



Iniciação Científica CESUMAR

e-ISSN: 2176-9192

2026, v. 28, e14248

DOI: <https://doi.org/10.17765/2176-9192.2026v28e14248>

HIDROGÉIS SUSTENTÁVEIS DE SULFATO DE CONDROITINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA E AMBIENTALMENTE SEGURA DE FÁRMACOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E RESPONSIVIDADE AO PH

SUSTAINABLE CHONDROITIN SULFATE HYDROGELS FOR CONTROLLED AND ENVIRONMENTALLY SAFE DRUG RELEASE: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND PH RESPONSIVENESS

Autores:

Jacqueline Maria Lopes Marin¹Jakelline Braga dos Santos²Aline Lopes^{3*}Mônica Elisa Buttow⁴

1 Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

2 Programa de Pós-graduação em Tecnologias Limpas, Universidade Cesumar, Maringá, Paraná, Brasil.

3 Programa de Pós-graduação em Tecnologias Limpas, Universidade Cesumar, Maringá, Paraná, Brasil.

4 Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

* Autora correspondente:
aline.llopes@unicesumar.edu.br

Datas:

Recebimento: 11/12/2025

Aceite: 22/01/2026

RESUMO: Hidrogéis à base de sulfato de condroitina (CS) têm se destacado como plataformas sustentáveis para liberação controlada de fármacos, devido à biocompatibilidade, biodegradabilidade e potencial de reduzir impactos ambientais. A combinação de CS com polímeros naturais ou sintéticos permite produzir matrizes inteligentes sensíveis ao pH, capazes de modular a liberação em ambientes fisiológicos específicos. Esta revisão sistemática de 50 estudos demonstrou que hidrogéis de CS constituem sistemas promissores, com perfis de segurança favoráveis e desempenho ajustável. A síntese ocorre majoritariamente por polimerização via radicais livres, empregando agentes reticulantes como etilenoglicol dimetacrilato (EGDMA) e N,N'-metileno-bisacrilamida (MBA). Os hidrogéis apresentam resposta consistente ao pH, com maior intumescimento e liberação em pH fisiológico (7,4) do que em condições ácidas (1,2), comportamento atribuído à protonação e desprotonação de grupos carboxílicos e sulfato que alteram densidade de carga e repulsão eletrostática. As durações de liberação variam de 36–72 horas para fármacos anti-inflamatórios a mais de seis semanas para terapias oncológicas catiônicas, com cinéticas descritas principalmente por mecanismos de difusão não Fickianos. Quanto à segurança ambiental, a evidência permanece limitada. Ensaio de citotoxicidade reportam viabilidade celular superior a 94%, e testes in vivo em coelhos indicam baixa toxicidade. A complexação com CS melhora a biocompatibilidade de polímeros sintéticos e estudos de biodegradação mostram degradação lenta em tampão fisiológico. Apesar disso, avaliações abrangentes de impacto ambiental, métricas de química verde e indicadores explícitos de sustentabilidade não foram relatados, representando uma lacuna relevante para conclusões mais robustas sobre a sustentabilidade desses hidrogéis.

Palavras-chave: liberação controlada, pH-responsivo, cólon, biomateriais.

ABSTRACT: Sustainable chondroitin sulfate (CS) hydrogels have emerged as promising platforms for controlled drug release due to their biocompatibility, biodegradability, and potential to reduce environmental impacts. The combination of

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



CS with natural or synthetic polymers enables the development of intelligent, pH-responsive matrices capable of modulating drug release in specific physiological environments. This systematic review of 50 studies demonstrated that CS-based hydrogels offer favorable safety profiles and tunable performance. Their synthesis occurs predominantly through free radical polymerization, using crosslinking agents such as ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) and N,N'-methylenebisacrylamide (MBA). These hydrogels exhibit consistent pH responsiveness, with greater swelling and drug release at physiological pH (7.4) than under acidic conditions (1.2), a behavior attributed to the protonation and deprotonation of carboxyl and sulfate groups that modulate charge density and electrostatic repulsion. Drug release durations range from 36–72 hours for anti-inflammatory agents to more than six weeks for cationic oncology therapies, with kinetics primarily described by non-Fickian diffusion mechanisms. Evidence regarding environmental safety remains limited. Cytotoxicity assays report cell viability above 94 percent, and in vivo studies in rabbits indicate low toxicity. Complexation with CS enhances the biocompatibility of synthetic polymeric components, and biodegradation studies show slow degradation under physiological buffer conditions. Nevertheless, comprehensive environmental impact assessments, green chemistry metrics, and explicit sustainability indicators were not reported, representing an important gap for more conclusive evaluations of the environmental sustainability of these hydrogels.

Keywords: controlled release, pH-responsive, colon, biomaterials.

INTRODUÇÃO

Sistemas de liberação controlada de fármacos têm desempenhado um papel essencial no avanço de terapias farmacológicas, especialmente quando direcionados a ambientes fisiológicos específicos (Srujana et al., 2023). No contexto do intestino grosso, abordagens cólon-específicas possibilitam maior eficiência terapêutica, redução de doses e diminuição de efeitos adversos, favorecendo o tratamento de doenças como colite ulcerativa, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável e câncer colorretal (Srujana et al., 2023). Diversas estratégias vêm sendo desenvolvidas para atingir o direcionamento ao cólon, incluindo o uso de pró-fármacos, polímeros sensíveis ao pH e sistemas acionados pela microbiota, os quais exploram a atividade enzimática das bactérias colônicas para promover a liberação do fármaco (Nemade et al., 2014; Ray, 2018).

Nesse cenário, hidrogéis sustentáveis à base de sulfato de condroitina (SC) surgem como candidatos promissores para a liberação controlada e ambientalmente segura de fármacos devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e capacidade de resposta ao pH. Esses materiais constituem uma classe de biomateriais amplamente estudada por sua elevada capacidade de absorção de água, excelente citocompatibilidade e versatilidade química. Polímeros naturais como o SC apresentam características particularmente vantajosas, incluindo biodegradabilidade mediada por enzimas da microbiota colônica, o que pode ser explorado para liberação sítio-específica (Suhail et al., 2022; Khalid et al., 2018; Suhail et al., 2021; Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017).

Os hidrogéis de SC podem ser sintetizados por diferentes abordagens, especialmente polimerização por radicais livres e fotoreticulação, incorporando o polímero a outras matrizes, como poliestireno sulfonato de sódio, alginato ou grupos metacrilóil, para aprimorar propriedades estruturais e funcionais (Suhail et al., 2022; Ornell et al., 2019). A síntese frequentemente combina SC com polímeros naturais (alginato, caseína, celulose, quitosana) ou sintéticos (poliálcool vinílico, carbopol), além de monômeros pH-sensíveis como ácido acrílico. A caracterização envolve técnicas como Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Análise Termogravimétrica (TGA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Difração de Raios X (DRX) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), que confirmam a formação de redes poliméricas estáveis, porosas e termicamente resistentes (Oprea et al., 2010; Fan et al., 2017; Khalid et al., 2018; Bedini et al., 2021; Suhail et al., 2021; Yuan et al., 2021; Suhail et al., 2022; Naeem et al., 2022; Suhail et al., 2023).

A modificação funcional do SC, como a inserção de metacrilato de glicidila (GMA), permite sua reticulação com monômeros acrilamídicos, originando hidrogéis sensíveis ao pH, característica fundamental para direcionar a liberação ao cólon, ambiente de menor acidez e elevada concentração de bactérias degradadoras de polissacarídeos (Suhail et al., 2022; Suhail et al., 2021). Estudos demonstram que esses hidrogéis encapsulam eficientemente drogas como diclofenaco sódico e mesalamina, promovendo liberação controlada, particularmente útil para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais (Liaqat et al., 2024; Ginoya & Atara, 2013). A degradação enzimática mediada pela microbiota colônica reforça seu potencial para administração direcionada (Ginoya & Atara, 2013; Liana & Songa, 2013).

A responsividade ao pH desses hidrogéis é essencial para a administração direcionada de fármacos, uma vez que apresentam maior intumescimento e liberação de drogas em níveis de pH mais elevados, como 7,4, típicos de ambientes intestinais (Suhail et al., 2022; Fajardo et al., 2012). Essa propriedade protege os fármacos das condições gástricas ácidas, garantindo liberação apenas em regiões mais neutras ou básicas do trato gastrointestinal, tornando-os altamente adequados para

aplicações cólon-específicas (Fajardo et al., 2012). Técnicas de caracterização adicionais, como FTIR, Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM) e TGA, confirmam a reticulação bem-sucedida e a estabilidade térmica desses hidrogéis (Suhail et al., 2022). Além disso, o grau de substituição de metacriloil pode ser ajustado para modular as propriedades de intumescimento e a cinética de liberação, oferecendo uma plataforma personalizável para liberação sustentada, inclusive em aplicações oncológicas (Ornell et al., 2019).

A capacidade desses hidrogéis de responder a estímulos ambientais, como pH e temperatura, reforça ainda mais seu potencial como veículos versáteis de entrega de medicamentos (Zhao et al., 2012). No conjunto, hidrogéis à base de sulfato de condroitina representam uma abordagem sustentável e eficaz para liberação controlada de medicamentos, com implicações significativas para melhorar desfechos terapêuticos e minimizar efeitos adversos.

Além disso, hidrogéis de SC vêm sendo amplamente explorados como materiais sustentáveis para liberação controlada de fármacos devido às suas propriedades físico-químicas ajustáveis e potencial ambiental favorável. Estudos recentes destacam sua síntese por abordagens de química verde, comportamento responsivo ao pH e capacidade de promover liberação sustentada e direcionada, reduzindo impactos ambientais e aumentando a eficácia terapêutica (Suhail et al., 2022; Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017). Esses hidrogéis são frequentemente combinados com polímeros naturais ou sintéticos, como alginato, caseína, quitosana e álcool polivinílico, para melhorar resistência mecânica, capacidade de intumescimento e eficiência de encapsulamento (Simão et al., 2020; Naeem et al., 2022; Suhail et al., 2023; Fan et al., 2017). Técnicas de caracterização como FTIR, SEM, TGA, DSC e DRX confirmam a síntese bem-sucedida e a estabilidade estrutural (Suhail et al., 2021; Khalid et al., 2018).

A responsividade ao pH favorece liberação sítio-específica, especialmente no trato gastrointestinal ou em tecidos inflamados, enquanto a citocompatibilidade e baixa toxicidade reforçam sua segurança em aplicações biomédicas e ambientais (Simão et al., 2020; Naeem et al., 2022; Nunes et al., 2017). Contudo, persistem desafios relacionados à síntese sustentável em larga escala, segurança ambiental de longo prazo e padronização regulatória (Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017).

Diante disso, o objetivo deste estudo sintetizar os avanços recentes na síntese, caracterização, responsividade ao pH e segurança ambiental de hidrogéis de sulfato de condroitina (SC) aplicados à liberação controlada de fármacos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma busca abrangente na literatura, envolvendo artigos indexados na base Consensus, Elicit e Scispace, incluindo fontes como Semantic Scholar, PubMed e Google Acadêmico. A estratégia de busca contemplou termos relacionados a “hidrogéis sustentáveis de sulfato de condroitina”, “liberação controlada de fármacos”, “responsividade ao pH”, “métodos de síntese”, “caracterização” e “segurança ambiental”; Oito grupos distintos de busca foram utilizados, abrangendo conceitos fundamentais, sustentabilidade, impacto ambiental, métodos de síntese e atributos específicos de aplicação.

2.1 TRIAGEM

No total, 1096 artigos foram identificados; destes, 496 foram triados, 362 considerados

elegíveis e os 50 mais relevantes incluídos na revisão. Seguindo o método PRISMA (Figura 1), as fontes foram incluídas com base nos resumos que atenderam aos seguintes critérios: 1) Foco em Hidrogéis de Sulfato de Condroitina: o estudo investiga hidrogéis de sulfato de condroitina destinados à liberação de fármacos? 2) Uso do Sulfato de Condroitina como Componente Principal: o material utiliza sulfato de condroitina puro ou como componente majoritário? 3) Relato de Dados Essenciais: o estudo apresenta métodos de síntese, caracterização ou perfis de liberação? 4) Comportamento Responsivo ao pH: o trabalho avalia o comportamento responsivo ao pH? 5) Avaliação de Sustentabilidade: o estudo aborda sustentabilidade, biodegradabilidade ou impactos ambientais? 6) Tipo de Estudo Adequado: estudos experimentais (in vitro, in vivo, ex vivo), revisões sistemáticas ou meta-análises. 7) Especificidade do Material: exclusão de estudos focados exclusivamente em outros tipos de hidrogéis. 8) Forma e Aplicação: exclusão de estudos com sulfato de condroitina em formas não-hidrogel. 9) Contribuição de Dados: inclusão apenas de estudos com dados experimentais.

Figura 1. Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.



RESULTADO

A revisão sistemática analisou 50 estudos sobre hidrogéis à base de sulfato de condroitina para liberação controlada de fármacos. Os estudos variaram em métodos de síntese, combinações poliméricas e tipos de fármacos-modelo. A maioria utilizou polimerização por radicais livres com

persulfato de amônio como iniciador. Os agentes de reticulação incluíram Dimetacrilato de Etileno Glicol (EGDMA), N,N'-Metilenobisacrilamida (MBA) e Diglicidil Éter de Etileno Glicol (EX-810). O sulfato de condroitina foi majoritariamente proveniente da Sigma-Aldrich, e um estudo relatou massa molar de 475,379 g/mol. Modificações estruturais incluíram substituição maleóica (influenciando tamanho de nanogel, 145–340 nm) e substituição metacrilóil, com grau de substituição variando entre 0,05 e 0,28.

3.1 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ABORDAGENS DE QUÍMICA VERDE

Hidrogéis de CS são sintetizados por diferentes métodos de reticulação, incluindo polimerização por radicais livres, formação de bases de Schiff e complexação polieletrólítica, frequentemente empregando solventes verdes ou recursos renováveis (Suhail et al., 2022; Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017). O uso de líquidos iônicos e subprodutos marinhos tem demonstrado ampliar a sustentabilidade dos processos (Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017). A mistura de CS com outros biopolímeros (por exemplo, alginato, quitosana, caseína) melhora a gelificação, as propriedades mecânicas e a compatibilidade ambiental (Simão et al., 2020; Suhail et al., 2022; Naeem et al., 2022; Fan et al., 2017).

As análises FTIR, SEM, TGA, DSC e DRX confirmam a reticulação eficiente, estabilidade térmica e morfologia porosa, características essenciais para a incorporação e liberação de fármacos (Suhail et al., 2022; Suhail et al., 2021; Khalid et al., 2018). Estudos de intumescimento indicam alta capacidade de absorção de água, modulável pela composição polimérica e densidade de reticulação (Suhail et al., 2022; Suhail et al., 2023; Nunes et al., 2017).

Os principais métodos de Caracterização e Propriedades-Chave são: 1) Microscopia eletrônica de varredura (SEM): evidenciou microestruturas porosas em todos os sistemas. 2) FTIR, Ressonância Magnética Nuclear - Estado Sólido (NMR), Espalhamento de Raios-X de Alto Ângulo (WAXS), Difração de Raios-X de Pó (PXRD): confirmaram reticulação e formação de redes amorfas. 3) TGA e DSC: revelaram maior estabilidade térmica após reticulação (meias-vidas de degradação até 495°C). 4) Ensaios mecânicos: redes poliméricas interpenetrantes (IPNs) apresentaram maior módulo compressivo (até 3,6 vezes) (Tabela 1).

Tabela 1. Métodos de caracterização e propriedades principais de hidrogéis de sulfato de condroitina.

Métodos físicos	Métodos químicos	Análise térmica	Principais achados	Estudo
Espalhamento de luz, TEM	FTIR, ¹ H NMR	Não mencionado	Controle de tamanho entre 145–340 nm; estabilidade aquosa prolongada	Xi et al., 2012
SEM	FTIR	TGA, DSC	Superfície rugosa com microespaços; maior estabilidade térmica que os polímeros individuais	Suhail et al., 2022
SEM	FTIR, ATR-FTIR, PXRD	TGA, DSC	Superfície dura e irregular com macroporos; meia-vida de degradação de 495 °C	Suhail et al., 2022a
SEM, deslocamento de solvente	FTIR, PXRD	TGA, DSC	Rede altamente reticulada; biodegradação lenta	Suhail et al., 2022b
SEM	FTIR, DRX	TGA, DSC	Estrutura porosa; maior estabilidade térmica que os polímeros isolados	Naeem et al., 2022
SEM	FTIR	TGA, DSC	Alta porosidade; termicamente mais estável que os componentes	Khalid et al., 2018
SEM	FTIR, PXRD	TGA, DSC	Altamente poroso; meia-vida de degradação de 480 °C; fração de gel de 85–96%	Suhail et al., 2021

Métodos físicos	Métodos químicos	Análise térmica	Principais achados	Estudo
Não mencionado	Caracterização do grau de substituição (DS)	Não mencionado	Injetável; forças de injeção entre 18–94 N	Ornell et al., 2019
SEM, DLS	WAXS, FTIR	TGA	Transição hidrofílica–hidrofóbica em pH 6–8	Bonkovoski et al., 2014
Morfologia em secção transversal	Não mencionado	Não mencionado	CS-EX-IPN: módulo de compressão 3,6 vezes maior que CS-EX	Wang et al., 2007

Onde: TEM (Microscopia Eletrônica de Transmissão), SEM (Microscopia Eletrônica de Varredura), FTIR (Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier), ATR-FTIR (Espectroscopia de Infravermelho por Reflectância Total Atenuada), ^1H NMR (Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio), PXRD (Difração de Raios X em Pó), DRX (Difração de Raios X), DLS (Espalhamento Dinâmico de Luz), WAXS (Espalhamento de Raios X em Alto Ângulo) e DS (Grau de Substituição).

3.2 RESPONSABILIDADE AO PH E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Hidrogéis de CS apresentam comportamento pronunciado de intumescimento e liberação de fármacos dependentes do pH (Tabela 2), sendo observada liberação máxima em pH mais elevado, como em ambientes intestinais ou inflamatórios (Suhail et al., 2022; Naeem et al., 2022; Fajardo et al., 2012). Essa característica promove liberação localizada e protege fármacos contra degradação em meios ácidos. Os perfis de liberação frequentemente seguem modelos de difusão controlada ou transporte anômalo (Suhail et al., 2021; Fajardo et al., 2012; Bedini et al., 2021).

A tendência geral observada é aumento de intumescimento e liberação em pH 7,4 devido à desprotonação, aumentando a densidade de cargas e a repulsão eletrostática. Em pH ácido ocorre redução de carga e consequente diminuição do intumescimento. Sistemas PDMAEMA/CS apresentaram transição hidrofílica–hidrofóbica entre pH 6–8, com liberação favorecida em meio alcalino, influenciada por interações temperatura–pH via redução do LCST.

Os hidrogéis apresentam baixo intumescimento e liberação em pH ácido (1,2), mas máxima expansão e liberação em pH neutro/básico (7,4), simulando o ambiente do cólon ou tecidos-alvo (Suhail et al., 2022; Suhail et al., 2021; Suhail et al., 2022; Naeem et al., 2022; Suhail et al., 2023; Khalid et al., 2018; Suhail et al., 2021; Fajardo et al., 2012; Fahad et al., 2024; Oprea et al., 2010; Yuan et al., 2021; Bedini et al., 2021). O ajuste das proporções de CS e outros componentes permite modular a taxa de liberação e o perfil de degradação, favorecendo a sustentabilidade e a segurança ambiental.

Os mecanismos predominantes foram não Fickianos (difusão + relaxação polimérica), segundo valores de n (0,45–0,73) do modelo de Korsmeyer–Peppas. As durações variaram entre 36–48 h: fármacos anti-inflamatórios; 72 h: ibuprofeno; >6 semanas: sunitinibe em hidrogéis CSMA. A variação no grau de substituição em CSMA permitiu modular taxa de liberação, intumescimento e força de injeção.

Tabela 2. Responsividade ao pH, comportamento de intumescimento e liberação do fármaco em hidrogéis de sulfato de condroitina.

Estudo	Faixa de pH testada	Comportamento de intumescimento	Perfil de liberação do fármaco	Mecanismo
Xi et al., 2012	Não especificado	Responsivo ao pH	Liberação acionada por pH	Interações eletrostáticas e tamanho de poro
Suhail et al., 2022	pH 1,2; 4,6; 7,4	Maior em pH 4,6 e 7,4	Maior em pH 4,6 e 7,4	Protonação/desprotonação de grupos funcionais
Suhail et al., 2022a	pH 1,2; 4,6; 7,4	Máximo em pH 7,4	Máximo em pH 7,4	Desprotonação em pH elevado aumenta o intumescimento
Suhail et al., 2022b	pH 1,2; 7,4	Maior em pH 7,4	Maior em pH 7,4	Desprotonação de grupos carboxilato aumenta a densidade de carga
Naeem et al., 2022	pH 1,2; 7,4	Máximo em pH 7,4	Liberação de ordem zero em pH 7,4 até 36 horas	Não especificado
Khalid et al., 2018	Não especificado	Tendência crescente com maior concentração de CS ou AMPS	Controlada por difusão	Não especificado
Suhail et al., 2021	pH 1,2; 7,4	Maior em pH 7,4	Maior em pH 7,4	Protonação/desprotonação de grupos COOH
Ornell et al., 2019	Não mencionado	Intumescimento variou de 42 a 13 dependendo do grau de substituição (DS)	Taxa de liberação de 9–18 µg/dia por até 6 semanas	Não especificado
Bonkovoski et al., 2014	pH 6,0; 7,0; 8,0	Transição hidrofílica–hidrofóbica	Liberação em condições alcalinas, não ácidas	Termorresponsividade devido à redução da temperatura crítica de solução inferior (LCST)
Wang et al., 2007	Não especificado	Percentual de intumescimento caracterizado	Mecanismo controlado por difusão	Não especificado

3.3 SEGURANÇA AMBIENTAL, BIODEGRADABILIDADE E CITOCOMPATIBILIDADE

Hidrogéis de CS são geralmente biodegradáveis, apresentando taxas de degradação ajustáveis de acordo com o tipo de reticulante e composição polimérica (Suhail et al., 2022; Lin et al., 2024). Ensaios de citotoxicidade indicam baixa toxicidade e elevada biocompatibilidade, apoiando seu uso em aplicações biomédicas e ambientais (Simão et al., 2020; Naeem et al., 2022; Suhail et al., 2023). Abordagens sustentáveis de síntese e o uso de recursos renováveis reduzem ainda mais seu impacto ambiental (Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017).

Os Ensaios MTT (Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) e CCK-8 (Cell Counting Kit-8) demonstraram viabilidade celular superior a 94%. Estudos in vivo indicaram ausência de toxicidade aguda. Biodegradação foi descrita como lenta em tampão fisiológico (Tabela 3). Apesar da alta biocompatibilidade, nenhum estudo apresentou métricas formais de sustentabilidade ambiental, representando lacuna crítica.

A utilização de polímeros naturais e métodos de síntese sem solventes tóxicos, como a complexação polieletrólítica, reforça o caráter sustentável desses sistemas (Zucca et al., 2025; Oprea et al., 2010; Fan et al., 2017; Bedini et al., 2021). Estudos de citotoxicidade e biodegradação mostram alta biocompatibilidade e degradação lenta, reduzindo riscos ambientais e toxicológicos (Suhail et al., 2022; Suhail et al., 2023; Fahad et al., 2024; Oprea et al., 2010; Fan et al., 2017; Yuan et al., 2021; Bedini et al., 2021).

Tabela 3. Avaliação de segurança e biocompatibilidade hidrogéis de sulfato de condroitina.

Estudo	Método de teste	Linha celular / Modelo	Principais resultados	Biodegradação
Xi et al., 2012	Ensaio MTT	Não especificado	Baixa citotoxicidade	Descrito como biodegradável
Suhail et al., 2022a	Ensaio CCK-8	Células humanas de câncer de cólon T84	Viabilidade celular >94%; nenhum efeito tóxico	Taxa de degradação lenta em PBS à temperatura corporal
Naeem et al., 2022	Estudo de toxicidade aguda	Coelhos (in vivo)	Não tóxico	Não mencionado
Suhail et al., 2021	Não mencionado	Não mencionado	Carbopol 934 relatado como GRAS (geralmente reconhecido como seguro)	Não mencionado
Ornell et al., 2019	Não mencionado	Não mencionado	Biocompatibilidade atribuída à própria CS	Biodegradação atribuída à própria CS
Bonkovoski et al., 2014	Ensaio de citotoxicidade	Células VERO saudáveis	Complexação aumentou a biocompatibilidade vs. PDMAEMA isolado; dependente do teor de CS	Não mencionado

Onde: Ensaio MTT = Ensaio de viabilidade celular por brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio; Ensaio CCK-8 = *Cell Counting Kit-8*.

3.4 APLICAÇÕES E VERSATILIDADE

Os hidrogéis de CS são aplicados na liberação de anti-inflamatórios, analgésicos, antidiabéticos e antioxidantes, além de uso em engenharia tecidual e cicatrização, com destaque para sistemas injetáveis e nanogéis (Suhail et al., 2022; Simão et al., 2020; Suhail et al., 2022; Fahad et al., 2024; Zucca et al., 2025; Fan et al., 2017; Shah et al., 2021; Yuan et al., 2021).

Hidrogéis CS injetáveis modificados com ibuprofeno demonstraram efeitos antiinflamatórios significativos ao promover a polarização de macrófagos e reduzir os marcadores pró-inflamatórios (Guan et al., 2024). Além disso, formulações inovadoras, como aquelas que incorporam ácido tânico e ácido hialurônico oxidado, melhoram as propriedades de autocura e aceleram a cicatrização de feridas (Liu et al., 2022). A adaptabilidade dos hidrogéis CS permite abordagens de tratamento personalizadas, particularmente no tratamento de feridas diabéticas complexas, onde suas propriedades antibacterianas e antioxidantes são cruciais (Zhong et al., 2024; Liu et al., 2022).

3.5. EVIDÊNCIAS E LACUNAS DE PESQUISA

A Tabela 4 apresentada demonstra a força de evidência associada às principais alegações dos estudos revisados. Hidrogéis de CS se destacam como sistemas eficazes para liberação controlada e responsiva ao pH, apoiados por múltiplos estudos in vitro e in vivo. As evidências de biocompatibilidade também são consistentes, reforçando o uso seguro desses materiais. As abordagens de síntese verde mostram impacto ambiental reduzido, embora com força de evidência moderada. Por outro lado, a segurança ambiental em longo prazo e a maturidade dos frameworks regulatórios ainda apresentam evidências fracas, refletindo a carência de estudos amplos nessas áreas.

Tabela 4. Principais alegações e níveis de evidência identificados nos estudos analisados sobre hidrogéis de sulfato de condroitina.

Alegação	Força da Evidência	Fundamentação	Referências
Hidrogéis de CS são eficazes para liberação controlada e responsiva ao pH	Forte (9/10)	Diversos estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> demonstram liberação modulada, sítio-específica e com alta capacidade de carregamento de fármacos	(Suhail et al., 2022a; Suhail et al., 2021; Naeem et al., 2022; Suhail et al., 2022b; Suhail et al., 2023; Suhail et al., 2021; Fajardo et al., 2012)
Hidrogéis de CS são biocompatíveis e não tóxicos	Forte (8/10)	Ensaio de citotoxicidade e estudos com animais mostram consistentemente baixa toxicidade e boa compatibilidade celular	(Simão et al., 2020; Suhail et al., 2022a; Naeem et al., 2022; Suhail et al., 2022b; Suhail et al., 2023; Nunes et al., 2017)
A síntese verde de hidrogéis de CS reduz o impacto ambiental	Moderada (7/10)	O uso de recursos renováveis, solventes verdes e agentes reticulantes ecoeficientes é bem documentado	(Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017)
A biodegradabilidade dos hidrogéis de CS é ajustável e geralmente favorável	Moderada (7/10)	As taxas de degradação podem ser controladas pela composição polimérica e pelo tipo de reticulante; a maioria dos estudos demonstra degradação lenta e segura	(Suhail et al., 2022a; Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017)
A segurança ambiental de longo prazo está plenamente estabelecida	Fraca (3/10)	Existem poucos estudos de impacto ambiental em larga escala ou a longo prazo; mais pesquisas são necessárias	(Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017)
Os marcos regulatórios para hidrogéis sustentáveis de CS são maduros	Fraca (2/10)	Os padrões regulatórios ainda estão emergindo e há pouca harmonização entre regiões	(Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017)

10

Em síntese, hidrogéis sustentáveis de sulfato de condroitina constituem uma solução promissora e ecologicamente responsável para sistemas de liberação controlada de fármacos. Contudo, avanços adicionais são necessários para resolver desafios ambientais, regulatórios e translacionais, garantindo seu uso seguro e eficaz em aplicações biomédicas e industriais.

Apesar dos progressos substanciais, persistem lacunas importantes relacionadas à síntese sustentável em larga escala, à avaliação dos impactos ambientais de longo prazo e à padronização regulatória. Além disso, há necessidade de mais estudos *in vivo* e clínicos que validem a segurança e a eficácia desses sistemas em cenários reais.

A matriz apresentada resume as áreas de aplicação frente ao número de estudos por tipo de abordagem, evidenciando lacunas especialmente em aspectos regulatórios e de impacto ambiental (Tabela 5).

Tabela 5. Matriz de cobertura de pesquisa e lacunas por área de aplicação e atributo estudado em hidrogéis de sulfato de condroitina.

Área de Aplicação	Estudos <i>in vitro</i>	Estudos <i>in vivo</i>	Impacto Ambiental	Síntese Verde	Regulação/Política
Liberação de fármacos responsiva ao pH	18	6	2	4	1
Biodegradabilidade	10	3	2	3	Lacuna
Citocompatibilidade	12	4	1	2	Lacuna
Segurança ambiental	4	1	5	3	2
Marcos regulatórios	1	Lacuna	2	1	3

Investigações futuras devem focar na ampliação sustentável da produção utilizando princípios de química verde, na realização de estudos abrangentes sobre impactos ambientais e na harmonização dos padrões regulatórios para sistemas de liberação de fármacos à base de CS (Tabela 6).

Tabela 6. Principais questões de pesquisa em aberto para o avanço da área.

Pergunta	Por quê
Como a síntese verde em grande escala de hidrogéis de sulfato de condroitina pode ser otimizada para uso industrial?	A escalabilidade da produção sustentável é essencial para viabilizar comercialmente a tecnologia e reduzir a pegada ambiental.
Quais são os impactos ambientais a longo prazo dos produtos de degradação de hidrogéis de sulfato de condroitina?	Compreender as vias de degradação e os efeitos ecológicos é crítico para sustentar alegações de segurança ambiental.
Como os marcos regulatórios podem ser harmonizados para sistemas de liberação de fármacos sustentáveis à base de CS?	Padrões consistentes são necessários para facilitar a adoção global e garantir segurança e eficácia.

A priorização dessas questões orienta esforços translacionais: (i) otimização de processos deve considerar eficiência energética, consumo de reagentes, uso de solventes verdes e análise de ciclo de vida; (ii) estudos de longo prazo devem caracterizar produtos de degradação, suas taxas de formação, toxicidade aguda/crônica e bioacumulação em diferentes compartimentos ambientais; (iii) a harmonização regulatória requer definição de critérios padronizados para avaliação de biodegradabilidade, ecotoxicidade, controle de qualidade e rotas de ensaio in vivo/in vitro, preferencialmente via iniciativas colaborativas internacionais.

DISCUSSÃO

A literatura demonstra que hidrogéis sustentáveis de sulfato de condroitina (CS) são altamente eficazes para liberação controlada e ambientalmente segura de fármacos, com fortes evidências que apoiam sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e comportamento responsivo ao pH (Suhail et al., 2022; Khalid et al., 2018; Suhail et al., 2022; Suhail et al., 2021; Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017).

A integração de princípios da química verde e o uso de recursos renováveis na síntese desses hidrogéis atendem tanto às preocupações ambientais quanto às demandas regulatórias (Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017). No entanto, ainda existem desafios importantes relacionados à ampliação da produção, à garantia de perfis consistentes de biodegradação e à avaliação abrangente da segurança ambiental em longo prazo (Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017).

Embora a maior parte dos estudos confirme baixa citotoxicidade e boa compatibilidade biológica, há necessidade de aprofundar testes in vivo e estudos de impacto ambiental para validação clínica e ecológica (Simão et al., 2020; Suhail et al., 2022; Naeem et al., 2022; Suhail et al., 2022; Suhail et al., 2023; Nunes et al., 2017).

O campo tem avançado rapidamente, com desenvolvimentos recentes em sistemas duplamente responsivos (como pH/ROS) e em hidrogéis injetáveis, ampliando o escopo de aplicações (Wang et al., 2025; Luo et al., 2023; Xu et al., 2021). Apesar desses progressos, os marcos regulatórios e os protocolos padronizados de testes ainda estão em desenvolvimento, representando uma área crucial para investigações futuras (Lin et al., 2024; Nunes et al., 2017).

CONCLUSÃO

Hidrogéis sustentáveis de sulfato de condroitina representam uma plataforma robusta para liberação controlada e ambientalmente segura de fármacos, oferecendo responsividade ajustável ao pH, biocompatibilidade e biodegradabilidade. As abordagens de síntese verde e o uso de recursos renováveis reforçam ainda mais seu perfil ambiental, embora a segurança em longo prazo e a harmonização regulatória permaneçam como desafios que exigem avanços futuros.

AGRADECIMENTOS

A.L. agradece a Fundação Araucária e ao Instituto Cesumar de Ciência e Tecnologia pela bolsa de produtividade em pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ALI, Akhtar et al. Preparation and in vitro evaluation of Chondroitin sulfate and carbopol based mucoadhesive controlled release polymeric composites of Loxoprofen using factorial design. *European Polymer Journal*, v. 121, p. 109312, 2019.
- ALINEJAD, Yasaman et al. An injectable chitosan/chondroitin sulfate hydrogel with tunable mechanical properties for cell therapy/tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*, v. 113, p. 132-141, 2018.
- BARKAT, Kashif et al. Oxaliplatin-loaded crosslinked polymeric network of chondroitin sulfate-co-poly (methacrylic acid) for colorectal cancer: Its toxicological evaluation. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 134, n. 38, p. 45312, 2017.
- BEDINI, Emiliano et al. Microbiological-chemical sourced chondroitin sulfates protect neuroblastoma SH-SY5Y cells against oxidative stress and are suitable for hydrogel-based controlled release. *Antioxidants*, v. 10, n. 11, p. 1816, 2021.
- FAHAD, Muhammad et al. Fabrication and evaluation of chondroitin sulfate based hydrogels loaded with chitosan nanoparticles for oral delivery of vildagliptin. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 290, p. 139011, 2025.
- FAJARDO, André R. et al. Hydrogel based on an alginate–Ca²⁺/chondroitin sulfate matrix as a potential colon-specific drug delivery system. *Rsc Advances*, v. 2, n. 29, p. 11095-11103, 2012.
- FAN, Ming et al. Covalent and injectable chitosan-chondroitin sulfate hydrogels embedded with chitosan microspheres for drug delivery and tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, v. 71, p. 67-74, 2017.
- GUAN, Xiangheng; YAO, Haochen; WU, Jinglei. Photocrosslinkable hydrogel of ibuprofen-chitosan methacrylate modulates inflammatory response. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, v. 112, n. 11, p. 2001-2017, 2024.

KHALID, Ikrima et al. Synthesis and evaluation of chondroitin sulfate based hydrogels of loxoprofen with adjustable properties as controlled release carriers. *Carbohydrate polymers*, v. 181, p. 1169-1179, 2018.

LIANG, Yongping et al. pH-responsive injectable hydrogels with mucosal adhesiveness based on chitosan-grafted-dihydrocaffeic acid and oxidized pullulan for localized drug delivery. *Journal of colloid and interface science*, v. 536, p. 224-234, 2019.

LIU, Sixian et al. Injectable and self-healing hydrogel based on chitosan-tannic acid and oxidized hyaluronic acid for wound healing. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, v. 8, n. 9, p. 3754-3764, 2022.

NAEEM, Saba et al. Fabrication of pH responsive hydrogel blends of chondroitin sulfate/pluronic F-127 for the controlled release of ketorolac: its characterization and acute oral toxicity study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 48, n. 11, p. 611-622, 2022.

NEMADE, Mahesh S.; CHAUDHARI, Rajesh. Y.; PATIL, Vijay R. Novel approaches to colon-targeted drug delivery system: A Review. *RRJPPS*, v. 3, n. 2, p. 63-69, 2014.

NOREEN, Sobia et al. Novel thiol-functionalized hyaluronic acid-based pH-responsive hydrogel: A promising mucoadhesive drug delivery approach toward the treatment of colorectal cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, p. 114805, 2025.

OPREA, Ana-Maria et al. Cellulose/chondroitin sulfate hydrogels: Synthesis, drug loading/release properties and biocompatibility. *Cellulose Chemistry & Technology*, v. 44, n. 9, p. 369, 2010.

ORNELL, Kimberly J. et al. Controlling methacryloyl substitution of chondroitin sulfate: injectable hydrogels with tunable long-term drug release profiles. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 7, n. 13, p. 2151-2161, 2019.

QAISER, Rubina et al. Development of chondroitin sulfate-based mucoadhesive interpenetrating polymeric hydrogels of captopril with adjustable properties as gastro-retentive sustained drug release carriers. *Polymer Bulletin*, v. 81, n. 6, p. 5267-5293, 2024.

RAY, Somasree. Advanced colon-specific delivery systems for treating local disorders. In: *Polysaccharide carriers for drug delivery*. Woodhead Publishing, 2019. p. 737-762.

SHAH, Syed Ahmed et al. Improved drug delivery and accelerated diabetic wound healing by chondroitin sulfate grafted alginate-based thermoreversible hydrogels. *Materials Science and Engineering: C*, v. 126, p. 112169, 2021.

SIMÃO, Andressa Renatta et al. pH-responsive hybrid hydrogels: Chondroitin sulfate/casein trapped silica nanospheres for controlled drug release. *International journal of biological macromolecules*, v. 148, p. 302-315, 2020.

SRUJANA, K.; HEMALATHA, B.; PADMALATHA, K. A Review on Colon Targeted Drug Delivery System. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*, v. 13, n. 1, p. 57-64, 2023.

SUHAIL, Muhammad et al. Fabrication and in vitro evaluation of pH-sensitive polymeric hydrogels as controlled release carriers. *Gels*, v. 7, n. 3, p. 110, 2021.

SUHAIL, Muhammad et al. In vitro evaluation of smart and pH-sensitive chondroitin sulfate/sodium polystyrene sulfonate hydrogels for controlled drug delivery. *Gels*, v. 8, n. 7, p. 406, 2022a.

SUHAIL, Muhammad et al. Preparation of chondroitin sulfate and polyvinyl alcohol hydrogels as drug carriers. *Applied Surface Science Advances*, v. 18, p. 100478, 2023.

SUHAIL, Muhammad et al. Preparation of pH-responsive hydrogels based on chondroitin sulfate/alginate for oral drug delivery. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 10, p. 2110, 2022b.

SUHAIL, Muhammad et al. Preparation, in vitro characterization, and cytotoxicity evaluation of polymeric pH-responsive hydrogels for controlled drug release. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 9, p. 1864, 2022.

SUHAIL, Muhammad; WU, Pao-Chu; MINHAS, Muhammad Usman. Development and characterization of pH-sensitive chondroitin sulfate-co-poly (acrylic acid) hydrogels for controlled release of diclofenac sodium. *Journal of Saudi Chemical Society*, v. 25, n. 4, p. 101212, 2021.

YUAN, Fu-Zhen et al. Fabrication of injectable chitosan-chondroitin sulfate hydrogel embedding kartogenin-loaded microspheres as an ultrasound-triggered drug delivery system for cartilage tissue engineering. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 9, p. 1487, 2021.

ZHAO, Changwen et al. Photo-cross-linked biodegradable thermo-and pH-responsive hydrogels for controlled drug release. *Journal of applied polymer science*, v. 123, n. 5, p. 2923-2932, 2012.

ZHONG, Huiling et al. Deferoxamine-loaded injectable chitosan-grafted chlorogenic acid/oxidized hyaluronic acid hybrid hydrogel with antibacterial, anti-inflammatory, and angiogenesis-promoting properties for diabetic wound repair. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 16, n. 22, p. 28209-28221, 2024.

ZHU, Chongyang et al. A pH-sensitive hydrogel based on carboxymethylated konjac glucomannan crosslinked by sodium trimetaphosphate: Synthesis, characterization, swelling behavior and controlled drug release. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 232, p. 123392, 2023.

ZUCCA, Gaia et al. Chondroitin Sulphate-Chitosan Based Nanogels Loaded with Naringenin- β -Cyclodextrin Complex as Potential Tool for the Treatment of Diabetic Retinopathy: A Formulation Study. *International Journal of Nanomedicine*, p. 907-932, 2025.