana J. Araújo ^d, Jeanlex S. Sousa ^e, Luciana S. Oliveira ^b,
 Regina Célia M. de Paula ^a, Artur José M. Valente ^f, Judith Pessoa A. Feitosa ^{a,*}

^a Department of Organic and Inorganic Chemistry, Polymer Laboratory, Federal University of Ceará, UFC, Fortaleza, CE, Brazil
^b Department of Food Engineering, Laconsa, Federal University of Ceará, UFC, Fortaleza, CE, Brazil
^c Research Center on Biodiversity and Biotechnology, BIOTEC, Paraíba Delta Federal University, UFDPar, Paraíba, PI, Brazil
^d Cell Culture Laboratory of the Delta, LCCDelta, Paraíba Delta Federal University, UFDPar, Paraíba, PI, Brazil
^e Department of Physics, Biological Physics Laboratory, Federal University of Ceará, UFC, Fortaleza, CE, Brazil
^f Department of Chemistry, Polymer Transport Phenomena Laboratory, University of Coimbra, U.C. Coimbra, Portugal

ABSTRACT

Curcumin was successfully complexed with 2'-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) using an innovative combination of solvent evaporation and ultrasound techniques. Complexes subjected to sonication for 5–15 min were compared to a control prepared without ultrasound. Sonication significantly improved yield, encapsulation efficiency, loading capacity, and reduced particle size compared to the non-sonicated control. The 10-min sonication (HP-CD/Cur₁₀) achieved the highest encapsulation efficiency, curcumin loading, the smallest particle size, and curcumin autoxidation. Notably, sonication enhanced water solubility by over 360-fold compared to free curcumin. Furthermore, HP-CD/Cur₁₀ demonstrated superior antioxidant activity, cytocompatibility, antibacterial efficacy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and improved curcumin bioaccessibility. A remarkable accomplishment of this study is achieving high encapsulation efficiencies using a 1:1 (mol/mol) ratio of HP- β -CD to curcumin, contrasting with the larger cyclodextrin quantities typically required for effective encapsulation. Overall, HP-CD/Cur₁₀ addresses the challenges of oral curcumin administration and demonstrates excellent potential as a delivery system for foods and pharmaceutical formulations.

1. Introduction

Around the world, medicinal plants are widely used for both humans and animals as an alternative to conventional treatments. This preference stems from the efficacy of bioactive compounds, easy availability, and fewer side effects (Iweala et al., 2023). The World Health Organization (WHO) estimates that 80 % of the global population depends on herbal medicine for primary healthcare, and by 2050, the market is expected to generate \$7 billion (Bordoloi et al., 2023). Among these herbal products, curcumin stands out. It is a yellow polyphenol derived from *Curcuma longa* with numerous pharmacological benefits, such as antitumor, anti-inflammatory, antiviral, antioxidant, and antibacterial properties (Fu et al., 2021; Saleem et al., 2024).

For nutritional purposes, the World Health Organization (WHO) and the Food and Agriculture Organization (FAO) recommend a daily intake

of up to 3 mg of curcumin per kilogram of body weight (Choi, Shin and Kim, 2025). Curcumin is widely used in various food products, including dairy, beverages, cereals, mustard, food concentrates, pickles, sausages, confectionery, ice cream, meat, fish, eggs, mayonnaise, sauces, and butter (Sharifi-Rad et al., 2020). This phytopolyphenol also shows significant potential in the food industry, with applications such as food preservation, freshness monitoring, and functional food development (Liu et al., 2023). However, the broader application of curcumin in food and pharmacological science faces challenges due to its poor water solubility, susceptibility to degradation during processing and within the gastrointestinal tract, and limited bioavailability (Feng et al., 2025; Kan et al., 2025).

The intake kinetics of curcumin are characterized by poor oral absorption and rapid metabolism by liver enzyme. Even at high doses (12 g/day), its serum concentration remains very low (52 ng/mL). In neutral

^{*} Corresponding author at: Department of Organic and Inorganic Chemistry, Federal University of Ceará, CEP 60455-760, Fortaleza, Ceará, Brazil.
 E-mail address: judith@dqoi.ufc.br (J.P.A. Feitosa).

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2025.145690>
 Received 20 December 2024; Received in revised form 27 February 2025; Accepted 23 July 2025
 Available online 25 July 2025
 0308-8146/© 2025 Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.