

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROESFERAS DE HIDROGEL DE INTERESSE PARA A ODONTOLOGIA

TIAGO SCHLINDVEIN DE ARAUJO<sup>1</sup>; FERNANDA BARBOSA LEAL<sup>2</sup>; FELIPE IMMICH<sup>2</sup>; ADRIANA FERNANDES DA SILVA<sup>2</sup>; EVANDRO PIVA<sup>2</sup>; WELLINGTON LUIZ DE OLIVEIRA DA ROSA<sup>3</sup>

*Universidade Federal de Pelotas - tiagoschlar@gmail.com*

*Universidade Federal de Pelotas - fel.immich@gmail.com*

*Universidade Federal de Pelotas - adrisilvapiva@gmail.com*

*Universidade Federal de Pelotas - evpiva@gmail.com*

*Universidade Federal de Pelotas- fernandableal@gmail.com*

*Universidade Federal de Pelotas - wellington.xy@gmail.com*

### 1. INTRODUÇÃO

Terapias inovadoras têm sido avaliadas para reparo ou regeneração de tecidos e órgãos afetados por doença ou trauma (SCHMALZ et al., 2014). Uma nova abordagem utilizando scaffolds de hidrogel baseado em alginato capaz de semear células e incorporar fatores de crescimento que visam promover resposta biológica – adesão celular, migração, diferenciação e proliferação- tem sido estudada (SIMEONOV et al., 2016). Entre as diversas áreas de atuação da terapia regenerativa com sistema de entrega à base de hidrogel destacam-se os campos da regeneração óssea (BAI et al., 2018) e da regeneração pulpar (FUKUSHIMA et al., 2018). Hidrogéis são componentes tridimensionais de cadeias poliméricas hidrofílicas, que possuem capacidade de fornecer ambiente adequado para crescimento celular endógeno que, por sua vez, possibilita encapsular moléculas bioativas e/ou células assim como liberá-las de forma controlada para permitir a correta interação biológica (WU et al., 2018). Além disso, os hidrogéis são absorvíveis e demonstram excelente integração com os tecidos reduzindo, dessa forma, a possibilidade de resposta inflamatória (SILVA et al., 2014). Os hidrogéis podem ser sintetizados a partir de materiais poliméricos biodegradáveis como o Álcool polivinílico (PVA), como também a partir de polímeros naturais a exemplo do alginato; este último apresentando melhor comportamento biológico e apresentando-se na forma de três estruturas: microesferas, nanogéis e fibras de hidrogel (BAI et al., 2018). O objetivo deste trabalho foi desenvolver microesferas de hidrogel de alginato para uso como sistema de entrega.

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1. Desenvolvimento das microesferas de hidrogel:

A preparação de microesferas de alginato foi realizada da seguinte forma: uma solução de alginato de média viscosidade (1,5% em peso) foi preparada dissolvendo o alginato de sódio em água desionizada e agitando magneticamente até que o alginato se dissolvesse completamente para formar uma solução uniforme, clara e viscosa. Essa solução foi submetida ao método de coagulação por spray diretamente na solução de reticulação (CaCl<sub>2</sub> 100 mM em água desionizada ajustada a pH 7,4) por agitação para obter microesferas. As

microesferas foram peneiradas através de uma abertura de 250 µm e foram coletadas por centrifugação a 1200 rpm por 3 minutos (QUIMIS Q222TM108, BRASIL).

As microesferas foram deixadas endurecer por pelo menos 2 h por agitação magnética antes da centrifugação.

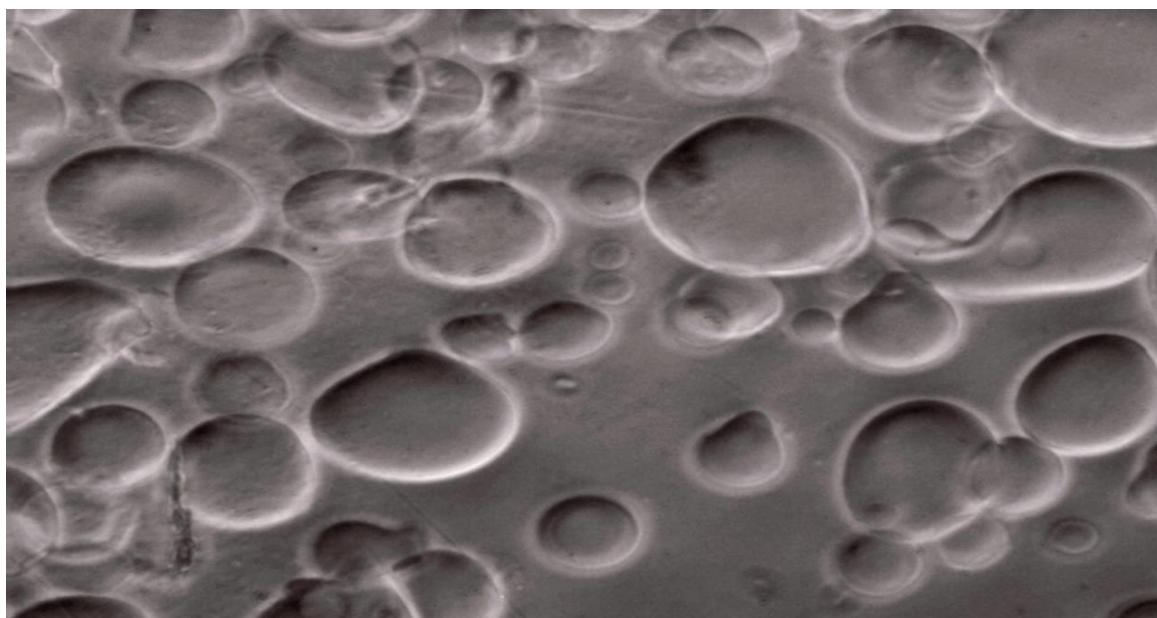
## 2.2. Captura por microscopia óptica:

Após a centrifugação há a separação em sobre e subnacente; assim, o sobrenadante da mistura foi extraído por meio de pipeta eletrônica descartável (10 mL) e inserido em placa de Petri para vizualização em microscopia óptica.

Microscópio óptico invertido (INV-100 BEL PHOTONICS, BRASIL) com câmera para captura de imagens (EUROKAM 5.0). As microesferas foram vizualizadas sob ampliações de 100x e 400x. Também capturadas em imagens por software (BEL CAPTURE) com captura realizada sob aumento de 400x.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi possível sintetizar e obter microesferas de hidrogel de alginato funcionalizadas. Os hidrogéis apresentaram morfologia esférica ou esferoidal, com variações na distribuição do tamanho das partículas. Como é possível visualizar na Figura 1:



**Fig 1. Captura em microscópio óptico de microesferas sintetizadas em alginato de média viscosidade, aumento de 400x, microscópio óptico (INV-100 BEL PHOTONICS, BRASIL), câmera (EUROKAM 5.0) e sistema de captura (BEL CAPTURE).**

A morfologia das microesferas observada na microscopia apresentou inconstância em seu formato e em sua distribuição. As principais desvantagens do procedimento para obtê-las incluem aumento industrial complexo, hidrogéis

físicos não homogêneos e dificuldades na obtenção de micropartículas de menor tamanho, preferidas para estabilizar a estrutura frágil da cinética de entrega de medicamentos e controle. As esferas com tamanho apropriado são necessárias para a capacidade de imobilização e a estabilidade das biomoléculas. O método de coagulação por pulverização mostrou-se adequado para obter microesferas com tamanho médio de 20 µm de alginato reticulado por íons cálcio, sendo uma alternativa para essas limitações. Estudos adicionais sobre liberação de cinética, bioatividade e interações celulares da camada superficial são necessários para a caracterização e desenvolvimento de um novo sistema de aplicação para aplicações odontológicas. As sugestões para estudos futuros incluem avaliar o grau de encapsulamento e os perfis de liberação controlada de fármacos, assim como a forma de encapsulamento de partículas por métodos de emulsão (ABREU, 2008). Também é necessária a busca por polímeros que promovam a potencialização da biocompatibilidade dos scaffolds à base de hidrogel (SPIN-NETO et al., 2008). Os próximos passos da pesquisa incluem a busca por maneira efetiva de promover a incorporação de fatores biológicos (ABREU, 2008) e a avaliação da citotoxicidade das microesferas.

#### 4. CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou uma maneira eficaz de obter microesferas de pequeno tamanho de alginato com potencial para serem usadas como sistema de entrega (delivery system) em scaffolds injetáveis para aplicação na odontologia.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Schmalz, G. and A.J. Smith, Pulp development, repair, and regeneration: challenges of the transition from traditional dentistry to biologically based therapies. **Journal of Endodontics**, v. 40, p.2-5, 2014.

Spin-Neto, R., Pavone, C., Freitas, R. M., Marcantonio R. A. C., Marcantonio E. Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 37, n.2, p. 155-161, 2008.

Abreu, F.O.M.S. **Síntese e caracterização de hidrogéis biodegradáveis à base de quitosana com morfologia controlada com potencial de aplicação como carreadores de fármacos**. 2008. Tese de doutorado. Programa de Pós-graduação em Engenharia Minas, Metalúrgica e de Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Bai X., Gao M., Syed S., Zhuang J., Xu X., Zhang X.Q. Bioactive hydrogels for bone regeneration. **Bioactive Materials**, v.3, n.4, p. 401-417, 2018.

Simeonov, M.S, Apostolov, A.A., Vassileva, E.D. In situ calcium phosphate deposition in hydrogels of poly(acrylic acid)-polyacrylamide interpenetrating polymer networks. **RSC Advances**, v. 6, 2016.

Fukushima K.A., Marques M.M., Tedesco T.K., Carvalho G.L., Gonçalves F., Caballero-Flores H., Morimoto S., Moreira M.S. Screening of hydrogel-based scaffolds for dental pulp regeneration-A systematic review. **Archives of Oral Biology**, v.98, p.182-194, 2019.

Wu G., Feng G.C., Quan J., Wang Z., Wei W., Zang S., Kang S., Hui G., Chen X., Wang Q. In situ controlled release of stromal cell-derived factor-1alpha and antimiR-138 for on-demand cranial bone regeneration. **Carbohydrate Polymers**, v.182, p.215-224, 2018.

Silva R., Fabry B., Boccaccini A.R. Fibrous protein-based hydrogels for cell Encapsulation. **Biomaterials**, v.35, p.6727-6738, 2014.