DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEIS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS DESTINADO AO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Vitória de Lima Vançan (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Marcos Rogério Guilherme (PQ), Andrelson Wellington Rinaldi (Orientador). E-mail: awrinaldi@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Centro de Ciências Exatas e da Terra / Química.

Palavras-chave: Liberação controlada; Colágeno; Bio-hidrogel.

RESUMO

Foram desenvolvidos hidrogeis à base de colágeno com o objetivo de aplicá-los à liberação controlada de levodopa para o tratamento da doença de Parkinson. O colágeno foi submetido a um processo de modificação, seguido da síntese dos hidrogeis. Observou-se que as sínteses que apresentaram resultados satisfatórios seguiram um padrão semelhante quanto às condições experimentais e às proporções dos componentes empregados. A avaliação do comportamento dos hidrogeis em diferentes condições de intumescimento indicou que em pH 10,0ocorre o maior grau de intumescimento, evidenciando a influência do pH nas propriedades do material. Além disso, pode-se inferir que o transporte ocorre por mecanismo complexo. Os resultados obtidos demonstram o potencial dos hidrogéis à base de colágeno como sistemas de interesse para a liberação controlada de levodopa, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias voltadas ao tratamento da doença de Parkinson.

INTRODUÇÃO

Hidrogéis são redes poliméricas reticuladas em sistemas tridimensionais. Eles possuem a capacidade de absorver água e manter sua integridade estrutural (Machado, V. D.; Lima-Tenório, M. K.; Tenório-Neto, E. T., 2026). Isso decorre da presença de grupos hidrofílicos ao longo das cadeias poliméricas combinada à densidade de reticulação da rede, que impede a dissolução do material mesmo em contato prolongado com meio aquoso (Cassol, V.; Fantinel, L.; Silva, W. L., 2020). Devido à sua biocompatibilidade, capacidade de intumescimento controlado e versatilidade química, hidrogéis são biomateriais promissores que podem ser aplicados em diversas vertentes, desde tratamento de água a sistemas de liberação controlada de fármacos. Nesse contexto, o desenvolvimento de materiais inteligentes têm impulsionado a área de ciência dos materiais como alternativa estratégica na busca por soluções terapêuticas mais eficientes e personalizadas.

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa do sistema nervoso central caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos.

Atualmente não existe cura para a doença, e as terapias disponíveis visam apenas o alívio dos sintomas e à manutenção da qualidade de vida. Um dos maiores desafios do tratamento crônico é que a administração oral intermitente de levodopa permite flutuações na concentração plasmática do fármaco, estimulando de forma descontínua os receptores de dopamina, que estão associados ao desenvolvimento de complicações motoras, como discinesias (Rai, S. N.; Singh, P.; Goel, F).

Visando a estimulação dopaminérgica contínua para manter o nível basal do fármaco de forma mais estável, mantendo a concentração de dopamina em nível relativamente constante, a presente proposta tem como objetivo sintetizar, caracterizar e aplicar bio-hidrogéis de colágeno como sistema de liberação controlada de fármacos voltado ao tratamento da doença de Parkinson, considerando que a manutenção de um nível basal estável do medicamento no organismo do paciente é determinante para o controle dos sintomas motores e não motores associados à doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente, o colágeno comercial foi modificado pela adição de metacrilato de glicidila (GMA) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (TEMED), em meio aquoso. A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 60°C por 24 h. Após esse período, devido à evaporação do solvente, foi adicionada água destilada à mistura, seguida de homogeneização.

Posteriormente, foram adicionados acrilamida, bis-acrilamida e periodato de potássio, com posterior homogeneização da solução. A mistura foi então submetida à radiação ultravioleta (UVC) por 20 min, promovendo a formação do hidrogel.

Para a avaliação do intumescimento, o hidrogel foi seccionado em fragmentos menores, permitindo sua utilização em diferentes condições experimentais. Os fragmentos foram submetidos ao intumescimento em água destilada e em soluções-tampão de pH 4,0; 7,0 e 10,0 sob banho-maria a 37°C.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o desenvolvimento dos hidrogéis à base de colágeno, observou-se que as sínteses que apresentaram resultados satisfatórios seguiram condições experimentais semelhantes, indicando a influência das proporções entre colágeno, GMA e TEMED, bem como do tempo e temperatura de reação, na obtenção de materiais homogêneos e adequados à posterior reticulação.

A modificação do colágeno com GMA, realizada a 60 °C por 24 h, possibilitou a introdução de grupos metacrílicos na estrutura proteica, permitindo sua participação na formação da rede polimérica. Posteriormente, a fotopolimerização do colágeno modificado com acrilamida e bis-acrilamida, sob radiação UVC e na presença de KIO_4, promoveu a formação da estrutura tridimensional do hidrogel.

Os hidrogéis obtidos apresentaram capacidade de absorção de água e comportamento de intumescimento pH dependente. Os maiores graus de intumescimento foram observados em pH 10,0 seguidos pelos meios de pH 7,0 e

4,0. O que pode ser explicado pela presença de grupos ionizáveis remanescentes, como carboxilas e aminas, na estrutura do colágeno modificado.

Em meio alcalino, a desprotonação dos grupos carboxílicos aumenta a densidade de cargas negativas na rede, promovendo repulsão eletrostática entre as cadeias e expansão das malhas poliméricas, favorecendo a entrada de água. Em condições mais ácidas, a protonação desses grupos reduz a repulsão entre as cadeias e, consequentemente, limita a expansão da rede. Esse comportamento demonstra que as propriedades de intumescimento do material são influenciadas pelas condições do meio. Uma comparação pode ser observada na Figura 1, que apresenta as imagens a) em pH 4,00 e b) em pH 10,0.

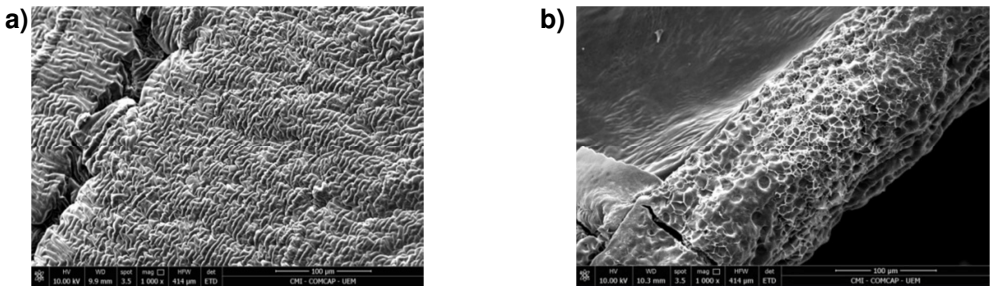


Figura 1 – Imagem de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) com magnitude de 1.000x do hidrogel H3 intumescido em: **a)** pH 4,0 e **b)** pH 10,0.

Observa-se na Figura 1 a) a presença de uma superfície rugosa, mas não porosa, enquanto na Figura 1 b) é possível observar a presença de poros. As imagens MEV também evidenciaram que o hidrogel possui uma camada lisa em sua superfície como uma espécie de casca, enquanto o interior possui características rugosa e porosa, dependendo do meio de intumescimento.

A análise do intumescimento indicou comportamento de transporte não exclusivamente Fickiano, conforme indicado na Figura 2, sugerindo atuação simultânea da difusão de água e relaxamento das cadeias poliméricas.

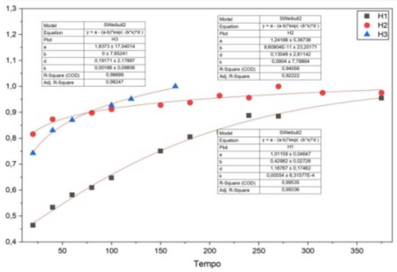


Figura 2 – Modelo dos hidrogeis intumescidos em pH 10,0.

Os valores obtidos encontram-se em uma faixa intermediária, indicando que a penetração do solvente e o rearranjo da matriz ocorrem em escalas de tempo comparáveis. Dessa forma, o transporte observado está associado à interação entre a hidratação da matriz, a estrutura da rede reticulada e a mobilidade das cadeias poliméricas.

Desta forma, os resultados demonstram que os hidrogéis de colágeno modificados apresentam propriedades dependentes tanto das condições de síntese quanto do pH do meio, características relevantes para sua aplicação como sistemas de liberação controlada. O maior intumescimento em meio alcalino e o comportamento de transporte não-Fickiano sugerem a possibilidade de modulação da entrada de água e, consequentemente, da difusão de moléculas incorporadas à matriz. Assim, os materiais desenvolvidos apresentam potencial para a liberação controlada de levodopa.

CONCLUSÕES

Os resultados demonstram que foi possível desenvolver hidrogéis à base de colágeno modificado com propriedades adequadas para o estudo de sistemas de liberação controlada. As condições de modificação e reticulação mostraram-se determinantes para a obtenção de materiais homogêneos e estáveis, enquanto o comportamento de intumescimento apresentou dependência do pH, com maior expansão em condições alcalinas. O hidrogel indicou um mecanismo de transporte não exclusivamente Fickiano, evidenciando a influência conjunta da difusão e do relaxamento da matriz polimérica. Dessa forma, os hidrogéis desenvolvidos apresentam potencial para a aplicação na liberação controlada de levodopa, sendo necessários estudos posteriores para avaliar a incorporação do fármaco e seu perfil de liberação.

AGRADECIMENTOS

À CAPES, CNPq, Fundação Araucária, Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP/UEM), Secretaria da Ciência Tecnologia e Ensino Superior do Governo do Estado do Paraná, UEM e ao Grupo Rinaldi de Pesquisa.

REFERÊNCIAS

CASSOL, V.; FANTINEL, L.; SILVA, W. L. Estudo e viabilidade do revestimento de sementes de soja no processo de germinação a partir do uso de polímero hidrogel de amido de milho. **Disciplinarum Scientia, Naturais e Tecnológicas**, 2020. Disponível em: https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumNT/article/view/3168. Acesso em: 8 agosto 2026.

MACHADO, V. D.; LIMA-TENÓRIO, M. K.; TENÓRIO-NETO, E. T. Understanding the Swelling Behavior of Polysaccharide-Based Hydrogels through a Kinetic Modeling. **ACS Publications**, 2026. Acesso em 08/08/2026. Disponível em: https://pubs.acs.org/apaccd/article/6/2/634/5151248/Understanding-the-Swelling-Behavior-of.

RAI, S. N.; SINGH, P.; GOEL, F. Understanding levodopa-based therapies for Parkinson's disease and their constraints. *In:* **Medicinal Plants in Parkinson's Therapy**. Amsterdã: Elsevier Inc, 2025. p. 107-123.