

DESENVOLVIMENTO DE FILMES POLIMÉRICOS DE CARRAGENANA (*IOTA*) COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE AZUL DE METILENO VISANDO O TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS¹

Antônia Marília Sales Souza¹
Raquel Petrilli Eloy²
Leslie Raphael de Moura Ferraz³

RESUMO

Os filmes poliméricos (FP) emergem como uma metodologia inovadora e acessível, compatível com sistemas biológicos, permitindo a incorporação de ativos e a substituição de metodologias invasivas, com o objetivo de minimizar lesões secundárias em feridas. O presente estudo consistiu na produção de FPs à base de Iota carragenana (I-CAR) utilizando o método de casting por evaporação de solvente para incorporação de azul de metileno (AM) visando um sistema de liberação controlada. A otimização do estudo piloto que envolveu a caracterização visual e de espessura (atestando a boa reprodutibilidade e robustez do processo) e do ensaio de swelling em solução tampão-fosfato salino, demonstrou que os FP contendo variações na concentração dos componentes apresentam bom desempenho, resultando em aspectos mais visados para o FO7 (100% I-CAR; 15% Glicerina), sendo o único filme que manteve a integridade física e estabilidade após a incorporação do AM. Outrossim, alcançou uma alta taxa de intumescimento de 95,99% em 2 horas, indicando excelente absorção de exsudato e boa resistência. Além disso, os 2 métodos de estudo de concentrações permitem acompanhar e selecionar as características desejadas dos FPs. Dessa maneira, a escolha das concentrações dos componentes afeta diretamente as propriedades físicas desejadas, estando diretamente relacionada à concentração de polímero e plastificante. Portanto, o protocolo de otimização, agregado aos demais métodos, comporta-se como uma metodologia promissora para incorporar os FP com AM no tratamento de feridas crônicas.

Palavras-chaves: Carragenana; Azul de Metileno; Curativos; Feridas.

ABSTRACT

Polymeric Films (PFs) emerge as an innovative and accessible methodology, compatible with biological systems, allowing for the incorporation of active agents and the replacement of invasive methodologies, with the aim of minimizing secondary injuries in wounds. The present study consisted of producing PFs based on Iota Carrageenan (I-CAR), using the solvent evaporation casting method, for the incorporation of Methylene Blue (MB), targeting a controlled release system. The optimization of the pilot study, which involved visual and thickness characterization (attesting to the good reproducibility and robustness of the process) and the swelling test in phosphate-buffered saline solution, demonstrated that the PFs containing variations in component concentrations exhibited good performance, with the results being most promising for FO7 (100% I-CAR; 15% Glycerin), as it was the only film

¹Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (Campus das Auroras), sob a orientação do Prof. Dr. Leslie Ferraz e co-orientação da Profa. Dra. Raquel Eloy.

that maintained physical integrity and stability after the incorporation of MB. Furthermore, it achieved a high swelling rate of 95.99% in 2 hours, indicating excellent exudate absorption and good resistance. The two concentration study methods allow for monitoring and selecting the desired characteristics of the PFs, showing that the choice of component concentrations directly affects the desired physical properties, being directly related to the concentration of the polymer and the plasticizer. Therefore, the optimization protocol, aggregated with the other methods, behaves as a promising methodology for incorporating PFs with MB in the treatment of chronic wounds.

Keywords: Carrageenan; Methylene Blue; Bandages; Wounds.

¹Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (Campus das Auroras), sob a orientação do Prof. Dr. Leslie Ferraz e co-orientação da Profa. Dra. Raquel Eloy.

1 INTRODUÇÃO

Feridas crônicas são lesões na pele e seus anexos e possuem um ciclo de cicatrização anormal, prolongando o período até a cura. Em um cenário mundial, estima-se que 1% da população global possui feridas crônicas, acometendo cerca de 570 mil brasileiros. Atualmente, os tratamentos convencionais incluem o desbridamento, curativos com gazes e algodões e, em casos mais específicos, o uso de terapia por pressão e oxigenoterapia hiperbárica (Broderick, 2020; Gomes, Galvão, Albuquerque, 2021; Gonçalves, 2024; Wu *et al.*, 2023).

No tocante à terapêutica medicamentosa, os curativos convencionais têm sido substituídos pelo uso de filmes poliméricos (FP). Os FP são finas camadas (com espessura variando entre a escala nanométrica à micrométrica) à base de polímeros como quitosana, poliálcool vinílico, alginato, gelatina e colágeno (Gupta; Srivastav., 2022). São capazes de manter a integridade da barreira cutânea, permitir a permeabilidade do tecido para gases e exsudato, garantir a manutenção do microambiente úmido, melhorando o processo de cicatrização. Isso melhora a regeneração da pele e reduz a necessidade de trocas de curativo, evitando lesões secundárias e aumentando a adesão ao tratamento (Bueno., 2019; Zhu, 2002). Além disso, são altamente resistentes e flexíveis, podendo ser aplicados em diferentes regiões do corpo, como joelhos, cotovelos e dedos. Ademais, podem modular a liberação de fármacos (Ali *et al.*, 2020; Andrade, 2016; Barros, *et al.*, 2022; Hasatsri *et al.*, 2018; Hosseini & Nabid, 2020; Rupert, *et al.*, 2022; Yegappan *et al.*, 2018).

Quanto aos FP, eles podem ser obtidos com polímeros sintéticos e semissintéticos, como derivados de celulose ou naturais ou biopolímeros, como a carragenana. A carragenana, em particular, possui a capacidade de formar colóides e géis em soluções aquosas e em pequenas quantidades, ela é dividida em 3 principais subtipos: *Kappa* (K-CAR), *Iota* (I-CAR) e *Lambda* (L-CAR). A K-CAR produz géis fortes e quebradiços, enquanto que a L-CAR é incapaz de gelificar, podendo apenas ser usada como doadora de viscosidade. O contraste na geleificação da K-CAR com a L-CAR está relacionado com a quantidade de éster sulfato presente, pois o alto nível presente na L-CAR indica baixa força de geleificação. Além disso, as diferentes variedades com que os filmes se apresentam dependem diretamente da relação de proporção usada de carragenana (Webber, 2010).

Mais especificamente, a I-CAR é bastante encontrada em algas do tipo *Solieriaceae*. Elas são capazes de produzir geis mais elásticos, além de apresentarem características termorreversíveis e capacidade tixotrópica. Dentre as vantagens do seu uso, destacam-se: alta capacidade de absorção, atividade cicatrizante, anti-inflamatória, pró-inflamatória e nociceptiva, também é isenta de efeitos toxicológicos e carcinogênicos em humanos, pois é biodegradável, biocompatível e atóxica. Ademais, a I-CAR apresenta boa estabilidade frente ao congelamento e descongelamento, apresentando baixo potencial de sinérese (Pinheiro, 2021; Rodrigues, *et al.*, 2011).

É salutar destacar com relação aos FP, que o tratamento convencional de feridas crônicas envolve alto custo e ainda pode acarretar resistência antimicrobiana e desenvolvimento de filmes bacterianos, demandando mais recursos e metodologias mais sistêmicas e/ou invasivas. No enfrentamento e desafios, tem-se o azul de metileno (AM), um derivado da fenotiazina usado na terapia fotodinâmica com potencial analgésico, antibacteriano, antitumoral e promotor da cicatrização de feridas (Fujiwara *et al.*, 2010; Shen *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo geral desenvolver um filme polimérico à base de I-CAR capaz de modular a liberação do azul de metileno, buscando oferecer uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento de feridas crônicas. Para isso, os filmes foram produzidos seguindo a metodologia proposta por Martiny et al. (2018), sendo posteriormente avaliados e caracterizados quanto à estrutura, espessura e capacidade de swelling, a fim de compreender seu comportamento físico e funcional. Além disso, foi realizada a incorporação do AM aos filmes poliméricos por meio de procedimento desenvolvido pelo CEDEFAR (Centro de Desenvolvimento e Ensaios Farmacêuticos), permitindo investigar seu potencial como sistema de liberação controlada.

Vale ressaltar que existem registros na literatura de sistemas de liberação desenvolvidos utilizando a AM como, micropartículas, nanopartículas e nanoemulsões (Lucena, 2022; Fujiwara et al., 2010; Shawn, et al., 2020). Contudo, o presente trabalho é pioneiro em utilizar a *Iota* carragenana como matriz polimérica de FP incorporado com AM visando a obtenção de terapias alternativas às feridas crônicas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A seguir serão descritos os procedimentos metodológicos aplicados no presente trabalho.

2.1 Material

Iota-Carragenana foi obtida da Sigma Aldrich Co.. Glicerina bidestilada P.A (validade 25/08/2024) e azul de metileno P.A (validade 09/2024), foram obtidos da Dinâmica Química e Silicone DC 245® (validade 24/07/2021) foi obtido da Organic®.

2.2 Métodos

2.2.1 Metodologia de preparo dos filmes

Os FP foram preparados de acordo com o método de Martiny et al. (2018), que consiste na formação de uma solução formadora de filme, posteriormente desidratada. Os FP foram preparados com carragenana e plastificante, envolvendo os seguintes componentes: carragenana, glicerina e água.

Inicialmente, os componentes supracitados da formulação foram pesados em balança analítica (Bel M214Ai) com papel-filtro ou vidro de relógio. Concomitante à pesagem, a água foi aquecida a 60°C em chapa aquecedora (7 lab SSCDi). Em seguida, respectivamente, a glicerina e a carragenana foram dissolvidos na água sob agitação constante (Tecnal TE-0851) a 110 rpm, em agitador magnético à temperatura de 70°C, por até 15 minutos. Por fim, a solução filmogênica homogênea, foi despejada em placas de Petri (150 mm de diâmetro), e os FP foram

obtidos por evaporação do solvente em estufa com circulação de ar (SolidSteel SSA - 64 L) a 40 °C por 24 a 48 horas. Após a secagem, as amostras de filme foram retiradas das placas de Petri e acondicionadas em temperatura ambiente por 48 horas ou em dessecador, previamente às demais etapas de caracterização de espessura, visualização macroscópica e intumescimento (BARIZÃO, C. L. et al., 2020; MARTINY et al., 2018). A figura 1 sumariza a metodologia utilizada.

Figura 1: Metodologia de preparo de FP baseado em Martiny *et al*, 2018.



Fonte: Autoria própria, 2025.

A formulação descrita foi reproduzida e, a partir dela, diferentes quantidades de iotacarragenana (0,25g à 0,75g), glicerina (0,15g à 0,45g) e água (25mL à 75mL) também puderam ser avaliadas visando obter FP com propriedades de interesse do presente estudo para aplicações em diferentes regiões do corpo e com modelos de resistência, além de apresentar características desejáveis como: ausência de bolhas, boa maleabilidade, transparência, capacidade de absorção e remoção completa da placa de Petri. O estudo inicial se baseou nas concentrações que variam de 25% a 75% de carragenana e de 15% a 45% de glicerina, água de 25 a 75 ml, nas quais temos as demais associações entre os componentes usados para o protocolo piloto. Este envolveu a realização de 8 formulações, cujas quantidades de reagentes foram definidas pelo Centro de Desenvolvimento e Ensaios Farmacêuticos da Universidade Federal do Ceará (CEDEFAR/UFC) em consonância com a análise de artigos científicos sobre o desenvolvimento de FP (Shiota, Chiavacci, 2014; Abreu, Reis, 2020; Leôncio et al, 2022).

As formulações foram avaliadas macroscopicamente e, então, prosseguiu-se com a otimização dos parâmetros de qualidade através de planejamento de otimização, de forma a avaliar alterações das variáveis concentração de I-CAR, glicerina e água. Para o protocolo de otimização, também foi utilizado o método de Martiny et al. (2018), que consistiu na formulação de 9 filmes com concentrações distintas, variando entre a I-CAR e a glicerina, mantendo-se um volume constante de água. Essa estratégia permite aumentar constantemente a concentração do polímero de 50% a 100% e a da glicerina de 15% a 45%.

2.2.2 Caracterização qualitativa

Nesse ensaio, foram realizadas avaliações visuais e táteis dos filmes com o intuito de examinar a presença de bolhas, impurezas, falhas, bem como a capacidade de destacamento dos filmes poliméricos da placa de Petri. Nesse caso, filmes que não atenderam a esses critérios não foram selecionados (DOS SANTOS et al., 2019; AHMED et al., 2020).

2.2.3 Espessura

A técnica consiste na avaliação da espessura dos FP prontos com o auxílio de um paquímetro digital (mtx 316119), utilizando-se a média de 10 medidas realizadas ao longo de todo o filme, excetuando-se as bordas (Savencu, I, et al., 2021)

2.2.4 Incorporação do Azul de Metileno (AM)

No que tange à incorporação do AM aos FP, empregou-se a metodologia de incorporação desenvolvida pelo CEDEFAR em consonância com estudos de Lima (2023), que se baseia no uso de uma concentração de 40 $\mu\text{m/mL}$, solubilizado no mesmo solvente empregado na formulação. Para isso, foi fixado o volume de água para os FP do protocolo de otimização. Cada filme dispõe de 75 mL de água, portanto, considerando que cada filme utilizou 75 mL de solvente e que, a cada 40 $\mu\text{m/mL}$, há 1 mL de água, será necessário o uso de 0,003 g de AM para obtermos uma solução filmogênica homogênea quanto à incorporação do AM. A quantidade de AM foi a mesma para todos os filmes.

Para o preparo dos filmes, os béqueres de 50 mL são identificados em: 1) I-CAR, 2) Glicerina, 3) Água e, em papel-filtro, o AM. O béquer contendo a água é levado a aquecimento enquanto se prossegue a pesagem, após todos os componentes serem pesados, a água já aquecida é dividida em 2 partes. A primeira parte desta água é utilizada para homogeneização da glicerina, após solubilizado, o conteúdo é vertido em um béquer de 150 mL sob agitação constante, em seguida o AM é despejado neste béquer, com auxílio de uma pipeta de Pasteur a segunda parte lava o papel-filtro contendo o AM, por fim o restante da água é vertido no béquer de 150mL e adicionado a I-CAR.

2.2.5 Swelling dos filmes selecionados

Para o ensaio de intumescimento (*swelling*), as amostras de filmes foram cortadas em círculos secos de massa conhecida (M_o) de 2 cm x 2 cm, e foram imersas em solução tampão-fosfato salino (PBS pH = 7,4) a 37 °C por diferentes intervalos de tempo (30 min, 1 h e 2 h). Após remover o excesso de PBS pressionando suavemente com papel-filtro os FP, a massa de amostras intumescidas (M_a) foi pesada em balança analítica (Bel M214Ai) (POONGUZHAR

et al., 2018; DUAN et al., 2020). O ensaio foi realizado em triplicata e os resultados obtidos foram submetidos a seguinte equação (equação 1):

$$TI(\%) = (Ma - Mo) / Ma \times 100 \quad (\text{eq. 1.})$$

em que:

TI – Taxa de intumescimento (%), Mo – massa do filme antes do intumescimento (g) e Ma – massa do filme após intumescimento (g).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram realizadas 8 formulações-piloto de FP à base de I-CAR, com o objetivo de identificar as características mais aceitáveis em uma forma farmacêutica para o tratamento de feridas, tais como ausência de bolhas e sujidade, transparência, fácil remoção do molde, boa espessura, flexibilidade e resistência. As formulações foram baseadas em um protocolo elaborado com base em estudos prévios do CEDEFAR; Oshiro Junior, J. A. (2014) Abreu e Reis, (2020), Leôncio et al, (2022) e através do método de Box Behnken que consiste no uso de 3 concentrações distintas (baixo, médio e alto).

As formulações do protocolo piloto (1F-8F) foram desenvolvidas a fim de esquematizar o intervalo de variação para a carragenana, glicerina e a água, objetivando compreender como as diferentes concentrações desses componentes afetam características macroscópicas, destacabilidade, espessura e flexibilidade dos FP. Além disso, as formulações com um teor mais elevado de carragenana tendem a apresentar FP mais rígidos, enquanto que em quantidades moderadas de carragenana e de glicerina apresentam filmes mais macios e flexíveis. Portanto, a partir destas considerações, os valores das formulações apresentadas na Tabela 1 exemplificam o modelo de proporção dos componentes empregados, buscando valores de equilíbrio que proporcionem boas características físicas aos FP.

Tabela 1- Descrição das 8 formulações do protocolo-piloto.

Formulações	Insumos		
	Carragenana	Glicerina	Água
1F	25%	15%	25mL
2F	75%	30%	75mL
3F	75%	45%	25mL
4F	75%	45%	50mL
5F	75%	45%	75mL

6F	75%	45%	50mL
7F	25%	15%	25mL
8F	50%	30%	25mL

Fonte: Adaptado de Martiny et al., 2018.

Cumpramos ressaltar que as formulações 2F, 3F e 6F, baseadas no método de Martiny et al. (2018), foram adaptadas por meio do uso de agentes alternativos que facilitassem a remoção do filme da placa, sendo a folha de teflon para 2F e 3F e gotas de silicone DS na placa de Petri para a formulação 6F, a escolha das formulações para implementar o uso de agentes desmoldantes seguiu apenas a consideração de 3 formulações com volumes distintos de água. O uso desses agentes foi empregado para analisar métodos alternativos que facilitassem o desmolde dos filmes, como segue estudos realizados por Soldera (2023). A metodologia desenvolvida por Martiny et al. (2018) para a fabricação dos filmes poliméricos, apresentou reprodutibilidade para as concentrações definidas do uso da carragenana, glicerina e água, demonstrando a aplicabilidade e facilidade do método. Estas formulações serviram para o protocolo de otimização, com base nos resultados obtidos nestas 8 formulações.

3.1 Caracterização qualitativa do protocolo piloto

Para a análise qualitativa dos filmes, realizaram-se análises visuais após a retirada do filme da placa, avaliando a presença ou ausência de bolhas, a transparência, a facilidade de remoção do filme e sua flexibilidade por tração manual, segundo Ahmad et al. (2020). Estas informações estão sumarizadas na tabela 2.

Tabela 2 - Características qualitativas dos aspectos macroscópicos dos filmes poliméricos.

Formulação	Bolhas	Transparência	Destacabilidade	Flexibilidade
1F	não	sim	não	não
2F	sim	opaco	sim	sim
3F	não	sim	sim	sim
4F	não	sim	sim	sim
5F	não	sim	sim	sim
6F	sim	opaco	sim	sim
7F	não	sim	não	não

8F	não	sim	sim	sim
-----------	-----	-----	-----	-----

Fonte: Autoria própria, 2025.

Observou-se, no filme 1F, ausência de destacamento e aspecto quebradiço. Sua capacidade de tração e alongamento corresponde à resistência máxima à tração suportada até sua ruptura e à capacidade de deformação do filme antes de uma ruptura, ou seja, em valores baixos de alongamento, têm-se filmes mais quebradiços (Reis, 2019). Estas características podem ter sido influenciadas por variações externas, como a temperatura de solubilização da formulação e/ou as condições de preparo, além de variações ambientais de umidade exercidas sobre o filme, que possui característica polimérica hidrofílica (Lenhani, 2019). Portanto, a temperatura em que o filme foi preparado, bem como as baixas concentrações de I-CAR, de glicerina e de água contribuíram diretamente para um filme com pouco destacamento e quebradiço.

No filme 2F, a opacidade presente está relacionada diretamente com sua capacidade de bloquear a passagem da luz, isto pode ser influenciado tanto pela estrutura do polímero quanto pela espessura do filme (Paula, 2013). Neste caso, dois fatores podem ter influenciado: a grande quantidade de I-CAR associada à pouca quantidade de água e o uso do desmoldante com superfície rugosa, o que contribuiu para uma opacidade aumentada, somado à presença de bolhas oriundas da manta de teflon (Santiago, et al., 2024).

Enquanto isso, no que tange ao filme 3F, sua propriedade mecânica revela-se como um aspecto de maior relevância. A flexibilidade de um filme pode ser avaliada pela sua capacidade de se expandir ou retraindo durante a tração, sendo tais aspectos caracterizados por deformações reversíveis ou irreversíveis, avaliadas em função da tensão-deformação (Beckenkamp, 2022). Portanto, é válido destacar que o filme 3F apresentou flexibilidade, embora com resistência à tração, após o destacamento da placa com enrugamento irreversível. Além disso, a baixa quantidade de solvente resultou em uma solução muito viscosa (gelificada), prejudicando a homogeneidade e o espalhamento do gel na placa de Petri. Estes fatores, aliados à avaliação manual de tração, foram determinantes para as características já observadas.

Também seguindo os conceitos de tração de Reis (2019), o filme 4F apresenta boa flexibilidade, em contrapartida, houve destacamento incompleto da placa de Petri. Observou-se menos brilho, mas ainda dentro da faixa do desejável no quesito transparência. Por sua vez, o filme 5F apresentou resultados satisfatórios no que tange à avaliação qualitativa, de acordo

com os levantamentos realizados e os padrões buscados, com desprendimento completo, sem bolhas, sem enrugamento com espalhamento uniforme e homogêneo.

Analisando as características do filme 6F, ele apresentou um enrugamento irreversível após a tração, além da flexibilidade comprometida, com um comportamento mais rígido. Este fenômeno pode estar associado diretamente à alta concentração de polímero em relação aos demais componentes do filme, destacando que o uso do silicone DS como desmoldante não foi eficaz, bem como gerou microbolhas. Enquanto isso, o filme 7F mostrou-se inadequado para a produção do FP, apresentando aspecto fino e quebradiço. Isso dificulta a retirada do filme, o que inviabiliza os demais testes. Acredita-se que este impasse esteja relacionado à baixa concentração de água e à elevada proporção entre a *I*-CAR (gelificante) e a glicerina (plastificante). Quanto ao filme 8F, embora apresente desprendimento da placa, a falta de um destacamento completo impediu a realização das demais avaliações dos critérios qualitativos.

A caracterização qualitativa dos filmes apresentados na Tabela 2 permitiu sintetizar as principais características que diferem entre si as formulações (1F-8F). Em um quadro geral, conclui-se que os filmes que apresentavam uma faixa de carragenana intermediária a alta (50%-70%) em associação com a glicerina em níveis baixos a medianos (30%-45%) apresentaram menor incidência de bolhas, boa destacabilidade e morfologias adequadas. Por outro lado, os filmes com maiores concentrações de carragenana apresentaram deformações físicas. Por fim, o uso de agentes auxiliares no desmolde não apresentou vantagens, pelo contrário, contribuiu negativamente para os resultados. Estes dados permitiram subsidiar a faixa adequada para o protocolo de otimização, ajustando os níveis de carragenana, glicerina e água, visando a resultados mais adequados para o destacamento do filme, flexibilidade e a ausência de bolhas. Todas essas características estão dispostas no Quadro 1.

Quadro 1. Avaliação qualitativa descritiva dos filmes de *I*-CAR do protocolo piloto.

Filme	Descrição	Imagem
1F	Sem desprendimento da placa e quebradiço, filme frágil.	
2F	Desprendimento total com presença de bolhas e aspecto opaco	
3F	Apresenta enrugamento irreversível, ausente de bolhas e com transparência	
4F	Desprendimento parcial, enrugamento parcial e boa resistência	
5F	Desprendimento total, flexibilidade e transparência	
6F	Enrugamento total, ausência de flexibilidade, porém apresenta boa resistência	

7F	Ausente de desprendimento, apresenta aspecto frágil e quebradiço		
8F	Parcialmente removível		

Fonte: Autoria própria, 2025.

3.2 Protocolo de otimização

A presente pesquisa consiste na utilização do método de Martiny *et al.*, 2018, partindo do uso de diferentes concentrações dos compostos usados para otimizar os resultados, em que foram estudadas concentrações para a I-CAR, a glicerina e a água em volume constante, gerando ao todo 9 formulações com diferentes aspectos. Este protocolo foi baseado no estudo-piloto, considerando uma taxa constante de aumento do polímero, variando entre 50% e 100%. Para a glicerina, foram delimitadas 3 concentrações diferentes para cada concentração de I-CAR, sendo 15%, 30% e 45%, contidas na Tabela 3. O objetivo do estudo de otimização decorre da baixa qualidade das características dos filmes obtidos pelo protocolo piloto, como a presença de bolhas, a ausência de flexibilidade e de destacabilidade.

Tabela 3. Concentrações de *Iota*-carragenana, glicerina e água segundo o protocolo de otimização.

	FO1	FO2	FO3	FO4	FO5	FO6	FO7	FO8	FO9
Carragenana (%)	50	50	50	75	75	75	100	100	100
Glicerina (%)	15	30	45	15	30	45	15	30	45
Água (mL)	75								

e: Autoria própria, 2025.

Font

Com base na metodologia de análise de FP de Ahmad et al. (2020), no que tange à presença e à ausência de bolhas, flexibilidade, ao desprendimento e à transparência, os filmes produzidos segundo o protocolo de otimização foram analisados qualitativamente, e os resultados estão na Tabela 4.

Tabela 4 - Características visuais e táteis obtidas dos filmes do protocolo de otimização (legenda: x representa filmes cuja análise não foi possível, logo estes foram descartados).

Formulação	Bolhas	Transparência	Descascabilidade	Flexibilidade
FO1	sim	sim	não	sim
FO2	sim	sim	sim	sim
FO3	sim	sim	sim	sim
FO4	x	x	x	x
FO5	não	sim	sim	sim
FO6	x	x	x	x
FO7	não	sim	sim	não
FO8	x	x	x	x
FO9	x	x	x	x

Fonte: adaptado de Martiny et al., 2018.

Pela análise realizada, o filme FO1 apresenta boas características qualitativas, porém apenas apresentou destacamento da placa ao longo dos dias, o que impossibilitou algumas análises e gerou impasses quanto à sua completa remoção. Apesar disso, o filme apresenta baixa elasticidade, com características mais rígidas do que os demais filmes do protocolo. Quanto à sua transparência, apresenta boa passagem de luz.

O filme FO2 apresentou características bastante promissoras, com boa remoção. Foi observada uma ótima passagem de luz, transparente e brilhosa, com características mecânicas satisfatórias, o que o torna um filme flexível e maleável. O filme FO3 apresentou um dos melhores perfis qualitativos, com alta maleabilidade, aspecto mais plastificado e flexível, ausência de enrugamento à tração, fácil desprendimento da placa, sem comprometimento das bordas e boa transparência.

Quanto aos filmes FO4, FO6, FO8 e FO9, estes foram desqualificados devido à impregnação na placa, o que impossibilitou a remoção parcial ou completa, seja esta por fatores externos ou internos, levando à exclusão das demais análises desses filmes. Já o FO5, considerando a proporção de I-CAR em relação à glicerina, foi obtido um filme mais rígido, resistente e sem ocorrência de bolhas, porém, menos maleável ou elástico. Esses dados foram sumarizados no Quadro 2.

Quadro 2. Avaliação qualitativa descritiva dos filmes de I-CAR do protocolo de otimização.

FILME	DESCRIÇÃO	IMAGEM
FO1	Apresenta bordas irregulares e fragilidade durante o destacamento, apesar disso possui boa transparência	
FO2	Alta maleabilidade, brilhoso e transparente e bordas sem comprometimento	
FO3	Maleável, transparente, ausente de bolhas e enrugamento	
FO5	Nível de opacidade mais elevado, resistente, mais rígido e menos flexível	
FO7	Altamente rígido e opaco, apresenta pequenas bolhas e é ausente de flexibilidade	

Fonte: Autoria própria, 2025.

3.2.1 Espessura dos filmes do protocolo de otimização

Considerando a avaliação de FP para a cicatrização de feridas, a espessura do filme emerge como um fator crítico de avaliação, pois garante a uniformidade, assegurando a distribuição homogênea do ativo ou do medicamento utilizado, além de manter propriedades mecânicas que influenciam sua integridade e desempenho (AHMAD et al., 2020). No estudo em questão, a espessura do filme foi medida por meio de um paquímetro digital, com a média obtida a partir de 10 medições em pontos distintos da amostra, exceto nas bordas que são danificadas durante a remoção do filme da placa (DAS et al., 2020; MARTINY et al., 2018). Esse sistema de medição busca fundamentar a representação precisa da espessura média dos FP, conforme apresentado na tabela 5 (Paula et al., 2015; Jaiswal et al., 2019; Hubner et al., 2020).

Tabela 5 - Medição da espessura do filme de otimização com micrômetro digital.

Medições	FO1	FO2	FO3	FO5	FO7
Média (mm)	0,004	0,001	0,002	0,003	0,003
DP	0,001	0	0,001	0,001	0,001

Fonte: Autoria própria, 2025.

Descrição: DP (desvio padrão)

Os dados apresentados, com desvios padrões baixos, indicam que as espessuras médias dos FP não representam variações significativas, sugerindo que o processo apresenta robustez e boa reprodutibilidade, pois os diferentes filmes com distintas concentrações garantiram replicações próximas entre si (Savencu I. et al. 2021) .

3.3 Seleção dos filmes e *Swelling*

A seleção dos filmes para realizar as análises de *Swelling*, incorporação do AM, seguiu critério de qualidade imposto pela autora, buscando os seguintes padrões de filmes: maleáveis, intermediários e rígidos, com ausência de bolhas e com desmolde total. Portanto, os filmes FO1, FO2 e FO3 por apresentarem um padrão mais plastificado e flexível, o intermediário foi selecionado. Já o filme FO5 apresentou características rígidas com flexibilidade, enquanto que o FO7 demonstrou rigidez e ausência de flexibilidade, por estes FPs não apresentarem intermediários os 2 seguiram para incorporação e swelling. Esses parâmetros englobam futuras aplicações em partes diversas do corpo, onde os maleáveis se adequam às áreas mais

inacessíveis, e os FP mais rígidos em áreas de maior contato. Com base nesses parâmetros, os seguintes filmes foram escolhidos e seguem as demais avaliações: FO2, FO5 e FO7.

3.4 Caracterização dos FP otimizados

A incorporação do AM nos filmes FO2, FO6 e FO7 seguiu a metodologia previamente descrita. Eles apresentaram deformações físicas mais proeminentes, não previstas pelos filmes sem o insumo, o que acentua a probabilidade de alterações físicas decorrentes da ligação com o AM. Segue, na Figura 2, a exibição macroscópica dos filmes selecionados com o AM.

Figura 2: Filmes poliméricos FO2, FO5 e FO7 incorporados com Azul de Metileno.



Fonte: Autoria própria, 2025.

A avaliação do inchaço (*swelling*) em FP continua sendo um dos requisitos para determinar a capacidade de absorção de fluidos, bem como o exsudato da ferida. Essa atividade promove o aumento e a expansão do filme, potencialmente modulando a liberação do AM no leito da ferida. Além disso, o FP ideal deve ser capaz de absorver o exsudato e manter sua integridade física, sem que haja uma mudança no seu estado para gel (Xu et al., 2016; Neto et al., 2019).

O teste foi realizado em triplicata, apresentando a média dos valores obtidos, bem como o desvio padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV). O FO2 apresentou, para os tempos de 30 minutos, 1 hora e 2 horas, os seguintes valores: em 30 minutos um percentual de intumescimento de $92,01 \pm 0,01$ % (CV = 0,73 %), em 1 hora $94,20 \pm 0,01$ % (CV=0,64 %) e em 2 horas $94,29 \pm 0,01$ % (CV= 0,01 %).

Quanto ao FO5, em 30 minutos houve inchaço de $92,64 \pm 0,01\%$ (CV=1,47 %), em 1 hora $95,14 \pm 0,01\%$ (CV=1,46 %), em 2 horas $96,31 \pm 0,01\%$ (CV=1,49 %). Por fim, para o FO7 foram observados os seguintes resultados, em 30 minutos, $90,50 \pm 0,01\%$ (CV=0,90%), em 1 hora, $94,09 \pm 0,01\%$ (CV=0,23%), e em 2 horas, $95,99 \pm 0,01\%$ (CV=0,75%).

De modo geral, é possível concluir que a mudança dos 30 minutos para 1 hora ou 2 horas não demonstra um perfil tão significativo no intumescimento, em contrapartida, percebe-se que nos 30 minutos há um aumento exponencial do inchaço. Portanto, em estudos futuros, é preferível analisar esse perfil em intervalos de tempo mais curtos, como 5, 10, 15 e 20 minutos, assim podendo compreender melhor a dinâmica com que a matriz polimérica da I-CAR se comporta na presença do fluido. Em uma análise mais específica, é possível observar que o FO5 foi superior aos demais no que tange o maior potencial de inchaço (96,31% em 2 horas), indicando que o FP possui maior adesão ou capacidade de absorver água devido a sua hidrofilicidade (Etxabide et al., 2017). No entanto, os filmes FO2 e FO5 apresentaram perda de integridade física no tempo de 2 horas, como demonstrado na Figura 3 (Hafezi F. et al, 2019).

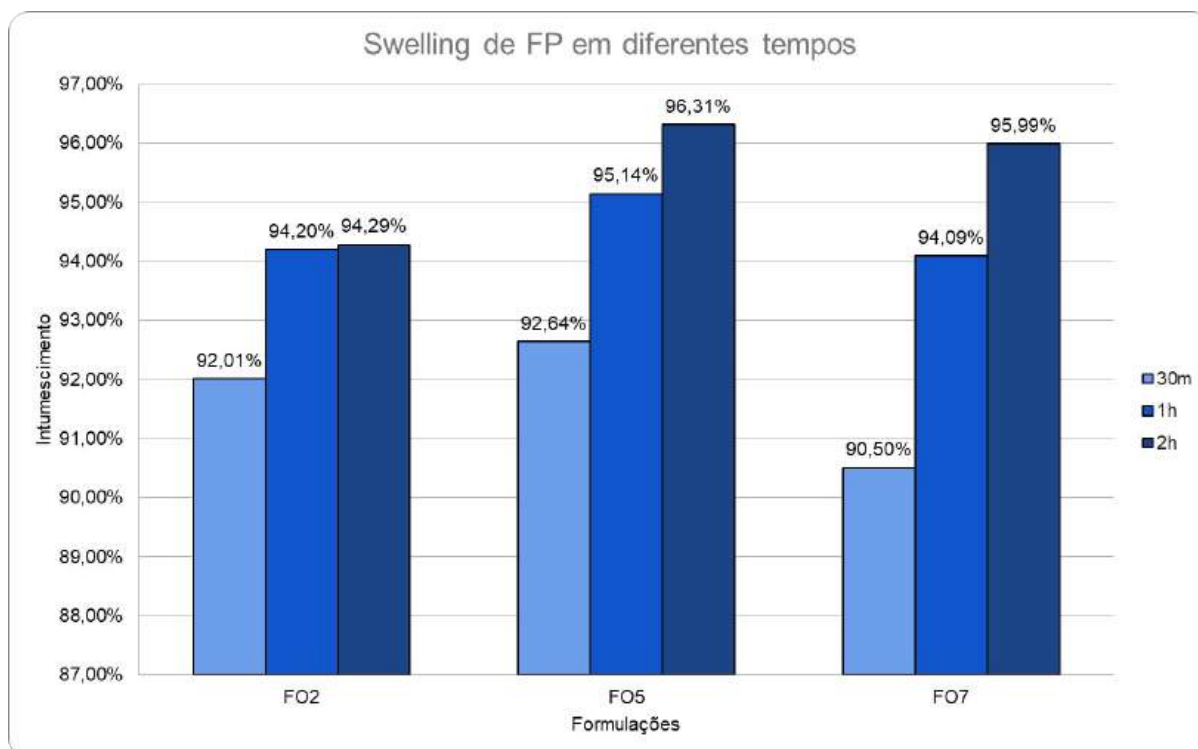
Figura 3 - Filme FO5 com perda de integridade física após imersão por 2 horas, apresentando pedaços.



Fonte: Autoria própria, 2025.

Já quando se analisa o coeficiente de variação, todos os filmes apresentaram uma variação menor que 2% e o FO2 apresentou valores ainda menores em tempos mais longos, o que garante maior reprodutibilidade da técnica e das amostras. Os resultados demonstram que os filmes apresentam um padrão adequado de inchaço para aplicação em feridas, garantindo uma boa absorção do exsudato assim como sua reprodutibilidade (WANG, P. et al, 2019). Os dados estão sumarizados na Figura 4.

Figura 4 - Relação entre o entumescimento dos filmes e o tempo.



Fonte: Autoria própria, 2025.

O estudo das formulações através da incorporação e swelling demonstraram viabilidade para obter os FP, embora os FP incorporados com AM tenham promovido uma deformação física nos FP FO2 e FO5. Já a avaliação do swelling demonstrou que o FO5 possui alta hidrofilicidade e que sua capacidade de absorção afetou sua integridade física após 2 horas. Em contrapartida, o FO7 demonstrou melhor equilíbrio para a incorporação do AM, com maior estabilidade física e reprodutibilidade.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos, constata-se que a metodologia proposta por Martiny et al. (2019) assegura a obtenção tecnológica de FP à base de Iota-carragenana com características adequadas para o tratamento de feridas, embora haja limitações que influenciam diretamente as propriedades físicas dos filmes. Os métodos de avaliação utilizados demonstraram eficiência na caracterização de espessura e do intumescimento, especialmente no que permite compreender a homogeneidade e capacidade de inchaço, tal como o espalhamento do polímero no filme. Com isso, FO5 e FO7 apresentaram maior estabilidade e resultados mais promissores para aplicação tópica, o que é corroborado pelos testes macroscópicos, que indicaram boa remoção da placa e resistência.

Em contrapartida, a incorporação de AM pode afetar as características físico-químicas dos FP, portanto, FO7 foi o único filme que não apresentou alteração da elasticidade, tornando-se o FP mais promissor do estudo. Em complemento aos estudos já conduzidos, análises futuras para o FP FO7, sob uma perspectiva científica, demandam realizar testes por microscopia eletrônica (MEV), ensaio de solubilidade, permeabilidade a vapor, avaliar a incorporação e liberação do AM juntamente com a análise microbiológica e ensaio de intumescimento em tempos menores.

Sugere-se, ainda como perspectiva futura, a realização de uma análise completa das propriedades mecânicas (como Tensão de Deformação e o uso da Estampadora Pneumática) e a investigação das propriedades estruturais e térmicas por meio de FTIR e DSC. Além disso, testes funcionais como a avaliação da molhabilidade (para aprimorar a cicatrização), são cruciais para confirmar a aplicabilidade clínica desses filmes, bem como testes para avaliar a cor e transparência através do espectrofotômetro, testes para caracterizar a reologia desses FP e o teste de saturação para o FO5.

REFERÊNCIAS

ABREU, J. K.; REIS, A. B. Caracterização de filmes poliméricos com adição de polpa de pitaya vermelha (*Hylocerus Polyhizus*). **The Journal of Engineering and Exact Sciences**, v. 06, n. 04. 2020. DOI: 10.18540/jcecvl6iss4pp0480-0485.

ALI, M. *et al.* 2020. Análise mecanística físico-química do filme de carboximetilcelulose sódica modulada por surfactante para aplicações de regeneração de tecido cutâneo. **Revista de Pesquisa de Polímeros**, v. 27, n 20. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10965-019-1987-y>. Acesso em: 26 nov. 2025.

ANDRADE, R. M. Carragenanas da alga marinha vermelha *Solieria filiformis*: caracterização estrutural e avaliação da atividade cicatrizante. **Dissertação (Mestrado em Bioquímica)**. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/21464>. Acesso em: 26 nov. 2025.

BARIZÃO, C. L. et al. Filmes biodegradáveis à base de κ -carragenina comercial e amido de mandioca para atingir baixos custos de produção. **International journal of biological macromolecules**, v. 165, p. 582–590, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.150>. Acesso em: 2023.

BARROS, C. F.; LIMA, I. A.; BUNHAK, E. J. Filmes poliméricos no manejo de feridas: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. 1-9. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28757>. Acesso em: 26 nov. 2025.

BECKENKAMP, F. Manufatura Aditiva: Estudo de Parâmetros de Impressão. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. p. 1-57. Porto Alegre, 2022. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/255810>. Acesso em: 18 nov. 2025.

BRODERICK, C.; PAGNAMENTA, F.; FORSTER, R. Curativos e agentes tópicos para úlceras arteriais nas pernas. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 20 Jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001836.pub4>. Acesso em: 18 nov. 2025.

BUENO, J. N. N. Desenvolvimento de filmes biodegradáveis para embalagens de alimentícias obtidos da mistura de zeína, quitosana e poli (Álcool vinílico). 2019. 84 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - **Universidade Tecnológica Federal do Paraná**, Londrina, 2019. Disponível em: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/5120>. Acesso em: 18 nov. 2025.

DAS, Aritra; UPPALURI, Ramagopal; DAS, Chandan. Viabilidade de filmes compósitos de álcool polivinílico/amido/glicerol/ácido cítrico para aplicações em curativos. **International journal of biological macromolecules**, v. 131, p. 998-1007, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.160>. Acesso em: 25 nov. 2025.

DUAN Y, et al. Preparação e avaliação de polímeros de pululano modificados com ácido hialurônico enxertados com curcumina como material de curativo funcional. **Carboidrato Polímero**. v. 238, p. 116-195, jun. 2020. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116195.

ETXABIDE, Alaitz et al. Hidrofilmes ultrafinos à base de gelatina de peixe reticulada com lactose para aplicações em cicatrização de feridas. **International journal of pharmaceutics**, v. 530, n. 1-2, p. 455-467, 2017. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.001.

FUJIWARA, G. M. et al. Comparação entre os perfis de liberação de azul de metileno a partir de micropartículas de alginato-quitosana em pH ácido. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 11, n. 2, p. 51-57, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5380/acd.v11i2.21367>. Acesso em: 26 nov. 2025.

GOMES, F. P.; GALVÃO, N. S.; ALBUQUERQUE, A. D. Perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes com lesões agudas e crônicas em atendimento ambulatorial. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, p. e51-96, 3 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e5196.2021>. Acesso em: 26 nov. 2025.

GONÇALVES, et al. Aspectos epidemiológicos, sociodemográficos e clínicos de pessoas com lesões cutâneas crônicas em serviço de estomaterapia. **ESTIMA, Braz J Enterostomal Ther**. São Paulo, v23, e1598, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.30886/estima.v22.1598_PT. Acesso em: 26 nov. 2025.

GUPTA, R. K.; GUHA, P.; SRIVASTAV, P. P. Polímeros naturais em filmes biodegradáveis/comestíveis: uma revisão sobre preocupações ambientais, tecnologia de plasma frio e aplicação da nanotecnologia em embalagens de alimentos - tendências recentes. **Food Chemistry Advances Elsevier Ltd**, v.1, out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.focha.2022.100135>. Acesso em: 26 nov. 2025.

HASATSRI, S. et al. Comparação das propriedades morfológicas e físicas de diferentes curativos absorventes para feridas. **Dermatology Research and Practice**. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/9367034>. Acesso em: 26 nov. 2025.

HAFEZI, F. et al. Curativo de quitosana impresso em 3D e reticulado com genipina para potencial cicatrização de feridas crônicas. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 560, p. 406–415, 5 abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.020>. Acesso em: 26 nov. 2025.

HOSSEINI, M. S.; NABID, M. R. Síntese de filmes de hidrogel reticulados quimicamente à base de mucilagem de sementes de manjerição (*Ocimum basilicum* L.) para aplicações de administração de medicamentos em curativos. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 136, p. 336-347, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.252>. Acesso em: 26 nov. 2025.

LIMA, Thayane Soares. Nanopartículas poliméricas de policaprolactona para entrega tópica do fotossensibilizante azul de metileno na terapia do câncer de pele em associação à sonoforese. 2023. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/74967>. Acesso em: 8 dez. 2025.

LEÔNICIO, *et al.* Desenvolvimento e caracterização de filmes poliméricos de amido extraído do caroço de jaca (*Artocarpus Heterophyllus*) e polivinilpirrolidona para utilização como curativo. **Research, Society and Development**. v 11, n. 12, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34186>.

LENHANI, C. G. Obtenção e aplicação de celulose de resíduos agroindustriais em filmes compósitos. Universidade Federal da Fronteira do Sul. Paraná. p. 1-81, 2019.

LUCENA, M. F. Filmes poliméricos de acetato de celulose contendo o derivado espiro-acridínico AMTAC 06. 2022. 73 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), **Universidade Estadual da Paraíba**, Campina Grande, 2022. Disponível em: <http://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/tede/4531>. Acesso em: 26 nov. 2025.

MARTINY, T. R. et al. Filmes biodegradáveis preparados com carragenana e extrato de folhas de oliveira. **Congrega: Urcamp**, Rio Grande do Sul, v. 15, n. 15, p. 179-193, out. 2018.

NETO, R. J. G. et al. Caracterização e avaliação in vitro de um filme bicamada de quitosana/glucomanano de konjac como curativo para feridas. **Carbohydrate polymers**, v. 212, p. 59-66, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.02.017>. Acesso em: 26 nov. 2025.

OSHIRO JUNIOR, J. A.; SHIOTA, L. M.; CHIAVACCI, L. A. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. **Revista Matéria**. v 19, n. 01, p. 24-32, 2014.

POONGUZHALI, R.; BASHA, S.; KUMARI, V. S. Fabricação de membrana assimétrica de quitosana/PVP reforçada com nanoamido e sua avaliação como um adesivo antibacteriano para aplicação na cicatrização de feridas in vivo. **International Journal of**

Biological Macromolecules, v. 114, p. 204–213, 15 jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.092>. Acesso em: 26 nov. 2025.

RUPERT, Rennielyn; RODRIGUES, Kenneth Francis; THIEN, Vun Yee; YONG, Wilson Thau Lym. Carragenina de *Kappaphycus alvarezii* (Rhodophyta, Solieriaceae): Metabolismo, Estrutura, Produção e Aplicação. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, p. 1-19, 10 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.859635>. Acesso em: 26 nov. 2025.

PAULA, G. A. Desenvolvimento de filmes á base de carragenanas das algas marinhas *Solieria Filiformis* e *Hypnea Musciformis* e de um alginato comercial. Universidade federal do Ceará, RENORBIO. Fortaleza, 2013.

PINHEIRO, A. A. Efeito pró-cicatrizante da lectina isolada da alga marinha vermelha *Bryothamnion Triquetrum* no tratamento de feridas induzidas em modelos experimentais in vitro e in vivo . 2021. 53 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/61241>. Acesso em: 26 nov. 2025.

REIS, V. F. Comportamento de tensão-deformação de filmes poliméricos produzidos de triacetato de celulose obtido através da palha de milho *Zea mays*. **Universidade Federal de Uberlândia**. 2019.

RODRIGUES, J. A. G. et al. Carragenana da epífita *Hypnea musciformis* obtida do cultivo experimental de *Solieria filiformis* em Flecheiras, Estado do Ceará, Brasil. **Acta Scientiarum - Technology**, v. 33, n. 2, p. 137–144, 2011.

SANTIAGO, T. DE O. et al. Avaliação das propriedades mecânicas de um nanocópósito polimérico de óxido de grafeno. **REVISTA FOCO**, v. 17, n. 11, p. e6868, 13 nov. 2024.

SAVENCU, I. et al. Revisão dos avanços em filmes poliméricos para curativos. **Reactive and Functional Polymers**, v. 168, p. 105059, 1 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105059>. Acesso em: 26 nov. 2025.

SOLDERA. Desenvolvimento de filme polimérico à base de hemicelulose extraída de serragem de *Mezilaurus itauba* e *Pinus eliottii*. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2023.

SHEN, X. et al. Tratamento de feridas infectadas com terapia fotodinâmica à base de azul de metileno: um método de tratamento eficaz e seguro. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 32, p. 102051, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102051>. Acesso em: 26 nov. 2025.

ZHU, Lei. Capítulo 10 - Análise térmica de filmes poliméricos. Manual de Análise Térmica e Calorimetria 3. ed. **Elsevier Science**. v. 3, p. 355-407, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1573-4374\(02\)80013-9](https://doi.org/10.1016/S1573-4374(02)80013-9). Acesso em: 26 nov. 2025.

YEGAPPAN, R. et al. Hidrogéis à base de carragenina para administração de fármacos, engenharia de tecidos e cicatrização de feridas. **Carbohydrate Polymers**, v. 198, p. 385-400, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.086>. Acesso em: 26 nov. 2025.

WANG, P. et al. Reticulação de carboximetilcelulose dialdeído com sericina de seda para reforçar o filme de sericina para potencial aplicação biomédica. **Carbohydrate Polymers**, v. 212, p. 403–411, 15 maio 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.02.069>. Acesso em: 26 nov. 2025.

WEBBER, V. Extração e caracterização de carragenana obtida de *Kappaphycus alvarezii*. 2010. (Mestrado em Ciência dos alimentos) – Ciência dos Alimentos do Centro de Ciências Agrárias, **Universidade Federal de Santa Catarina**, Fortaleza, 2010. Disponível em:

<http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/93716>. Acesso em: 26 nov. 2025.

WU, X. et al. Chronic wounds: pathological characteristics and their stem cell-based therapies. **Engineered Regeneration**, v. 4, n. 1, p. 81-94, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.11.004>. Acesso em: 26 nov. 2025.

Xu, R. et al. A taxa controlada de transmissão de vapor de água promove a cicatrização de feridas por meio da reepitelização e do aumento da contração. **Scientific Reports**, 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/srep24596>. Acesso em: 26 nov. 2025.