



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS APLICADAS A ANIMAIS
DE INTERESSE REGIONAL

MARINA SILVA CARVALHO

NOVO HIDROGEL DE GOMA DE MANDIOCA (*MANIHOT ESCULENTA*)
INCORPORADO COM CRISINA: CARACTERIZAÇÃO E
BIOCOMPATIBILIDADE

TERESINA, PIAUÍ
2025

MARINA SILVA CARVALHO

**NOVO HIDROGEL DE GOMA DE MANDIOCA (*MANIHOT ESCULENTA*)
INCORPORADO COM CRISINA: UMA ABORDAGEM SUSTENTÁVEL PARA
CARACTERIZAÇÃO E BIOCOMPATIBILIDADE**

Dissertação apresentada pelo Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Aplicadas a Animais de Interesse Regional, da Universidade Federal do Piauí, como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Napoleão Martins Argôlo Neto

TERESINA

2025

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial CCA
Serviço de Representação Temática da Informação

C331n Carvalho, Marina Silva.
Novo hidrogel de goma de mandioca (*Manihot Esculenta*)
incorporado com crisina: caracterização e biocompatibilidade. /
Marina Silva Carvalho. -- 2025.
84 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Centro
de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Tecnologias
Aplicadas a Animais de Interesse Regional, 2026.

“Orientador: Prof. Dr. Napoleão Martins Argôlo Neto.”

1. Biopolímeros. 2. Flavonoides. 3. Biocompatibilidade. I. Argôlo
Neto, Napoleão Martins. Título.

CDD 633.682

Bibliotecário: Rafael Gomes de Sousa - CRB3/1163

NOVO HIDROGEL DE GOMA DE MANDIOCA (*Manihot esculenta*)
INCORPORADO COM CRISINA: UMA ABORDAGEM SUSTENTÁVEL PARA
CARACTERIZAÇÃO E BIOCOMPATIBILIDADE

Marina Silva Carvalho

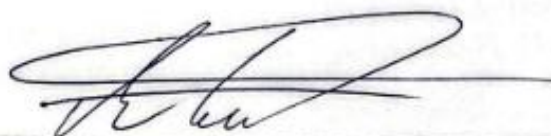
Banca examinadora:



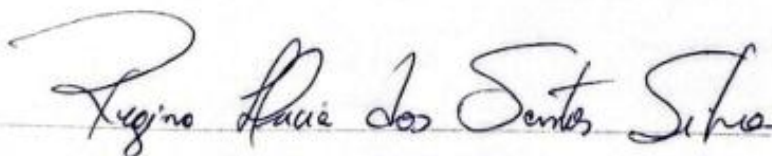
Prof. Dr. Napoleão Martins Argôlo Neto
(Presidente / Orientador) / NUPCELT / CCA / UFPI



Prof. Dr. Amilton Paulo Raposo
(Examinador interno) DMV/CCA/UFPI



Prof. Dr. Anderson de Oliveira Lobo
(Examinador externo) / LIMAV/CCN/UFPI



Dr. Regina Lucia dos Santos Silva
(Examinador interno) PPGTAIR/UFPI

*Dedico este trabalho a Deus,
pela força e sabedoria concedidas
em cada etapa desta jornada.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela presença constante em minha vida, pela força e sabedoria concedidas em todos os momentos, especialmente nos de maior desafio. Sem Sua graça e direção, esta caminhada não teria sido possível.

Aos meus pais, Helena e Valmir, pelo amor incondicional, pela dedicação e pelos inúmeros sacrifícios que fizeram para que eu chegasse até aqui. Todo o esforço e apoio de vocês foram o alicerce que sustentou esta conquista.

À Universidade Federal do Piauí (UFPI), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio institucional e financeiro que possibilitaram a execução deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Napoleão, pela paciência, disponibilidade, cuidado e pela valiosa orientação ao longo de todas as etapas desta pesquisa, desde a condução dos ensaios até a escrita da dissertação. Sua dedicação e incentivo foram essenciais para o desenvolvimento deste estudo.

Aos professores colaboradores Profa. Dra. Dayseanne de Oliveira Bezerra, do IFPI, ao Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira e Rayran, do Laboratório de Cancerologia Experimental (LABCANCER/UFPI), pelo apoio e colaboração das etapas experimentais.

Aos colegas e amigos do NUPCELT, especialmente Janete e Regina, pela colaboração indispensável na realização dos testes, pelo preparo dos materiais e pelas orientações que tornaram o trabalho possível. Agradeço também a Wanderson, Camile, Sávvia, Nayla, Vitória e Sayonara, pela parceria, amizade e por compartilharem comigo os desafios e conquistas deste percurso. Aos pós-graduandos do LIMAV, em especial Idglan, Albert e Ariane, pela paciência, atenção e pelas valiosas orientações que foram fundamentais para o início e desenvolvimento deste estudo. À Millena, Manoel, Moisés e Gabriely, pela contribuição em diferentes etapas desta pesquisa e pela amizade construída ao longo dessa jornada.

Ao meu namorado, César Augusto, por todo o incentivo, apoio, compreensão e palavras de encorajamento que me fortaleceram para seguir em frente. E às minhas queridas amigas da igreja — Thaís, Carol, Priscila, Gláucia, Letícia, Juliana, Regina e Jamily — pelas orações, pelo carinho e pela torcida constante.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que esta etapa fosse concluída, o meu sincero agradecimento.

RESUMO

A associação entre polímeros naturais e compostos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias tem sido uma abordagem de interesse para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas sustentáveis. Este estudo tem como objetivo caracterizar e avaliar a biocompatibilidade de um novo hidrogel à base de goma de mandioca associado ao flavonoide natural, a crisina. Foi realizado inicialmente um teste *in silico* por meio de *docking molecular* da crisina com resíduos do sítio ativo de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e uma isoforma de óxido nítrico sintase (iNOs) para investigação da interação da crisina com alvos proteicos relacionados ao estresse oxidativo. Para a caracterização do hidrogel, foi utilizado espectroscopia infravermelho transformada de Fourier (FTIR), difração de raio-X (DRX), ensaio de liberação com UV-Vis e microtomografia computadorizada. Para a avaliação da biocompatibilidade *in vitro* do hidrogel incorporado com crisina, foram realizados os ensaios de MTT e *Live Dead*. Os resultados demonstraram que a crisina tem afinidade moderada a alta com resíduos de sítios ativos de enzimas antioxidantes, que indicam potencial para interação e modulação das suas funções proteicas. O hidrogel incorporado com crisina foi capaz de liberar a crisina com eficiência, em um perfil bifásico e biocompatível, com efeito dose-dependente não linear. Nas concentrações utilizadas nesse estudo, não foi encontrada atividade antimicrobiana. Está sendo finalizado uma etapa posterior de avaliação do efeito antioxidante *in vitro* do hidrogel incorporado com crisina e será acrescido ao trabalho final para publicação.

Palavras-chave: Biopolímeros; Flavonoides; Biocompatibilidade.

ABSTRACT

The combination of natural polymers and bioactive compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties has attracted interest for developing sustainable therapeutic alternatives. This study aims to characterize and evaluate the biocompatibility of a novel cassava gum-based hydrogel containing the natural flavonoid chrysin. An initial *in silico* test was conducted using molecular docking of chrysin with the active site residues of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and an inducible nitric oxide synthase (iNOS) isoform to investigate chrysin's interaction with protein targets related to oxidative stress. For hydrogel characterization, Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD), a UV-Vis release assay, and computed microtomography were used. *In vitro* biocompatibility of the chrysin-loaded hydrogel was assessed using MTT and Live/Dead assays. The results showed that chrysin has moderate to high affinity for the active site residues of antioxidant enzymes, indicating potential for interaction and modulation of their protein functions. The chrysin-loaded hydrogel efficiently released chrysin, displaying a biphasic and biocompatible profile with a non-linear dose-dependent effect. No antimicrobial activity was observed at the concentrations used in this study. A subsequent step involving *in vitro* evaluation of the chrysin-loaded hydrogel's antioxidant effect is currently being finalized and will be included in the final work for publication.

Keywords: Biopolymers; Flavonoids; Biocompatibility.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Estrutura molecular da crisina e farmacóforos responsáveis pela sua atividade anti-inflamatória e antioxidante.....16
- Figura 2 - Representação tridimensional da interação da crisina (em amarelo) com os resíduos do sítio ativo da catalase, destacando os resíduos-chave envolvidos na ligação. A seta à direita indica que o mapa eletrostático abaixo corresponde à cavidade do sítio de ligação em destaque acima. O mapa eletrostático da cavidade revela regiões de potencial eletrostático negativo (vermelho) e positivo (azul); (PDB: 1dgb)..... 32
- Figura 3: Representação tridimensional da interação da crisina (em amarelo) com os resíduos do sítio ativo do Óxido nítrico sintase indutível (iNOS), destacando os resíduos-chave envolvidos na ligação. A seta à direita indica que o mapa eletrostático abaixo corresponde à cavidade do sítio de ligação em destaque acima. O mapa eletrostático da cavidade revela regiões de potencial eletrostático negativo (vermelho) e positivo (azul); (PDB: 3E6T).....33
- Figura 4: Representação tridimensional da interação da crisina (em amarelo) com os resíduos do sítio ativo da Superoxido dismutase 2 (SOD2), destacando os resíduos-chave envolvidos na ligação. A seta à direita indica que o mapa eletrostático abaixo corresponde à cavidade do sítio de ligação em destaque acima. O mapa eletrostático da cavidade revela regiões de potencial eletrostático negativo (vermelho) e positivo (azul); (PDB: 5vf9).....33
- Figura 5: Representação bidimensional da interação da crisina com os resíduos do sítio ativo de: A- Complexo Crisina/Catalase; B- Complexo Crisina/iNOS; c- Complexo Crisina/SOD2.....34
- Figura 6. Taxa de sobrevivência dos náuplios em diferentes concentrações de crisina (0,3 mg/mL, 0,03mg/mL, 0,003mg/mL e 0,0003mg/mL), controle negativo com solução salina e controle positivo com DMSO 10%. A dose letal foi definida em 0,0435mg/mL.....35
- Figura 7. Apresentação do hidrogel de goma de mandioca com crisina 30mg/g intumescido, após a completa absorção da crisina, sem secagem.....35
- Figura 8. Viabilidade de náuplios de *Artemia salina* em ensaio de toxicidade aguda com extrato de hidrogel de goma de mandioca puro e com concentrações de crisina 5, 10 e 30mg/g, variando entre 100 a 76,66% de sobrevivência. A viabilidade dos náuplios reduz proporcionalmente a elevação da concentração de crisina nos extratos de HGM.....36
- Figura 9. Taxa de viabilidade celular avaliado por MTT do HGM puro e com crisina (5mg, 10mg e 30mg), controle positivo com DMSO 10% e controle negativo com meio de cultivo. O grupo com 10mg/g e grupo HGM puro apresentou a maior taxa de viabilidade ao final das 72 horas.....37
- Figura 10. Microscopia de fluorescência de HGM e HGM + crisina 30mg/g por Calceína-AM (FITC). De a)-d) 24h de cultivo; b)-e) 48h de cultivo; c)-f) 72h de cultivo. Os grupos HGM e HGM + crisina 30mg/g apresentaram condições semelhantes para adesão e proliferação de fibroblastos L929 ao final das 72 horas.....38
- Figura 11. Densidade celular dos grupos HGM e HGM + Cris (crisina 30mg/g) correspondente ao tempo 24, 48 e 72 horas de cultivo. $p < 0,05$ (*). Os grupos HGM e HGM + crisina 30mg/g

apresentaram variabilidade na taxa proliferativa em 24 horas, porém não apresentaram diferenças significativas ao final das 72 horas.....39

Figura 12. Teste de difusão em ágar utilizando amostras de HGM com diferentes concentrações de crisina 5, 10 e 30mg/g, HGM puro como controle negativo e HGM com clorexidina a 1% como controle positivo. A- Placa de Petri com as amostras de HGM com crisina com 5, 10 e 30mg/g, HGM puro e HGM com clorexidina 1% no momento da inoculação; B – Placa de Petri apresentando halo de zona de inibição apenas no grupo controle positivo de HGM com clorexidina 1% após 24 horas em estufa.....40

Figura 13. Espectros obtidos por FTIR de hidrogel de goma de mandioca associada a crisina 30mg/g (A) e FTIR da crisina (B). As bandas de absorção em 1600 – 1700 cm⁻¹, com o estiramento de C=O e as interações em C-O e C-C confirmam a presença de crisina, incorporada ao hidrogel.....40

Figura 14. Picos de difração obtidos por DRX de hidrogel de goma de mandioca associada a crisina 30mg/g, em um ângulo de difração 2 θ (18,2°, 29,3°, 34,2°, 40° e 44,7°).....41

Figura 15. Liberação de crisina dos HGM com 5, 10 e 30mg/g de crisina (C5, C10 e C30, respectivamente), ao longo do tempo (72 horas). Os percentuais de liberação variaram de 2,52% a 3,2% nas primeiras 8 horas, atingindo platô de liberação após 24 horas.....42

Figura 16: Aquisição de imagens por microtomografia de HGM com crisina 30mg/g. A) Visão superior da superfície do hidrogel; B) Recorte transversal do hidrogel da porção medial interna apresentando a porosidade do hidrogel (seta).....43

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	HIDROGÉIS.....	14
2.2	CRISINA.....	16
2.3	ESTRESSE OXIDATIVO	20
CAPÍTULO 1.....		23
1.	INTRODUÇÃO	24
2.1	<i>DELINEAMENTO EXPERIMENTAL</i>	<i>25</i>
2.3.	<i>REAGENTES</i>	<i>26</i>
2.4.	<i>DOCKING MOLECULAR.....</i>	<i>27</i>
2.5.	<i>TOXICIDADE AGUDA E DOSE LETAL 50 (DL50).....</i>	<i>28</i>
2.6.	<i>SÍNTESE DO HIDROGEL DE GOMA DE MANDIOCA E INCORPORAÇÃO A CRISINA.....</i>	<i>28</i>
2.7.	<i>TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DO HIDROGEL COM CRISINA COM ARTEMIA SALINA</i>	<i>28</i>
2.8.	<i>CULTIVO CELULAR.....</i>	<i>29</i>
2.9.	<i>ENSAIO DE 3-(4,5-DIMETIL-2-TIAZOLIL)-2,5-DIFENIL-2H-TETRAZÓLIO (MTT).....</i>	<i>29</i>
2.10.	<i>ENSAIO DE FLUORESCÊNCIA POR CALCEÍNA (LIVE DEAD)</i>	<i>30</i>
2.11.	<i>TESTE DE DIFUSÃO</i>	<i>30</i>
3.	<i>CARACTERIZAÇÃO DO HIDROGEL DE GOMA DE MANDIOCA INCORPORADO COM CRISINA</i>	<i>31</i>
3.1.	<i>ESPECTROSCOPIA INFRAVERMELHO TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)</i>	<i>31</i>
3.2.	<i>DIFRAÇÃO DE RAIOS -X.....</i>	<i>31</i>
3.4.	<i>ENSAIO DE LIBERAÇÃO COM UV-VIS</i>	<i>31</i>
3.5.	<i>MICROTOMOGRÁFIA COMPUTADORIZADA.....</i>	<i>32</i>
4.	<i>ANÁLISE ESTATÍSTICA</i>	<i>32</i>

5.	RESULTADOS.....	33
5.1.	<i>DOCKING MOLECULAR.....</i>	33
5.2.	<i>TOXICIDADE AGUDA E DL50 DA CRISINA.....</i>	35
5.3.	<i>SÍNTESE DO HIDROGEL INCORPORADO COM CRISINA.....</i>	36
5.4.	<i>TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DE HIDROGEL COM CRISINA COM ARTEMIA SALINA</i>	37
5.5.	<i>MTT.....</i>	37
5.6.	<i>LIVE DEAD.....</i>	38
5.7.	<i>TESTE DE DIFUSÃO</i>	40
5.8.	<i>FTIR</i>	41
5.9.	<i>DIFRAÇÃO DE RAIOS - X.....</i>	42
5.10.	<i>ENSAIO DE LIBERAÇÃO COM UV-VIS.....</i>	43
5.11.	<i>MICROTOMOGRFIA COMPUTADORIZADA.....</i>	43
6.	DISCUSSÃO.....	45
7.	CONCLUSÃO	51
8.	REFERÊNCIAS	52
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
10.	AGRADECIMENTOS.....	60
11.	REFERÊNCIAS	61
12.	ANEXOS	67

1 INTRODUÇÃO

O Brasil dispõe de condições estruturais favoráveis ao avanço da produção tecnológica de biopolímeros voltados para aplicações biomédicas, destacando-se pela ampla disponibilidade de biomassa renovável. Apesar da abundância de recursos naturais, o aproveitamento dessa biomassa no Brasil ainda não se reflete de maneira proporcional na geração de produtos de alto valor agregado ou em avanços de propriedade intelectual.

Os biopolímeros naturais se destacam pela biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixo potencial imunogênico, características que os tornam alternativas sustentáveis e seguras para aplicações biomédicas (Ryu et al., 2019; Shaik et al., 2021;). A possibilidade de modificação química e estrutural desses polímeros amplia suas propriedades físico-químicas, permitindo o desenvolvimento de sistemas inovadores, como hidrogéis, *scaffolds* e nanocompósitos, capazes de atuar em processos complexos para a engenharia de tecidos (Yang et al., 2025), sistema de administração de medicamentos (Li et al., 2023) e medicina regenerativa (Thakare et al., 2024).

A mandioca (*Manihot esculenta*) é uma fonte rica de amido e fibra alimentar e representa uma das culturas agrícolas mais relevantes do nordeste brasileiro, sendo o Brasil o maior produtor de mandioca no hemisfério ocidental (FAOSTAT, 2022). Por ser uma planta rústica, de fácil adaptação a solos pobres e condições climáticas adversas, ela constituiu uma fonte estável de carboidratos para populações rurais e uma base importante para o desenvolvimento de produtos derivados, como féculas, farinhas e gomas (Wang et al., 2022).

A goma de mandioca, em especial, é um polímero natural de baixo custo e ampla disponibilidade, que agrega valor à cadeia produtiva da mandioca, promovendo desenvolvimento sustentável (Matheus et al., 2023), e apresenta características favoráveis para formulação de hidrogéis, sendo uma matriz biocompatível e biodegradável (Matheus et al., 2023; Wang et al., 2022).

Além da mandioca, o Brasil também se destaca na produção de mel de abelhas, sendo o Piauí o segundo maior produtor nacional, impulsionado pelas condições climáticas, vegetação nativa e predominância da apicultura familiar (Sant'ana et al., 2020). O mel piauiense é reconhecido por sua qualidade, composição singular, contendo flavonoides, ácidos fenólicos, entre outros compostos bioativos com elevado potencial antioxidante, como a crisina. O estudo desses componentes naturais e seus derivados, como a crisina, fortalece o elo entre os recursos regionais e a inovação científica (Adesina et al., 2024).

A crisina é um flavonoide natural amplamente encontrado no mel, na própolis e em diversas plantas medicinais. A aplicação terapêutica da crisina é limitada pela baixa

solubilidade em água e reduzida biodisponibilidade oral, o que tem motivado a busca por sistemas de liberação que melhorem a sua estabilidade e eficácia (Borase et al., 2022). Entretanto, diversos estudos demonstram que a crisina possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais, atuando na modulação de vias celulares relacionadas à resposta ao estresse oxidativo (Choi et al., 2017; Li & Wang et al., 2022).

O estresse oxidativo desempenha papel central em diferentes condições patológicas, incluindo doenças cardiovasculares (Aldosari et al., 2018), enfermidades neurodegenerativas (Mishra et al., 2021; Teleanu et al., 2021), distúrbios metabólicos, como o diabetes mellitus (Dewi et al., 2022), além de estados inflamatórios sistêmicos. A associação entre biopolímeros e compostos bioativos naturais com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias tem sido uma estratégia de interesse para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas sustentáveis para a exploração racional dos recursos naturais, visando o controle de radicais livres e suas patologias associadas (Wang et al., 2022).

Apesar do rico potencial natural e produtivo, o estado do Piauí ainda apresenta carência significativa de inovação tecnológica e de investimentos voltados à pesquisa aplicada. A exploração científica de produtos naturais e biopolímeros regionais representa um importante avanço para o desenvolvimento de novos compostos bioativos, capazes de agregar valor às cadeias produtivas locais e contribuir para o progresso científico e tecnológico do país (Sant'ana et al., 2020).

Desta forma, este trabalho tem como objetivo caracterizar e avaliar a biocompatibilidade de um novo hidrogel à base de goma de mandioca associado a crisina. O trabalho está estruturado por uma revisão bibliográfica sobre hidrogéis funcionais, na aplicação biomédica e sobre as propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias e antioxidantes da crisina, e na apresentação de uma proposta de artigo científico sobre a caracterização e biocompatibilidade *in vitro* de um novo hidrogel de goma de mandioca incorporado com crisina. Está sendo finalizada a etapa de avaliação do efeito antioxidante *in vitro* do hidrogel incorporado com crisina, a qual será acrescida ao trabalho final para sua publicação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIDROGÉIS

Os hidrogéis são estruturas tridimensionais compostos por redes de polímeros sintéticos ou naturais, unidos por ligações de hidrogênio, com alta capacidade de absorção de água, adsorção e liberação controlada de substâncias, dependente de variações de temperatura, pH, força iônica e pressão (Darban et al., 2022; Souza et al., 2012). Devido suas características hidrofílicas e composição iônica, os hidrogéis podem servir como sistemas de liberação controlada de substâncias e têm se destacado na engenharia tecidual, com uso em cicatrização óssea, tratamento de feridas (Ahmad et al., 2025).

Os hidrogéis podem ser classificados segundo sua origem (naturais, sintéticos ou híbridos) sua composição polimérica (sistemas homopoliméricos, copoliméricos ou multipoliméricos interpenetrantes), suas características de carga iônica (iônicos, não iônicos, eletrólitos anfotéricos e zwitteriônicos) e quanto à organização estrutural (natureza cristalina, semicristalina ou amorfa) (Ahmed, 2015).

Os atributos biológicos, físicos e químicos dos hidrogéis permitem grande variabilidade de aplicação. A biocompatibilidade dos hidrogéis os tornam disponíveis para uso a favor na medicina regenerativa. Fisicamente, os hidrogéis apresentam capacidade de intumescimento, a partir da facilidade em difusão de água, relaxamento das cadeias poliméricas e expansão da rede do hidrogel; resistência mecânica, possibilitada pela reticulação e incorporação de polímeros, e estabilidade térmica (Bashir et al., 2020).

Em relação às propriedades químicas, os hidrogéis podem apresentar sensibilidade a estímulos físicos (temperatura e luz), químicos (pH e força iônica) e biológicos (enzimas). Hidrogéis que apresentam polímeros aniônicos ou catiônicos podem aceitar ou liberar prótons quando ocorre mudança no pH, a partir da ionização (Todkar et al., 2025; Das e Bal et al., 2024). Xu et al., (2022) desenvolveram um hidrogel à base de ácido hialurônico, composto por uma rede tridimensional, responsiva à glicose, com finalidade de cicatrização de feridas provocadas pela diabetes através da liberação de catequina, uma substância antioxidante.

Em relação aos métodos de preparo, os hidrogéis podem ser formulados a partir de: reticulação iônica, quando ocorre a partir de duas moléculas com carga oposta ou polieletrólitos (Zhao et al., 2023) ; reticulação química, em função de ligações covalentes entre as moléculas dos hidrogéis (Liu et al., 2024); rede polimérica interpenetrante, uma forma que combina ligações covalentes separadamente em dois polímeros, que se comunicam através de um

emaranhamento entre elas (Yang et al., 2022); método de congelamento e descongelamento, e induzidos por radiação gama (Todkar et al., 2025).

No que se refere a associação de polímeros naturais e substâncias com propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e antioxidantes, Ferreira et al., (2023) desenvolveram um hidrogel à base de quitosana em combinação com nerolidol, uma substância encontrada em óleos essenciais de plantas, que apresentou eficiência na cicatrização de feridas cutâneas e atividade antimicrobiana. De forma semelhante, Sousa et al., (2023) desenvolveram um hidrogel à base de mesocarpo de babaçu, que se mostrou eficiente na liberação de fosfato de potássio, um fertilizante amplamente utilizado na agricultura.

A aplicabilidade dos hidrogéis podem apresentar limitações envolvendo fatores como desempenho mecânico, quanto a hidrofilicidade e capacidade de adesão celular, custo das matérias-primas, biodegradabilidade e biocompatibilidade (Klein; Poverenov, 2020). Xu et al. (2025) desenvolveram um hidrogel a base de amido de mandioca, produzido por meio de oxidação com alto teor de periodato, com propriedades mecânicas superiores, alcançadas por meio de interações moleculares dinâmicas, incluindo complexos de base de Schiff e ligações de hidrogênio oriundas do amido de mandioca. A numerosa presença de grupos hidroxila também favorecem a formação de redes entre as moléculas que permitem excelente estabilidade ao inchamento e boa resistência à tração e compressão, propriedades importantes para hidrogéis com utilização biomédica.

Além disso, sua matriz polissacarídica possibilita modificações químicas que ampliam sua estabilidade e desempenho funcional, diferindo de hidrogéis altamente especializados como GelMA, cuja produção envolve etapas complexas e custos elevados associados à origem proteica animal. Por outro lado, a gelatina destaca-se pela excelente biocompatibilidade e pela capacidade de promover adesão celular, atribuída às sequências RGD, embora a sua estabilidade térmica seja reduzida na ausência de reticulação (Koshenaj et al., 2024).

Em relação a outros biopolímeros utilizados na produção de hidrogéis, a goma de mandioca apresenta particularidades relevantes, principalmente por se tratar de um polissacarídeo neutro. Diferentemente disso, materiais como alginato e quitosana possuem grupos funcionais carregados ($-\text{COO}^-$ e $-\text{NH}_3^+$, respectivamente), que facilitam a formação de géis por meio de interações eletrostáticas e complexação iônica (Kongseng et al., 2023). O alginato, por exemplo, gera hidrogéis estáveis quando exposto a íons cálcio, originando estruturas de maior integridade mecânica e degradação mais controlada, características desejáveis em *scaffolds* para engenharia tecidual (Koshenaj et al., 2024). A quitosana, por sua vez, por ser um polímero catiônico, apresenta boa resistência mecânica inicial e forte afinidade

por moléculas aniônicas, além de possuir atividade antimicrobiana natural (Koshenaj et al., 2024).

Pesquisas envolvendo compostos bioativos, como a crisina, evidenciam o interesse crescente por matrizes poliméricas biocompatíveis capazes de promover encapsulação eficiente e liberação modulada de moléculas terapêuticas (Khaledi et al., 2020; Khasteband et al., 2024). A interação entre a crisina e a matriz polimérica ocorre predominantemente por meio de ligações de hidrogênio. Nessa configuração, as hidroxilas presentes no amido podem tanto doar quanto aceitar elétrons, permitindo que se estabeleçam interações com os grupos hidroxila e carbonila da crisina (Shahdi et al., 2025). Esse tipo de associação tende a favorecer a permanência da molécula bioativa dentro da rede do hidrogel, contribuindo para uma liberação mais lenta em ambientes aquosos. O pH do meio também influencia esse comportamento: em valores superiores a 6,5, a crisina sofre ionização parcial, tornando-se mais solúvel e reduzindo sua afinidade pela matriz polimérica — um fenômeno que pode ser aproveitado em sistemas de liberação modulados por pH (Kurkiewicz et al., 2025).

Além de atuarem como suportes tridimensionais, os hidrogéis exercem papel ativo na modulação do microambiente celular, influenciando a difusão de solutos, a disponibilidade local de moléculas bioativas e o comportamento das células em contato com a matriz. Assim, a escolha do polímero, bem como de seus aditivos funcionais, torna-se determinante não apenas para a estabilidade estrutural do material, mas também para sua biofuncionalidade. Nesse contexto, hidrogéis naturais com potencial para incorporação e liberação controlada de compostos bioativos emergem como plataformas promissoras para aplicações biomédicas *in vitro*.

Dessa forma, o desenvolvimento de um hidrogel à base de goma de mandioca incorporado com crisina apresenta não apenas viabilidade tecnológica, mas também relevância científica e socioeconômica ao propor um sistema funcional sustentável e de alta aplicabilidade em diferentes áreas.

2.2 CRISINA

A crisina (5,7-di-hidroxiflavona) é um flavonoide natural encontrada em mel, própolis, vegetais e frutas, como maracujá. Pertence ao grupo di-hidroxiflavonas, e possui um anel aromático nas posições 5 e 7, fórmula química $C_{15}H_{10}O_4$ e molar, $254,241 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. A sua

estrutura química correspondente a um esqueleto difenilpropano, e a posição do grupo hidroxila compõem farmacóforos (Figura 1), característicos dos flavonoides e seus subgrupos (Mishra et al., 2021), fundamentais para as suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e, conseqüentemente, antitumorais, cardioprotetores, hepatoprotetores e neuroprotetores (Sassi et al., 2023; Zhou et al., 2021; Adesina et al., 2024; Zheng et al., 2017).

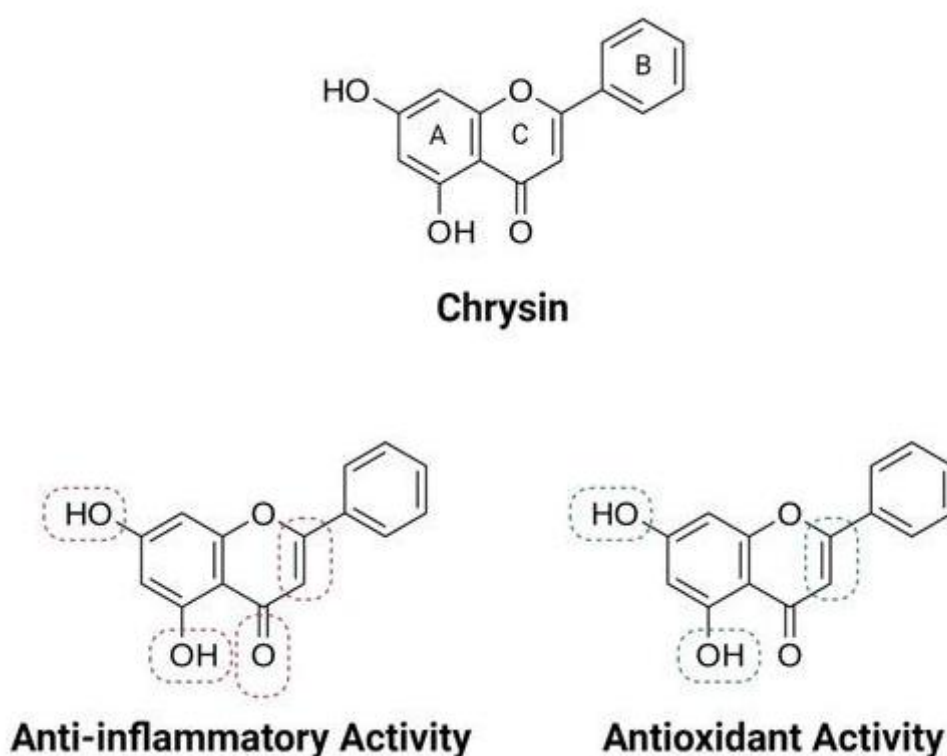


Figura 1. Estrutura molecular da crisina e farmacóforos responsáveis pela sua atividade anti-inflamatória e antioxidante. Fonte: Mishra et al., 2021.

A crisina e seus derivados demonstraram atividade anticâncer. Estudos demonstraram que a crisina induz a apoptose por meio da via mitocondrial intrínseca, possibilitando a fragmentação do DNA, produz proteínas pró-apoptóticas, incluindo Bax e Bak, e ativa a caspase-9 e a caspase-3 em várias células cancerígenas (Xu et al., 2017), interrompe o ciclo celular e ativa a via da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que está envolvida na inibição do crescimento e na apoptose em células neoplásicas (Gao et al., 2023).

A crisina já foi utilizada na sensibilização das células tumorais aos agentes quimioterápicos e adjuvantes ao tratamento de câncer (Zhou et al., 2021; Salari et al., 2022). *In vitro*, a crisina exerceu modulação da via PI3K/AKT/mTOR, resultando em apoptose e

autofagia de células MDA-MB-231, modelo de câncer de mama triplo negativo (Hou et al. (2025). A crisina também suprimiu o reparo de quebras de DNA de fita dupla em modelos de células de câncer de mama (Geng et al., 2022).

Em linhagens celulares de melanoma, estimulou a produção de quinases ATR-checkpoint1 e ATM-checkpoint2, estimulando essas vias de resposta a danos ao DNA, levando a apoptose (Sassi et al., 2023). A crisina também apresentou potencial citotóxico em linhagens celulares de câncer de fígado (Alshetaili et al., 2023), câncer cervical (Pawar et al., 2022), câncer pancreático (Zhou et al., 2021), câncer colorretal (Salama et al., 2021) e câncer de tireóide (Li et al., 2023).

Entretanto, O efeito quimioprotetor da crisina também já foi avaliado. A redução em toxicidade induzida por fármacos como doxorrubicina, ciclofosfamida, bleomicina, 5-fluoracil, também foi observada, por meio da redução do estresse oxidativo e liberação de radicais livres (Belhan et al., 2020; Temel et al., 2020; Kilic et al., 2014; Khaledi et al., 2020). O uso de crisina contribuiu na redução do estresse oxidativo induzida por doxorrubicina através da supressão a expressão de NF- κ B, um fator de transcrição importante na imunomodulação (Zheng et al., 2017);

A capacidade de modulação na resposta inflamatória da crisina também é alvo de estudos. A crisina foi associada a inibição da expressão gênica de interleucinas responsáveis pela cascata inflamatória, regulação negativa da expressão gênica de marcadores de superfície de macrófagos M1 do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II, e superexpressão de marcadores de superfície de macrófagos M2 em células MHC classe II (Feng et al., 2014). No trabalho de Choi *et al.* (2017), a crisina inibiu as respostas inflamatórias das células Th1, Th2 e Th17 de linfonodos, infiltração de mastócitos e níveis de histamina, bem como a expressão de IL-33 e regulação negativa da subunidade p38 MAPK, NF- κ B e STAT1 em queratinócitos humanos, mediadores importantes no desenvolvimento da dermatite atópica. Em células endoteliais, lisados de tecido encefálico e renal, a crisina demonstrou inibição da expressão da proteína do receptor 4 semelhante a Tol (TLR4) e da subunidade p65 do NF- κ B induzida por IL-1 β (Zhao et al., 2018; Ibrahim et al., 2021). Em tecidos hepáticos, a crisina contribuiu para redução de enzimas bioquímicas como ALT, AST, ureia e creatinina, como também de NF- κ B, IL-1 β , TNF- α , IL-6, COX-2 e iNOS (Temel et al., 2020).

Os flavonoides possuem como característica na maior parte de seu grupo propriedades antioxidantes. Isso ocorre devido à inibição competitiva da formação de ácido úrico ou à forma

reduzida da enzima xantina oxidase, levando a uma diminuição na geração de radicais livres (He et al., 2021).

A crisina foi amplamente estudada e sua eficiência na eliminação de radicais livres foi descrita por diversos trabalhos. A crisina demonstrou atividade antioxidante em lesão de células tronco derivadas de medula óssea induzidas por hiperglicemia por meio da via PI3K/ATK/Nrf2, uma via de sinalização envolvida em transmissão de sinais antiapoptóticos e sobrevivência celular (Li & Wang, 2022).

No estudo de Zhang et al. (2020), a administração de nanopartículas de crisina em ratos promove a expressão de Nrf2, e dos genes HO-1 e NQO-1 nas regiões do córtex e do hipocampo, promovendo citoproteção. Em tecidos hepáticos, a crisina também foi observada como um agente na restauração da homeostase redox e alívio da lesão por estresse oxidativo induzida por acrilamida (Gencer et al., 2025).

Apesar de muitas propriedades biológicas, a crisina possui valor biológico limitado devido sua baixa solubilidade e baixa absorção via oral. Por esta razão, pesquisas com alterações na molécula, estudos de análogos e conjugados estão sendo desenvolvidos para aprimorar e facilitar o emprego clínico desta flavona (Borase et al., 2022).

A inclusão da crisina em nanopartículas favorece sua solubilidade e absorção por organismos murinos. A crisina conjugada com metoxipolietilenoglicóis resultou em maior solubilidade em água, com propriedades conservadas (Oggero et al., 2023). Com alvo na terapia antifibrótica na diabetes, uma formação supramolecular com ciclodextrina-calixareno foi possível aumentar a solubulidade da crisina, bem como seu efeito no reparo de feridas (Hermenean et al., 2024).

Além da absorção intestinal, estudos com scaffolds à base de quitosana foram realizados, e foi observado eficiência na liberação controlada da crisina substância, utilizada no processo de diferenciação osteoblástica (Menon et al., 2018).

Embora a crisina apresente propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias amplamente descritas na literatura, sua aplicação direta em sistemas biológicos é limitada por fatores como baixa solubilidade, instabilidade e rápida metabolização. Dessa forma, estratégias que permitam sua incorporação em matrizes poliméricas biocompatíveis podem representar uma abordagem viável para preservar sua atividade e possibilitar sua liberação gradual, minimizando efeitos citotóxicos e maximizando sua interação com o microambiente celular.

2.3 ESTRESSE OXIDATIVO

A manutenção da vida ocorre por meio de vias metabólicas, cuja parte dos produtos correspondem a moléculas instáveis e reativas, que possuem potencial de dano celular. Como um produto da respiração celular, ou por efeito de substâncias ou radiação, as espécies reativas de oxigênio (ERO) e as espécies reativas de nitrogênio (ERN) são produzidas. Em concentrações fisiológicas atuam como sinalizadores celulares; porém, quando produzidas em excesso geram desequilíbrio entre a produção de ERO e ERN e o sistema antioxidante intracelular, resultando em estresse oxidativo (Ebrahimi et al., 2020). Alterações no estado redox normal dos tecidos podem elevar os níveis de ERO e ERN, resultando em danos em todos os componentes da célula, incluindo macromoléculas como proteínas, lipídios e DNA, além de causar a depleção de antioxidantes de baixo peso molecular e cofatores redox (Ren et al., 2022).

O estresse oxidativo está envolvido em doenças cardiovasculares, como aterosclerose, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (Aldosari et al., 2018), bem como em distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson (Teleanu et al., 2021; Mishra et al., 2021), doenças metabólicas como diabetes *mellitus* (Dewi et al., 2022) ou estados inflamatórios, por exemplo, sepse (Egea et al., 2017).

A interação das ERO com certos átomos atua na regulação de funções que variam desde a homeostase, imunomodulação, carcinogênese até a morte celular. A principal fonte de ERO endógenas é a mitocôndria, responsável por cerca de 90% da produção celular de ERO, devido ao seu papel central na produção oxidativa de ATP (Snezhkina et al., 2019). A produção exógena de ERO, por sua vez, pode ocorrer fisicamente pela exposição a patógenos, produtos químicos e radiações ultravioleta (Phaniendra et al., 2015). No grupo de ERO, temos os radicais livres hidroxila (OH) e superóxido (O_2^-), e os radicais não livres, como o peróxido de hidrogênio. Outras fontes de ERO intracelulares incluem retículo endoplasmático, peroxissomos e fagossomos (Le Thi et al., 2022). ERO também pode induzir disfunção mitocondrial, que gera mais ERO por meio de complexos respiratórios disfuncionais.

Essas ações resultam na inibição e ativação de proteínas, a mutagênese do DNA e a ativação da transcrição genética (Ebrahimi et al., 2020; Jelic et al., 2021). As ERO mediam diretamente modificações oxidativas de resíduos de cisteína, responsáveis pela sinalização redox. A oxidação da cisteína pode resultar na mudança de conformação, consequentemente, de sua função e promover a regulação de vias de sinalização sensíveis a redox, tais como AP-1, HIF1- alfa, Nrf2 e NF- Kappa B, estabelecendo um estado pró-inflamatório (Glorieux et al., 2024).

As isoformas do sistema NADPH oxidases também correspondem a uma fonte de formação controlada de ROS, presente no citosol celular. Esse sistema enzimático está correlacionado ao estabelecimento do estresse oxidativo através da diferenciação de monócitos para macrófagos, bem como sua polarização, regulação de vias de sinalização relacionadas a osteogênese, e angiogênese (Xu et al., 2016). A expressão e/ou ativação aberrante de isoformas de NADPH oxidases também está relacionada a diversas doenças através da desregulação do metabolismo celular, em especial, desordens neurodegenerativas, cardiovasculares e neoplásicas (Ganguly et al., 2021; Szanto, 2022; Cimmino et al., 2023).

A família NADPH é composta por 7 membros: NOX1, NOX2, NOX 3, NOX4, NOX5, DUOX1 e DUOX 2, estes, divididos em 3 grupos, baseado em seu modo de atividade. Ao grupo 1, é dado o nome de oxidases agudamente ativáveis e fazem parte NOX1-3. Estas dependem da associação das subunidades ligadas à membrana com proteínas citosólicas e seus componentes são classificados em organizadores (NOXO1) ou ativadores (NOXA1) (Rezende et al., 2018). O grupo 2 corresponde a NOX5, DUOX1 e DUOX2, são ativados com cálcio e independentes de componentes citosólicos. NOX4 é o único membro do grupo 3 e tem como característica a estabilização por um componente citosólico (p22phox), porém é independente de outros componentes citosólicos para ser ativado (Schroder, 2020).

Para proteger a célula dos danos oxidativos causados pela superprodução de ERO, as mitocôndrias de mamíferos possuem antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. Dentre as defesas enzimáticas tem-se a superóxido dismutase (SOD) que é responsável por converter o superóxido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O peróxido de hidrogênio é, então, removido pela ação da catalase e da glutathione peroxidase, também enzimas antioxidantes endógenas, resultando em água e oxigênio (Checa & Aran, 2020). Os antioxidantes não enzimáticos podem ser hidrofílicos, como a vitamina C (ácido ascórbico), a vitamina E (α -tocoferol) e a glutathione redutase (GSH), ou hidrofóbicos, como os carotenoides (β -caroteno) e a ubiquinona (Cerqueni et al., 2021).

No processo de cicatrização de feridas, ERO regulam a formação de colágeno, proliferação celular, diferenciação e migração. Dependendo das concentrações de ERO produzidas durante essas fases, o processo de cicatrização da ferida pode ser melhorado ou prejudicado. Em um nível moderado de ERO, ele estimula a migração celular e a angiogênese, promovendo, portanto, a cicatrização normal da ferida. No entanto, se a produção de ERO sobrecarregar as atividades dos sistemas antioxidantes celulares, o estresse oxidativo é induzido e, subsequentemente, paralisa o processo de cicatrização da ferida. Por exemplo, as feridas

crônicas diabéticas são causadas pelo acúmulo excessivo de ERO resultante de altos níveis de glicação avançada no sangue sob hiperglicemia persistente (Dunnill et al., 2015).

No nível molecular, além da transcrição mediada por ERO, que pode resultar na secreção contínua de citocinas pró-inflamatórias e na indução de metaloproteases de matriz, o excesso de ERO e RNS pode modificar e/ou degradar diretamente ou indiretamente (através da ativação da proteólise) as proteínas da matriz extracelular (MEC). Esse excesso também pode comprometer a função dos fibroblastos dérmicos e dos queratinócitos (Dunnill et al., 2015).

Em relação a formação e desenvolvimento do tecido ósseo, Goettsch et al. (2013) observaram menor atividade de osteoclastos com a inibição da expressão de NOX4 em camundongos ovariectomizados, associando NOX4 a perda de massa óssea, por meio da sinalização de RANKL. Ko et al. (2024) avaliaram a ossificação endocondral em camundongos knockdown de NOX4 e observaram que a deficiência de NOX4 favorece a participação de células sinalizadoras medicinais no processo de ossificação endocondral.

Vários materiais responsivos a ERO nos formatos de nanopartículas, andaimas e hidrogéis que podem responder a microambientes oxidativos fisiológicos foram preparados. Os hidrogéis são redes poliméricas reticuladas física ou quimicamente e têm sido amplamente utilizados como biomateriais avançados para uma ampla gama de aplicações biomédicas, como tratamento de feridas, regeneração de tecidos e sistemas de administração de medicamentos (Zhao et al., 2022). Nesse contexto, a incorporação de compostos bioativos com potencial antioxidante em matrizes poliméricas naturais surge como uma estratégia promissora para a modulação do microambiente celular.

Diante desse cenário, a associação entre hidrogéis biopoliméricos e compostos bioativos naturais configura-se como uma estratégia racional para o desenvolvimento de biomateriais funcionais. A goma de mandioca, por sua disponibilidade, biocompatibilidade e potencial de modificação estrutural, apresenta-se como uma matriz promissora para a incorporação de flavonoides como a crisina. Entretanto, apesar do crescente interesse por esse tipo de sistema, ainda são escassos estudos que integrem, de forma sistemática, a caracterização estrutural do material, o perfil de liberação do composto bioativo e sua biocompatibilidade celular. Assim, torna-se necessário investigar se a incorporação da crisina em um hidrogel de goma de mandioca é capaz de manter a integridade do material, permitir liberação controlada e apresentar comportamento biocompatível *in vitro*.

CAPÍTULO 1

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO HIDROGEL À BASE DE MANDIOCA (*MANIHOT ESCULENTA*) PARA LIBERAÇÃO RÁPIDA DE CRISINA: ESTUDO IN SILICO E IN VITRO

Marina Silva Carvalho¹, Napoleão Martins Argôlo Neto^{1*}

A ser submetido ao Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied
Biomaterials (QUALIS A3)

¹ Núcleo Integrado de Morfologia e Pesquisas com Células-Tronco, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil

*Autor correspondente
E-mail: argolo_napoleao@ufpi.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A ampla oferta de biomassa renovável confere ao Brasil condições estruturais propícias para o fortalecimento da produção tecnológica de biopolímeros destinados à biomedicina. De acordo com o Levantamento Sistemático da Produção Agrícola (LSPA) do IBGE (2023), a produção nacional de mandioca alcançou 18,9 milhões de toneladas, representando uma importante fonte de polímeros e adjuvantes naturais — como carboidratos e sílicas orgânicas — com potencial uso em formulações de interesse biotecnológico e médico.

Além da mandioca, o Brasil também se destaca na produção de mel de abelhas, sendo o Piauí o segundo maior produtor nacional, impulsionado pelas condições climáticas, vegetação nativa e predominância da apicultura familiar (Sant’ana et al., 2020). Apesar disso, o Estado do Piauí, no Nordeste brasileiro, ainda se encontra excluído desse movimento de inovação, deixando de explorar um potencial significativo de geração de riqueza, emprego qualificado e independência tecnológica. Nesse contexto, a valorização de insumos agrícolas como base para o desenvolvimento de tecnologias inovadoras representa uma alternativa concreta e sustentável para fortalecer a economia nacional e mitigar as disparidades regionais.

Dentre os biopolímeros, os hidrogéis se destacam pelo seu potencial de biocompatibilidade, elevada capacidade de retenção de água e versatilidade estrutural, o que os tornam promissores para aplicações em engenharia tecidual, liberação controlada de fármacos e cicatrização (Zhao et al., 2022). Sua aplicabilidade nas áreas biomédicas tem sido observada em diversas formulações, que buscam combinar a função estrutural do polímero com agentes bioativos capazes de liberar substâncias com atividade antimicrobiana, como cobre (Abdollahi et al., 2021) e clorexidina (Lima et al., 2024), bem como no processo de reparo tecidual e atividade anticâncer (Panwar et al., 2023; Fang et al., 2022; Massoumi et al., 2018).

A goma de mandioca, um polissacarídeo de baixo custo, tem despertado atenção como material de base para hidrogéis devido às suas propriedades físico-químicas favoráveis e potencial de modificação estrutural (Fang et al., 2022). A transformação da goma de mandioca em insumos tecnológicos amplia significativamente o potencial econômico dessa cultura, promovendo o aproveitamento integral da planta, estimulando o surgimento de novos mercados, promovendo o avanço científico e também a valorização dos recursos naturais regionais e o fortalecimento da economia local (Wang et al., 2022).

A crisina, um flavonoide natural, está presente em diferentes espécies vegetais e em produtos como mel e própolis. Esse composto bioativo, a crisina, apresenta potencial antioxidante, antimicrobiano e anti-inflamatório (Li & Wang, 2022; Zhang et al., 2022; Choi et

al., 2017). Essas características habilitam a crisina como um candidato promissor para formulações biomédicas, e há uma busca por sistemas de liberação que prolonguem sua estabilidade e biodisponibilidade (Ebrahimi et al., 2021).

O objetivo deste estudo foi sintetizar, caracterizar e avaliar *in vitro* a biocompatibilidade de um hidrogel biopolimérico à base de goma de mandioca incorporado com crisina, investigando sua interação molecular potencial, perfil de liberação, estabilidade estrutural e comportamento celular.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Foi realizado teste *in silico* por meio de *docking molecular* a fim de avaliar a interação da crisina com resíduos do sítio ativo de enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e uma isoforma de óxido nítrico sintase (iNOs).

Para a definição das concentrações de crisina a serem incorporadas no hidrogel, realizou-se um teste de dose letal de 50% da população (DL50), realizado com *Artemia salina*, conforme Filipi et al. (2022), nas concentrações de 0,3mg/mL, 0,03mg/mL, 0,003mg/mL e 0,0003mg/mL, diluídas em solução salina com dimetilsulfóxido (DMSO) a 2% e um grupo contendo DMSO a 2%.

Para o ensaio *in vitro* de biocompatibilidade, adotou-se um delineamento inteiramente casualizado, composto por três tratamentos com três repetições cada e dois controles (positivo e negativo). Foram avaliadas três concentrações de crisina: 5mg/g (5mg de crisina para 1 grama de hidrogel de goma de mandioca), 10mg/g e 30mg/g, incorporadas ao hidrogel de goma de mandioca. DMSO a 10% (controle positivo) e apenas hidrogel de goma de mandioca sem adição de crisina (controle negativo), respectivamente. Foram realizados os ensaios de MTT (3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio) e fluorescência por calceína (*Live Dead*), com análise nos tempos de 24, 48 e 72 horas, para avaliação da taxa de sobrevivência de fibroblastos L929 cultivados.

Realizou-se ainda um estudo *in vitro*, em triplicata, de inibição de crescimento bacteriano com *Escherichia coli*, por meio do teste de difusão em disco com ágar.

Baseado no estudo de biocompatibilidade, escolheu-se a apresentação do hidrogel de goma de mandioca com maior concentração de crisina e maior taxa de sobrevivência celular para a caracterização do hidrogel. Para tanto, foram realizadas a caracterização, com

espectroscopia infravermelho transformada de fourier (FTIR), difração de raio-x (DRX), ensaio de liberação com UV-Vis e microtomografia computadorizada.

2.2. ASPECTOS ÉTICOS

As células L929 foram doadas pelo Núcleo Integrado de Morfologia e Pesquisa com Células-Tronco (NUPCelt/UFPI), oriundas do banco de células do Laboratório de Cultivo Celular (LABCelT). Avaliou-se a viabilidade das amostras após descongelamento por meio do ensaio de azul de tripan, conforme descrito por Strober et al. (2019). O isolamento, expansão e criopreservação celular foi autorizada pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Piauí (UFPI) sob o número 662/2020.

2.3. REAGENTES

Para o cultivo de células L929, foi utilizado o meio Eagle's minimal essential (DMEM), suplementado com 1% de solução de penicilina e estreptomicina (Gibco™, Thermo Fisher Scientific Inc, catálogo 15140122, 10.000U/mL, v.100mL), 1% de aminoácidos não essenciais (Gibco™, Thermo Fisher Scientific Inc, catálogo 11140050, 100x, v.100mL) e 15% de soro fetal bovino (Gibco™, Thermo Fisher Scientific Inc, catálogo 10500064, v.500mL). Para a tripsinização das células L929, utilizou-se a Trypsin EDTA phenol red (Gibco™, Thermo Fisher Scientific Inc, catálogo 25200056, 0,25%, v.500mL). Como solução de lavagem, utilizou-se tampão fosfato 1x, pH 7,2 (PBS - Gibco™, Thermo Fisher Scientific Inc, catálogo 70013032, 10x, v.500mL).

A crisina foi obtida junto a Farmácia de Manipulação Artesanal de Belo Horizonte/ MG, Lote de fabricante: CBYS-C-A002792, Número de registro químico: Cas 480-40-0, com grau de pureza mínima: 97%, com os resultados obtidos em análises realizada no laboratório de controle de qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. A substância foi cedida gentilmente pelo pesquisador professor Dr. Francisco das Chagas Alves Lima, da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO/UFPI).

O hidrogel de goma de mandioca foi sintetizado com goma de mandioca, acrilamida 98.0% (Aldrich, St. Louis, MO, USA); persulfato de potássio —K₂S₂O₈—KPS —99.0% (Aldrich St. Louis, MO, USA); N,N₀ – metilenebisacrilamida—MBA —99.0% (Aldrich St. Louis, MO, USA); N,N,N₀,N₀ – tetrametilenediamino—TEM, —99.0% (Aldrich St. Louis, MO, USA); hidróxido de Sódio— NaOH —97.0% (Aldrich St. Louis, MO, USA); bicarbonato de potássio —KHGMO₃ —99.5% (Aldrich, St. Louis, MO, USA).

O ensaio de fluorescência por calceína (*Live Dead*) utilizou o fluoróforo Calcein-AM Viability Dye – Invitrogen. Para o ensaio de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT), utilizou-se 3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (Aldrich St. Louis, MO, USA), CAS 298-93-1.

2.4. DOCKING MOLECULAR

O docking molecular foi empregado como uma abordagem exploratória in silico, com o objetivo de avaliar o potencial teórico de interação da crisina com sítios ativos de enzimas relacionadas ao metabolismo oxidativo. Essa análise não foi utilizada como evidência funcional direta de atividade antioxidante, mas sim como uma ferramenta complementar, destinada a subsidiar a interpretação dos resultados experimentais obtidos in vitro e a explorar a plausibilidade bioquímica das interações propostas.

Para os procedimentos de *docking*, foram utilizadas estruturas dos alvos proteicos obtidas no Protein Data Bank (PDB) sendo catalase (PDB: 1dgb), superóxido dismutase 2 (PDB: 5vf9), óxido nítrico sintase indutível (iNOS), (PDB: 3E6T)

Em seguida, a preparação dos alvos se deram por meio do *software Discovery Studio*, onde foi feita a remoção de moléculas de água, ligantes e cofatores, além da definição das coordenadas do sítio ativo. A preparação das estruturas proteicas foi conduzida com o uso do AutoDock v1.5.7 com a adição de hidrogênios polares e a atribuição das cargas de *Gasteiger* e foram salvos no formato *pdbqt*.

A estrutura da crisina (CID: 5281607), foi obtida na plataforma *PubChem*, sendo baixada em formato SDF, e posteriormente otimizada utilizando o campo de força molecular da *Merck* (MMFF94s) por meio do software Avogadro (Santos *et al.*, 2018), para a obtenção da conformação de menor energia, em seguida foi salvo no formato *pdbqt* com o uso do *AutoDock v1.5.7*

Após a preparação das estruturas, foi feita a execução do *docking molecular*, utilizando o software *AutoDock Vina 1.2.3* (<https://vina.scripps.edu/downloads/>) para obtenção das respectivas energias de interação entre os ligantes e o alvo assim como as interações com os resíduos de aminoácidos (Trott; Olson, 2010).

As energias de interação e os perfis de ligação obtidos foram utilizados exclusivamente para análise comparativa in silico, sem inferência direta de efeito funcional biológico.

2.5. TOXICIDADE AGUDA E DOSE LETAL 50 (DL50)

Para a determinação da DL50 de crisina, por meio da avaliação da toxicidade aguda em náuplios de *Artemia salina*, a crisina, diluída em solução salina com DMSO a 2%, foi testada nas concentrações de 0,3mg/mL, 0,03mg/mL, 0,003mg/mL e 0,0003mg/mL (Pinto et al., 2025). Para tanto, 10 náuplios foram distribuídos aleatoriamente em tubos com 5mL da solução com cada concentração de crisina ou de solução salina com DMSO a 10% (controle positivo), ou solução salina (controle negativo). Todos os grupos foram testados em triplicata. Após 24 horas de exposição dos náuplios em cada solução, foi calculada a taxa de sobrevivência dos náuplios. A partir da taxa de sobrevivência foi determinada a DL50 com o auxílio da calculadora Quest Graph™ LD50 (AAT Bioquest, Inc, 2025).

2.6. SÍNTESE DO HIDROGEL DE GOMA DE MANDIOCA E INCORPORAÇÃO A CRISINA

A síntese do hidrogel de goma de mandioca (HGM) foi realizada conforme a metodologia de Silva et al (2007) e Lima et al (2024). Foi utilizado 1g da goma de mandioca, dissolvida em 30mL de água destilada. Em seguida, foi adicionado 2,10g de acrilamida, 0,016 g do KPS e 0,024 g de MBA e 100,0 mg de KHGM₃, com borbulhamento de nitrogênio gasoso e agitação constante durante 5 minutos. Após esse período, foi adicionado 100,0 µL do TEM (acelerador). A solução foi adicionada em uma placa de 96 poços e deixado em atmosfera de nitrogênio até a gelificação. O gel obtido foi lavado com uma solução aquosa de metanol a 30,0% (v/v) e deixado para secar em estufa durante 24 horas, a 70°C.

A incorporação de crisina ao HGM foi realizada por meio de absorção. Tendo em vista os resultados de toxicidade aguda e DL50 da crisina, foram incluídas no hidrogel de goma de mandioca 5, 10 e 30mg de crisina para cada 1g de HGM. A crisina foi diluída em solução de água destilada com DMSO a 2%. O hidrogel imerso na solução permaneceu sob agitação constante durante 24 horas, a 37°C para a completa absorção da substância.

2.7. TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DO HIDROGEL COM CRISINA COM ARTEMIA SALINA

O teste de toxicidade utilizando *Artemia salina* foi realizado por meio da exposição desses crustáceos ao extrato do HGM puro e com as concentrações de 5, 10 e 30mg/g. O extrato

foi preparado segue a diretriz descrita na ISO 10993-12¹, utilizando solução salina. Para a produção do extrato, foi utilizado 0,5 g de HGM puro e com crisina. Após o intumescimento, realizado com solução salina, durante o período de 2 horas, foi adicionado mais 5 ml de solução salina. Em seguida, as amostras foram centrifugadas por 10 minutos, a 1500rpm e, posteriormente, incubadas a 37 °C por 24 h. Após 24 horas, os extratos foram transferidos para um novo tubo e mantido em refrigeração até a administração dos tratamentos. Dez náuplios foram distribuídos aleatoriamente em tubos com 5mL da solução de cada extrato, ou solução salina com DMSO a 10% (controle positivo), ou solução salina (controle negativo). Todos os grupos foram testados em triplicata. Após 24 e 48 horas de exposição dos náuplios em cada solução, foi calculada a taxa de sobrevivência dos náuplios.

2.8. CULTIVO CELULAR

As células L929 foram descongeladas conforme o protocolo descrito por Bezerra (2018). Resumidamente, as células foram descongeladas em temperatura ambiente, adicionadas a meio de cultivo DMEM suplementado com 10% soro fetal bovino e 1% de antibiótico – penicilina/estreptomicina, centrifugadas, e ressuspensas em meio de cultivo em garrafas de 25cm². As garrafas foram mantidas incubadas em uma estufa de CO₂ (Thermo Fisher Scientific Inc, *jacket water*, série 310) a 5% de CO₂, 37°C e 95% de umidade. As culturas foram avaliadas individualmente a cada 24 horas e submetidas a tripsinização ao atingirem 80% de confluência, seguindo o protocolo descrito por Leite et al. (2023).

2.9. ENSAIO DE 3-(4,5-DIMETIL-2-TIAZOLIL)-2,5-DIFENIL-2H-TETRAZÓLIO (MTT)

Para avaliação da citotoxicidade e atividade metabólica, foi realizado o ensaio de MTT. Fibroblastos (L929) foram descongelados e semeados com densidade celular de 5×10^3 células, em placas de 96 poços. Os grupos foram dispostos em triplicata. Foi avaliada a taxa de sobrevivência das células cultivadas em DMEM suplementado com 10% soro fetal bovino e 1% de antibiótico – penicilina/estreptomicina (controle negativo), cultivadas em meio controle e expostas a fragmentos intumescidos de HGM puro ou HGM com crisina 5, 10 e 30mg/g, ou

¹ O preparo do extrato do hidrogel de goma de mandioca incorporado com crisina foi conduzido conforme as recomendações da norma ISO 10993-12:2021, que estabelece diretrizes para a preparação de amostras e extratos utilizados em ensaios biológicos, incluindo parâmetros como razão superfície/volume, tempo, temperatura e tipo de solvente empregados. Essa padronização assegura a reprodutibilidade e a confiabilidade dos resultados obtidos nos testes realizados com os extratos.

em meio de cultivo com DMSO 10% (controle positivo). Após 24, 48 e 72 horas, o meio de cultivo foi descartado e os poços foram lavados duas vezes com PBS. Em seguida, foi adicionado solução de brometo de MTT (3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio) e D-MEM High Glucose na proporção de 1:9. Após a incubação em estufa com CO₂ a 37°C por 4 horas, o meio foi descartado e foi adicionado DMSO (100 µl). o qual foi mantido por 30 minutos sob agitação. Em seguida, foi realizada a leitura da placa em espectofotômetro utilizando comprimento de onda de 570 nm.

2.10. ENSAIO DE FLUORESCÊNCIA POR CALCEÍNA (LIVE DEAD)

As células foram semeadas diretamente sobre as amostras de HGM puro ou com crisina 5, 10 e 30mg/g, dispostas em uma placa de 96 poços em uma concentração de $1,25 \times 10^7$ por poço. Após o semeio, as amostras foram incubadas por 30 minutos a 37°C, 5% CO₂. Em seguida, as amostras foram imersas com meio suplementado (DMEM, 10% de SBF e 1 % de antibiótico - penicilina/estreptomicina), incubadas por 24, 48 e 72h. A preparação do fluoróforo foi realizada segundo as recomendações do fabricante. As amostras foram coradas com 24h, 48h e 72h de cultivo (White et al., 2021). Após cada um desses períodos, o meio de cultivo foi aspirado e as amostras foram cobertas pela solução de calceína por 30 minutos sob proteção da luz. Em seguida, os hidrogéis celularizados foram lavados duas vezes com PBS estéril para remoção de excesso de fluoróforo e qualquer material impertinente. Após a lavagem, foi realizada a identificação de material celular viável por microscopia de fluorescência utilizando um microscópio invertido (NEXCOPE NIB620 com filtro FITC, excitação 488 nm / emissão 515 nm) com observação de células viáveis em verde. Para de densidade celular, as células foram contadas manualmente através da aquisição de imagens por câmera acoplada ao microscópio invertido (Wang et al., 2024). As imagens utilizadas para contagem foram obtidas com aproximação de 100x.

2.11. TESTE DE DIFUSÃO

Para o teste de difusão em disco de difusão com ágar, foram utilizadas placas de Petri com meio *Mueller-Hinton* foram inoculadas com *Escherichia coli* na escala de $1,2 \times 10^8$. Após inoculação, hidrogéis com crisina, nas concentrações de 5, 10 e 30mg/g foram adicionadas a placa, e HGM puro como controle negativo e hidrogel com clorexidina como controle positivo. As placas com o inóculo e hidrogéis permaneceram em estufa a 37°C por 24 horas. Ao finalizar

esse período, a placa foi observada e mensurado o diâmetro do halo formado ao redor dos hidrogéis.

3. CARACTERIZAÇÃO DO HIDROGEL DE GOMA DE MANDIOCA INCORPORADO COM CRISINA

3.1. ESPECTROSCOPIA INFRAVERMELHO TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Para a avaliação da incorporação da crisina no HGM foi realizada a técnica de espectroscopia infravermelho transformada de Fourier (FTIR). As análises de FTIR foram realizadas em um espectrômetro infravermelho com transformada de Fourier modelo VERTEX 70 BRUKER, no modo ATR, com resolução espectral de 4 cm^{-1} , intervalos de variando de 600 a 4000 cm^{-1} e 128 varreduras. A análise foi realizada com o HGM com crisina na concentração de 30mg/g , após secagem do hidrogel.

3.2. DIFRAÇÃO DE RAIOS -X

O difratograma da amostra HGM com crisina foi realizada utilizando um difratômetro D8 Advance (Bruker AXS), utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418\text{ \AA}$), operando a $40\text{ kV}/40\text{ mA}$ e equipado com o detector linear LynxEye e um goniômetro θ / θ , configurado na geometria Bragg-Brentano. O padrão de difração foi coletado de 10 a 90° (em 2θ) no modo step-scan, com passo de $0,025^\circ$ e tempo de $1,0$ segundo por passo. A análise foi realizada com o HGM com crisina na concentração de 30mg/g , após liofilização do hidrogel.

3.4. ENSAIO DE LIBERAÇÃO COM ESPECTROFOTOMETRIA DE UV-VIS

Para a determinação da taxa de liberação da crisina pelo hidrogel, foram utilizadas amostras (50mg) dos hidrogéis puro e com as concentrações de 5 , 10 e 30mg/g de crisina incorporadas. Essas amostras foram adicionadas a 50mL de PBS e etanol a 2% onde permaneceram sob agitação constante a 37°C . Alíquotas de 5mL de cada solução foram coletadas nos tempos de 5 , 15 e 30 minutos e após 1h , 2h , 4h , 6h , 8h , 24h , 48h e 72h . Após a retirada de cada alíquota, foi repostado 5mL com solução isogênica (PBS + DMSO 2%). As alíquotas foram avaliadas através de espectrofotômetro UV-Vis com no comprimento de onda de 660 nm (Meng et al. 2009).

3.5. MICROTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A microtomografia computadorizada foi realizada com HGM com crisina a 30mg/g, após secagem. O hidrogel foi inserido no Skyscan 1272 CMOS Edition, da Bruker Company, e a execução foi definida em 50 kV com 200 μ A, sem filtro, matriz de pixels de 2048x2048, com um tamanho de pixel de 10,3 μ m, passo de rotação de 0,2° de 0° a 180°, média de quadros de 5, movimento aleatório de 50 pixels e tempo de exposição de 180 ms. O NRecon (Bruker) foi usado para a reconstrução das projeções obtidas, usando uma suavização de 2, correção de endurecimento do feixe de 5% e artefatos de anel de 0, e definindo os valores do histograma do coeficiente de atenuação entre -0,006926 e 0,262710 para garantir a comparabilidade das amostras de teste (Nair et al., 2020).

As imagens 3D foram produzidas utilizando o software CTVox (Bruker), aplicando a função de transferência correta para separar as estruturas por baixa e alta densidade. A análise quantitativa utilizou o software CTAnalyzer (Bruker), e todas as análises foram realizadas na seguinte ordem: uma filtragem para difusão anisotrópica no espaço 2D com 10 interações e limiar de gradiente de 4, limiar entre X e X para os valores da escala de cinza, um *despeckle* para remover manchas brancas com volume inferior a 16 *voxels* e a análise 3D (Nair et al., 2020). Os parâmetros da varredura, reconstrução e análise quantitativa foram mantidos os mesmos para todas as amostras para aumentar a confiabilidade dos dados.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados do teste de viabilidade com MTT foram analisados por meio da Análise de Variância (ANOVA), seguido do teste de *Tukey*, considerando nível de significância de $p < 0,05$, com o auxílio do software BioEstat 5.3. Para análise estatística do teste *Live Dead*, foi utilizado o teste de *Tukey* considerando significância com $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. DOCKING MOLECULAR

A análise de dockagem molecular demonstrou que a crisina apresentou diferentes perfis de interação com as enzimas avaliadas. Em relação à catalase, foi observada uma energia livre de ligação de $-6,8$ kcal/mol, indicando uma afinidade moderada (Figura 2).

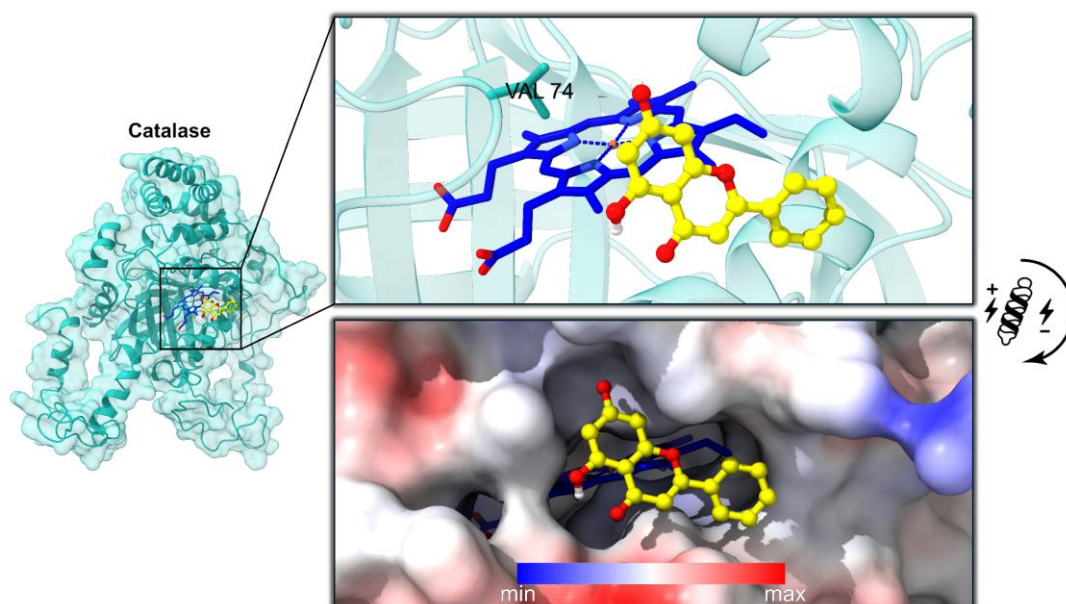


Figura 2: Representação tridimensional da interação da crisina (em amarelo) com os resíduos do sítio ativo da catalase, destacando os resíduos-chave envolvidos na ligação. A seta à direita indica que o mapa eletrostático abaixo corresponde à cavidade do sítio de ligação em destaque acima. O mapa eletrostático da cavidade revela regiões de potencial eletrostático negativo (vermelho) e positivo (azul); (PDB: 1dgb). Fonte: Autor (2025).

Já na interação com a iNOS, observou-se a energia de ligação mais favorável ($-9,4$ kcal/mol), indicando alta afinidade. (Figura 3).

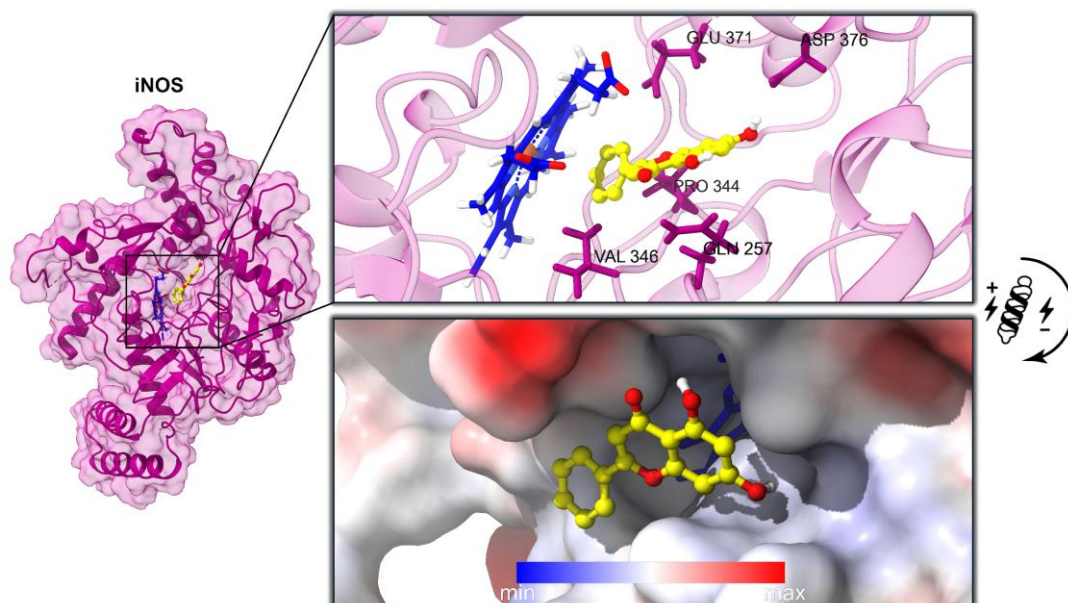


Figura 3: Representação tridimensional da interação da crisina (em amarelo) com os resíduos do sítio ativo do Óxido nítrico sintase indutível (iNOS), destacando os resíduos-chave envolvidos na ligação. A seta à direita indica que o mapa eletrostático abaixo corresponde à cavidade do sítio de ligação em destaque acima. O mapa eletrostático da cavidade revela regiões de potencial eletrostático negativo (vermelho) e positivo (azul); (PDB: 3E6T). Fonte: Autor (2025).

Para a SOD2, foi observada uma energia livre de ligação de $-5,6$ kcal/mol, considerada mais baixa (Figura 4).

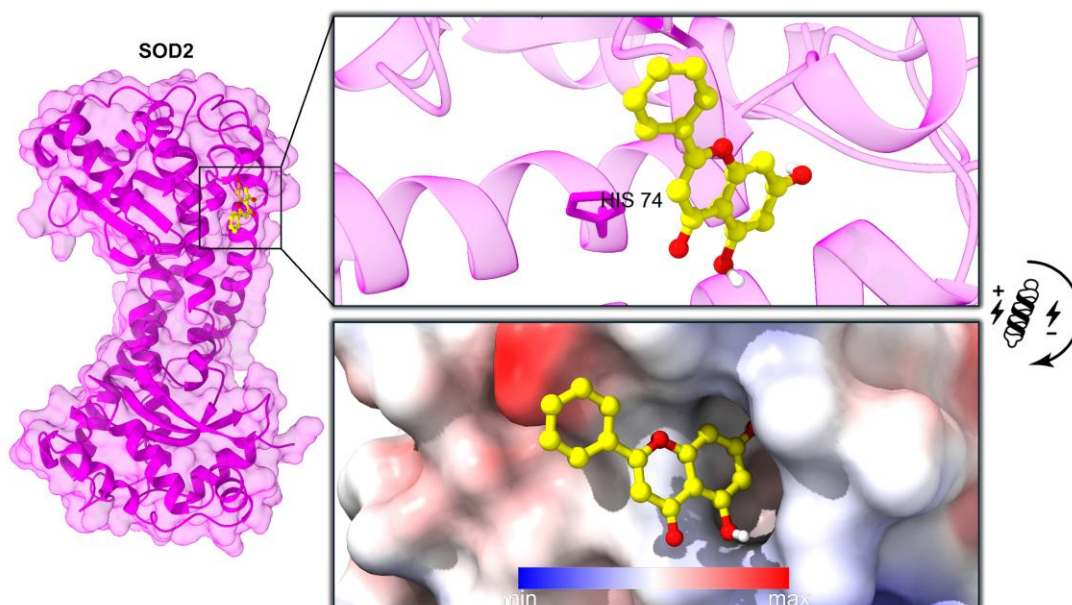


Figura 4: Representação tridimensional da interação da crisina (em amarelo) com os resíduos do sítio ativo da Superoxido dismutase 2 (SOD2), destacando os resíduos-chave envolvidos na ligação. A seta à direita indica que o mapa eletrostático abaixo corresponde à cavidade do sítio de ligação em destaque acima. O mapa eletrostático da cavidade revela regiões de potencial eletrostático negativo (vermelho) e positivo (azul); (PDB: 5vf9). Fonte: Autor (2025).

Através da representação bidimensional é possível observar que a crisina formou ligações de hidrogênio com Pro162, e interação π -alkil com Ala357, Val73 e Hem1200, resíduos do sítio ativo da catalase. Já com iNOS, a crisina formou numerosas ligações de hidrogênio com Gln 257, Asp 376, Trp 340 e Tyr367, ligação π -cation com Hem901 e π -alkil com Pro344. Ademais, apresentou uma ligação desfavorável com Arg382. Porém devido às fortes ligações com os resíduos-chave mencionados, apresentou energia de ligação altamente favorável e a maior das proteínas analisadas. Com SOD2, as ligações de hidrogênio ocorreram com os sítios Leu167, His163, ligação π -anion com Glu162 e π - π com Tyr166, indicando uma menor interação, porém ainda favorável com a enzima antioxidante (Adesina et al., 2024) (Figura 5).

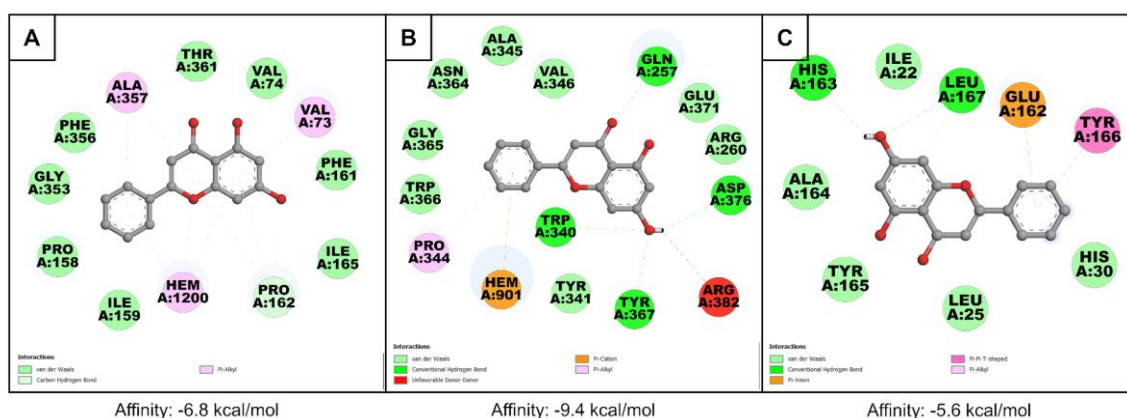


Figura 5: Representação bidimensional da interação da crisina com os resíduos do sítio ativo de: A- Complexo Crisina/Catalase; B- Complexo Crisina/iNOS; c- Complexo Crisina/SOD2. Fonte: Autor (2025)

Os resultados obtidos pelo docking molecular indicam afinidade teórica entre a crisina e os alvos avaliados, devendo ser interpretados como uma estimativa computacional preliminar, sem inferência direta sobre atividade biológica *in vitro* ou *in vivo*.

5.2. TOXICIDADE AGUDA E DL50 DA CRISINA

Os náuplios apresentaram um percentual de viabilidade de 100% em concentrações até 0,003mg/ mL de crisina. A partir de 0,03mg/mL, a taxa de sobrevivência se manteve em 96%, e na concentração de 0,3mg/mL a sobrevivência foi de 20% da população. Por meio da taxa de sobrevivência a DL50 da crisina foi determinada em 0,0435mg/mL (40 μ g/mL ou 158 μ M) (Figura 6).

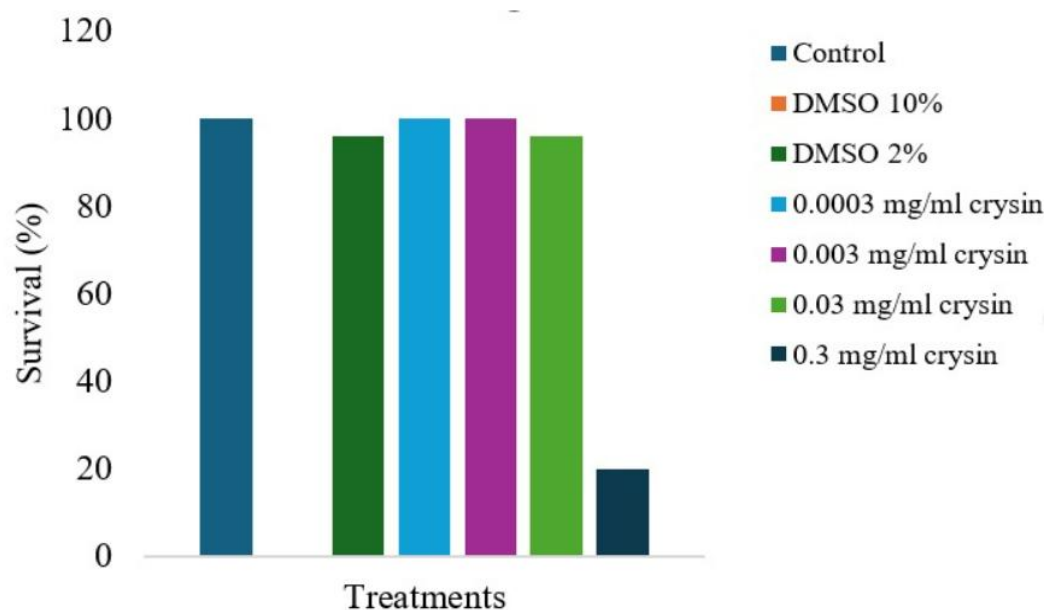


Figura 6: Taxa de sobrevivência dos náuplios em diferentes concentrações de crisina (0,3 mg/mL, 0,03mg/mL, 0,003mg/mL e 0,0003mg/mL), controle negativo (solução salina) e controle positivo (DMSO 10%).. Fonte: Autor (2025).

5.3. SÍNTESE DO HIDROGEL INCORPORADO COM CRISINA

O hidrogel com crisina é apresentado em uma estrutura irregular, com superfície porosa e úmida, semelhante ao hidrogel de goma de mandioca puro, porém com coloração amarelada, devido a presença da crisina (Figura 7).



Figura 7. Hidrogel de goma de mandioca com crisina 30mg/g intumescido, após a completa absorção da crisina, sem secagem. Fonte: Autor (2025).

5.4. TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO DE HIDROGEL COM CRISINA COM *ARTEMIA SALINA*

Os extratos de HGM com crisina não apresentaram toxicidade em *Artemia salina* nas primeiras 24 horas, semelhante aos grupos com HGM puro e controle negativo. Após 48 horas, houve redução na sobrevivência de forma dose dependente nos grupos com crisina. O grupo com maior percentual de letalidade foi HGM com crisina 30mg/g, porém, ainda apresentando 76,66% de viabilidade (Figura 8).

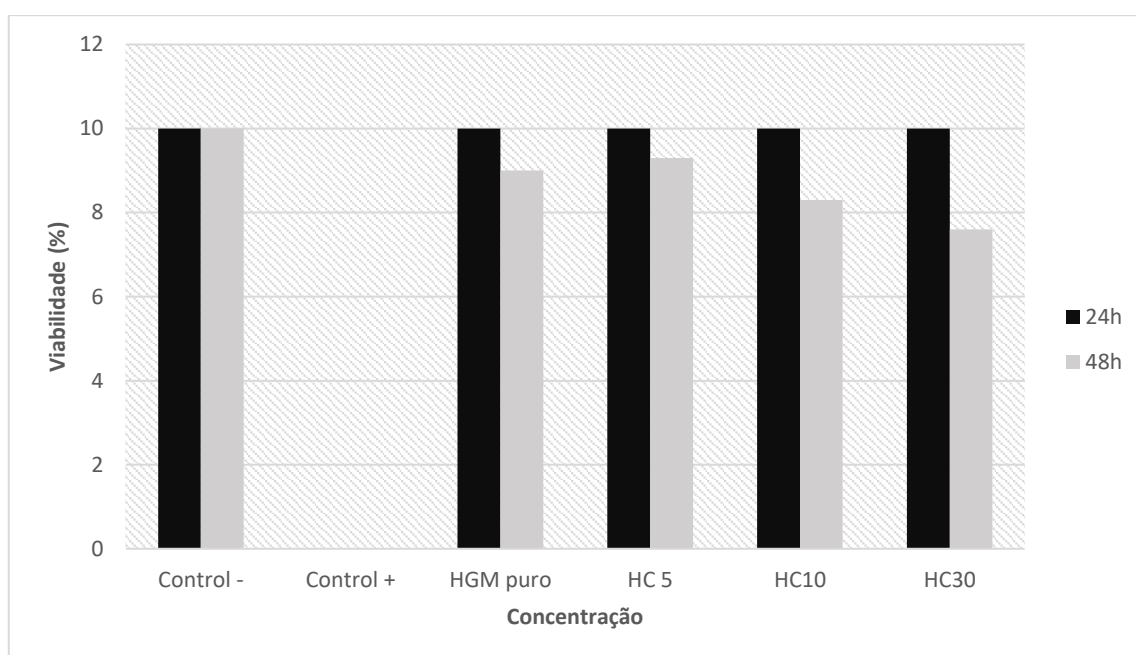


Figura 8. Viabilidade de náuplios de *Artemia salina* em ensaio de toxicidade aguda com extrato de hidrogel de goma de mandioca puro e com concentrações de crisina 5, 10 e 30mg/g, variando entre 100 a 76,66% de sobrevivência. A viabilidade dos náuplios reduz proporcionalmente a elevação da concentração de crisina nos extratos de HGM. Fonte: Autor (2025).

5.5. MTT

Nas primeiras 24 horas, as taxas de sobrevivência dos grupos 5, 10 e 30mg foram semelhantes e estatisticamente menores que grupo controle e HGM puro. No entanto, após 72 horas, apenas os grupos HGM puro e HGM com 10 mg/g de crisina foram estatisticamente semelhantes, apresentando elevada taxa de sobrevivência. Os demais grupos apresentaram uma redução de viabilidade, porém ainda superiores, quando comparadas com o grupo controle positivo (Figura 9).

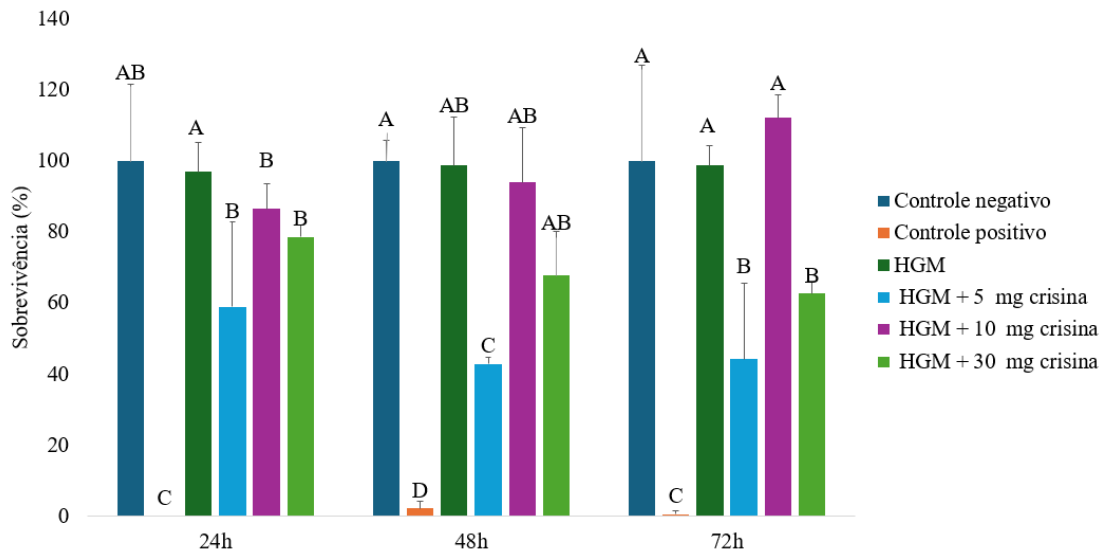


Figura 9. Taxa de viabilidade celular avaliado por MTT do HGM puro e com crisina (5mg, 10mg e 30mg), controle positivo (DMSO 10%) e controle negativo (meio de cultivo). Fonte: Autor (2025).

5.6. ENSAIO DE CALCEÍNA-AM

O ensaio de Calceína-AM demonstrou que ao final de 72 horas, a densidade, proliferação e adesão de fibroblastos L929 foi semelhante no grupo HGM e HGM com crisina 30mg/g, com a ampla cobertura fluorescente, boa dispersão celular, bem como morfologia fusiforme habitual de fibroblastos e formação de aglomerados celulares (Figura 10).

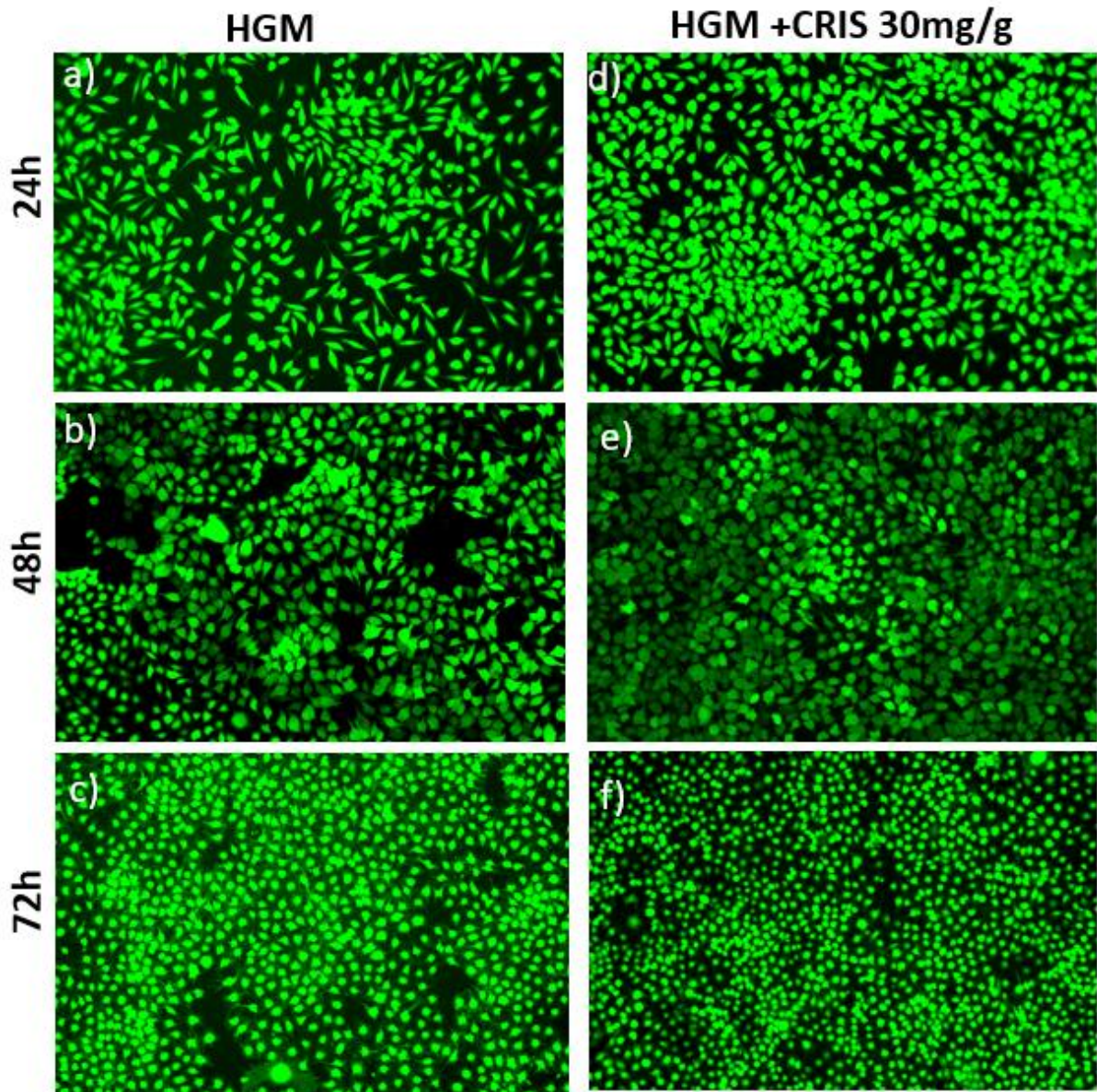


Figura 10. Microscopia de fluorescência de fibroblastos expostos a HGM e HGM + crisina 30mg/g e, posteriormente, corados com Calceína-AM (FITC). A-D: 24h de cultivo; B-E: 48h de cultivo; C-F: 72h de cultivo.. Fonte: Autor (2025).

No período inicial de 24 h, o grupo HGM apresentou densidade significativamente maior que os grupos HGM + crisina 30mg/g. Após 48 h, o grupo HGM + crisina 30mg/g apresentou aumento no volume celular, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo apenas HGM ($p < 0,05$) (Figura 11).

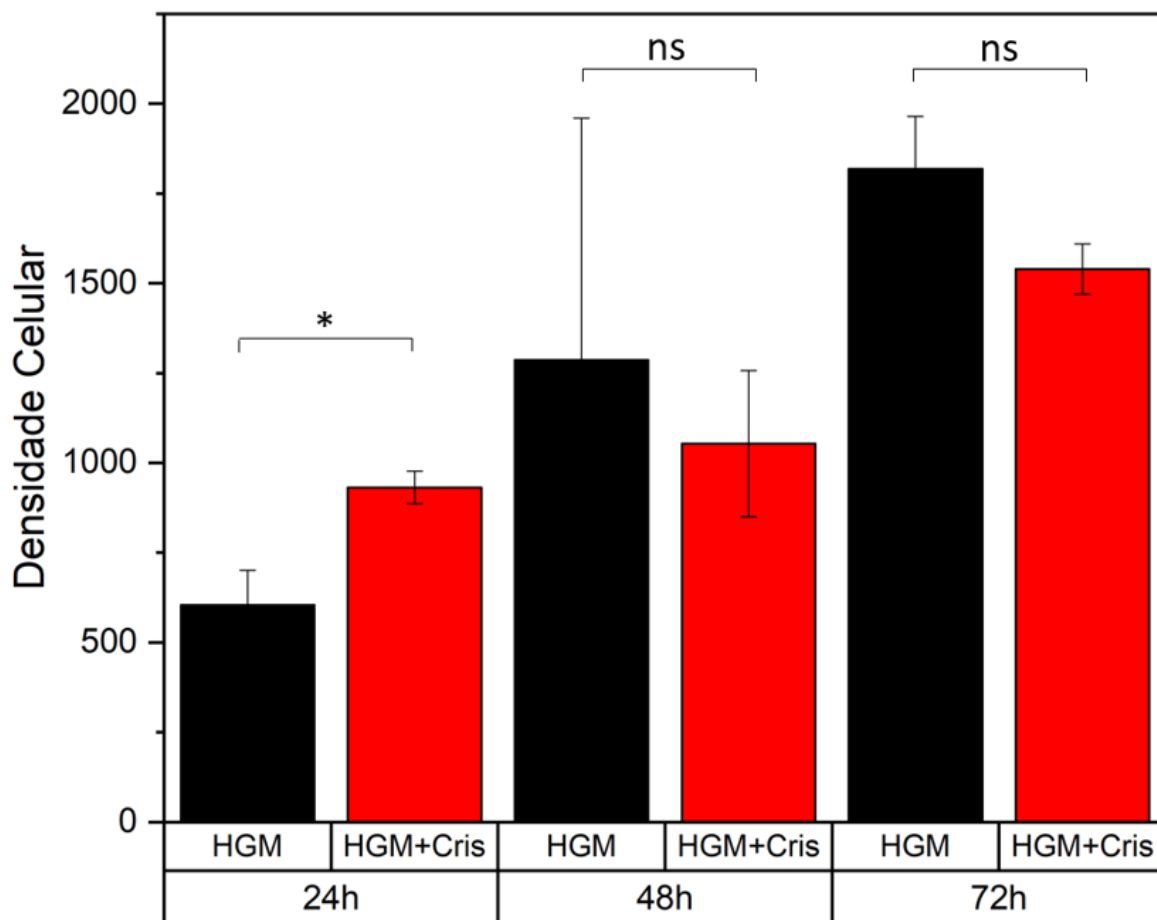


Figura 11. Densidade celular dos grupos HGM e HGM + Cris (crisina 30mg/g) correspondente ao tempo 24, 48 e 72 horas de cultivo. $p < 0,05$ (*). Os grupos HGM e HGM + crisina 30mg/g apresentaram variabilidade na taxa proliferativa em 24 horas, porém não apresentaram diferenças significativas ao final das 72 horas. Fonte: Autor (2025).

5.7. TESTE DE DIFUSÃO

No presente estudo, as amostras de HGM puro e HGM com crisina não apresentaram efeito inibitório contra *E. coli*. No ensaio de difusão em ágar apenas o grupo controle positivo (HGM com clorexidina a 1%) apresentou zona de inibição de crescimento bacteriano (Figura 12).

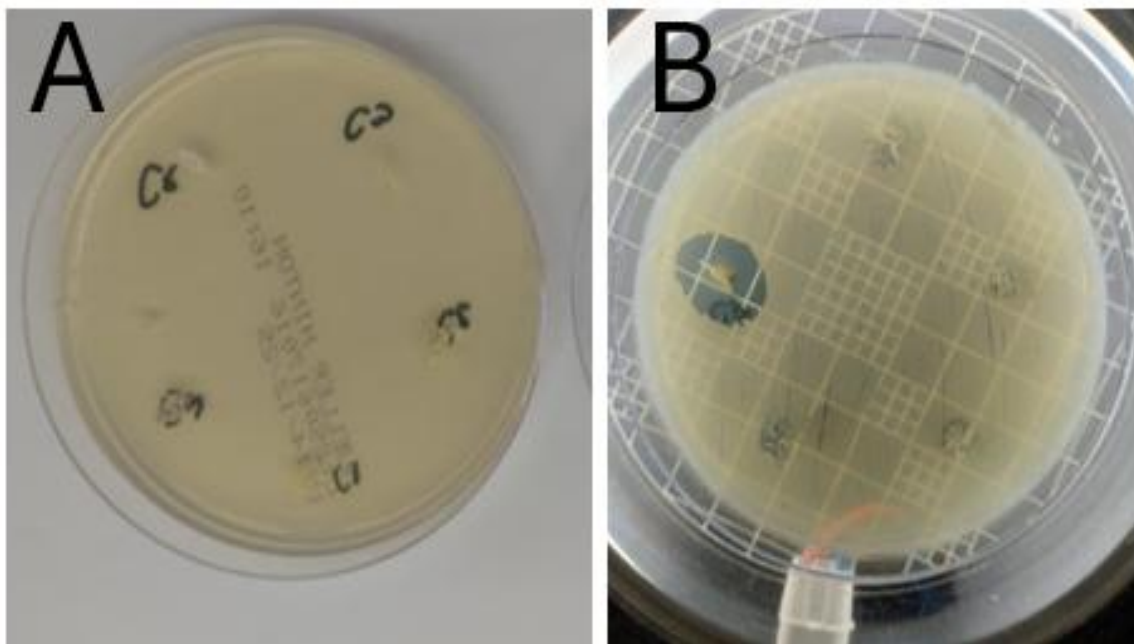


Figura 12. Teste de difusão em ágar utilizando amostras de HGM com diferentes concentrações de crisina 5, 10 e 30mg/g, HGM puro como controle negativo e HGM com clorexidina a 1% como controle positivo. A- Placa de Petri com as amostras de HGM com crisina com 5, 10 e 30mg/g, HGM puro e HGM com clorexidina 1% no momento da inoculação; B – Placa de Petri apresentando halo de zona de inibição apenas no grupo controle positivo de HGM com clorexidina 1% após 24 horas em estufa. Fonte: Autor (2025).

5.8. FTIR

Os espectros obtidos com FTIR da crisina apresentaram bandas de absorção em 3300 cm^{-1} que são referentes ao estiramento das ligações CH, e em 1600 cm^{-1} referentes ao estiramento de grupos carbonila (C=O). É possível observar os modos vibracionais de grupos aquila (C-H) de carbono alifático em 2800 cm^{-1} , e aromático em 3000 cm^{-1} , bem como uma interação em C-O e C-C, encontrada nas bandas de absorção em 850 - 1010 cm^{-1} .

O espectro de infravermelho do hidrogel associado com crisina apresentou bandas de absorção em 3400 – 3510 cm^{-1} , modos vibracionais nas bandas em 2800 a 2950 cm^{-1} , de CH₂ e em 3300 cm^{-1} . Encontramos nas bandas de absorção em 1600 – 1700 cm^{-1} o estiramento de C=O e em 950-1010 cm^{-1} as interações em C-O e C-C que são observadas na crisina, confirmando a sua presença no hidrogel (Figura 13).

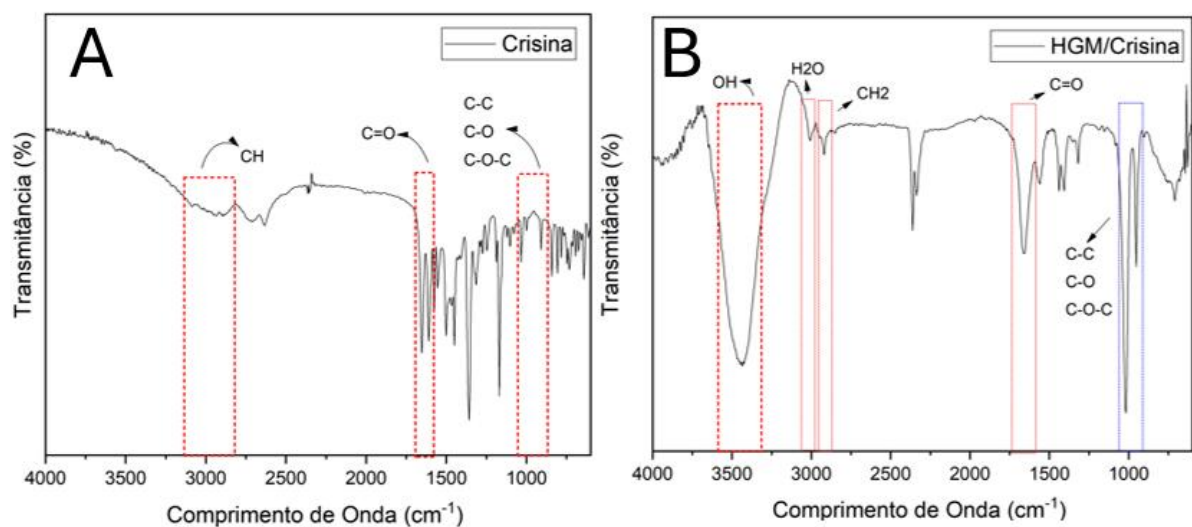


Figura 13. Espectros obtidos por FTIR de hidrogel de goma de mandioca associada a crisina 30mg/g (A) e FTIR da crisina (B). Fonte: Autor (2025).

5.9.DIFRAÇÃO DE RAIOS - X

O padrão de difração do HGM com crisina foi consistente com suas propriedades cristalinas, e apresentou picos em um ângulo de difração 2θ (18,2°, 29,3°, 34,2°, 40° e 44,7°) (Figura 14).

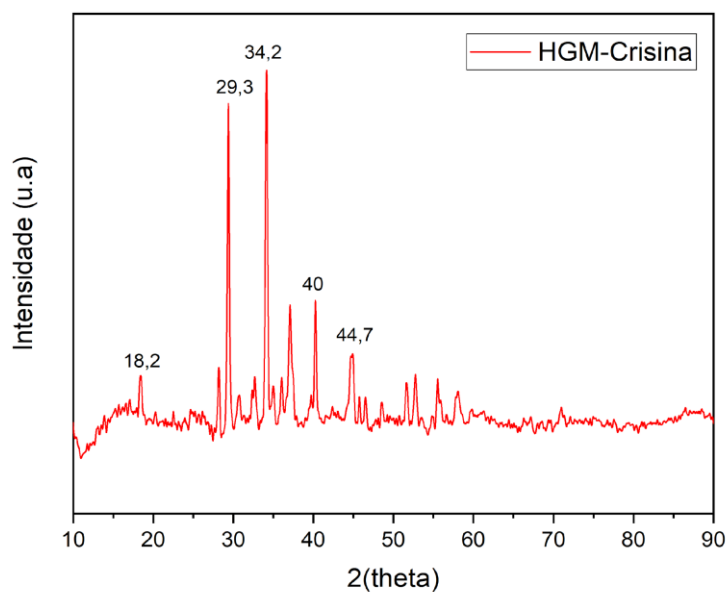


Figura 14. Picos de difração obtidos por DRX de hidrogel de goma de mandioca associada a crisina 30mg/g, em um ângulo de difração 2θ (18,2°, 29,3°, 34,2°, 40° e 44,7°). Fonte: Autor (2025).

5.10. ENSAIO DE LIBERAÇÃO COM UV-VIS

O ensaio de liberação do HGM com crisina por meio de UV-Vis demonstrou que o hidrogel permite a liberação de crisina, ocorrendo de forma rápida nas primeiras 8 horas e, após esse período, permanece liberando de forma mais lenta até 72 horas (Figura 15).

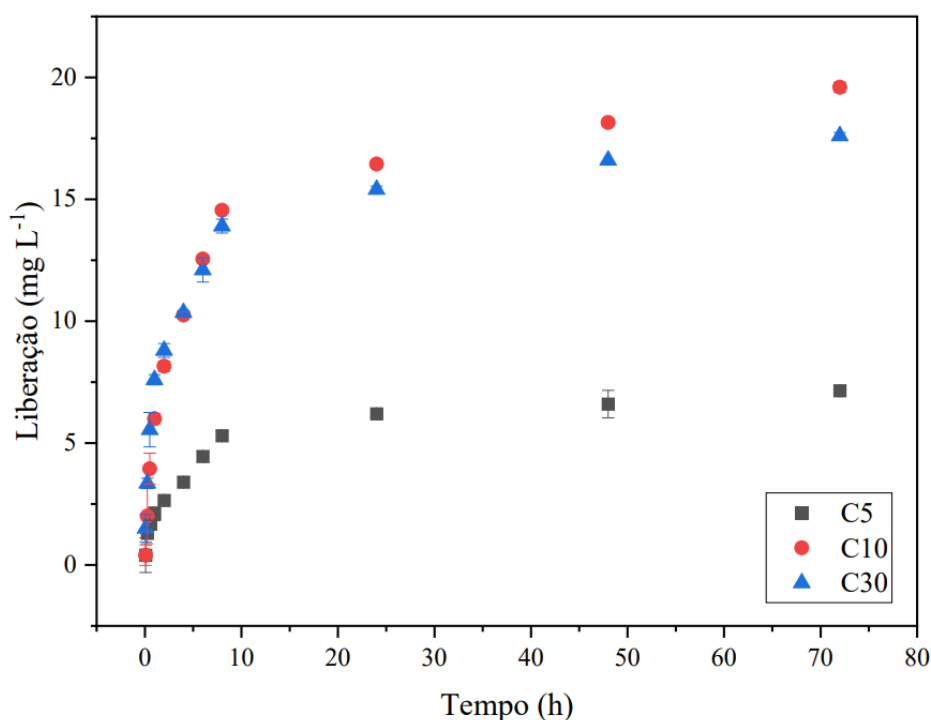


Figura 15. Liberação de crisina dos HGM com 5, 10 e 30mg/g de crisina (C5, C10 e C30, respectivamente), ao longo do tempo (72 horas). Os percentuais de liberação variaram de 2,52% a 3,2% nas primeiras 8 horas, atingindo platô de liberação após 24 horas. Fonte: Autor (2025).

Quanto a concentração de crisina liberada pelos hidrogéis, as amostras utilizadas de 5mg/g, 10mg/g e 30mg/g liberaram em 24 horas o total de 2,84%, 3,56% e 1%, às 48 horas, 3%, 3,9% e 1,16%, e às 72 horas, o total de 3,22%, 4,19% e 1,23% de crisina, respectivamente. O ensaio de liberação com UV-Vis permitiu observar a liberação eficiente da crisina pelo HGM, em todas as concentrações observadas, e em doses dentro dos limites da DL50.

5.11. MICROTOMOGRRAFIA COMPUTADORIZADA

O hidrogel desenvolvido a base de HGM e crisina possui superfície rugosa, porosidade e interconectividade (Figura 16). Essas propriedades podem ser um fator chave para utilização de um material sintético como enxerto, já que este aspecto permite a difusão facilitada de fluidos

fisiológicos que possibilitam o fornecimento de fatores essenciais de crescimento celular e tecidual de material biológico agregado ao enxerto (Kamadjaja et al., 2019).

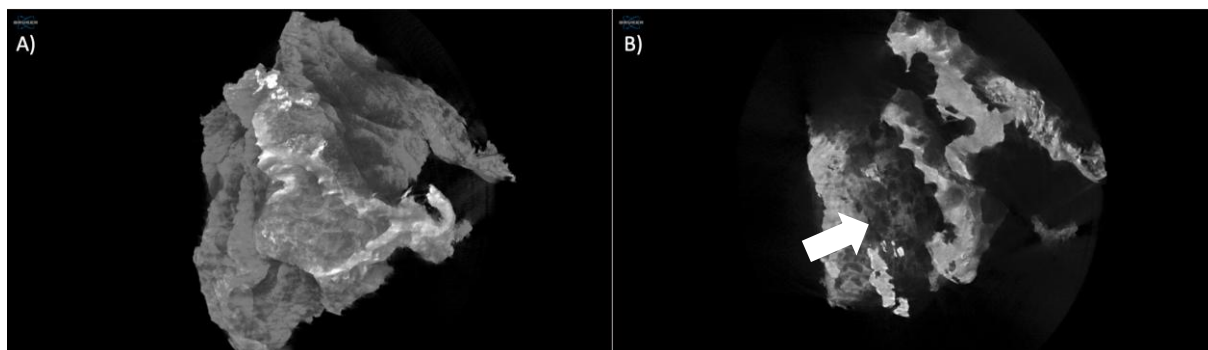


Figura 16: Aquisição de imagens por microtomografia de HGM com crisina 30mg/g. A) Visão superior da superfície do hidrogel; B) Recorte transversal do hidrogel da porção medial interna apresentando a porosidade do hidrogel (seta). Fonte: Autor (2025).

6. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo apresentam, pela primeira vez, a síntese, caracterização e análise de biocompatibilidade *in vitro* de um hidrogel biopolimérico de goma de mandioca incorporado com crisina. Este resultado inédito ilustra o potencial de transformação de insumos agrícolas abundantes, como a mandioca, em biomateriais de relevante valor agregado para aplicações biomédicas. Além disso, o uso da crisina, um flavonoide natural com propriedades potencialmente antioxidantes e anti-inflamatórias (Mishra et al., 2021), associado a um polímero natural e biocompatível, amplia as possibilidades terapêuticas e agrega valor a cadeias produtivas rurais subaproveitadas.

Por meio da análise de *docking* molecular, nosso estudo demonstrou a afinidade da crisina com as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), que, embora não tenham apresentado valores de energia de ligação entre os mais elevados do conjunto testado, apresentaram interações que sugerem um encaixe estável e específico no sítio ativo de ambas as proteínas. Essa estabilidade intermolecular sugere a possibilidade da crisina exercer efeito modulador indireto sobre o equilíbrio redox celular, potencializando a defesa contra espécies reativas de oxigênio (ROS) e, portanto, contribuindo para a cicatrização e regeneração tecidual (Jomove et al., 2025; Zhao et al., 2021). Estudos prévios demonstram que compostos flavonoides podem atuar como ligantes moderados, mas altamente seletivos, de enzimas antioxidantes, estabilizando suas conformações ativas e prevenindo a inativação por radicais livres (Mishra et al., 2021; Baranwal et al., 2022).

A energia livre de ligação de $-6,8$ kcal/mol observada para o complexo crisina–catalase indica uma afinidade moderada, sustentada por múltiplas interações de Van der Waals e ligações de hidrogênio convencionais, o que sugere um encaixe estável e específico no sítio ativo da enzima (Mani et al., 2018). Tal resultado é coerente com a natureza da catalase, cuja estrutura tetramérica e cavidade ativa favorecem o acoplamento de compostos fenólicos com potencial antioxidante, capazes de proteger o centro heme contra a oxidação excessiva (He et al., 2010). Em relação à superóxido dismutase (SOD), a energia de ligação de $-5,6$ kcal/mol, considerada inferior, pode estar associada ao predomínio de interações hidrofóbicas e a um menor número de ligações direcionais, como as de hidrogênio, resultando em uma estabilização menos robusta do complexo. Essa menor afinidade, contudo, não exclui a possibilidade de modulação enzimática indireta, visto que flavonoides como a crisina podem atuar como cofatores redox ou estabilizadores conformacionais de SOD em microambientes oxidativos (Baranwal et al., 2022; Jomove et al., 2025).

Por outro lado, a interação com a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) apresentou a energia de ligação mais favorável ($-9,4$ kcal/mol), indicando alta afinidade. Esse resultado sugere a formação de interações específicas e fortes, como ligações de hidrogênio, $\pi-\pi$ e π -cation, que contribuem significativamente para a estabilização do ligante no sítio catalítico (Mani et al., 2018). A iNOS é uma enzima-chave em respostas pró-inflamatórias, induzida por citocinas e endotoxinas bacterianas, e sua superexpressão está associada à liberação excessiva de óxido nítrico (NO) e ao aumento do estresse oxidativo (Lubos et al., 2009). Assim, a interação observada pode representar um mecanismo molecular potencial pelo qual a crisina exerce efeito anti-inflamatório, atenuando a produção exacerbada de NO e a disfunção redox.

Em acordo com nossos achados *in silico*, Saleh et al. (2025) observaram que a crisina suprimiu a resposta inflamatória mediada por iNOS em modelo de cardiotoxicidade induzida por ciclofosfamida, reduzindo biomarcadores oxidativos e inflamatórios. De forma integrada, os resultados sugerem que a crisina apresenta potencial modulador relevante sobre enzimas antioxidantes e inflamatórias, com maior afinidade para iNOS, seguida pela catalase. Tal perfil pode explicar, ao menos em parte, sua atividade protetora em contextos de estresse oxidativo e inflamação tecidual, e reforça sua aplicabilidade como agente bioativo incorporado em matrizes biopoliméricas de liberação controlada, como o hidrogel de goma de mandioca desenvolvido neste estudo (Mishra et al., 2021; Baranwal et al., 2022).

Embora o docking molecular sugira uma interação favorável da crisina com enzimas associadas ao estresse oxidativo, essa abordagem não permite inferir atividade funcional ou efeito antioxidante direto em sistemas biológicos. Assim, os achados *in silico* devem ser compreendidos como indicativos de potencial bioquímico, que carece de validação experimental específica. No contexto do presente estudo, o docking foi utilizado como ferramenta exploratória, não constituindo evidência primária de eficácia biológica.

Além dos efeitos antioxidantes sugeridos, os resultados de toxicidade aguda com *Artemia salina* e ensaios de viabilidade celular (MTT) revelaram que a crisina possui uma janela de concentração crítica para efeitos biológicos. Até cerca de $0,003$ mg/mL houve 100 % de viabilidade em náuplios, enquanto a DL_{50} foi estimada em $0,0435$ mg/mL (40 μ g/mL ou 158 μ M). Esse padrão indica não apenas um comportamento dependente de dose, mas possivelmente não-linear, em que concentrações baixas podem ser insuficientes para ativar mecanismos celulares adaptativos/proliferativos, e concentrações elevadas podem induzir citotoxicidade ou inibição de metabolismo celular. Este fenômeno já foi descrito para flavonoides como crisina, que apresentam efeitos moduladores de viabilidade em função da dose e tipo celular (Pitchakarn et al., 2024) e que em níveis mais altos podem ativar mecanismos

de morte ou alterações mitocondriais (Samarghandian et al., 2016). No ensaio de MTT, observa-se que após 24h os grupos com 5, 10 e 30 mg/g de crisina no hidrogel apresentaram viabilidade estatisticamente menor que o controle, mas após 72h apenas o hidrogel puro e o hidrogel com 10mg/g de crisina mantiveram viabilidade elevada, sugerindo que concentrações intermediárias (10mg/g) promovem um balanço entre efeito bioativo e citoproteção. Tal padrão corrobora a hipótese de que a crisina incorpora-se ao biomaterial de forma que a liberação gradual e a interação com a matriz influenciam a exposição celular efetiva, mais do que a mera concentração nominal (Menon et al., 2018; Abbasalizadeh et al., 2022).

Os resultados obtidos no ensaio de *Live Dead* demonstraram que o grupo HGM com crisina a 30 mg/g manteve alta viabilidade e morfologia típica de fibroblastos L929 até 72 horas de incubação. As células apresentaram-se predominantemente fusiformes, com fluorescência verde intensa de calceína e cobertura homogênea da superfície, tanto no grupo HGM quanto no grupo HGM com crisina, indicando ausência de citotoxicidade relevante a médio prazo. A densidade celular observada foi discretamente menor para o grupo HGM com crisina nas primeiras 24 horas, mas sem diferenças estatisticamente significativas após 48 e 72 horas, sugerindo que a interação inicial com o composto não comprometeu a adesão ou a proliferação celular de forma permanente. Esta diferença temporal inicial pode estar decorrente de uma liberação rápida, referida como *burst release*, da crisina do hidrogel, induzindo uma concentração local momentaneamente mais alta e capaz de modular a adesão celular nas primeiras horas (Lei et al., 2022; Arslan, 2020; Penn & Hennessy, 2022). Esse comportamento foi descrito em hidrogéis supramoleculares semelhantes ao HGM deste estudo, cuja estrutura baseada em interações do tipo hospedeiro-convidado (*host-guest*) apresenta propriedades de tixotropia, alta porosidade e liberação controlada de moléculas bioativas (Zheng et al., 2020). Acreditamos que após a redistribuição do composto e o provável reequilíbrio do microambiente, as células recuperam sua taxa proliferativa normal, como evidenciado às 72h.

A discreta diferença observada em 24 horas pode representar não um efeito citotóxico, mas uma fase de adaptação celular ao novo microambiente químico, como já descrito em estudos de transição de substrato (Hayashi et al., 2022; Zhang et al., 2021). A recuperação completa da densidade celular aos tempos de 48 e 72h reforça a hipótese de ausência de efeitos tóxicos cumulativos e sugere estabilidade das interações célula-matriz. Contudo, novos estudos analisando a cinética de liberação da crisina do HGM por uma técnica de cromatografia líquida (HPLC/UV), bem como ensaios de MTT/Calceína-AM com concentrações variadas de crisina dissolvida e aferição da citotoxicidade por perda de membrana e por marcadores de apoptose poderão contribuir para mitigar as dúvidas suscitadas neste estudo.

Esta hipótese baseia-se em alguns estudos que descreveram a crisina (5,7-diidroxiflavona) como um flavonoide com propriedades potencialmente antioxidantes, anti-inflamatórias e antiproliferativas dependentes da concentração e do tipo celular. Em células tumorais, concentrações elevadas podem induzir apoptose, enquanto em células não tumorais, como fibroblastos, o composto pode atuar de forma protetora, reduzindo o estresse oxidativo e preservando a integridade celular (Samarghandian; Azimi-Nezhad; Farkhondeh, 2016; Kasala et al., 2015). Estes autores demonstraram que fibroblastos toleram exposições prolongadas à crisina em faixas entre 1 e 30 μM sem alterações significativas de viabilidade, enquanto células neoplásicas exibem queda acentuada na sobrevivência. Desta forma, se torna coerente a interpretação de que, na concentração utilizada neste estudo, a crisina incorporada ao HGM não atingiu níveis citotóxicos para fibroblastos L929.

Recentemente, a avaliação da incorporação de crisina em sistemas de liberação controlada, como nanopartículas de quitosana e *scaffolds* poliméricos, resultou em comportamento semelhante ao descrito em nosso estudo, com ausência de toxicidade e promoção de ambiente anti-inflamatório (Kaparekar et al., 2021; Jori et al., 2025), ausência de indução de alteração morfológica de fibroblastos e favorecimento da cicatrização (alginato com quitosana e crisina: Kaparekar et al. 2021), e efeitos gastroprotetores e antioxidantes em modelos *in vitro* e *in vivo*, atribuídos à regulação redox induzida pelo composto (Jori et al. 2025). Esses estudos, assim como nossos achados, sugerem a biocompatibilidade do hidrogel com crisina e que a crisina atue positivamente sobre o microambiente celular a médio prazo.

O hidrogel puro, por sua vez, também pode ter contribuído para a biocompatibilidade observada neste estudo. Recentemente, Zheng et al. (2020) demonstraram que hidrogéis de gelatina supramoleculares (*host-guest gelatin hydrogels*) apresentaram boa elasticidade, biotolerância e perfis de liberação ajustáveis, tornando-se plataformas promissoras para liberação controlada de agentes bioativos. Segundo o autor, as propriedades reológicas de tixotropia e recuperação estrutural podem permitir seu uso como biomaterial injetável sem induzir morte celular significativa. A manutenção da viabilidade celular observada pela marcação com calceína em até 72 horas é coerente com estas observações prévias.

Quanto à atividade antimicrobiana, a ausência de zonas de inibição em ensaio de difusão com *Escherichia coli* para os extratos do hidrogel com ou sem crisina sugere que a liberação da crisina pela matriz de goma de mandioca pode não atingir concentrações inibitórias no meio de cultura ou a difusão do composto está comprometida pela estrutura polimérica ou pelas características físico-químicas da crisina (como baixa solubilidade em meio aquoso). Esta última limitação é bem documentada e afeta sua aplicação antimicrobiana direta (Ramos et al.,

2024; Shamsudin et al., 2004). Em contraste, estudos com nanofibras eletrofiadas de policaprolactona-quitosana carregadas com crisina relataram zonas de inibição significativas, o que pode se dever à liberação mais rápida e maior dispersão do composto ativo no meio (Khasteband et al., 2024). Assim, a diferença de resultado neste estudo pode decorrer tanto do perfil de liberação da matriz de hidrogel quanto da modificação estrutural da crisina ou formulação adotada. Um estudo com derivados de crisina ajustados na cadeia aromática demonstrou melhorias em atividade antibiofilme (Samarghandian et al., 2016) e em solubilidade (Stompor-Goracy et al., 2023). Essa inferência sugere que, embora a matriz desenvolvida seja biocompatível e apta para aplicação celular, para efeito antimicrobiano direto em bactérias gram-negativas será necessário otimizar o sistema de liberação, concentrar o composto ou combinar com outras tecnologias de formulação.

O FTIR apresentou uma interação em C-O e C-C, encontrada nas bandas de absorção em 850 - 1010 cm^{-1} , semelhantes aos membrana de nanofibra de crisina de Wang et al., (2022). As bandas de absorção em 3400 – 3510 cm^{-1} sugerem a presença de estiramento do grupo OH, características do amido, também observado no estudo de Namazi et al., 2018, com hidrogel de amido modificado, associado a nanopartículas de óxido de zinco. Nas bandas em 2800 a 2950 cm^{-1} foi observado bandas relacionadas a absorção de água, como observado por Lima et al., (2024), em seu estudo com hidrogel de goma de mandioca.

Os picos de difração obtidos pelo DRX do hidrogel incorporado com crisina neste estudo corroboram com Sundararajan *et al.*, (2017), que encontrou na sua análise de nanoesponjas de β -ciclodextrina carregadas de crisina picos semelhantes (12,7°, 15°, 17,8° e 27,8°). Os picos posteriores a 30° foram encontrados na análise de Tang et al., (2024), que observou os picos 25,22°, 28,45°, 30,76°, 35,96° e 47,30° em nanopartículas de crisina à base de caseína. Os picos da crisina encontrados no HGM confirmam a presença da substância no biomaterial, mesmo este sendo amorfo, provavelmente devido a incorporação ter sido realizada por absorção.

No ensaio de liberação com UV-Vis, foi observado uma rápida liberação da crisina pelos hidrogéis. De semelhante forma, o experimento de Salama et al. (2025) avaliou o perfil de liberação de crisina carregada por novassomas, um sistema de transportador vesicular de substâncias, e observaram o perfil bifásico, destacando uma fase de liberação rápida nas primeiras 5 horas, e uma fase de liberação mais lenta, até estabilização em 24 horas. A rápida liberação inicial pode ser justificada pela presença da crisina adsorvida na superfície do HGM (Komath et al., 2018).

O total de crisina liberada pelo HGM ao final das 72 horas correspondeu entre 1,23% e 3,22%. Os valores encontrados nesse estudo corroboram com Elhoseny et al. (2024), que observaram uma liberação de menos de 10% de crisina de um auto-nanoemulsionante. Esses resultados podem ocorrer devido a diminuição gradual da solubilidade da crisina em PBS, ao longo do experimento.

Por meio de microtomografia computadorizada, nossos resultados evidenciam uma superfície rugosa, fator de interesse para aplicações direcionadas a enxertia tecidual na busca de performance regenerativa (Kamadjaja et al., 2019). A rugosidade de superfície está relacionada a uma boa adesão entre enxerto e tecido proporcionada pelo aumento da superfície de contato, ancoragem mecânica, e modulação da atividade biológica que ocorre no microambiente de exposição entre tecido e biomaterial, além disso, em caso de reparos teciduais que se beneficiem de hemostasia, o fator rugosidade de superfície pode ser crucial para o controle hemorrágico (Swieringa et al., 2018).

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, as análises realizadas concentraram-se na avaliação da biocompatibilidade e caracterização estrutural do hidrogel, não contemplando ensaios funcionais diretos relacionados à atividade antioxidante ou anti-inflamatória em modelos celulares específicos. Além disso, o docking molecular foi empregado como ferramenta exploratória, não substituindo experimentos bioquímicos ou celulares de validação funcional. Adicionalmente, os ensaios microbiológicos e de citotoxicidade foram conduzidos em condições *in vitro* controladas, o que limita a extrapolação direta dos achados para cenários *in vivo*. Apesar dessas limitações, o estudo fornece evidências consistentes quanto à viabilidade tecnológica e biocompatibilidade do sistema desenvolvido, estabelecendo uma base sólida para investigações futuras mais aprofundadas.

7. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitem concluir que o hidrogel de goma de mandioca incorporado com crisina apresenta viabilidade estrutural e biocompatibilidade *in vitro*, não sendo possível, no escopo deste estudo, inferir efeitos funcionais específicos relacionados à modulação do estresse oxidativo.

A análise *in silico* por docking molecular indicou afinidade teórica da crisina por sítios ativos de enzimas relacionadas ao metabolismo oxidativo, devendo esses achados ser interpretados como indicativos de plausibilidade bioquímica, e não como evidência direta de atividade biológica. Ademais, o hidrogel de goma de mandioca contendo crisina apresentou liberação controlada da crisina e biocompatibilidade em culturas de fibroblastos, confirmando sua adequação como matriz polimérica para incorporação de compostos bioativos.

Embora o material não tenha exibido atividade antimicrobiana relevante nas condições experimentais avaliadas, tal resultado pode estar associado a limitações relacionadas à difusão do composto ou às características estruturais da crisina, não invalidando sua aplicabilidade em outros contextos biomédicos.

Este estudo representa uma etapa inicial relevante para o desenvolvimento de biomateriais funcionais a partir de recursos renováveis, contribuindo para a mitigação da baixa inovação tecnológica nas áreas de biomateriais e biotecnologia em regiões menos favorecidas do Brasil. O avanço dessa linha de pesquisa poderá, a médio prazo, estimular políticas de incentivo à inovação, fomentar parcerias entre universidade e setor produtivo e fortalecer a soberania científica nacional, em consonância com os princípios da bioeconomia sustentável.

8. REFERÊNCIAS

For Insights Consultancy. Biopolymers Market Report [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 27]. Available from: <https://www.forinsightsconsultancy.com/reports/biopolymers-market/>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Valor da produção da pecuária e da apicultura — produção de mel 2023 (64,2 milhões kg) [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024 [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/mel-de-abelha/br>.

Baranwal J, Barse B, Fais A, Delogu GL, Kumar A. Biopolymer: A Sustainable Material for Food and Medical Applications. *Polymers (Basel)*. 2022;14(5):983. Published 2022 Feb 28. doi:10.3390/polym14050983.

Edo GI, Ndudi W, Ali ABM, Yousif E, Jikah AN, Isoje EF, Igbuku UA, Mafe AN, Opiti RA, Madueke CJ, Essaghah AEA, Ahmed DS, Umar H. Biopolymers: An inclusive review. *Hybrid Adv*. 2025;9:100418. doi:10.1016/j.hybadv.2025.100418.

Grand View Research. Brazil biopolymers market — outlook 2024-2030 [Internet]. San Francisco (CA): Grand View Research; 2024 [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/horizon/outlook/biopolymers-market/brazil>.

World Intellectual Property Organization (WIPO). WIPO statistics and country profile: Brazil (patent filings; indicadores 2023) [Internet]. Geneva: WIPO; 2023 [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.wipo.int/ipstats/en/country-profile/profile.jsp?code=BR>.

Dados econômicos e potencial regional — Governo do Estado do Piauí / SEPLAN (observatório de dados; PIB e produção agrícola do estado). Disponível em: (Observatório de Dados do Piauí).

Zhao C, Liu G, Tan Q, Gao M, Chen G, Huang X, Xu X, Li L, Wang J, Zhang Y, Xu D. Polysaccharide-based biopolymer hydrogels for heavy metal detection and adsorption. *J Adv Res*. 2022;44:1–15. doi:10.1016/j.jare.2022.04.005.

Abdullah AHD, Baharudin N, Samsudin R. Physical and chemical properties of corn, cassava, and potato starches. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2018;160:012003. doi:10.1088/1755-1315/160/1/012003.

- Panwar V, Sharma A, Murugesan P, Salaria N, Ghosh D. Free-flowing, self-crosslinking, carboxymethyl starch and carboxymethyl cellulose microgels as smart hydrogel dressings for wound repair. *Int J Biol Macromol*. 2023;246:125735. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.125735.
- Fang K, Zhang Y, Yin J, Yang T, Li K, Wei L, Li J, He W. Hydrogel beads based on carboxymethyl cassava starch/alginate enriched with MgFe_2O_4 nanoparticles for controlling drug release. *Int J Biol Macromol*. 2022;220:573–588. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.08.081.
- Massoumi B, Mozaffari Z, Jaymand M. A starch-based stimuli-responsive magnetite nanohydrogel as de novo drug delivery system. *Int J Biol Macromol*. 2018;117:418–426. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.05.211.
- Wang Z, Mhaske P, Farahnaky A, Kasapis S, Majzoobi M. Cassava starch: Chemical modification and its impact on functional properties and digestibility—a review. *Food Hydrocoll*. 2022;129:107542. doi:10.1016/j.foodhyd.2022.107542.
- Sant’ana RS, Carvalho CAL, Oda-Souza M, Souza BA, Dias FS. Characterization of honey of stingless bees from the Brazilian semi-arid region. *Food Chem*. 2020;327:127041. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127041.
- Li Y, Wang X. Chrysin Attenuates High Glucose-Induced BMSC Dysfunction via the Activation of the PI3K/AKT/Nrf2 Signaling Pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Jan 13;16:165-182. doi: 10.2147/DDDT.S335024. PMID: 35058687; PMCID: PMC8763623.
- Choi JK, Jang YH, Lee S, et al. Chrysin attenuates atopic dermatitis by suppressing inflammation of keratinocytes. *Food Chem Toxicol*. 2017;110:142-150. doi:10.1016/j.fct.2017.10.025.
- Ebrahimi SO, Reisi S, Shareef S. miRNAs, oxidative stress, and cancer: A comprehensive and updated review. *J Cell Physiol*. 2020;235(11):8812-8825. doi:10.1002/jcp.29724.
- Santos Filipe M, Isca VMS, Ntungwe N E, Princiotta S, Díaz-Lanza AM, Rijo P. Lethality Bioassay using *Artemia salina* L. *J Vis Exp*. 2022;(188):10.3791/64472. Published 2022 Oct 11. doi:10.3791/64472.
- Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. *Curr Protoc Immunol*. 2015;111:A3.B.1-A3.B.3. Published 2015 Nov 2. doi:10.1002/0471142735.ima03bs111.

Dos Santos RN, Ferreira LG, Andricopulo AD. Practices in Molecular Docking and Structure-Based Virtual Screening. *Methods Mol Biol.* 2018;1762:31-50. doi:10.1007/978-1-4939-7756-7_3.

Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2010;31(2):455-461. doi:10.1002/jcc.21334.

Pinto S, Andrade N, Carmo F, Silva C, Martel F. The cytotoxic effect of crocin and chrysin on the AsPC-1 pancreatic cancer cell line is related to inhibition of nutrient uptake. *PharmaNutr.* 2025;31:100432. doi:10.1016/j.phanu.2025.100432.

AAT Bioquest Inc. Quest Graph™ LD50 Calculator [Internet]. 2025 Jul 19 [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.aatbio.com/tools/ld50-calculator>.

da Silva DA, de Paula RCM, Feitosa JPA. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. *Eur Polym J.* 2007;43(6):2620–2629. doi:10.1016/j.eurpolymj.2007.03.041.

Lima IS, Sousa HR, Silva AS, de Oliveira LH, Muniz EC, Osajima JA, Silva-Filho EC. Superabsorbent hydrogel from cassava gum (*Manihot esculenta*) to release water and macronutrients. *Ind Crops Prod.* 2024;219:119045. doi:10.1016/j.indcrop.2024.119045.

Bezerra DO. Uso terapêutico de células-tronco mesenquimais e células progenitoras renais na síndrome de isquemia/reperfusão renal em suínos [tese]. Teresina (PI): Universidade Federal do Piauí; 2018. 58f.

Leite YKC, Oliveira ACJ, Queleães PV, et al. Novel scaffold based on chitosan hydrogels/phthalated cashew gum for supporting human dental pulp stem cells. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(2):266. doi:10.3390/ph16020266.

White K, Chalaby R, Lowe G, Berlin J, Glackin C, Olabisi R. Calcein Binding to Assess Mineralization in Hydrogel Microspheres. *Polymers (Basel).* 2021 Jul 11;13(14):2274. doi:10.3390/polym13142274. PMID: 34301032; PMCID: PMC8309385.

Wang Y, Torres-García D, Mostert TP, Reinalda L, Van Kasteren SI. A bioorthogonal dual fluorogenic probe for the live-cell monitoring of nutrient uptake by mammalian cells. *Angew Chem Int Ed.* 2024;63:e202401733. doi:10.1002/anie.202401733.

- Meng N, Zhou NL, Zhang SQ, Shen J. Controlled release and antibacterial activity chlorhexidine acetate (CA) intercalated in montmorillonite. *Int J Pharm.* 2009;382(1-2):45-49. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.08.004.
- Nair M, Shepherd JH, Best SM, Cameron RE. MicroCT analysis of connectivity in porous structures: optimizing data acquisition and analytical methods in the context of tissue engineering. *J R Soc Interface.* 2020;17(165):20190833. doi:10.1098/rsif.2019.0833.
- Adesina AF, Adewuyi A, Otuechere CA. Exploratory studies on chrysin via antioxidant, antimicrobial, ADMET, PASS and molecular docking evaluations. *Pharmacol Res Mod Chin Med.* 2024;11:100413. doi:10.1016/j.prmcm.2024.100413.
- Kamadajaja MJK, Abraham JF, Laksono H. Biocompatibility of Portunus Pelagicus Hydroxyapatite Graft on Human Gingival Fibroblast Cell Culture. *Med Arch.* 2019;73(5):303-306. doi:10.5455/medarh.2019.73.303-306.
- Mishra A, Mishra PS, Bandopadhyay R, et al. Neuroprotective Potential of Chrysin: Mechanistic Insights and Therapeutic Potential for Neurological Disorders. *Molecules.* 2021;26(21):6456. Published 2021 Oct 26. doi:10.3390/molecules26216456.
- Zhang Y, He B, Sun Y. Computational study on mechanisms and kinetics of the atmospheric CFC12CH2O2 with Cl reaction. *J Mol Graph Model.* 2020;99:107618. doi:10.1016/j.jmgm.2020.107618.
- Jomova K, Alomar SY, Valko R, et al. Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases. *Chem Biol Interact.* 2025;413:111489. doi:10.1016/j.cbi.2025.111489.
- Baranwal J, Barse B, Fais A, Delogu GL, Kumar A. Biopolymer: A Sustainable Material for Food and Medical Applications. *Polymers (Basel).* 2022;14(5):983. Published 2022 Feb 28. doi:10.3390/polym14050983.
- Mani R, Natesan V. Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. *Phytochemistry.* 2018;145:187-196. doi:10.1016/j.phytochem.2017.09.016.
- He L, He F, Bi H, et al. Isoform-selective inhibition of chrysin towards human cytochrome P450 1A2. Kinetics analysis, molecular docking, and molecular dynamics simulations. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(20):6008-6012. doi:10.1016/j.bmcl.2010.08.072.

Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(7):1957-1997. doi:10.1089/ars.2010.3586.

Saleh DO, Elbaset MA, Ahmed KA, Sedik AA. Chrysin mitigates cyclophosphamide-triggered cardiotoxicity in rats: Insights into cardioprotection via Treg expression modulation and iNOS downregulation. *Toxicol Rep*. 2025;14:102007. Published 2025 Mar 22. doi:10.1016/j.toxrep.2025.102007

Pitchakarn P, Ting P, Buacheen P, et al. Multi-Endpoint Toxicological Assessment of Chrysin Loaded Oil-in-Water Emulsion System in Different Biological Models. *Nanomaterials (Basel)*. 2024;14(12):1001. Published 2024 Jun 8. doi:10.3390/nano14121001.

Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Borji A, et al. Inhibitory and Cytotoxic Activities of Chrysin on Human Breast Adenocarcinoma Cells by Induction of Apoptosis. *Pharmacogn Mag*. 2016;12(Suppl 4):S436-S440. doi:10.4103/0973-1296.191453.

Menon AH, Soundarya SP, Sanjay V, Chandran SV, Balagangadharan K, Selvamurugan N. Sustained release of chrysin from chitosan-based scaffolds promotes mesenchymal stem cell proliferation and osteoblast differentiation. *Carbohydr Polym*. 2018;195:356-367. doi:10.1016/j.carbpol.2018.04.115.

Abbasalizadeh F, Alizadeh E, Bagher Fazljou SM, Torbati M, Akbarzadeh A. Anticancer Effect of Alginate-chitosan Hydrogel Loaded with Curcumin and Chrysin on Lung and Breast Cancer Cell Lines. *Curr Drug Deliv*. 2022;19(5):600-613. doi:10.2174/1567201818666210813142007.

Lei L, Bai Y, Qin X, Liu J, Huang W, Lv Q. Current Understanding of Hydrogel for Drug Release and Tissue Engineering. *Gels*. 2022;8(5):301. Published 2022 May 15. doi:10.3390/gels8050301

Arslan M. In situ Crosslinking System of Gelatin with Acrylated β -cyclodextrin Towards the Fabrication of Hydrogels for Sustained Drug Release. *JOTCSA*. 2020;7(2):597-608.

Penn MJ, Hennessy MG. Optimal loading of hydrogel-based drug-delivery systems. *Appl Math Model*. 2022;112:649–68.

Zheng Y, Yuan W, Liu H, Huang S, Bian L, Guo R. Injectable supramolecular gelatin hydrogel loading of resveratrol and histatin-1 for burn wound therapy. *Biomater Sci*. 2020;8(17):4810-4820. doi:10.1039/d0bm00391c.

- Kasala ER, Bodduluru LN, Madana RM, V AK, Gogoi R, Barua CC. Chemopreventive and therapeutic potential of chrysin in cancer: mechanistic perspectives. *Toxicol Lett.* 2015;233(2):214-225. doi:10.1016/j.toxlet.2015.01.008
- Kaparekar PS, Poddar N, Anandasadagopan SK. Fabrication and characterization of chrysin – a plant polyphenol loaded alginate-chitosan composite for wound healing application. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2021;206:111922. doi:10.1016/j.colsurfb.2021.111922.
- Jori C, Ahmad A, Kumar A, Kumar B, Ali A, Ali N, Tabassum H, Khan R. Bioactive chitosan-BSA Maillard-derived chrysin-loaded nanoparticles: a gastroprotective, biomucoadhesive approach for enhanced oral therapy in ulcerative colitis. *Carbohydr Polym.* 2025;359:123537. doi:10.1016/j.carbpol.2025.123537.
- Zhang WC, Zheng ML, Liu J, et al. Modulation of Cell Behavior by 3D Biocompatible Hydrogel Microscaffolds with Precise Configuration. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(9):2325. Published 2021 Sep 7. doi:10.3390/nano11092325.
- Ramos PS, Ferreira C, Passos CLA, Silva JL, Fialho E. Effect of quercetin and chrysin and its association on viability and cell cycle progression in MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 2024;179:117276. doi:10.1016/j.biopha.2024.117276.
- Shamsudin NF, Ahmed QU, Mahmood S, et al. Antibacterial Effects of Flavonoids and Their Structure-Activity Relationship Study: A Comparative Interpretation. *Molecules.* 2022;27(4):1149. Published 2022 Feb 9. doi:10.3390/molecules27041149.
- Khasteband M, Sharifi Y, Akbari A. Chrysin loaded polycaprolactone-chitosan electrospun nanofibers as potential antimicrobial wound dressing. *Int J Biol Macromol.* 2024;263(Pt 1):130250. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.130250.
- Stompor-Gorący M, Bajek-Bil A, Machaczka M. Chrysin: Perspectives on Contemporary Status and Future Possibilities as Pro-Health Agent. *Nutrients.* 2021;13(6):2038. Published 2021 Jun 14. doi:10.3390/nu13062038.
- Namazi H, Hasani M, Yadollahi M. Antibacterial oxidized starch/ZnO nanocomposite hydrogel: Synthesis and evaluation of its swelling behaviours in various pHs and salt solutions. *Int J Biol Macromol.* 2019;126:578-584. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.12.242.
- Sundararajan M, Thomas PA, Venkadeswaran K, Jeganathan K, Geraldine P. Synthesis and characterization of chrysin-loaded β -cyclodextrin-based nanosponges to enhance in-vitro solubility, photostability, drug release, antioxidant effects and antitumorous efficacy. *J Nanosci Nanotechnol.* 2017;17:1–10. doi:10.1166/jnn.2017.13911.

Tang H, Dong L, Xia X, et al. Preparation, Optimization, and Anti-Pulmonary Infection Activity of Casein-Based Chrysin Nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2024;19:5511-5522. Published 2024 Jun 10. doi:10.2147/IJN.S457643.

Salama AAA, Allam RM. Promising targets of chrysin and daidzein in colorectal cancer: Amphiregulin, CXCL1, and MMP-9. *Eur J Pharmacol*. 2021;892:173763. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173763.

Komath S, Garg A, Wahajuddin M. Development and evaluation of Chrysin-Phospholipid complex loaded solid lipid nanoparticles - storage stability and in vitro anti-cancer activity. *J Microencapsul*. 2018;35(6):600-617. doi:10.1080/02652048.2018.1559369.

Elhoseny SM, Saleh NM, Meshali MM. Self-Nanoemulsion Intrigues the Gold Phytopharmaceutical Chrysin: In Vitro Assessment and Intrinsic Analgesic Effect. *AAPS PharmSciTech*. 2024;25(3):54. Published 2024 Mar 5. doi:10.1208/s12249-024-02767-0.

Swieringa F, Spronk HMH, Heemskerk JWM, van der Meijden PEJ. Integrating platelet and coagulation activation in fibrin clot formation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 May 20;2(3):450-460. doi: 10.1002/rth2.12107. PMID: 30046749; PMCID: PMC6046596.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa desenvolvida evidenciou o potencial promissor dos biomateriais na área da medicina regenerativa, com destaque para o hidrogel de goma de mandioca incorporado a crisina. Os resultados obtidos indicam que essa combinação apresenta propriedades relevantes, especialmente relacionadas à sua ação antioxidante e biocompatibilidade, características que podem favorecer processos de reparo tecidual. Apesar disso, são necessários mais estudos para aprofundar a compreensão sobre seus mecanismos de ação, estabilidade e aplicabilidade em modelos biológicos mais complexos, de modo a confirmar sua viabilidade como agente terapêutico.

O desenvolvimento deste trabalho enfrentou alguns desafios ao longo de sua execução, especialmente relacionados ao ambiente laboratorial e aos recursos disponíveis. Cabe destacar que parte das atividades foi adiada em decorrência da suspensão de procedimentos essenciais. Durante o período de junho de 2024 a fevereiro de 2025, a sala de cultivo de células-tronco do NUPCelt permaneceu inativa, uma vez que a UFPI não renovou os contratos de manutenção dos equipamentos nem adquiriu os gases especiais (como o CO₂) necessários ao funcionamento das estufas, conforme detalhado nos documentos anexos a este relatório e formalizado nos processos nº 23111.000738/2025-07 e nº 23111.034225/2024-95. Como consequência, as tentativas de cultivo celular realizadas em condições inadequadas resultaram em contaminação e perda de material experimental. Ademais, a baixa concentração de CO₂ comprometeu a viabilidade dos cultivos, impossibilitando a continuidade de parte das análises previstas, motivo pelo qual alguns resultados ainda não se encontram disponíveis.

Além disso, a limitação de recursos e o tempo necessário para o treinamento técnico contribuíram para a extensão do cronograma experimental, principalmente nas etapas de padronização dos ensaios e caracterização do hidrogel. Apesar dessas dificuldades, a experiência proporcionou um aprendizado significativo, fortalecendo as habilidades técnicas e a capacidade de adaptação diante dos imprevistos inerentes à pesquisa científica.

O desenvolvimento deste trabalho representou uma experiência científica e pessoal de grande relevância por desafios, aprendizados e conquistas. Essa trajetória reforça a importância da ciência como instrumento de transformação, inovação e evolução no campo da saúde.

10. AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Francisco Eroni Paz dos Santos pelo apoio concedido por meio do projeto *“Hidrogéis Multifuncionais: uma fonte alternativa e sustentável para uso como biofertilizante e condicionador do solo”*, e ao CNPq, FAPEPI e CAPES pelo suporte institucional e financeiro essenciais para a realização desta pesquisa.

11. REFERÊNCIAS

- ADESINA, A. F.; ADEWUYI, A.; OTUECHERE, C. A. Exploratory studies on chrysin via antioxidant, antimicrobial, ADMET, PASS and molecular docking evaluations. **Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine**, v. 11, p. 100413, 2024. DOI: 10.1016/j.prmc.2024.100413.
- AHMAD, S. S. *et al.* Unravelling the role of dipeptidyl peptidases-8/9 (DPP-8/9) in inflammatory osteoporosis: a comprehensive study investigating chrysin as a potential anti-osteoporotic agent. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 77, n. 2, p. 249-263, 2025. DOI: 10.1093/jpp/rgae109.
- ALDOSARI, S.; AWAD, M.; HARRINGTON, E. O.; SELLKE, F. W.; ABID, M. R. Subcellular Reactive Oxygen Species (ROS) in cardiovascular pathophysiology. **Antioxidants (Basel)**, v. 7, n. 1, p. 14, 2018. DOI: 10.3390/antiox7010014.
- ALSHETAILI, A. S.; ALI, R.; QAMAR, W.; ALMOHIZEA, S.; ANWER, M. K. Preparation, optimization, and characterization of chrysin-loaded TPGS-b-PCL micelles and assessment of their cytotoxic potential in human liver cancer (Hep G2) cell lines. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 246, p. 125679, 2023. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125679.
- BASHIR, S. *et al.* Fundamental concepts of hydrogels: synthesis, properties, and their applications. **Polymers (Basel)**, v. 12, n. 11, p. 2702, 2020. DOI: 10.3390/polym12112702.
- BELHAN, S.; ÖZKARACA, M.; ÖZDEK, U.; KÖMÜROĞLU, A. U. Protective role of chrysin on doxorubicin-induced oxidative stress and DNA damage in rat testes. **Andrologia**, v. 52, n. 9, e13747, 2020. DOI: 10.1111/and.13747.
- BORASE, H. P. *et al.* Design and evaluation of natural deep eutectic solvents system for chrysin to elicit its solubility, stability, and bioactivity. **Journal of Molecular Liquids**, v. 345, p. 118205, 2022. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.118205.
- CERQUENI, G. *et al.* Insights into oxidative stress in bone tissue and novel challenges for biomaterials. **Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications**, v. 130, p. 112433, 2021. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112433.
- CHECA, J.; ARAN, J. M. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes. **Journal of Inflammation Research**, v. 13, p. 1057–1073, 2020. DOI: 10.2147/JIR.S275595.
- CHOI, J. K. *et al.* Chrysin attenuates atopic dermatitis by suppressing inflammation of keratinocytes. **Food and Chemical Toxicology**, v. 110, p. 142–150, 2017. DOI: 10.1016/j.fct.2017.10.025.
- DARBAN, Z. *et al.* Hydrogel-based adsorbent material for the effective removal of heavy metals from wastewater: a comprehensive review. **Gels**, v. 8, n. 5, p. 263, 2022. DOI: 10.3390/gels8050263.

DEMIRCI-ÇEKİÇ, S. et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 209, p. 114477, 2022. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114477.

DEWI, R. M.; MEGAWATI, M.; ANTIKA, L. D. Antidiabetic properties of dietary chrysin: a cellular mechanism review. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 10, p. 1450–1457, 2022. DOI: 10.2174/1389557521666211101162449.

DUNNILL, C. et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. **International Wound Journal**, v. 14, n. 1, p. 89–96, 2017. DOI: 10.1111/iwj.12557.

EBRAHIMI, S. O.; REHISI, S.; SHAREEF, S. miRNAs, oxidative stress, and cancer: a comprehensive and updated review. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 11, p. 8812–8825, 2020. DOI: 10.1002/jcp.29724.

EGEA, J.; FABREGAT, I.; FRAPART, Y. M. et al. European contribution to the study of ROS: a summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS). **Redox Biology**, v. 13, p. 94–162, 2017. DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.007.

FENG, X.; QIN, H.; SHI, Q. et al. Chrysin attenuates inflammation by regulating M1/M2 status via activating PPAR γ . **Biochemical Pharmacology**, v. 89, n. 4, p. 503–514, 2014. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.03.016.

FERREIRA, M. O. G. *et al.* Chitosan hydrogel in combination with nerolidol for healing wounds. **Carbohydrate Polymers**, v. 152, p. 409–418, 2016. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.07.037.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). **FAOSTAT: Production – Crops and Livestock Products [Internet]. Rome: FAO, 2022.** Disponível em: <https://www.fao.org/faostat/en/#data>. Acesso em: 25 out. 2025.

GANGULY, U. et al. Oxidative stress, neuroinflammation, and NADPH oxidase: implications in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 7086512, 2021. DOI: 10.1155/2021/7086512.

GAO, C. *et al.* Chrysin prevents inflammation-coinciding liver steatosis via AMPK signalling. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 75, n. 8, p. 1086–1099, 2023. DOI: 10.1093/jpp/rgad041.

GENG, A.; XU, S.; YAO, Y. et al. Chrysin impairs genomic stability by suppressing DNA double-strand break repair in breast cancer cells. **Cell Cycle**, v. 21, n. 4, p. 379–391, 2022. DOI: 10.1080/15384101.2021.2020434.

GENCER, S.; AKARAS, N.; ŞİMŞEK, H. et al. The protective effects of chrysin on acrylamide-induced hepatotoxicity: insights into oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and histological evaluation in rats. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 39, n. 6, e70334, 2025. DOI: 10.1002/jbt.70334.

GLORIEUX, C.; LIU, S.; TRACHOOTHAM, D.; HUANG, P. Targeting ROS in cancer: rationale and strategies. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 23, n. 8, p. 583–606, 2024. DOI: 10.1038/s41573-024-00979-4.

GOETTSCHE, C. et al. NADPH oxidase 4 limits bone mass by promoting osteoclastogenesis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 11, p. 4731–4738, 2013. DOI: 10.1172/JCI67603.

HE, Y.; SHI, Y.; YANG, Y. et al. Chrysin induces autophagy through the inactivation of the ROS-mediated Akt/mTOR signaling pathway in endometrial cancer. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 48, n. 3, p. 172, 2021. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5005.

HERMENEAN, A.; DOSSI, E.; HAMILTON, A. et al. Chrysin directing an enhanced solubility through the formation of a supramolecular cyclodextrin–calixarene drug delivery system: a potential strategy in antifibrotic diabetes therapeutics. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 17, n. 1, p. 107, 2024. DOI: 10.3390/ph17010107.

HOU, Y.; ZENG, C.; YANG, Y.; PENG, T. A novel chrysin derivative HYS-072 induces apoptosis and autophagy in triple-negative breast cancer cells. **Natural Product Research**, [S. l.], 2025. DOI: 10.1080/14786419.2025.2462117.

IBRAHIM, S. S.; ABO ELSEOUD, O. G.; MOHAMEDY, M. H. et al. Nose-to-brain delivery of chrysin transfersomal and composite vesicles in doxorubicin-induced cognitive impairment in rats: insights on formulation, oxidative stress and TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathways. **Neuropharmacology**, v. 197, p. 108738, 2021. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108738.

JELIC, M. D.; MANDIC, A. D.; MARICIC, S. M.; SRDJENOVIC, B. U. Oxidative stress and its role in cancer. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 17, n. 1, p. 22–28, 2021. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16.

KILIC, T.; CIFTCI, O.; CETIN, A.; KAHRAMAN, H. Preventive effect of chrysin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. **Inflammation**, v. 37, n. 6, p. 2116–2124, 2014. DOI: 10.1007/s10753-014-9946-6.

KHALEDI, S.; JAFARI, S.; HAMIDI, S.; MOLAVI, O.; DAVARAN, S. Preparation and characterization of PLGA-PEG-PLGA polymeric nanoparticles for co-delivery of 5-fluorouracil and chrysin. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 31, n. 9, p. 1107–1126, 2020. DOI: 10.1080/09205063.2020.1743946.

KLEIN, M.; POVERENOV, E. Natural biopolymer-based hydrogels for use in food and agriculture. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 100, n. 6, p. 2337–2347, 2020. KO, K. et al. NOX4 and its association with myeloperoxidase and osteopontin in regulating endochondral ossification. **Journal of Veterinary Science**, v. 25, n. 4, e49, 2024. DOI: 10.4142/jvs.24076.

KONGSENG, P. et al. ZnO/Cassava Starch-Based Hydrogel Composite for Effective Treatment of Dye-Contaminated Wastewater. **Macromolecular Materials and Engineering**, 2023. DOI: 10.1002/mame.202300152.

KOPEČEK, J. Hydrogels from soft contact lenses and implants to self-assembled nanomaterials. **Journal of Polymer Science A: Polymer Chemistry**, v. 47, n. 22, p. 5929–5946, 2009. DOI: 10.1002/pola.23607.

KOSHENAJ, K. et al. A comprehensive review on starch-based hydrogels. **Polymers (Basel)**, v. 16, n. 3, p. 672, 2024. DOI: 10.3390/polym16030672.

KURKIEWICZ, M. et al. Chrysin: A Comprehensive Review of Its Pharmacological Properties. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 18, n. 2, p. 112, 2025. DOI: 10.3390/ph18020112.

LE THI, P.; TRAN, D. L.; HOANG THI, T. T.; LEE, Y.; PARK, K. D. Injectable reactive oxygen and nitrogen species-controlling hydrogels for tissue regeneration: current status and future perspectives. **Regenerative Biomaterials**, v. 9, rbac069, 2022. DOI: 10.1093/rb/rbac069.

LEE, N. K. et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. **Blood**, v. 106, n. 3, p. 852–859, 2005. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3662.

LI, Y.; WANG, X. Chrysin attenuates high glucose-induced BMSC dysfunction via the activation of the PI3K/AKT/Nrf2 signaling pathway. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 16, p. 165–182, 2022. DOI: 10.2147/DDDT.S335024.

MATHEUS, J. R. V. *et al.* Cassava starch films for food packaging: trends over the last decade and future research. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 225, p. 658–672, 2023. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.11.129.

MENON, A. H.; SOUNDARYA, S. P.; SANJAY, V. et al. Sustained release of chrysin from chitosan-based scaffolds promotes mesenchymal stem cell proliferation and osteoblast differentiation. **Carbohydrate Polymers**, v. 195, p. 356–367, 2018. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.04.115.

MISHRA, A. *et al.* Neuroprotective potential of chrysin: mechanistic insights and therapeutic potential for neurological disorders. **Molecules**, v. 26, n. 21, p. 6456, 2021. DOI: 10.3390/molecules26216456.

OGGERO, J.; GASSER, F. B.; ZACARÍAS, S. M. et al. PEGylation of chrysin improves its water solubility while preserving the in vitro biological activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 49, p. 19817–19831, 2023. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c06357.

PAWAR, J. S.; MUSTAFA, S.; GHOSH, I. Chrysin and capsaicin induce premature senescence and apoptosis via mitochondrial dysfunction and p53 elevation in cervical cancer cells. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 5, p. 3838–3847, 2022. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.03.011.

PECCHILLO CIMMINO, T.; AMMENDOLA, R.; CATTANEO, F.; ESPOSITO, G. NOX dependent ROS generation and cell metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2086, 2023. DOI: 10.3390/ijms24032086.

PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 1, p. 11–26, 2015. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0.

PIYUSH, G.; VERMANI, K.; GARG, S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 7, n. 10, p. 569–579, 2002. DOI: 10.1016/S1359-6446(02)02255-9.

REN, X.; LIU, H.; WU, X. et al. Reactive oxygen species (ROS)-responsive biomaterials for the treatment of bone-related diseases. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 9, 820468, 2022. DOI: 10.3389/fbioe.2021.820468.

REZENDE, F. et al. The NADPH oxidizers NoxO1 and p47phox are both mediators of diabetes-induced vascular dysfunction in mice. **Redox Biology**, v. 15, p. 12–21, 2018. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.014.

RYU, J. H. *et al.* Microstructure, thermal and mechanical properties of composite films based on carboxymethylated nanocellulose and polyacrylamide. **Carbohydrate Polymers**, v. 211, p. 84–90, 2019. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.01.109.

SALARI, N. *et al.* Anti-cancer activity of chrysin in cancer therapy: a systematic review. **Indian Journal of Surgical Oncology**, v. 13, n. 4, p. 681–690, 2022. DOI: 10.1007/s13193-022-01550-6.

SANT'ANA, R. S. *et al.* Characterization of honey of stingless bees from the Brazilian semi-arid region. **Food Chemistry**, v. 327, p. 127041, 2020. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127041.

SASSI, A. *et al.* Chrysin-induced regression of angiogenesis via an induction of DNA damage response and oxidative stress in in vitro and in vivo models of melanoma. **Cells**, v. 12, n. 12, p. 1561, 2023. DOI: 10.3390/cells12121561.

SCHRÖDER, K. NADPH oxidases: current aspects and tools. **Redox Biology**, v. 34, p. 101512, 2020. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101512.

SHAIKH, H. K.; KSHIRSAGAR, R. V.; PATIL, S. G. Mathematical models for drug release characterization: a review. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 324–338, 2015.

SONG, S. Z. *et al.* Progestin permeation through polymer membrane V: progesterone release from monolithic hydrogel devices. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 70, n. 2, p. 216–219, 1981. DOI: 10.1002/jps.2600700226.

SOUSA, H. R. *et al.* Innovative hydrogels made from babassu mesocarp for technological application in agriculture. **Journal of Molecular Liquids**, v. 376, p. 121463, 2023. DOI: 10.1016/j.molliq.2023.121463.

SOUZA, A. C. *et al.* Cassava starch biodegradable films: influence of glycerol and clay nanoparticles content on tensile and barrier properties and glass transition temperature. **LWT**

– **Food Science and Technology**, v. 46, n. 1, p. 110–117, 2012. DOI: 10.1016/j.lwt.2011.10.018.

SNEZHKINA, A. V. et al. ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 6175804, 2019. DOI: 10.1155/2019/6175804.

SZANTO, I. NADPH oxidase 4 (NOX4) in cancer: linking redox signals to oncogenic metabolic adaptation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 5, p. 2702, 2022. DOI: 10.3390/ijms23052702.

TELEANU, D. M. *et al.* An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 11, p. 5938, 2022. DOI: 10.3390/ijms23115938.

TEMEL, Y.; KUCUKLER, S.; YILDIRIM, S.; CAGLAYAN, C.; KANDEMIR, F. M. Protective effect of chrysin on cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 3, p. 325–337, 2020. DOI: 10.1007/s00210-019-01741-z.

THAKARE, N. R.; HAZARIKA, S. Eco-friendly biopolymers and their biomedical applications: a review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 327, p. 147225, 2025. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.147225.

TODKAR, S. R. *et al.* Hydrogels platforms addressing the multiple applications in medicinal and drug delivery: a critical review. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 15, n. 7, p. 180–197, 2025.

WICHTERLE, O.; LIM, D. Hydrophilic gels for biological use. **Nature**, v. 185, n. 4706, p. 117–118, 1960. DOI: 10.1038/185117a0.

XU, D. *et al.* Chrysin inhibited tumor glycolysis and induced apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting hexokinase-2. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 36, n. 1, p. 44, 2017. DOI: 10.1186/s13046-017-0514-4.

XU, Q. et al. NADPH oxidases are essential for macrophage differentiation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 38, p. 20030–20041, 2016. DOI: 10.1074/jbc.M116.731216.

XU, Z. *et al.* Hyaluronic acid-based glucose-responsive antioxidant hydrogel platform for enhanced diabetic wound repair. **Acta Biomaterialia**, v. 147, p. 147–157, 2022. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.05.047.

YANG, Y. *et al.* Development of recombinant human collagen-based porous scaffolds for skin tissue engineering: enhanced mechanical strength and biocompatibility. **Polymers (Basel)**, v. 17, n. 3, p. 303, 2025. DOI: 10.3390/polym17030303.

ZHANG, Y.; ZHAO, J.; AFZAL, O. et al. Neuroprotective role of chrysin-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticle against kindling-induced epilepsy through Nrf2/ARE/HO-1 pathway. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 35, n. 2, e22634, 2021. DOI: 10.1002/jbt.22634.

ZHAO, C. *et al.* Polysaccharide-based biopolymer hydrogels for heavy metal detection and adsorption. **Journal of Advanced Research**, v. 44, p. 1–15, 2022. DOI: 10.1016/j.jare.2022.04.005.

ZHENG, W. *et al.* Chrysin attenuates IL-1 β -induced expression of inflammatory mediators by suppressing NF- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. **Inflammation**, v. 40, n. 4, p. 1143–1154, 2017. DOI: 10.1007/s10753-017-0558-9.

ZHOU, L. *et al.* Chrysin induces autophagy-dependent ferroptosis to increase chemosensitivity to gemcitabine by targeting CBR1 in pancreatic cancer cells. **Biochemical Pharmacology**, v. 193, p. 114813, 2021. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114813.

12. ANEXOS

Documentos referentes ao processo nº 23111.000738/2025-07 e nº 23111.034225/2024-95



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRO-REITORIA DE ADMINISTRAÇÃO**

MEMORANDO ELETRÔNICO Nº 241/2024 - PRAD (11.00.15)
(Identificador: 202900538)

Nº do Protocolo: 23111.032273/2024-31

Teresina-PI, 17 de Julho de 2024.

CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Título: RE.: Solicita informações sobre pregão para gases, reagentes e manutenção de equipamentos de laboratório

Senhor Diretor,

Informamos, para os devidos fins, que o pregão de gases está na fase de pesquisa de preços, na Coordenadoria de Compras e Licitações. O pregão de reagentes, a Ata esteve vigente até junho de 2024 e o pregão de manutenção de equipamentos, por conta da greve dos servidores, esteve suspenso neste período, tendo sido retomado agora em julho e se encontra na fase de planejamento da contratação - sobre este último, sugerimos contato com a PROPESQI, para mais informações.

Atenciosamente,

EM RESPOSTA AO **MEMORANDO ELETRÔNICO Nº 117/2024 - CCA (11.00.27)**

(Autenticado em 17/07/2024 11:57)
EVANGELINA DA SILVA SOUSA
PRO-REITOR(A) - TITULAR
Matrícula: 2630268

SIPAC | Superintendência de Tecnologia da Informação - STI/UFPI - (86) 3215-1124 | sigjb07.ufpi.br:instancia1 - vSIPAC_4.24.283 22/07/2024 12:52

CNPJ: 24.380.578/0024-75

UFPI

At.: NAPOLEÃO MARTINS ARGÔLO NETO
CPF – 945.990.505-63

ORÇAMENTO

Segue orçamento como solicitado:

	Descrição do Produto	Qtd	Preço unitário	Total Produto
1	CO2 25 KG	1	500,00	RS 500,00
				R\$ 500,00

Validade da proposta 15 dias

Teresina, 11 de julho 2024.

Atenciosamente,

Marcus Mourão
Representante Comercial
White Martins Gases Industriais do NE Ltda.
Tel: (86) 99578-0785
E-mail: marcus_mourao_wm@outlook.com



Teresina-PI, 29 de Julho de 2024.

DIRETORIA ADMINISTRATIVA/PRAD

aquisição em caráter de urgência de 75Kg de gás CO₂ e manutenção corretiva de estufa incubadora de CO₂

Ilma Diretora administrativa,
Ao tempo em que lhe saúdo com votos de estima e saúde, considerando:

1. Memorando eletrônico n.241/2024 – PRAD de 17/07/24;
2. Memorando eletrônico n.117/2024-CCA.

Solicito encarecidamente a análise de viabilidade da **aquisição em caráter de urgência** de 75Kg de gás CO₂, equivalente à recarga de três cilindros de 25Kg (cilindros já disponíveis) e da manutenção corretiva de uma estufa incubadora de CO₂ (inclusa mão de obra e troca de peças), ambos para o Núcleo Integrado de Morfologia e Pesquisas com Células-tronco (NUPCelt), utilizando recursos do Centro de Ciências Agrárias (CCA), mediante consentimento do Diretor, obviamente.

Informo que consultei a Direção do CCA previamente para obter autorização para montar o presente processo à PRAD. Contudo, o CCA deverá se manifestar oficialmente no processo sobre o pleito.

Justificativas para o pedido:

1. Ausência de pregão de gases vigente;
2. Ausência de pregão de manutenção de equipamento;
3. Dependência exclusiva de **TODAS** as pesquisas do NUPCelt de gás CO₂ e estufa incubadora de CO₂ para o cultivo de células-tronco;
4. Atual paralização de 15 dias de **TODAS** as pesquisas do NUPCelt, correspondente a 02 teses de doutorado, 05 dissertações de mestrado, ambas do PPGTAIR, além da assistência às teses de doutorado e dissertações de mestrado de outros Programas de pós-graduação que realizam ensaios com células-tronco no NUPCelt;
5. Atraso de pesquisas de pós-graduação.

Infelizmente, não há diversidade de empresas que prestem os serviços solicitados neste processo no município de Teresina. Em anexo constam dois orçamentos para cada serviço. Ressalta-se que a empresa Teresina oxigênio LTDA já inclui no preço orçado, um técnico para manutenção de possíveis vazamentos durante a troca dos cilindros de gases. A empresa White Martins não inclui, sendo necessário o pagamento à parte de um técnico para tal.

Aguardo deliberação de Vsa Sra sobre o pleito e reitero a excepcionalidade da situação.

Estou à disposição para maiores esclarecimentos, se necessário.

Desde já agradeço

Att.,

Documento assinado digitalmente
gov.br NAPOLEÃO MARTINS ARGÔLO NETO
Data: 29/07/2024 12:49:33-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Napoleão Martins Argôlo Neto
Coordenador Geral NUPCelt
SIAPE 1691866

Fechar

SIPAC | Superintendência de Tecnologia da Informação - STI/UFPI - (86) 3215-1124 | sigjb07.ufpi.br.instancia1 - vSIPAC_4.24.283

TERESINA OXIGENIO

CNPJ:12.083.900/0001-29 INSC. EST.19.475.762-5
Rua: Domicio Magalhaes, 24 Bairro: Recanto das palmeiras
Fone (86)98822-5551/ 99910-1988 Teresina- PI

Teresina 25 de JULHO de 2024.

UFPI
At.: NAPOLEÃO MARTINS ARGÔLO NETO
CPF: 945.990.505-63

Segue abaixo orçamento conforme vossa solicitação.

Descrição do Produto	UN	Qt	Valor Unit	ValorTotal
CO2 25KG	UN	01	462,50	462,50

Estamos à disposição para qualquer informação complementar..

C C CAMPOS & CIA
LTDA:12083900000129

Assinado de forma digital por C C CAMPOS & CIA
LTDA:12083900000129
Dados: 2024.07.25 13:28:29 -03'00'

Atenciosamente
Cesar Campos.
8822-5551
9910-1988

REV1

1 - PROPOSTA REFERENTE AO SERVIÇO DE MANUTENCAO NOS EQUIPAMENTOS,
NS: 310214-9839 / NS: 398896-37953 .

2 - ATENDIMENTO A SER REALIZADO NO LOCAL DE INSTALACAO:Universidade Federal do Piauí Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Centro de Ciências Agrárias - CEP 64049-550 - Teresina - Piauí.

3 - EQUIPAMENTO AVALIADO POR LIGACAO PELO TECNICO BRENO,AS PEÇAS APONTADAS NESSAS PROPOSTA,NAO NECESSARIAMENTE IRAR DEIXAR O EQUIPAMENTO EM PLENO FUNCIONAMENTO.

4 - PROPOSTA VÁLIDA APENAS PARA O SERVIÇO AQUI DESCRITO. CASO SEJA NECESSÁRIO MANUTENÇÃO, REPARO OU TROCA PEÇAS, OUTRA,PROPOSTA SERÁ APRESENTADA.

PREZADO CLIENTE: Solicitamos que não seja efetuada a retenção do ISSQN, pelo fato do imposto ser devido para o município de Belo Horizonte, pois o serviço prestado não está inserido nas exceções da Lei 116/2003, art. 3.º dos Incisos I a XXII.

IMPORTANTE: As propostas emitidas para clientes beneficiados por isenção de ICMS, apresentam no campo Total de Produtos, o valor final a ser pago, após aplicação do desconto (ICMS) devido.

*** Valor mínimo para faturamento: R\$ 500,00 ***



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
COORDENADORIA DE INFRAESTRUTURA DE PESQUISA/PROPEQI**

MEMORANDO CIRCULAR Nº 1/2025 - CIP/PROPEQI (11.06.09)
(Identificador: 203017161)

Nº do Protocolo: 23111.001423/2025-39

Teresina-PI, 13 de Janeiro de 2025.

Ao grupo: **DIRETORES DE CAMPUS, DIRETORES DE CENTROS TERESINA, DIRETORES DE COLÉGIO TÉCNICO.**

Título: Demanda de gases nobres

Caros Diretores,
Em tempo em que os cumprimento e desejo votos de um exitoso 2025, vimos por meio deste solicitar informações a cerca da demanda de gases especiais dos laboratórios de pesquisa da UFPI. Esse levantamento se faz necessário para iniciarmos o processo de licitação/pregão, viabilizando futura aquisição desses insumos. Dessa forma, pedimos que encaminhem esta demanda para os responsáveis pelos laboratórios dos seus centros e colégios, para que os mesmos possam encaminhar essas informações para o e-mail cip@ufpi.edu.br, **até o dia 31/01/2025**, prazo necessário para dar celeridade ao processo, evitando prejuízo ao andamento das pesquisas.

Atenciosamente,

(Autenticado em 13/01/2025 13:01)
MARIA DO SOCORRO PIRES E CRUZ
COORDENADOR - TITULAR
Matrícula: 2221697

SIPAC Superintendência de Tecnologia da Informação - STI/UFPI - (86) 3215-1124 sigjb15.ufpi.br - vSIPAC_4.24.287 13/01/2025 16:50



EASY LAB COMÉRCIO E MANUTENÇÕES DE EQUIPAMENTOS LTDA.

CNPJ 51.179.517/0001-20
I.E 206.872.289.114
RUA GETÚLIO VARGAS, n° 283
CIDADE BARUERI / SP
CEP 06.420-190
FIXO (11) 2216-4636
WHATSAPP (11) 97666-0456



sac@easylabbrasil.com.br
www.easylabbrasil.com.br

Dúvidas? Aponte.

ORÇAMENTO N° 000413

Ver. 03

Validade do orçamento 09/08/2024

Dados do Cliente

Cliente UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - UFPI
Endereço CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA
N° S/N Comp. 0
Cidade TERESINA
Local CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
Fone (87) 8855-6648
E-mail REGINALUCIA.VET@GMAIL.COM
Contato REGINA

Dados do Equipamento

Código Interno 000246
Equipamento INCUBADORA DE CO2
Marca THERMO
Modelo 3110
Número de Série 398896-37953
Equipamento de EVENTUAL
Especificação 37 °C e 5% CO2
Patrimônio 000000

Serviço e Peças

Referência	Descrição do Serviço	Qtde	Valor Unitário R\$	Valor Total R\$
000237	DESCONTAMINAÇÃO (INCUBADORA)	1	R\$ 600,00	R\$ 600,00
000519	REVISÃO GERAL C/ AJUSTE DE OFFSET (INCUBADORA) - PIAUÍ	1	R\$ 5.900,00	R\$ 5.900,00

Referência	Descrição de Peças	Qtde	Valor Unitário R\$	Valor Total R\$
000315	KIT DE DESCONTAMINAÇÃO (INCUBADORA DE CO2)	1	R\$ 3.550,00	R\$ 3.550,00
000313	CABO DA PORTA (INCUBADORA DE CO2)	1	R\$ 2.430,00	R\$ 2.430,00

MÃO DE OBRA	R\$ 6.500,00
PEÇAS	R\$ 5.980,00
TOTAL ORÇAMENTO	R\$ 12.480,00

Observação

Forma de Pagamento 7 DDL
Garantia 03 Dias*
Prazo de Execução 65 dias úteis

*A garantia deste orçamento é a contar da data de conclusão descrita na Ordem de Serviço.
Serviço será executado no cliente.

As despesas de deslocamento técnico, passagem e hospedagem já estão inclusas neste orçamento.

Forma de Pagamento em Crédito em Conta 077-Banco Inter - Agência 0001-9 Conta Corrente 29855974-9 ou PIX (CNPJ) 51.179.517/0001-20.

R. SOCIAL: EASY LAB COMÉRCIO E MANUTENÇÕES DE EQUIPAMENTOS LTDA.
Processo N° 23111.034225/2024-95
CNPJ: 51.179.517/0001-20
INSC. ESTADUAL: 206.872.289.114

CIDADE: BARUERI / SP
CEP: 06420-190
FONE: (11) 2216-4636 ou (11) 97666-0456

Pág.: 6 de 12

Recebido e considerado válido no total deste documento com assinatura do Responsável Técnico.

EASY LAB



PROPOSTA Nº: 188973

Pág. 1 / 2

455553

DADOS EMITENTE / VENDEDOR

CNPJ: 38.658.399/0001-75
 INSCRIÇÃO ESTADUAL: 0626669320042
 RAZÃO SOCIAL: DATAMED LTDA
 USUÁRIO: THALESC
 E-MAIL: contato@datamedweb.com.br
 ENDEREÇO: RUA: JOSE CLAUDIO SANCHES 200 BAIRRO: CEP: 3085544
 CIDADE: BELO HORIZONTE ESTADO: MINAS GERAIS
 VENDEDOR: 0
 TELEFONE: 003121029000

CLIENTE: 3687 - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI - FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI
 CNPJ: 06.517.387/0001-34
 ENDEREÇO: CAMPUS UNIVERSITARIO - S/N
 CIDADE: TERESINA - PI
 BAIRRO: ININGA
 TELEFONE:
 CONTATO: SANDRA CRISTINA SANTOS adm.ufpi@comprehen.com.br
 IE: ISENT0
 CEP: 64049550
 Dt. NEGOCIAÇÃO: 24/07/2024

MANUTENCAO CORRETIVA COM TROCA DE PEÇA.
 NS: 310214-9839 / NS: 398896-37953

PEÇAS / PRODUTOS

ITEM	COD.	REF.	NCM	QTD	VLR UNIT.	IPI %	ICMS %	VLR ST	PREÇO TOTAL	PRazo ENTREGA
2	4408	190651	84199040	1	R\$ 3.139,00	3.25 %	18.00 %	R\$ 0,00	R\$ 3.241,02	
KIT DESCONTAMINAÇÃO PARA ESTUFA Incubadora CO2 3111 NS: 310214-9839										
4	9504	190566	85444200	1	R\$ 2.022,00	5.00 %	18.00 %	R\$ 0,00	R\$ 2.123,10	
CABO DA RESISTENCIA PORTA 3110 Incubadora CO2 3110 NS: 398896-37953										

SERVIÇOS

ITEM	COD.	DESCRIÇÃO	QTD	VLR UNIT.	ISS %	R\$ ISS	PREÇO TOTAL	PRazo ENTREGA
1	369	MANUTENÇÃO PREVENTIVA	1	R\$ 7.650,00	5.00 %	R\$ 382,50	R\$ 7.650,00	
5	10939	CALIBRAÇÃO RASTREÁVEL DE INCUBADORA CO2 CALIBRAÇÃO RASTREÁVEL EM 1 PONTO DE TEMPERATURA E CHECAGEM DE 1 PONTO DE CONCENTRAÇÃO DE CO2 DENTRO DA FAIXA DE OPERAÇÃO DO EQUIPAMENTO. VALIDADE PADRÃO DE 1 ANO.	1	R\$ 410,00	5.00 %	R\$ 20,50	R\$ 410,00	

TOTAIS

TOTAL ICMS	R\$ 965,54	VALOR DOS PRODUTOS	R\$ 5.364,12
TOTAL IPI	R\$ 203,12	VALOR DOS SERVIÇOS	R\$ 8.060,00
		VALOR TOTAL	R\$ 13.424,12

CONDIÇÕES DE FORNECIMENTO

VALIDADE DA PROPOSTA: 24/08/2024
 PRAZO DE ENTREGA: 90 DIAS APOS A APROVACAO
 MARCA / PROCEDÊNCIA: THERMO
 CONDIÇÕES DE PAGAMENTO: A VISTA ANTECIPADO
 FRETE: CIF -
 PRAZO DE GARANTIA: 90 DIAS PARA PEÇAS SUBSTITUÍDAS E SERVIÇOS PRESTADOS. A GARANTIA NÃO COBRE EVENTUAIS DESPESAS COM TRANSPORTES DO EQUIPAMENTO.

OBSERVAÇÕES

Rua José Claudio Sanches, 200 - Belo Horizonte / MG 30.855-445
 Fone: (31)2102-9000 Fax: (31)2102-9090

Assistência Técnica
 www.datamedweb.com.br

Rua Doutor Mário Vicente, 137 Ipiranga São Paulo / SP Cep. 04270-000
 Fone: (11) 2537-9700 Fax: (11) 2537-9700

CNPJ: 38.658.399/0001-75 I.E.: 062.666.939-0042
 assistenciatecnica@datamedweb.com.br

PROCESSO Nº 201109225/2024-95

Pág. 1 de 12

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

DESPACHO Nº 379/2024 - DA/PRAD (11.00.15.08)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Teresina-PI, 30 de Julho de 2024

À PRAD,

Encaminhamos solicitação do NUPCEL, de aquisição de Gás CO2 e manutenção de estufa CO2, para análise e providências necessárias.

Atenciosamente,

(Assinado digitalmente em 30/07/2024 15:09)
LARISSA NAIANA MENDES DE SOUSA
DIRETOR
Matrícula: 1638174

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://www.sipac.ufpi.br/documentos/> informando seu número, ano, tipo, data de emissão e o código de verificação: **c0f55e70b8**

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

DESPACHO Nº 1486/2024 - PRAD (11.00.15)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Teresina-PI, 01 de Agosto de 2024

À PROPESQI,

Senhor Pró-Reitor,

Considerando que não há pregão em andamento e que, o já realizado, não obteve sucesso, encaminhamos este processo para análise da melhor e mais célere modalidade de contratação, levando em consideração a existência de outras unidades que também possam ter necessidade do objeto almejado, para centralização da demanda, salvo melhor juízo.

(Assinado digitalmente em 01/08/2024 15:35)

EVANGELINA DA SILVA SOUSA

Matrícula: 2630268

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://www.sipac.ufpi.br/documentos/> informando seu número, ano, tipo, data de emissão e o código de verificação: **0ccbe5bd98**

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

DESPACHO Nº 6/2025 - CIP/PROPESQI (11.06.09)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Teresina-PI, 13 de Janeiro de 2025

De ordem, devolvemos o processo e informamos que a CIP/PROPESQI encaminhou aos diretores memorando (MEMORANDO CIRCULAR Nº 1/2025 - CIP/PROPESQI) solicitando levantamento sobre demandas de gases especiais dos laboratórios da UFPI, visando a realização de processo de licitação/pregão.

(Assinado digitalmente em 13/01/2025 17:37)
DIEGO MEIRELES DE PAIVA
Matrícula: 1307848

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://www.sipac.ufpi.br/documentos/> informando seu número, ano, tipo, data de emissão e o código de verificação: **c66e93f53b**



Teresina-PI, 08 de Janeiro de 2025.

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO - PROPESQI

Renovação do pregão de nitrogênio Líquido em caráter de urgência

Ilmo Pró-reitor,

Ao tempo em que lhe saúdo com votos de estima e saúde, **solicito encarecidamente a urgência na renovação do pregão de nitrogênio líquido da UFPI, pois o atraso atual já compromete a manutenção do banco de células do Núcleo Integrado de Morfologia e Pesquisas com Células-tronco (NUPCelt)**. Atualmente, dispomos apenas de 10 litros de nitrogênio líquido previstos para entrega pela empresa contratada F BRASILEIRO FILHO & CIA LTDA ME CNPJ 02.161.408.0001/70, conforme informado no documento em anexo (anexo 1) a este memorando.

Desde julho de 2024 que o NUPCelt enfrenta graves problemas de aquisição de gases especiais e manutenção de equipamentos, o que paralisou TODAS as atividades de pesquisa do setor desde então, causando **atraso e prejuízo a diversas dissertações, teses e pesquisas de iniciação científica**. O processo 23111.034225/2024-95, de 29/07/2024, atualmente na PROPESQI, trata da urgência da aquisição de gases especiais e manutenção de equipamentos, mas até a presente data não foi respondido ou dado encaminhamento (anexo 2).

Agora a coordenação do NUPCelt preocupa-se também com a necessidade de aquisição de nitrogênio líquido e a ausência de pregão para tal. Se não houver disponibilidade para aquisição de nitrogênio líquido, dado que a disponibilidade atual está restrita a apenas 10 litros, corre-se o risco de todas as células-tronco armazenadas no setor, provenientes de anos de pesquisa, sejam perdidas.

Aguardo deliberação de Vsa Sra sobre o pleito.
Estou à disposição para maiores esclarecimentos, se necessário.
Desde já agradeço
Att.,

Documento assinado digitalmente
gov.br NAPOLEÃO MARTINS ARGÔLO NETO
Data: 08/01/2025 11:37:28-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Napoleão Martins Argôlo Neto
Coordenador Geral NUPCelt
SIAPF 1691866

Fechar

SIPAC | Superintendência de Tecnologia da Informação - STI/UFPI - (86) 3215-1124 | sigjb07.ufpi.br. Instancia1 - vSIPAC_4.24.283

	F.BRASILEIRO FILHO & CIA LTDA ME CNPJ 02.161.408.0001/70 Rua Dr. Jesus da Cunha Araújo, 5594 Santa Isabel - Teresina - PI - CEP: 64.053-170 Fone: (86) 9 9935-9041 / 3233-3401 E-mail: fbrasileirofilho@gmail.com
---	--

Empenho: 2023NE765

Cliente: UFPI - CÉLULAS TRONCO

Quantidade Total: 350

Quantidade Restante: 10

Data	Situação	Quantidade
25/07/2023	PAGO	20,00
29/08/2023	PAGO	20,00
25/09/2023	PAGO	20,00
24/10/2023	PAGO	20,00
29/11/2023	PAGO	20,00
21/12/2023	PAGO	20,00
24/01/2024	PAGO	20,00
27/02/2024	PAGO	20,00
25/03/2024	PAGO	20,00
21/05/2024	PAGO	20,00
26/06/2024	PAGO	20,00
22/07/2024	PAGO	20,00
23/08/2024	PAGO	20,00
30/09/2024	PAGO	20,00
24/10/2024	PAGO	20,00
26/11/2024	PAGO	20,00
17/12/2024	PAGO	20,00

08/01/2025, 10:58

SIPAC - Sistema Integrado de Patrimônio, Administração e Contratos

UFPI - SIPAC - Sistema Integrado de Patrimônio, Administração e Contratos

Tempo de Sessão: 01:29

--- MUDAR DE SISTEMA ---

NAPOLEAO MARTINS ARGOLO NETO

Orçamento: 2025

NUCLEO INTEGRADO DE MORFOLOGIA E PESQUISA... (11.08.27.28)

Portal Administrativo > CONSULTA DO PROCESSO 23111.034225/2024-95

DADOS GERAIS DO PROCESSO

Processo: 23111.034225/2024-95

Origem do Processo: Interno

Data de Autuação: 29/07/2024

Usuário de Autuação: CARLOS ALBERTO ALVES DA SILVA

Assunto Detalhado: SOLICITAÇÃO DE AQUISIÇÃO URGENTE DE GÁS CO2 E MANUTENÇÃO DE ESTUFA DE CO2 PARA O NUPCELT

Natureza do Processo: OSTENSIVO

Unidade de Origem: DIVISAO DE PROTOCOLO E DOCUMENTACAO/PRAD (11.09.15.08.03)

Data de Cadastro: 29/07/2024

Observação: ---

Status: ATIVO

ÚLTIMA MOVIMENTAÇÃO REALIZADA

Data de Envio: 05/08/2024

Unidade de Origem: PRO-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO (11.06)

Enviado por: LUIZ DE SOUSA SANTOS JUNIOR (ljunior)

Destino: COORDENADORIA DE INFRAESTRUTURA DE PESQUISA/PROPESQI (11.06.09)

Tempo Esperado no Destino: NÃO DEFINIDO

Data de Recebimento: 08/08/2024

Recebido por: ALEXANDRE DE CASTRO MACIEL (acmaciel)

Documentos

Interessados

Arquivos Anexados

Movimentações

Processos Acessórios

Empenhos Associados

Ocorrências

Históricos

Visualizar Documento

Visualizar Dados do Documento

DOCUMENTOS INSERIDOS NO PROCESSO

Tipo de Documento	Data de Documento	Origem	Natureza	
MEMORANDO ELETRÔNICO	29/07/2024	DIVISAO DE PROTOCOLO E DOCUMENTACAO/PRAD (11.09.15.08.03)	SIGILOSO	
Assunto Detalhado: NÃO DEFINIDO				
DESPACHO	30/07/2024	DIRETORIA ADMINISTRATIVA/PRAD (11.09.15.08)	OSTENSIVO	
Assunto Detalhado: NÃO DEFINIDO				
DESPACHO	01/08/2024	PRO-REITORIA DE ADMINISTRACAO (11.09.15)	OSTENSIVO	
Assunto Detalhado: NÃO DEFINIDO				

Imprimir a Capa do Processo

Imprimir Guia de Movimentação Econômico

Imprimir Guia de Movimentação Normal

Portal Administrativo

SIPAC | Superintendência de Tecnologia da Informação - STI/UFPI - (R6) 3215-1124 | jbdocker01.instancia1 - vSIPAC_4.24.288 08/01/2025 10:58

Processo Nº: 23111.000738/2025-07

Pág.: 4 de 6

https://www.sipac.ufpi.br/sipac/protocolo/consulta/consulta_processo.jsf

1/1

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

DESPACHO Nº 5/2025 - CIP/PROPESQI (11.06.09)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Teresina-PI, 13 de Janeiro de 2025

De ordem, devolvemos o processo e informamos que a CIP/PROPESQI encaminhou aos diretores memorando (MEMORANDO CIRCULAR Nº 1/2025 - CIP/PROPESQI) solicitando levantamento sobre demandas de gases especiais dos laboratórios da UFPI, visando a realização de processo de licitação/pregão.

(Assinado digitalmente em 13/01/2025 17:26)

DIEGO MEIRELES DE PAIVA

Matrícula: 1307848

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://www.sipac.ufpi.br/documentos/> informando seu número, ano, tipo, data de emissão e o código de verificação: **8049cfc7cc**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
COORDENADORIA DE INFRAESTRUTURA DE PESQUISA/PROPEQI**

**MEMORANDO CIRCULAR Nº 1/2025 - CIP/PROPEQI (11.06.09)
(Identificador: 203017161)**

Nº do Protocolo: 23111.001423/2025-39

Teresina-PI, 13 de Janeiro de 2025.

Ao grupo: DIRETORES DE CAMPUS, DIRETORES DE CENTROS TERESINA, DIRETORES DE COLÉGIO TÉCNICO.

Título: Demanda de gases nobres

Caros Diretores,
Em tempo em que os cumprimento e desejo votos de um exitoso 2025, vimos por meio deste solicitar informações a cerca da demanda de gases especiais dos laboratórios de pesquisa da UFPI. Esse levantamento se faz necessário para iniciarmos o processo de licitação/pregão, viabilizando futura aquisição desses insumos. Dessa forma, pedimos que encaminhem esta demanda para os responsáveis pelos laboratórios dos seus centros e colégios, para que os mesmos possam encaminhar essas informações para o e-mail cip@ufpi.edu.br, **até o dia 31/01/2025**, prazo necessário para dar celeridade ao processo, evitando prejuízo ao andamento das pesquisas.

Atenciosamente,

(Autenticado em 13/01/2025 13:01)
MARIA DO SOCORRO PIRES E CRUZ
COORDENADOR - TITULAR
Matrícula: 2221697

SIPAC | Superintendência de Tecnologia da Informação - STI/UFPI - (86) 3215-1124 | sigjb15.ufpi.br | instancia1 -
vSIPAC_4.24.287 13/01/2025 16:50