

Desenvolvimento e avaliação de hidrogeis de carboximetilcelulose para o tratamento de feridas

Development and evaluation of carboxymethylcellulose hydrogels for wound treatment

Recebido em: 10/06/2019

Aceito em: 14/12/2019

Mariana Sato de Souza Bustamante MONTEIRO¹;

Thais Menezes dos SANTOS¹; Catarina Amorim OLIVEIRA²;

Zaida Maria Faria de FREITAS¹; Elisabete Pereira dos SANTOS¹

¹Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Bloco L, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21945-970.

Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ²Instituto Federal do Rio de Janeiro.

Rua Senador Furtado, 121/125, Maracanã, CEP 20270-021.

Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: mari-sato@hotmail.com

ABSTRACT

Chronic wounds are a public health problem since the delay in the recovery process increases health care costs. The carboxymethylcellulose hydrogel (CMC) is a dispersed system, semi-solid, formed by the dispersion of CMC polymer in an aqueous vehicle, and widely used in the treatment of wounds. Once, CMC stimulates autolytic debridement. The work aimed to develop and characterize CMC hydrogels by varying CMC concentrations by 2%, 3.5% or 5% w/v, and the concentrations and type of wetting agents, such as glycerin or propylene glycol to 10%, 15% and 20% w/v. The organoleptic and physicochemical characteristics, pH, occlusivity, spreadability and rheology of the formulations were analyzed. All formulations presented pH of about 7.0. The gels which presented the highest spreadability were with 2% of CMC and 10% of glycerol and propylene glycol. In the rheological analyzes, the highest values of initial viscosity were presented by formulations containing propylene glycol. The viscosity increased with the increase of CMC concentration, as well as shear stress. The formulations containing glycerin showed close values between the storage (G') and loss (G'') modules. The only formulation that showed yield point was the 5% CMC gel with 20% glycerin. Thus, it was possible to develop and evaluate CMC hydrogels for wounds treatment.

Keywords: wounds; hydrogel; carboxymethylcellulose.

RESUMO

As feridas crônicas são um problema de saúde pública, uma vez que o retardo no processo de cicatrização aumenta os custos da assistência da saúde. O hidrogel de carboximetilcelulose (CMC) é um sistema disperso, semissólido, formado por CMC disperso em um veículo aquoso, muito utilizado no tratamento de feridas, pois estimula o desbridamento autolítico. O objetivo do trabalho foi desenvolver e caracterizar hidrogeis de CMC, variando as concentrações de CMC em 2%, 3,5% ou 5% p/v e as concentrações e o tipo de agente umectante, como glicerina ou propilenoglicol em 10%, 15% e 20% p/v. Foram avaliadas as características organolépticas e físico-químicas, pH, oclusividade, espalhabilidade e reologia das formulações. Todas as formulações apresentaram pH em torno de 7,0. Os geis com maior espalhabilidade foram os

aqueles com 2% de CMC e 10% de glicerina e propilenoglicol. Nas análises reológicas, os maiores valores de viscosidade foram apresentados pelas formulações contendo propilenoglicol. A viscosidade aumentou com o aumento da concentração de CMC, assim como a tensão de cisalhamento. As formulações contendo glicerina apresentaram maior proximidade entre os valores dos módulos de armazenamento (G') e de perda (G''). A única formulação que apresentou ponto de cedência foi o gel de CMC a 5% com 20% de glicerina. Dessa forma, foi possível desenvolver e avaliar hidrogéis de CMC para o tratamento de feridas.

Palavras-chave: feridas; hidrogel; carboximetilcelulose.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e tem como principais funções a proteção contra o ambiente, atritos e radiação ultravioleta (UV), evitar a perda de água e a invasão de microrganismos. Além disso, a pele tem função sensorial, participa da síntese de vitamina D e na termorregulação, sendo composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme (1). A ferida é definida como qualquer interrupção da continuidade da pele que afete sua integridade e pode ser causada por diversos fatores, como por exemplo: cirúrgicos, traumáticos e ulceroativos (2). As feridas crônicas são um importante problema de saúde pública, uma vez que o retardo no processo de cicatrização impacta na recuperação do paciente e aumenta, significativamente, os custos da assistência da saúde (3).

O principal objetivo do tratamento de feridas consiste no fechamento rápido e funcional da lesão, com uma cicatriz esteticamente satisfatória. Por isso, o tratamento busca proteger as lesões de agentes externos físicos, mecânicos ou biológicos, evitando ou reduzindo os riscos de complicações (4). O desbridamento é o termo utilizado para remoção de tecido necrótico, danificado ou infectado, uma vez que, a presença desses fatores na ferida retarda o processo de cicatrização. Existem diferentes formas de realizar o desbridamento: o cirúrgico, o mecânico, o autolítico, e o enzimático biológico (5). Além disso, no tratamento de feridas, além dos fatores locais, também deve ser levado em conta os fatores sistêmicos, já que podem afetar o processo de reparação da pele e dos tecidos, como por exemplo: idade, imobilidade, estado nutricional, comorbidade e estado socioeconômico do paciente (6).

Dessa forma, o tratamento da ferida envolve a avaliação das condições clínicas do paciente, o uso

de analgésicos, cuidado com o curativo e o desbridamento do tecido inviável. Portanto, há muito que se pesquisar na área, a fim de aperfeiçoar os recursos já existentes, torná-los acessíveis a um maior número de pessoas, mediante o desenvolvimento de tecnologias mais simples e baratas (3,4).

O hidrogel de carboximetilcelulose (CMC) é uma das coberturas primárias mais utilizadas e prescritas para o tratamento de feridas, devido à sua eficácia, seu baixo custo e seu fácil armazenamento e transporte; por isso existe uma grande demanda pela sua produção. Os hidrogéis são sistemas semissólidos, transparentes, de dispersões moleculares em veículos aquosos, de consistência gelatinosa, devido à adição de agentes gelificantes (polímeros). A CMC é derivada do ácido celuloseglicólico, capaz de gelificar quando em contato com água, formando hidrogéis neutros e aniônicos (7,8). Os hidrogéis são indicados para feridas com perda parcial ou profunda, dermoabrasões, feridas com necrose, áreas doadoras de pele, úlceras e queimaduras de primeiro e segundo grau. Também podem ser utilizados em conjunto com outros medicamentos tópicos, como antibacterianos, ser utilizados por até 3 dias sem interrupção e requerem cobertura secundária (9,10).

O objetivo desse trabalho consistiu em desenvolver e caracterizar hidrogéis de CMC, que é uma das formulações mais utilizadas no tratamento de feridas. Para tal, foi realizado um estudo com diferentes concentrações de CMC (2% p/v, 3,5% p/v e 5% p/v), e com dois agentes umectantes, glicerina e propilenoglicol, em diferentes concentrações (10% p/v, 15% p/v e 20% p/v), e avaliar as suas propriedades como características organolépticas, pH, espalhabilidade, oclusão e reologia. O principal objetivo da variação de CMC foi obter hidrogéis com viscosidades e espalhabilidades

distintas e, dessa forma, obter alternativas para o tratamento das diferentes feridas. As concentrações de agentes umectantes variaram de forma proporcional à concentração de CMC. Além disso, essa variação foi um parâmetro importante de comparação entre o uso de glicerina e de propilenoglicol nas formulações.

MATERIAL E MÉTODO

Carboximetilcelulose (Farmos, Lote: 19F47); metilparabeno (Fagron, Lote: 20131014); propilenoglicol (Viafarma, Lote: A955J19K11); glicerina (Pharma Nostra, Lote: 1A0519B); água destilada.

Desenvolvimento dos Hidrogeis. Foram desenvolvidas seis formulações de hidrogel de CMC variando as concentrações de CMC, propilenoglicol ou glicerina, conforme a Tabela 1. Em um caneco inox, a água destilada foi aquecida até 60 °C para

solubilizar o metilparabeno. A solução foi retirada do aquecimento e resfriada a temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado o agente umectante, homogeneizando com auxílio de agitador mecânico e, em seguida, CMC sob agitação constante. Depois de formado, cada gel foi acondicionado em pote plástico preto e identificado.

Caracterização das formulações.

Avaliação macroscópica. Foram observadas as seguintes características das formulações: cor, odor e aspecto geral.

Potencial Hidrogeniônico. O pH foi avaliado utilizando o potenciômetro Digital Meter 922, previamente calibrado com solução tampão de pH 4,0 e 7,0. As análises foram realizadas com imersão do eletrodo diretamente nas amostras, a 25° C. Este ensaio foi feito em triplicata, gerando resultados correspondentes às médias das três medições para cada formulação (11).

Tabela 1. Composição das formulações de hidrogel avaliadas

Formulação	CMC	Metilparabeno	Glicerina	Propilenoglicol	Água Destilada
CMC1	2%	0,1%	10%	-	Qsp 100 g
CMC2	2%		-	10%	
CMC3	3,5%		15%	-	
CMC4	3,5%		-	15%	
CMC5	5%		20%	-	
CMC6	5%		-	20%	

Oclusão. No ensaio de oclusão foram utilizados copos de vidro de 40 mL, cada um contendo 30 mL de água destilada e cobertos com papel de filtro (filtro de celulose, 90 mm, Whatman, tamanho de corte 3 µm) e fixados com elásticos. Para cada formulação foram destinados três copos (triplicata), e mais três para controle, totalizando 21 copos. Foram espalhados homogeneamente 220 mg de cada uma das formulações sobre seus respectivos copos, com auxílio de uma espátula, e, para os controles, apenas água destilada foi usada para umedecer o papel filtro. Em seguida, os pesos de todos os copos foram medidos em balança analítica e registrados. Os copos foram armazenados em estufa a 40 °C por dois dias, e seus pesos foram novamente registrados após 24 h e 48 h do início do ensaio (12). Após

realização das médias dos pesos das triplicatas, o poder de oclusão (F) de cada formulação foi calculada com a Equação 1.

$$F = \frac{(A-B)}{A} \times 100$$

Equação 1. Determinação do fator de oclusão.

Onde: A é a quantidade média de perda de água do branco (gramas); B é a quantidade média de perda de água da formulação teste, em gramas.

Espalhabilidade. Foram utilizadas duas lâminas de vidro para microscopia, a lâmina base e a

lâmina superior, de peso conhecido. Com uma folha de papel milimetrado, os lados da lâmina base foram marcados e, por meio de traçado de diagonais, o seu centro exato. Em seguida, foram depositados 25 mg de formulação sobre a lâmina base, exatamente em seu centro. A lâmina com a amostra foi alocada sobre o desenho no papel milimetrado, e em seguida uma série de pesos foram depositados suavemente sobre a amostra, com intervalos de um minuto entre cada peso. A espalhabilidade foi determinada empiricamente utilizando a marcação milimetrada do papel subjacente à lâmina. A espalhabilidade foi determinada, em milímetros, para cada peso colocado: peso de lâmina, peso da lâmina + 2 g, peso da lâmina + 4 g, e peso da lâmina + 9 g (13). O ensaio foi feito em triplicata para cada formulação. Após obtenção da média, o valor de espalhabilidade para cada formulação foi obtido, utilizando a Equação 2. O fator espalhabilidade também foi calculado (Equação 3) (14).

$$E_i = d^2 \cdot \frac{\pi}{4}$$

Equação 2. Determinação da espalhabilidade.

Onde E_i é a espalhabilidade da amostra para um determinado peso em milímetro quadrado (mm^2); D é o diâmetro médio em milímetro (mm).

$$F_e = E_i/P$$

Equação 3. Fator de espalhabilidade.

Onde F_e é o fator de espalhabilidade da amostra (mm^2/g); E_i é a área da espalhabilidade máxima (mm^2); P é o peso total adicionado (g).

Caracterização reológica. As análises reológicas dos hidrogeis foram realizadas em reômetro Anton Paar MCR 302 com software Rheoplus/32, utilizando geometria cone-placa CP-40-2 (40 mm de diâmetro e ângulo de 2°) em todas as análises rotacionais e oscilatórias. As de natureza rotacional (curva de viscosidade e curva de fluxo) foram realizadas em três diferentes temperaturas (5, 20 e 32°C) sob o modo *controlled shear rate* (CSR). A taxa de cisalhamento programada foi de 1 a 300/s. O teste oscilatório realizado foi o de varredura de

amplitude, sob frequência constante de 10 rad/s e temperatura de 20°C (15,16).

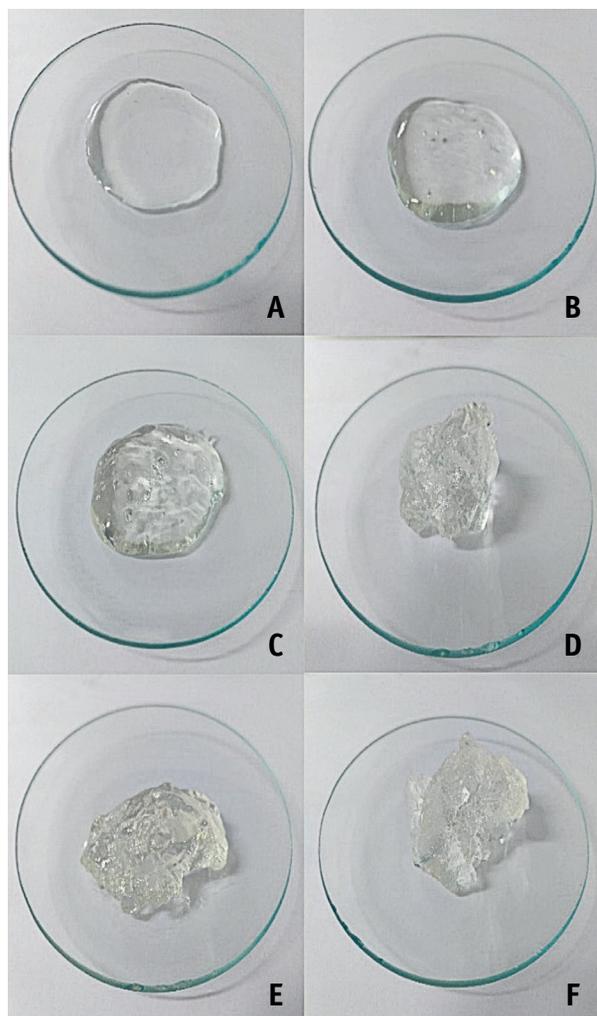
Tratamento Estatístico. Todos os testes de caracterização das formulações foram realizados em triplicata. Os resultados foram calculados como média e o desvio padrão. A análise estatística foi realizada empregando o software Origin®, versão 8.0, para Windows. Foi aplicado o teste estatístico ANOVA de análise de variância, com significância estatística determinada para 95% ($p = 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação dos Hidrogeis de CMC. Os hidrogeis podem ser observados na Figura 1. O hidrogel CMC1 com 2% de CMC com 10% de glicerina (Figura 1A) apresentou-se incolor, transparente, inodoro e fluido. O hidrogel CMC2 com 2% de CMC com 10% de propilenoglicol (Figura 1B) apresentou-se incolor, transparente, inodoro e menos fluido que o hidrogel A. O hidrogel CMC3, com 3,5% de CMC e 15% de glicerina (Figura 1C) apresentou-se incolor, transparente, inodoro e moderadamente fluido. O hidrogel CMC4, com 3,5% de CMC e 15% de propilenoglicol (Figura 1D), apresentou-se incolor, transparente, inodoro e menos fluido que o hidrogel C. O hidrogel CMC5 com 5% de CMC e 20% de glicerina (Figura 1E), apresentou-se incolor, transparente, inodoro e consistente. O hidrogel CMC6 com 5% de CMC com 20% de propilenoglicol (Figura 1F) apresentou-se incolor, transparente, inodoro e mais consistente que E.

O principal objetivo da variação de CMC foi obter hidrogeis com características distintas e, dessa forma, representar alternativas para o tratamento de feridas. A concentração de 2% foi escolhida por ser a concentração mínima utilizada para produção de hidrogeis de CMC, enquanto a concentração de 3,5% foi escolhida por ser intermediária e a concentração de 5% foi a concentração máxima de CMC, comumente encontrada em diferentes medicamentos (17). Por sua vez, a concentração de agente umectante variou de forma proporcional ao aumento da concentração de CMC. A utilização de uma mesma concentração de diferentes agentes umectantes nos hidrogeis de CMC permitiu a comparação da influência desses umectantes nas formulações.

Figura 1. Características de hidrogeis de carboximetilcelulose – CMC. 1A: CMC1, 1B: CMC2, 1C: CMC3, 1D: CMC4, 1E: CMC5, 1F: CMC6



Potencial Hidrogeniônico. A Tabela 2 contém os valores de pH das formulações. Os resultados obtidos estão entre 6,7 e 7,1, meio neutro a levemente ácido, aceitável para formulações de aplicação tópica (18). A pele intacta é levemente ácida

(pH entre 4,2 a 5,6), o que previne a proliferação excessiva de microrganismos na sua superfície e o leito da ferida também se apresenta levemente ácido (pH 5,8 a 6,6), devido ao próprio trauma e à ativação celular local. Essa alteração é um dos sinais que ativam o processo de cicatrização, juntamente com, por exemplo, queda da tensão de oxigênio e presença de espécies reativas de oxigênio (19). Esse microambiente auxilia no controle de infecções no local, além de permitir o funcionamento adequado das proteinases, que estão envolvidas no processo de recuperação e cicatrização tissular (20).

A determinação do pH permite identificar alterações químicas nas formulações. Os geis geralmente possuem máxima estabilidade e viscosidade em pH entre 7 e 9. Portanto, o pH influencia sua estabilidade, pois em pH menor que 2 pode ocorrer precipitação da solução, e a viscosidade diminuir em pH maior que 10 (20). Dessa forma, o pH encontrado em todas as formulações está adequado para a manutenção da estabilidade dos hidrogeis.

Houve diferenças estatísticas entre o valor de pH de todas as formulações ($p > 0,05$), porém não houve diferença estatística entre as formulações CMC3 e CMC4, CMC6 e CMC2 ($p < 0,05$).

Espalhabilidade. A espalhabilidade é definida como a capacidade de expansão da formulação semissólida frente a uma determinada força (peso) por um tempo definido. Sua determinação é essencial, pois está relacionada à facilidade de aplicação tópica do produto (16).

O fator de espalhabilidade de cada formulação é mostrado na Tabela 2. Os hidrogeis com concentração de 2% de CMC, CMC1 e CMC2, apresentaram fatores de espalhabilidade, de $9,12 \pm 0,10$ mm²/g e $6,20 \pm 0,07$ mm²/g, respectivamente.

Tabela 2. Média dos valores do pH e do fator de espalhabilidade das formulações avaliadas.

Formulação	pH \pm DP	FE (mm ² /g)	Oclusão (%) 24 h	Oclusão (%) 48 h
CMC1	6,8 \pm 0,080	9,12 \pm 0,10	4,3 \pm 0,35	8,11 \pm 0,20
CMC2	6,7 \pm 0,010	6,20 \pm 0,07	4,11 \pm 0,12	7,9 \pm 0,20
CMC3	7,0 \pm 0,004	2,33 \pm 0,09	3,93 \pm 0,09	7,53 \pm 0,14
CMC4	7,0 \pm 0,010	2,21 \pm 0,06	3,98 \pm 0,16	7,65 \pm 0,22
CMC5	7,2 \pm 0,005	1,85 \pm 0,08	4,17 \pm 0,25	7,65 \pm 0,29
CMC6	6,7 \pm 0,018	1,62 \pm 0,07	4,07 \pm 0,04	7,74 \pm 0,09

Os hidrogeis com 3,5% de CMC, CMC3 e CMC4, apresentaram fatores de espalhabilidade, $2,33 \pm 0,09 \text{ mm}^2/\text{g}$ e $2,21 \pm 0,06 \text{ mm}^2/\text{g}$, respectivamente. Os hidrogeis com 5% de CMC, CMC5 e CMC6, apresentaram fatores de espalhabilidade, $1,85 \pm 0,08 \text{ mm}^2/\text{g}$ e $1,62 \pm 0,07 \text{ mm}^2/\text{g}$, respectivamente.

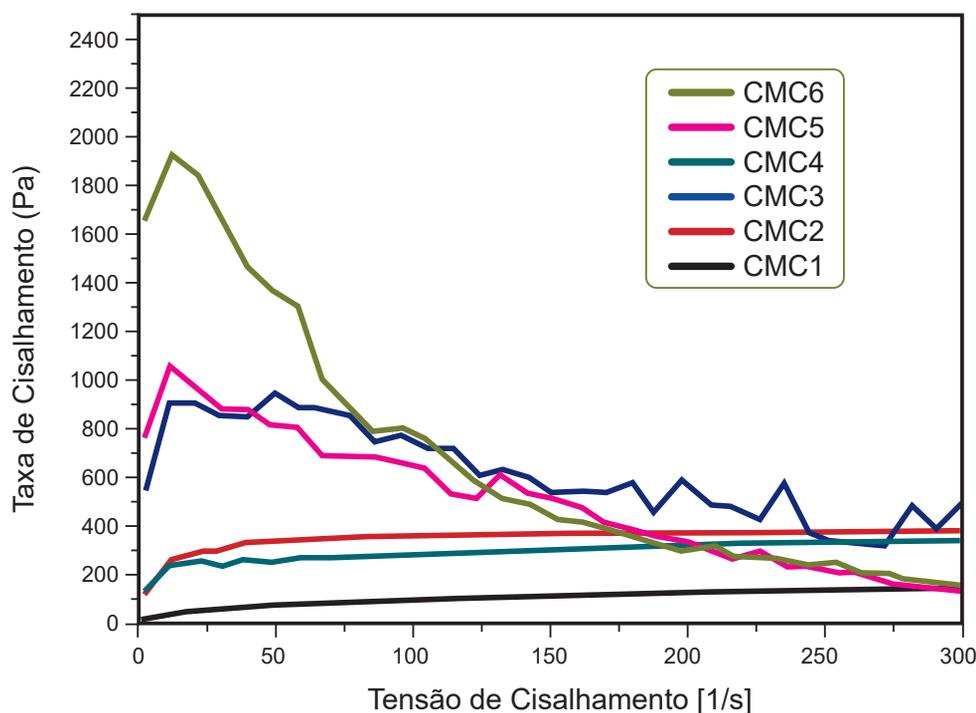
Todos os sistemas apresentaram diferença estatística entre os fatores de espalhabilidade ($p > 0,05$). Somente os sistemas CMC3 e CMC4 não apresentaram diferença estatística entre os seus fatores de espalhabilidade ($p < 0,05$). As formulações com 2% de CMC, CMC1 e CMC2, apresentaram uma maior espalhabilidade; além disso, a formulação com 2% de CMC e 10% de glicerina (CMC1) apresentou uma taxa de espalhabilidade mais elevada que a formulação com 2% de CMC e 10% de propilenoglicol (CMC2).

Paines e cols (2015) desenvolveram hidrogéis de Carbopol Ultrez a partir de nanoemulsão contendo clotrimazol e óleo de melaleuca e todos os sistemas apresentaram valores de espalhabilidade em torno de $4,6 \text{ mm}^2/\text{g}$. Dessa forma, os valores de espalhabilidade encontrados nesse estudo estão de acordo com os resultados da literatura (14).

As formulações com 5% de CMC, CMC5 e CMC6 apresentaram uma menor espalhabilidade, e a formulação com 5% de CMC e 20% de glicerina (CMC5) apresentou uma taxa de espalhabilidade mais elevada que a formulação com 5% de CMC e 20% de propilenoglicol (CMC6). As formulações com 3,5% de CMC apresentaram valores intermediários de espalhabilidade em relação aos sistemas com 2% de CMC e 5% de CMC e valores de espalhabilidade semelhantes entre si. Isto indica que o agente umectante influenciou o fator de espalhabilidade quando a concentração de polímero foi baixa (2%) e quando foi alta (5%), porém em concentrações intermediárias (3,5%) não houve influência dos agentes umectantes. Esse resultado pode ser explicado devido ao polímero CMC formar uma matriz hidrofílica que aprisiona água em seu interior, e promover a formação do gel (11). Uma hipótese é que, numa concentração menor de CMC, a malha polimérica é mais frouxa, permitindo maior interação do agente umectante com substâncias polares como a água e, portanto, maior aprisionamento das mesmas (21).

Dessa forma, pode haver diferença entre as interações da CMC com a glicerina e com o pro-

Figura 2. Curva de Fluxo dos sistemas de hidrogel CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6, a 5° C.



pilenoglicol. Uma possível explicação para esse resultado é o fato de a glicerina ser um álcool trihidróxido, e por isso deve fazer mais interações de hidrogênio com a água e conseguir hidratar melhor a rede polimérica do CMC, que o propilenoglicol, que contém 2 hidroxilas. Além disso, a glicerina possui viscosidade de 1,311 cP, enquanto o propilenoglicol possui uma viscosidade de 58,1 cP, a 20 °C (22,23). Portanto, a baixa viscosidade da glicerina e sua maior interação com a água contribuem para a maior hidratação do CMC, e para o aumento da espalhabilidade da formulação.

Outro ponto importante refere-se à diferença entre os valores do fator de espalhabilidade das formulações contendo 2% de CMC, CMC1 e CMC2, e das formulações contendo 5% de CMC, CMC5 e CMC6. Nas formulações com maior concentração do polímero há um maior número de interações moleculares e intermoleculares, o que reduz sua capacidade de expansão frente a uma determinada força (peso) por um tempo definido (24). Nas formulações com 5% de CMC, essas interações deverão ser maiores que nas formulações com 2% de CMC, e por isso, apresentam reduzida capacidade de expansão e menor fator de espalhabilidade.

Caracterização reológica. A reologia pode ser definida como o estudo das propriedades de fluxo e deformação da matéria. Na área farmacêutica o estudo dos aspectos reológicos tem grande importância para caracterizar as formas farmacêuticas líquidas e semissólidas (25). Portanto, o estudo da reologia é essencial para compreender as propriedades das diferentes formas farmacêuticas.

Curva de fluxo. Nos ensaios de curva de fluxo, analisa-se a relação entre tensão de cisalhamento aplicada no fluido e a taxa de cisalhamento na qual há resposta do mesmo. As Figuras 2, 3 e 4 mostram as curvas de fluxo dos sistemas CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6 nas temperaturas de 5° C, 20° C e 32° CA tensão de cisalhamento inicial para a formulação CMC1 variou de 10,5 Pa, 3,36 Pa e 1,97 Pa para as temperaturas de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A tensão de cisalhamento inicial para a formulação CMC2 variou de 136 Pa, 98 Pa e 72,7 Pa para as temperaturas de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A tensão de cisalhamento inicial para a formulação CMC3 variou de 140 Pa, 59,1 Pa e 39,3 Pa para as temperaturas de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A tensão de cisalhamento inicial para a formulação CMC4

Figura 3. Curva de Fluxo dos sistemas de hidrogel CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6, a 20° C.

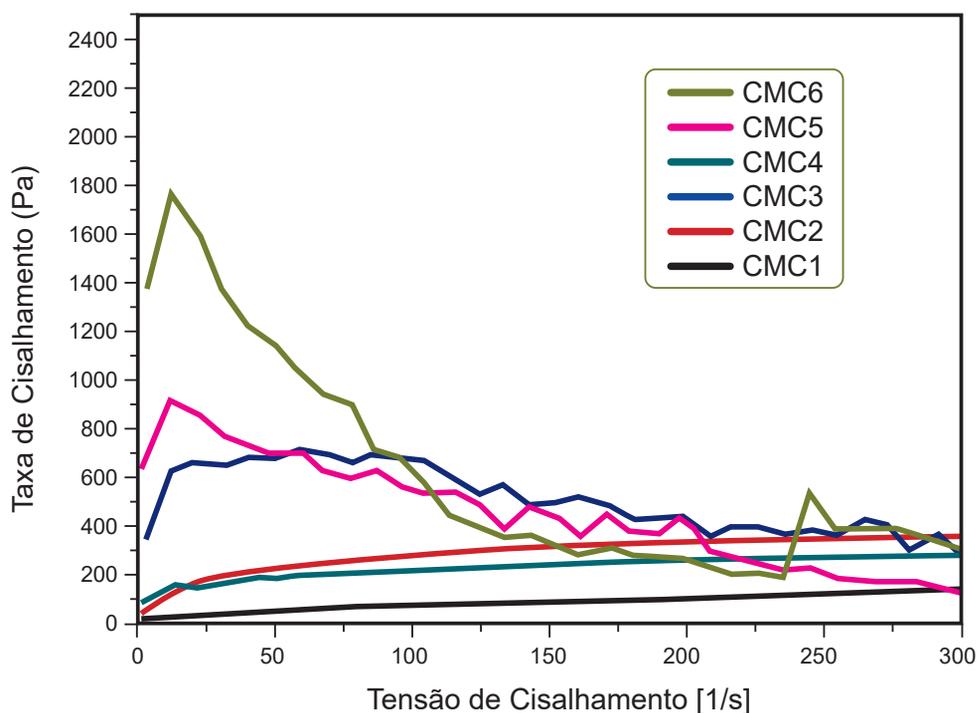
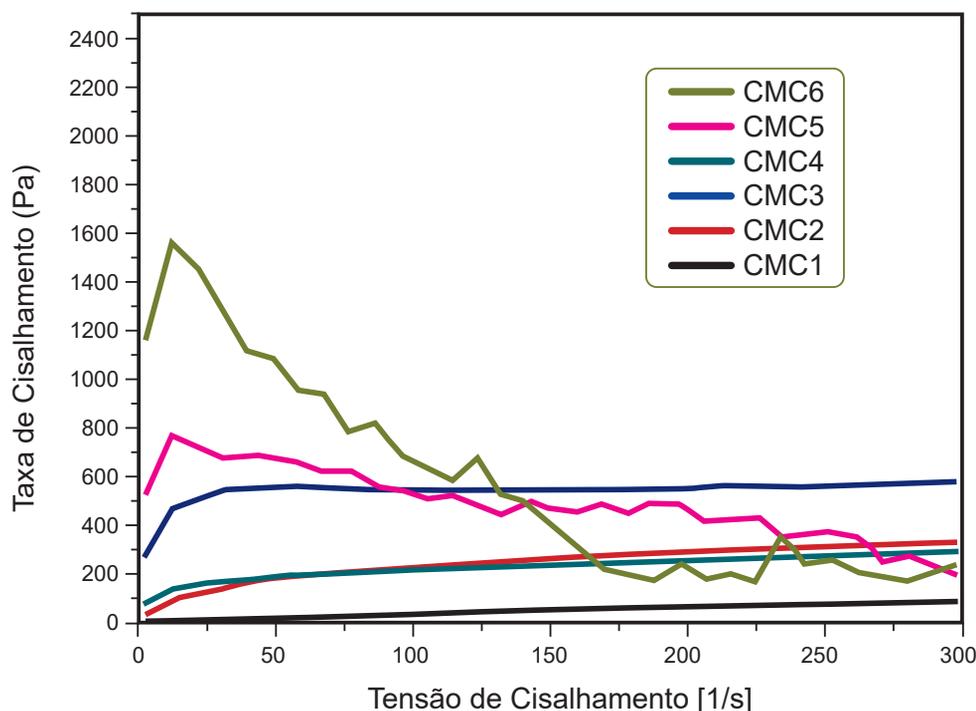


Figura 4. Curva de Fluxo dos sistemas de hidrogel CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6, a 32° C.



variou de 752 Pa, 615 Pa e 502 Pa para as temperaturas de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A tensão de cisalhamento inicial para a formulação CMC5 variou de 530 Pa, 365 Pa e 274 Pa para as temperaturas de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A tensão de cisalhamento inicial para a formulação CMC6 variou de 1630 Pa, 1390 Pa e 1190 Pa para as temperaturas de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente.

Houve a necessidade de aplicação de uma maior tensão de cisalhamento inicial nas formulações com maior concentração do polímero CMC (5%), especialmente na formulação CMC6 que continha propilenoglicol. A tensão de cisalhamento utilizada para que haja fluxo, e conseqüentemente a taxa de cisalhamento, será proporcional à força de interação entre as moléculas do polímero que forma o hidrogel. Em formulações com maior concentração do polímero, haverá maior oferta de moléculas e conseqüentemente maior número de interações moleculares e intermoleculares, como mencionado por Zhao e cols (2011). Portanto, sendo necessária uma maior força, ou seja, tensão de cisalhamento, para que haja fluxo (24).

Além da concentração do polímero, a variação dos agentes umectantes mostrou ser importante, uma vez que as formulações com propilenoglicol necessitaram de maior tensão de cisalhamento para o fluxo. Esse fato pode ser correlacionado com o exposto no teste de espalhabilidade, corroborando esses resultados. Além disso, para uma taxa de deformação constante, houve uma redução dos valores de tensão de cisalhamento com o aumento da temperatura. Hassan e Hobani (1998) relataram que a força de cisalhamento, quando associada com a aplicação de calor, faz com que as partículas se reorganizem em direções paralelas, e as partículas maiores são quebradas em partículas menores (26). Essas partículas podem escoar mais facilmente como um resultado da diminuição da interação partícula-partícula, a qual resulta na diminuição da viscosidade. Isso pode ser correlacionado com as interações da rede polimérica.

Curva de viscosidade. As Figuras 5, 6 e 7 mostram a curva de viscosidade dos sistemas CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6 a 5° C, 20° C e 32° C.

Figura 5. Curva de viscosidade dos sistemas hidrogel CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6 a 5°C.

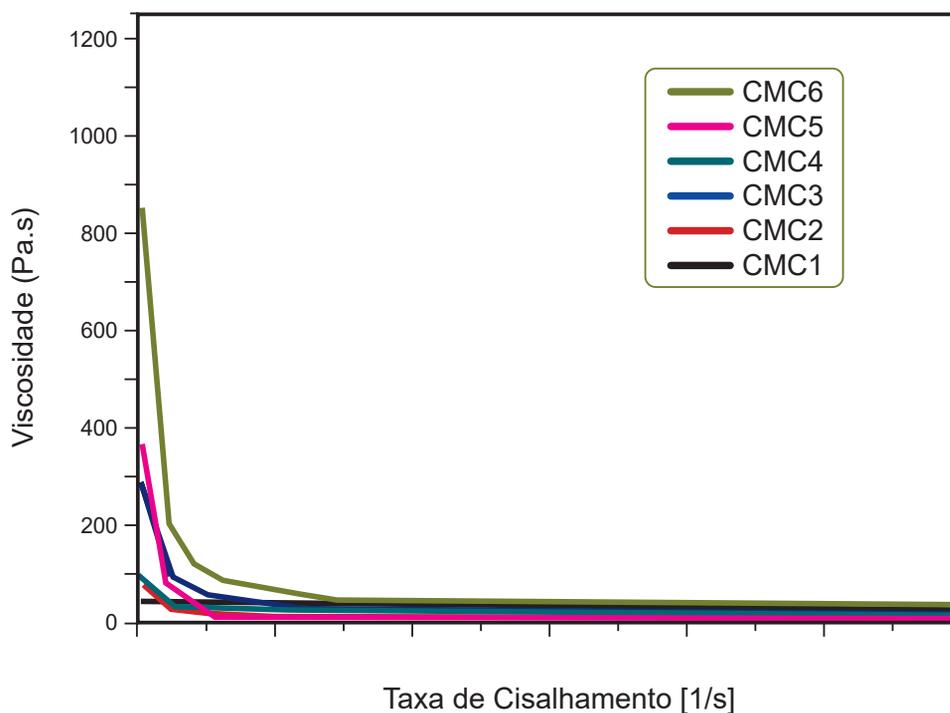


Figura 6. Curva de viscosidade dos sistemas hidrogel CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6 a 20°C.

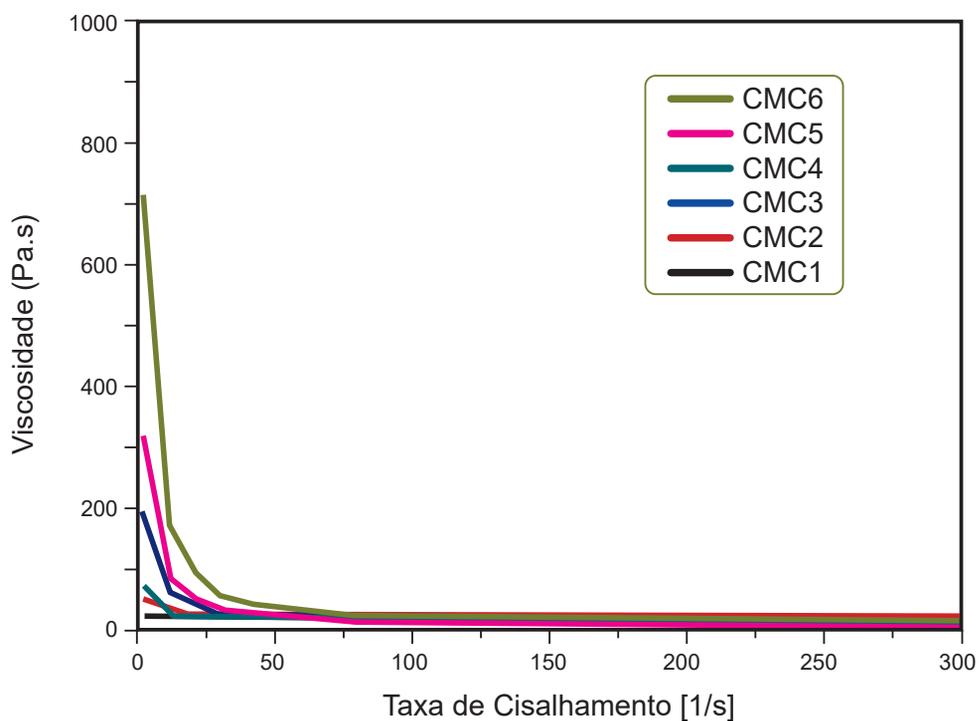
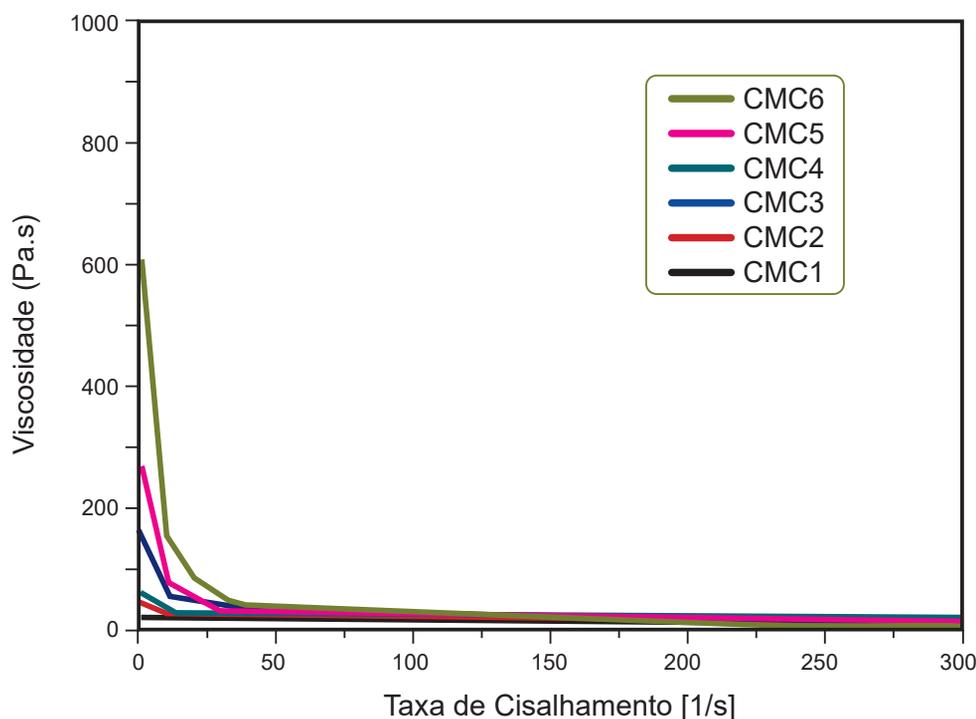


Figura 7. Curva de viscosidade dos sistemas hidrogel CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6 a 32° C.



Os valores de viscosidade inicial foram distintos para todas as amostras, comparando as três temperaturas. A formulação CMC1 apresentou uma viscosidade inicial de 5,23 Pa.s, 1,68 Pa.s e 0,99 Pa.s na temperatura de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A formulação CMC2 apresentou uma viscosidade inicial de 68 Pa.s, 49 Pa.s, 36,4 Pa.s na temperatura de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A formulação CMC3 apresentou uma viscosidade inicial de 69,8 Pa.s, 29 Pa.s e 19,7 Pa.s na temperatura de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A formulação CMC4 apresentou uma viscosidade inicial de 376 Pa.s, 308 Pa.s e 251 Pa.s na temperatura de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A formulação CMC5 apresentou uma viscosidade inicial de 265 Pa.s, 183 Pa.s e 137 Pa.s na temperatura de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente. A formulação CMC6 apresentou uma viscosidade inicial de 813 Pa.s, 694 Pa.s e 594 Pa.s na temperatura de 5° C, 20° C e 32° C, respectivamente

A viscosidade é um dos importantes parâmetros na reologia. A viscosidade é a medida da resistência para um fluido fluir, e quanto maior for a viscosidade de um produto, maior será sua resis-

tência para fluir (25). Por meio desse parâmetro os fluidos podem ser divididos em duas classes, de acordo com suas propriedades de fluidez e deformação: fluidos newtonianos ou de viscosidade ideal, e fluidos não newtonianos ou de viscosidade estrutural (27).

Nos fluidos não newtonianos, a viscosidade depende de vários outros fatores, como: estrutura da substância; forma de preparo; tempo de repouso; entre outras características que levam o quociente entre a tensão e a velocidade de cisalhamento não ser uma constante. Segundo as características de deformação, os sistemas não newtonianos são classificados em três principais comportamentos: pseudoplástico, plástico e diletantes (25).

Segundo Constenla e cols (1989), a redução na viscosidade aparente pode ser atribuída a um aumento nas distâncias intermoleculares que ocorrem em função da expansão térmica causada pelo aumento na temperatura. Também se pode relatar a quebra de interações do tipo ligações de hidrogênio da rede polimérica com as moléculas de água, e o rearranjo dessas cadeias com o aumento da tem-

peratura, que favorece a redução da viscosidade aparente (28).

Porém, com aumento da taxa de cisalhamento, houve queda da viscosidade para níveis iguais às das formulações, que inicialmente já apresentavam menor valor do parâmetro citado. Além disso, a viscosidade aparente, a partir da taxa de deformação de $67,2 \text{ s}^{-1}$, tende a ficar constante para as temperaturas de 5°C , 20°C e 32°C . Isto pode estar relacionado com a reordenação das cadeias poliméricas proveniente da taxa de deformação (29) e a um fluido pseudoplástico, onde a viscosidade diminui com o aumento da tensão de cisalhamento aplicada, tornando o composto mais fluido (25).

Nas amostras avaliadas, a viscosidade inicial foi maior, de acordo com o aumento da concentração de polímero, o que também foi reportado nos estudos de Zhao e cols (2011) envolvendo hidrogeis de celulose e carboximetilcelulose cristalina (24). Também foi observada a redução da viscosidade em função da taxa de cisalhamento, como visto por Ngwuluka e cols (2013) ao analisarem dispersões de CMC sódica (16) "International Journal of Pharmaceutics", "page": "95-101", "volume": "415", "issue": "1", "source": "ScienceDirect", "abstract": "Combinations of microcrystalline cellulose (MCC). Avaliando a presença de glicerina e propilenoglicol, houve uma maior viscosidade inicial nas formulações contendo propilenoglicol, ao comparar com os valores iniciais de viscosidade entre as formulações com mesma concentração de CMC.

Como mencionado anteriormente, pode haver diferença entre as interações da CMC com a glicerina e com o propilenoglicol. A glicerina possui viscosidade de $1,311 \text{ cP}$, enquanto o propilenoglicol possui uma viscosidade de $58,1 \text{ cP}$, a 20°C (22,23). Desta forma, a baixa viscosidade da glicerina contribui para a redução da viscosidade das formulações de CMC, enquanto, a maior viscosidade do propilenoglicol contribui para o aumento

da viscosidade inicial das formulações de CMC. Esse resultado corrobora os resultados do Fator de Espalhabilidade, onde as formulações com glicerina apresentaram valores maiores do Fator de Espalhabilidade que as formulações com propilenoglicol, indicando uma relação inversamente proporcional.

Varredura de amplitude. A análise de varredura de amplitude é outro ensaio importante na reologia de produtos farmacêuticos, onde é avaliado o material em frequência pré-estabelecida e com tensão alterada, causando deformação. Dessa forma, são avaliados os valores do módulo de armazenamento (G'), que representam o quão presentes são as características sólidas-elásticas no material e o quanto ele é capaz de armazenar energia, considerando que os valores do módulo de perda (G'') representam as características viscosas do material. A região onde valores de G' e G'' são constantes é a chamada região de viscoelasticidade linear (LVE) e o ponto onde há encontro dos valores dos módulos é chamado de ponto de cedência (*yield point*) (29). As curvas de varredura de amplitude das formulações CMC1, CMC2, CMC3, CMC4, CMC5 e CMC6 são mostradas nas Figuras 8, 9 e 10, respectivamente. Nas amostras de 2% e 3,5% CMC com 10% e 15% de glicerina, não houve cruzamento do módulo armazenamento (G') e o módulo de perda (G''), porém houve uma proximidade desses valores de módulo. Todos os sistemas de CMC com glicerina apresentaram valores mais baixos do módulo de armazenamento (G') e o módulo de perda (G'') que as formulações de CMC com propilenoglicol. Apesar de não haver ponto de cedência nas formulações de 2% e 3,5% de CMC com glicerina, os valores de G' e G'' mantiveram-se constantes, não sofrendo com o aumento da pressão e da taxa de deformação. Contudo, houve o cruzamento dos módulos de armazenamento (G') e o módulo de perda (G'') na formulação contendo 5% de CMC e 20% de glicerina.

Figura 8. Curva de varredura de amplitude das formulações CMC1 e CMC2.

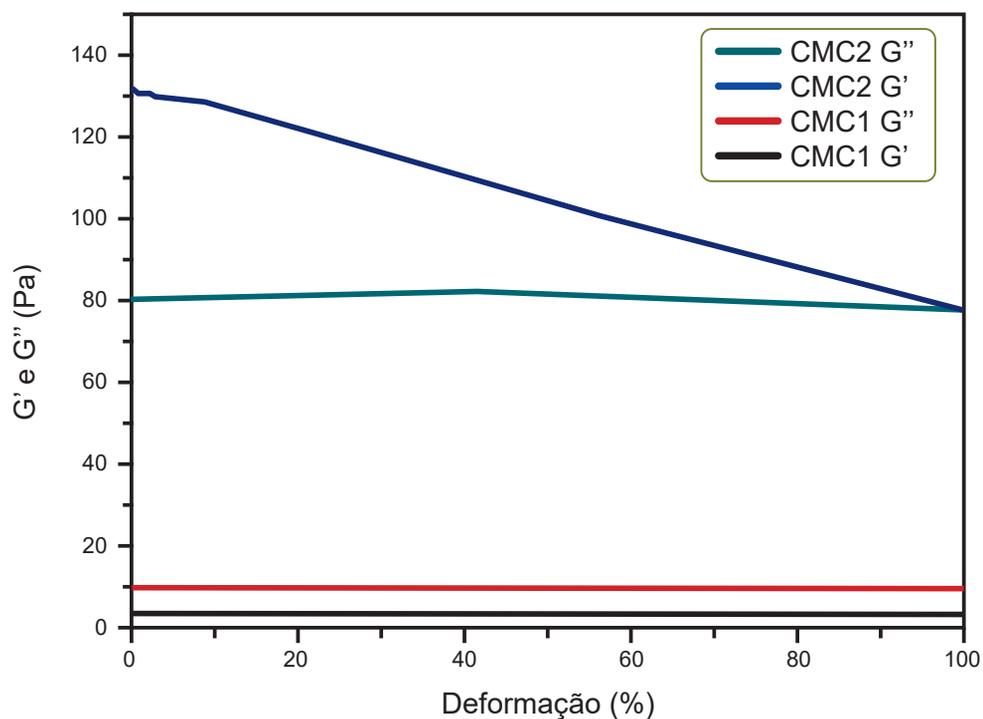


Figura 9. Curva de varredura de amplitude das formulações CMC3 e CMC4.

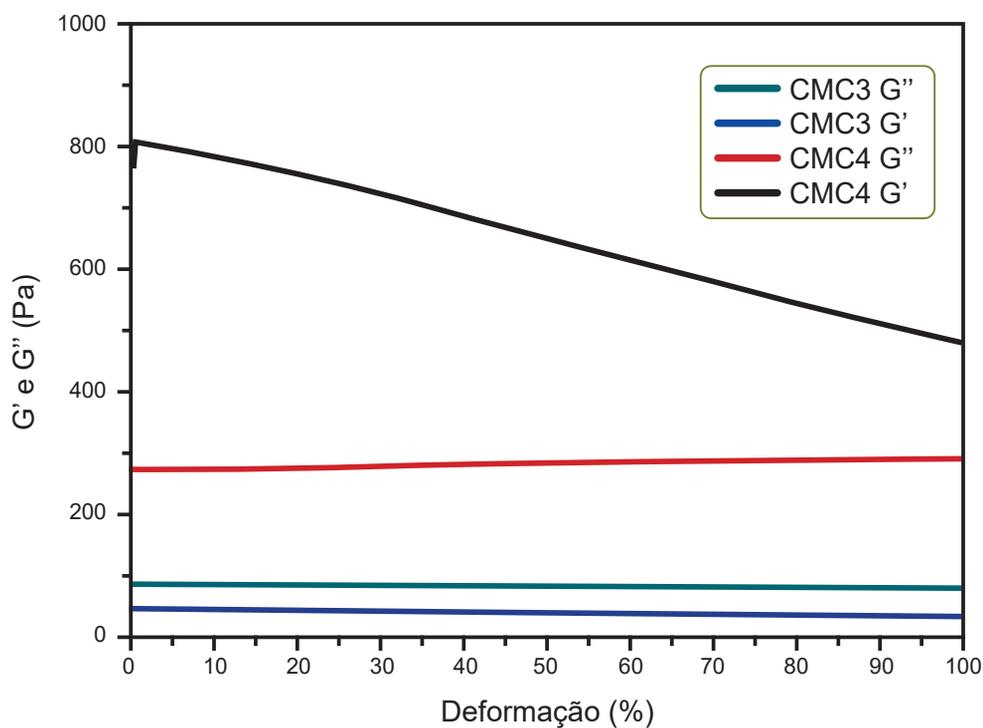
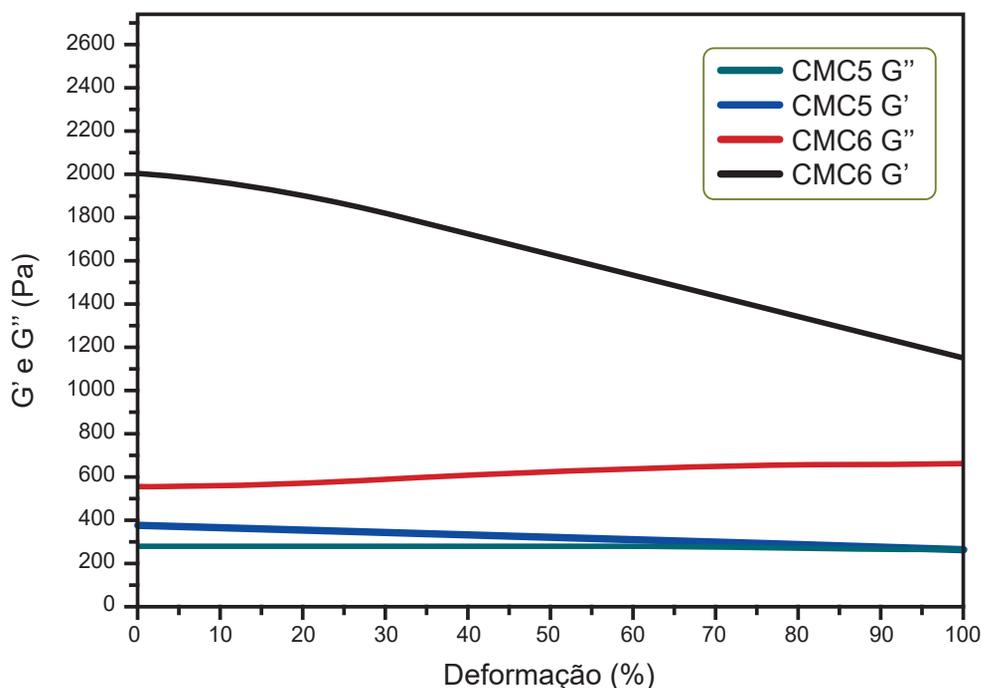


Figura 10. Curva de varredura de amplitude das formulações CMC5 e CMC6.



Em nenhum dos sistemas de CMC e propilenoglicol houve cruzamento do módulo armazenamento (G') e o módulo de perda (G''), e os valores mostraram-se distintos. Somente houve aproximação nos valores no sistema CMC 2% com 10% de propilenoglicol com amplitude de 100%.

Apesar das diferenças entre agentes umectantes, houve um aumento dos valores dos módulos, de acordo com o aumento da concentração de polímero, sendo o mesmo descrito por Zhao e cols (2011), que atribuíram esse aumento de valor à maior interação polímero-polímero (25). Rudraraju e Wyandt (2005) mencionaram que valores de G' planos, como nos sistemas de CMC com glicerina, indicam a presença de região viscoelástica linear com uma estrutura estável (30).

Nas formulações contendo propilenoglicol, G' se mostrou inicialmente maior que naquelas contendo glicerina, porém não apresentaram valores lineares como nas segundas citadas. Nas formulações com glicerina, apesar dos valores dos módulos serem próximos e mais baixos, não houve a queda abrupta visualizada nas formulações contendo

propilenoglicol. Houve diferença de atuação dos umectantes: o propilenoglicol aumentou a resistência inicial à tensão da formulação, porém provavelmente não estabilizou sua estrutura, ao contrário da glicerina. O aumento da concentração de glicerina se sobrepôs ao aumento da concentração de CMC, ocasionando o fenômeno do ponto de fluidez, ou seja, encontro das curvas de G' e G'' e predominância das características viscosas da formulação.

Oclusividade. Não houve diferença estatística significativa para os valores de oclusão dos diferentes hidrogeis no tempo de 24 horas e no tempo 48 horas ($p < 0,05$) (Tabela 2). Porém, houve diferença estatística significativa entre os valores de oclusão dos hidrogeis comparando o tempo 24 h e 48 h ($p > 0,05$). Houve um aumento do valor de oclusão em todos os sistemas após 48 horas, indicando que a formação do filme polimérico pode ter sido efetiva após 48 horas.

A oclusão pode ser explicada como sendo a capacidade de uma formulação semissólida de formar um filme sobre a pele, impedindo ou ini-

bindo a evaporação de água, promovendo melhor hidratação do tecido. O poder oclusivo de uma formulação depende do tamanho das partículas e do seu percentual de composição lipídica, dentre outros fatores. Como já foi mencionado, a composição de hidrogeis é majoritariamente formada por água (75% a 88 %), sem composto lipídico em sua constituição (25, 29). Assim, o objetivo deste ensaio foi verificar a influência dos agentes umectantes sobre esta propriedade. Não houve diferenças significativas entre os seis hidrogeis com relação ao poder de oclusão, o que leva à conclusão de que nem a concentração de polímero, nem a concentração e o tipo de agente umectante influenciaram esse fator.

CONCLUSÃO

As possibilidades terapêuticas para o tratamento de feridas são vastas e diversificadas, com diversos produtos e técnicas que auxiliam o profissional de saúde a tratar esses problemas. As formulações com diferentes concentrações de CMC e agentes umectantes podem se adaptar melhor a ferida de cada paciente, e aumentar o arsenal terapêutico para o prescritor, facilitando a escolha da terapia. Nesse trabalho foi possível desenvolver diferentes hidrogeis de CMC com diferentes tipos e concentrações de agentes umectantes.

Todas as formulações apresentaram pH em torno de 7,0. Os hidrogeis com 2% de CMC apresentaram maior espalhabilidade e menor viscosidade, e isso pode dificultar a fixação do hidrogel ao local da ferida, devido à maior possibilidade de escoamento da formulação. As formulações com 3,5% de CMC apresentaram valores intermediários de espalhabilidade e valores intermediários de viscosidade. Os hidrogeis de CMC 2% e 3,5% podem ser uma boa alternativa quando se requer uma fácil espalhabilidade da formulação no local lesionado. As formulações com 5% de CMC apresentaram menor espalhabilidade e maior viscosidade, que pode favorecer o preenchimento da cavidade anatômica da ferida. Os hidrogeis com glicerina possuem maior espalhabilidade e menor viscosidade que os de propilenoglicol. Todas as formulações apresentaram um baixo poder de oclusão, em torno de 4% e 8% no tempo 24 h e 48 h, respectivamente. Portanto, o agente umectante e a concentração de polímero podem influenciar a formulação final, bem como seu uso pelo paciente. Por isso, podem ser utilizadas como referência para a escolha da formulação adequada às necessidades dos pacientes, considerando as características ideais de uma cobertura que são: facilidade de administração, causando o mínimo de dor na sua aplicação e na sua remoção, e adaptação à forma da ferida.

REFERÊNCIAS

1. Boer M, Duchnil E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(1):1-5. DOI: 10.5114/pdia.2015.48037.
2. Gonzalez ACO, Costa TF, Andrade ZA, Medrado AR. Wound healing – A literature review.. *An Bras Dermatol.* 2016; 91(5): 614-620. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164741.
3. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2017;6:15. DOI: 10.1186/s13643-016-0400-8.
4. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther.* 2017;34(3): 599-610. DOI: 10.1007/s12325-017-0478-y.
5. Mccallon SK, Weir D, Lantis JC. Optimizing Wound Bed Preparation with Collagenase Enzymatic Debridement. *J American Coll Clin Wound Spec.* 2015;6(1-2):14-23. DOI: 10.1016/j.jccw.2015.08.003.
6. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res.* 2010;89(3): 219-229. DOI: 10.1177/0022034509359125.
7. Sannino A, Demitri C, Madaghiele M. Biodegradable Cellulose-based Hydrogels: Design and Applications. *Materials.* 2009;2: 353-373. DOI: 10.3390/ma2020353.
8. Capanema NSV, Mansur AAP, De Jesus AC, Carvalho SM, De Oliveira LC, Mansur HS. Superabsorbent crosslinked carboxymethyl cellulose-PEG hydrogels for potential wound dressing applications. *Int J of Biol Macromol.* 2018;106:1218-1234. DOI: 10.1016/j.ijbmac.2017.08.124.

9. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. *J Pharm Sci.* 2008;97(8):2892-2923. DOI: 10.1002/jps.21210.
10. Qu J, Zhao X, Liang Y, Zhang T, Ma PX, Guo B. Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing. *Biomaterials.* 2018;183:185-199. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.044.
11. ANVISA. Farmacopeia Brasileira, 2º volume. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 5ª Ed. Brasília, 2010.
12. Wavikar P, Vavia P. Nanolipidgel for enhanced skin deposition and improved antifungal activity. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(1):222-233. DOI: 10.1208/s12249-012-9908-y.
13. Cordeiro MSF, Costa JKB, Lima CG, Campelo Júnior JDC, Melo AFM. Technological development and stability evaluation of dermatological gel from ginger essential oil (*Zingiber officinale* Roscoe). *Rev. Bras. Farm.* 2013;94(2):148-153.
14. Paines TC, Lima JA, Weber J, Flores FC, Silva CB. Desenvolvimento tecnológico de hidrogéis a partir de nanoemulsão contendo clotrimazol em associação com o óleo de melaleuca. *Ciência e Natura.* 2015;37:106-115. DOI: 10.5902/2179-460X19738.
15. Lefrancois P, Ibarboure E, Payré B, Gontier E, Le Meins JL, Schatz C. Insights into Carbopol gel formulations: Microscopy analysis of the microstructure and the influence of polyol additives. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(46):42761. DOI: 10.1002/app.42761.
16. Ngwuluka NC, Choonara Y, Kumar P, Modi G, Du Toit LC, Pillay V. A Hybrid Methacrylate-Sodium Carboxymethylcellulose Interpolyelectrolyte Complex: Rheometry and in Silico Disposition for Controlled Drug Release. *Materials.* 2013;6(10):4284-4308. DOI: 10.3390/ma6104284.
17. Benchabane A, Bekkour K. Rheological properties of carboxymethyl cellulose (CMC) solutions. *Colloid Polym Sci.* 2008;286:1173. DOI: 10.1007/s00396-008-1882-2.
18. Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(3):261-267. DOI: 10.2340/00015555-1531.
19. Percival SL, McCarty S, Hunt JA, Woods EJ. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. *Wound Repair Regen.* 2014;22(2):174-86. DOI: 10.1111/wrr.12125.
20. Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Arch Dermatol Res.* 2007;298(9):413-420. DOI: 10.1007/s00403-006-0713-x.
21. Dantas MGB, Reis SAGB, Damasceno CMD, Rolim LA, Rolim-Neto PJ, Carvalho FO, Quintans-Júnior LJ, Almeida JRGS. Development and Evaluation of Stability of a Gel Formulation Containing the Monoterpene Borneol. *Scient World J.* 2016;2016:7394685. DOI:10.1155/2016/7394685.
22. Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2005;41(1):27-51. DOI: 10.1590/S1516-93322005000100004.
23. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th edition. 2009 London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association.
24. Zhao J, Wang ZN, Wei XL, Liu F, Zhou W, Tang XL, Wu TH. Phase behaviour and rheological properties of the lamellar liquid crystals formed in dodecyl polyoxyethylene polyoxidepropylene ether/water system. *Indian J Chem.* 2011;50:641-649.
25. Aulton ME. *Delineamento de Formas Farmacêuticas.* 4ed. 2016. Elsevier Editora Ltda.
26. HassanBH, HobaniAI. Flow properties of froselle (*Hibiscus sabdariffa L.*) extract. *J Food Eng.* 1998;35(4):459-470. DOI: 10.1016/S0260-8774(98)00044-2.
27. Lahoud MH, Campos R. Aspectos relacionados à reologia farmacêutica. *Visão Acadêmica.* 2010;11(1):65-73.
28. Constenla, D.T.; Lozano, J.E.; Crapiste, G.H. Thermophysical properties of clarified apple juice as a function of concentration and temperature. *J Food Sci.* 1989;54(3):663-668.
29. Corrêa NM, Camargo Júnior FB, Ignácio RF, Leonardi GR. Avaliação do comportamento reológico de diferentes hidrogéis hidrofílicos. *Rev. Bras. Farm.* 2005;41(1):73-78. DOI: 10.1590/S1516-93322005000100008.
30. Rudraraju VS, Wyandt CM. Rheology of Microcrystalline Cellulose and Sodiumcarboxymethyl Cellulose hydrogels using a controlled stress rheometer: part II. *Int J Pharm.* 2005;292(1-2):63-73. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.10.012