

## PRODUÇÃO DE HIDROGÉIS NATURAIS E SINTÉTICOS E SUAS APLICAÇÕES NA ENGENHARIA BIOMÉDICA: REVISÃO DE LITERATURA

**Bianca Lapadula Heckert Franklin de Abreu, Vitor Gabriel Poli de Lima, Gustavo Luiz Bueno Cardoso, Ivone Regina de Oliveira**

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, [lapadulabianca@gmail.com](mailto:lapadulabianca@gmail.com), [vitorpoli21@gmail.com](mailto:vitorpoli21@gmail.com), [gustavo12lbc@gmail.com](mailto:gustavo12lbc@gmail.com), [ivonero@univap.br](mailto:ivonero@univap.br).

### Resumo

O hidrogel é um material formado por uma rede tridimensional de polímeros hidrofílicos, capaz de absorver grandes quantidades de água ou fluidos biológicos. Este material pode ser originado de um polímero natural ou sintético, sendo que sua aplicabilidade tem englobado diversos campos devido sua similaridade com os tecidos naturais. Desta forma, para elaboração desta revisão de literatura, foram selecionados 10 artigos científicos publicados nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, SciELO, LILACS, com descritores “hydrogels”, “hydrogel production”, “natural and synthetic polymer hydrogels”, “hydrogels in biomedical applications” e outras terminologias similares. O estudo dos artigos permitiu concluir que existem diversos tipos composição e técnicas de reticulação para hidrogéis, sendo necessário uma análise quanto a sua aplicação para seleção da metodologia mais adequada. Entre essas pesquisas, hidrogéis à base de polímeros naturais apresentaram certos benefícios como sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, adaptabilidade, capacidade de ligação molecular e, em casos específicos, propriedades bioativas.

**Palavras-chave:** Hidrogéis, polímeros naturais e sintéticos, reticulação

**Área do Conhecimento:** Engenharias – Engenharia Biomédica

### Introdução

Os hidrogéis são cadeias poliméricas organizadas tridimensionalmente que possuem a capacidade de serem modificadas através de interações químicas ou físicas. Estes compostos são geralmente preparados através do uso de monômeros hidrofílicos para formar uma rede reticulada, possibilitando a absorção de água e fluidos biológicos (LI, Y.; YANG, H. Y.; LEE, D. S., 2021; BORTOLIN, A. *et al*, 2013). Esta categoria de biomaterial é classificada de acordo com a origem de seu polímero precursor, podendo ser natural, semissintético ou sintético, sendo este fator determinante para as propriedades físico-químicas e a taxa de biocompatibilidade do hidrogel (ALCÂNTARA, 2013).

Desta forma, este material tem sido aplicado em vários campos, como engenharia de tecidos, liberação de medicamentos, sensores, lentes de contato e coberturas de feridas, uma vez que apresentam similaridade com os tecidos naturais em termos de suas propriedades mecânicas e de inchaço (CATOIRA, M. C. *et al*, 2019; ROSIK, J. A. M.; YOSHII, F., 1999). O alto teor de água dos hidrogéis os torna compatíveis com a maioria dos tecidos vivos, sendo que sua natureza viscoelástica minimiza danos ao tecido circundante quando implantados no hospedeiro. Além disto, suas propriedades mecânicas são similares aos tecidos moles, tornando-os particularmente atraentes para interagir com os tecidos hospedeiros, auxiliando e melhorando o processo de cicatrização, mimetizando assim características funcionais e morfológicas dos tecidos orgânicos (DASH, M. *et al*, 2011).

A versatilidade dos hidrogéis torna possível múltiplas aplicações e combinações, com inúmeras possibilidades de composições para obter a característica adequada para cada finalidade. Neste contexto, muitas moléculas, como agentes de ligação cruzada, medicamentos, fatores de crescimento ou células podem ser usadas. No entanto, hidrogéis derivados naturalmente são formados principalmente por processos de auto-organização de reticulação física, que incluem, principalmente, a mudança das interações intermoleculares, como reticulação iônica, interações hidrofóbicas e géis ligados por hidrogênio (CATOIRA, M. C. *et al*, 2019).

Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica acerca das diferentes maneiras de produção de hidrogéis, destacando aqueles derivados de polímeros naturais

com a finalidade de desenvolver novas rotas da produção deste biomaterial para aplicações na área da Engenharia Biomédica.

## Metodologia

Foi realizado um levantamento bibliográfico nos bancos de dados Google Acadêmico, PubMed, SciELO, LILACS, buscando artigos publicados entre 1999 e 2023 para apresentação dos resultados. Foram realizadas buscas de artigos científicos com as palavras-chave “hydrogels”, “hydrogel production”, “polymer hydrogels”, e outras terminologias similares, sendo excluídos os estudos que fugiam da temática.

Assim, foram selecionados um total de dez artigos que abordam o processo de produção de hidrogéis feitos à base de polímeros naturais e sintéticos e seu futuro promissor dentre os biomateriais.

## Resultados

Na Tabela 1 estão relacionados os principais resultados dos estudos selecionados a partir do levantamento bibliográfico.

**Tabela 1** - Apresentação dos principais resultados dos artigos selecionados.

Autores e ano de publicação	Título	Resultados
AHMED, E. M (2015)	Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review	Recentemente, diversos tipos de redes de hidrogéis foram desenvolvidos para atender diferentes aplicações, caracterizando-se pela capacidade de inchar em contato com soluções aquosas. A revisão discute a classificação dos hidrogéis, suas características físicas e químicas, e a viabilidade técnica de sua utilização. Também aborda tecnologias de produção, como reatores em batelada ou semi-batelada, destacando a otimização de variáveis como temperatura, pressão e quantidade de reagentes.
GUPTA, A. <i>et al</i> (2019)	The production and application of hydrogels for wound management: A review	Os hidrogéis são destacados como promissores para a gestão de feridas devido a suas propriedades únicas: não toxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, alto teor de água, capacidade de retenção de umidade, textura macia, e habilidade de inchar e desinchar. Podem ser fabricados com diversos materiais poliméricos por técnicas de reticulação física e química. São considerados ideais para a liberação controlada de agentes terapêuticos e representam uma parte significativa do mercado de cuidados com feridas, crescendo a uma taxa anual de 8,3%. No entanto, mais pesquisas são necessárias para desenvolver curativos de hidrogel de baixo custo que aceleram a cicatrização de feridas crônicas.
CATOIRA, M. C. <i>et al</i> (2019)	Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications	A medicina regenerativa gera altas expectativas, mas as tecnologias atuais não as atendem completamente. Novas tecnologias estão evoluindo, rapidamente, para criar estruturas que imitam o ambiente complexo do corpo humano. A escolha do

		<p>material é crucial para obter bons resultados. Hidrogéis naturais são uma opção válida, especialmente os derivados de tecidos descelularizados, pois são "biomateriais inteligentes" que podem interagir e se adaptar ao microambiente. No entanto, muitos aspectos das propriedades mecânicas, preparação e padronização desses biomateriais ainda precisam ser melhorados para uso clínico.</p> <p>A medicina regenerativa tem avançado com o uso da quitosana, um biopolímero promissor para a entrega de medicamentos, engenharia de tecidos e terapia gênica. Quitosana melhora a biodisponibilidade de medicamentos pouco solúveis e pode encapsular e liberar substâncias de forma controlada. Sua biocompatibilidade, atividade antibacteriana e capacidade de se ligar ao DNA e fatores de crescimento o tornam ideal para várias aplicações médicas.</p>
DASH, M. et al (2011)	Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications	

Fonte: Os autores (2024).

Com a finalidade de demonstrar as principais formas de reticulação dos hidrogéis através do levantamento bibliográfico realizado, são mostrados nas Tabelas 2 e 3 as principais técnicas de reticulação física e química, respectivamente.

**Tabela 2 – Principais técnicas de reticulação física de hidrogéis.**

Tipo de reticulação	Descrição
Interações iônicas	Hidrogel formado entre polímeros iônicos reticulados com espécies de carga contrária multivalente. Polímeros polianiônicos complexados com polímeros policatiônicos formam hidrogéis através de um processo de complexação polieletrólítica.
Cristalização	Hidrogéis sintetizados por congelamento-descongelamento. Durante o processo de congelamento-descongelamento de uma solução polimérica aquosa, a água congela causando separação de fases, formando microcristais. Com a repetição destes ciclos, os cristais existentes são reforçados, oferecendo assim maior cristalinidade e estabilidade adicional ao absorver água.
Ligações de hidrogênio entre cadeias	Produzida pela redução do pH de soluções poliméricas aquosas quando grupos carboxílicos estiverem presentes nas cadeias. Em pH ácido, a solubilidade do polímero aquoso é reduzida fazendo com que a formação de ligações de hidrogênio seja favorecida, formando, assim, o hidrogel. Porém, estas redes físicas podem se dispersar com muita facilidade com a entrada de água. Por isso, outros tipos de reticulação devem ser considerados.
Copolímeros em blocos anfifílicos	Feitos a partir de dois blocos de homopolímeros quimicamente diferentes, onde um deles é hidrofóbico e outro hidrofílico. Estes copolímeros se auto-organizam em meio aquoso, formando hidrogéis, devido a incompatibilidade termodinâmica entre os blocos.

Interações proteicas

Este tipo de síntese de hidrogel é possível graças ao avanço da biotecnologia, permitindo que proteínas sejam recombinadas. Este novo desenvolvimento permite o controle do design estrutural e funcional do bloco proteico, gerando hidrogéis reticulados fisicamente, com propriedades biológicas, físicas e mecânicas desejáveis. Estes hidrogéis à base de proteínas poliméricas se organizam, principalmente, por interações proteína-proteína ou agregação de polipeptídeos por transições de fase.

Fonte: GUPTA, A. *et al* (2019); KOPEČEK, J. (2007).

**Tabela 3 – Principais técnicas de reticulação química de hidrogéis.**

Tipo de reticulação	Descrição
Reticulação por polimerização por crescimento de cadeia	Inclui três etapas, sendo elas: iniciação, propagação e terminação. A geração de sítios de radicais livres por um iniciador de reação adequado inicia o processo de polimerização, seguindo com o alongamento da cadeia (propagação) onde os radicais livres iniciados reagem com monômeros de baixo peso molecular, formando novas cadeias. Este processo é contínuo, e resulta no alongamento das estruturas à medida que mais monômeros são adicionadas as cadeias poliméricas. Por fim, os radicais livres nas extremidades reagem entre si ou com outras espécies reativas, resultando na terminação do crescimento das cadeias. Os agentes de reticulação aleatoriamente criam ligações covalentes entre as cadeias poliméricas, resultando na estrutura tridimensional do hidrogel.
Reticulação por reações químicas de grupos complementares	Polímeros hidrofílicos possuem grupos funcionais como -COOH, -OH e -NH <sub>2</sub> , que podem ser utilizados para a formação de hidrogéis. Esses grupos com a adição de reticulantes químicos formam hidrogéis, uma vez que sua reação química cria ligações covalentes entre as cadeias poliméricas.
Reticulação usando radiações de alta energia	Este tipo de reticulação utiliza energia alta, raios gama ou feixe de elétrons a fim de polimerizar os compostos insaturados e formar hidrogéis. Este método apresenta vantagens, pois não necessita de agentes reticulantes tóxicos e pode ser mais econômico. Quando exposto a radiação de alta energia, os radicais livres são formados nas cadeias poliméricas em solução aquosa, iniciando a polimerização por radicais livres.
Reticulação por reações de cliques tiol-eno	Esta reação consiste na adição de tióis (nucleófilos) e alcenos ricos em elétrons que resultam na produção de redes poliméricas de tioéter. Essa abordagem é favorecida por sua taxa de reação rápida, propriedades de liberação controlada e sua inércia biológica.

Fonte: GUPTA, A. *et al* (2019); KOPEČEK, J. (2007).

### Discussão

Por definição, hidrogéis são redes poliméricas de origem natural ou sintética, reticuladas de maneira a produzir uma estrutura elástica. Este material é preparado a partir de monômeros hidrofílicos que formam uma rede reticulada, que, por sua vez, absorve água em até milhares de vezes de seu peso seco. Para que seja possível o aproveitamento de suas propriedades, especialmente a biocompatibilidade, é necessário que os procedimentos adequados sejam aplicados para cada tipo de resultado desejado (AHMED, E. M, 2015; ROSIK, J. A. M.; YOSHII, F, 1999).

Os polímeros sintéticos apresentam estrutura e propriedades personalizadas ao projetar adequadamente os grupos funcionais dos polímeros, garantindo propriedades previsíveis, reprodutíveis e ajustáveis que podem ser variadas de acordo com as aplicações específicas. Entretanto, devido à sua baixa biodegradabilidade e potencial toxicidade, os hidrogéis sintéticos têm aplicação limitada devido a diversas preocupações de sustentabilidade e segurança, tornando necessária a busca por novas alternativas de composição para produção dos hidrogéis (EL SAYED, M. M., 2023). Por outro lado, os polímeros naturais são espontaneamente produzidos por organismos vivos, como as algas marinhas, sendo a maior parte da composição deste material formada por monossacarídeos repetidos, garantindo que o material não apresente adversidades ao meio ambiente ou ao organismo. Além disso, a produção de hidrogéis com polímeros naturais torna o processo menos custoso e com melhor viabilidade (CATOIRA, M. C. *et al*, 2019; KAUSHIK, K., SHARMA, R. B.; AGARWAL, S, 2016).

Neste contexto, os hidrogéis podem ser preparados a partir de várias moléculas poliméricas distintas, utilizando uma variedade de composições diferentes, bem como técnicas de reticulação físicas e químicas. Diversos estudos indicam que processos de reticulação física são ideais para projetos que exigem propriedades atóxicas e biocompatíveis, visto que as condições para a preparação desses hidrogéis são relativamente brandas, não necessitando de reticulantes químicos tóxicos. Em contrapartida, apesar da possibilidade de formação de subprodutos citotóxicos ou a necessidade da utilização de substâncias nocivas ao organismo, a reticulação química tende a contribuir para uma melhora da resistência mecânica do material, uma vez que são formadas ligações covalentes altamente estáveis (GUPTA, A. *et al*, 2019; KOPEČEK, J., 2007).

Dessa forma, a seleção da composição base do hidrogel, bem como seu processo de reticulação, devem ser selecionados de acordo com sua finalidade, uma vez que sua área de aplicação tende a exigir características específicas para uma melhor atuação. Para o desenvolvimento de materiais voltados à Engenharia Biomédica, a utilização de polímeros naturais, como a quitosana, torna-se uma escolha assertiva na busca por materiais com melhor aceitação sistêmica. Outro fator a ser considerado consiste na seleção da técnica de reticulação, sendo está crucial para um aumento da taxa de durabilidade da estrutura, tornando o material mecanicamente mais resistente e com degradação controlada ao ser exposto à água ou fluidos biológicos. Com isso, a adoção de metodologias de reticulação física mostram-se ideais para a produção de biomateriais, podendo estes serem combinados com fármacos ou partículas bioativas para melhor especificação de seu potencial de ação.

## Conclusão

Considerando as informações obtidas a partir do levantamento bibliográfico realizado, conclui-se que os hidrogéis tem se mostrado como um material promissor para o desenvolvimento de estruturas voltadas para aplicações biomédicas, sendo sua composição e processo de reticulação fatores determinantes para a elaboração de materiais biocompatíveis e com propriedades mecânicas aceitáveis. Assim, devido às problemáticas decorrentes da utilização de substâncias sintéticas para a confecção deste biomaterial, a seleção de polímeros naturais constitui em uma alternativa válida para a minimização de possíveis rejeições sistêmicas e geração de resíduos que podem ser danosos ao meio ambiente.

Além disso, a utilização de técnicas de reticulação física assegura que não seja formado substâncias tóxicas durante o processo reacional, garantindo a obtenção de uma estrutura biologicamente compatível que pode ter suas propriedades de resistência mecânica e taxa de degradabilidade adaptadas para sua aplicação. Outro fator a ser considerado, ao se obter um hidrogel com suas características ajustadas, consiste na possibilidade da adição de fármacos e partículas bioativas em sua estrutura, resultando assim na obtenção de materiais altamente específicos.

## Referências

AHMED, E. M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. **Journal of advanced research**, v. 6, n. 2, p. 105-121, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>, 2015.

ALCÂNTARA, M. T. S. Hidrogéis poliméricos com nanopartículas de prata para aplicações médicas. Tese (Doutorado) - Curso de Tecnologia Nuclear - Materiais, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

BORTOLIN, A. *et al.* Nanocomposite PAAm/Methyl Cellulose/Montmorillonite hydrogel: Evidence of Synergistic Effects for the Slow Release of Fertilizers. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 61(31), 7431-7439, <https://doi.org/10.1021/jf401273n>, 2013.

CATOIRA, M. C. *et al.* Overview of Natural Hydrogels for Regenerative Medicine Applications. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, vol. 30, n. 10, <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6318-7>, 2019.

DASH, M. *et al.* Chitosan - A Versatile Semi-Synthetic Polymer in Biomedical Applications. **Progress in Polymer Science**, vol. 36, no. 8, pp. 981–1014, <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.02.001>, 2011.

DONNALOJA, F. *et al.* Natural and Synthetic Polymers for Bone Scaffolds Optimization. **Polymers**, vol. 12, n. 4, 14, p. 905, <https://doi.org/10.3390/polym12040905>, 2020.

EL SAYED, M. M. Production of Polymer Hydrogel Composites and Their Applications. **Journal of Polymers and the Environment**, vol. 31, n. 7, pp. 2855–2879, <https://doi.org/10.1007/s10924-023-02796-z>, 2023.

GUPTA, A. *et al.* The Production and Application of Hydrogels for Wound Management: A Review. **European Polymer Journal**, vol. 111, pp. 134–151, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.12.019>, 2019.

KAUSHIK, K., SHARMA, R. B.; AGARWAL, S. Natural Polymers and Their Applications. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, vol. 37, n. 2, pp. 30–36, ISSN 0976 – 044X, 2016.

KOPEČEK, J. Hydrogel Biomaterials: A Smart Future?" **Biomaterials**, vol. 28, n. 34, pp. 5185–5192, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.07.044>, 2007.

LI, Y; YANG, H. Y; LEE, D. S. Advances in biodegradable and injectable hydrogels for biomedical applications. **Journal of Controlled Release**, 330, 151-160, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.12.008>, 2021.

ROSIK, J.; FUMIO Y. Current Research on the Blends of Natural and Synthetic Polymers as New Biomaterials: Review. **Progress in Polymer Science**, vol. 36, n. 9, pp. 1254–1276, <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.05.003>, 2011.

ROSIK, J. A. M.; YOSHII, F. Hydrogels and their medical applications. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 151, p. 56-64, [https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(99\)00118-4](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(99)00118-4), 1999.

## Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Processo FAPESP 2022/16643-7.