

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CAIO PRANGE PIVA

IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVO COM SULFADIAZINA DE PRATA PARA O
TRATAMENTO DE CANDIDÍASE

Florianópolis - SC
2023

CAIO PRANGE PIVA

IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVO COM SULFADIAZINA DE PRATA PARA O
TRATAMENTO DE CANDIDÍASE

Trabalho apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para a obtenção do título de Engenheiro de Materiais. Área de Polímeros.

Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria.

Florianópolis - SC
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Piva, Caio

IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVO COM SULFADIAZINA DE PRATA
PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE / Caio Piva ; orientador,
Gean Vitor Salmoria, 2023.

53 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico,
Graduação em Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Engenharia de Materiais. 2. Sistemas de liberação de
fármaco. Sulfadiazina de Prata. Impressão 3D.. I. Vitor
Salmoria, Gean. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Engenharia de Materiais. III. Título.

CAIO PRANGE PIVA

IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVO COM SULFADIAZINA DE PRATA PARA O
TRATAMENTO DE CANDIDÍASE

Trabalho apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para a obtenção do título de Engenheiro de Materiais. Área de Polímeros.

Florianópolis - SC, 08 de Fevereiro de 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria
Universidade Federal de Santa Catarina

M. Eng. Victor de Carvalho Rodrigues
Universidade Federal de Santa Catarina

M. Eng. Loise Silveira da Silva
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho aos meus amigos, familiares e todos que acompanharam meu desenvolvimento quanto pessoa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e a todos os seus professores e servidores, que permitem a realização de um ensino superior de excelência.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria, por todos os conhecimentos e orientações, tanto durante a execução deste trabalho quanto em suas matérias que vivi durante o curso.

Á equipe do NIMMA e de outros laboratórios que permitiram a execução deste trabalho, seja pela operação de equipamentos ou pela compartilhamento de conhecimentos.

Á todos os meus grandes amigos e colegas de faculdade que me acompanharam nesta jornada que é a Engenharia de Materiais.

Agradeço também a minha família e ao Luciano, pelo carinho, paciência e apoio emocional prestado na execução deste trabalho. Seu suporte foi pilar para minha persistência.

"Na natureza, nada se cria, nada se perde, tudo se transforma." (Antoine-Laurent de Lavoisier)

RESUMO

Sistemas de liberação de fármaco são tecnologias que permitem o envio de fármaco para ambientes específicos do corpo, com a liberação controlada do agente terapêutico. Dentre os diferentes tipos há os sistemas de matriz insolúvel, onde uma matriz polimérica guarda o fármaco em si e o libera por difusão, sendo um dos benefícios a possibilidade de uso de equipamentos e técnicas de baixo custo de manufatura, como a impressão 3D. Paralelo a isto, cerca de 75% das mulheres adultas indicam ter vivenciado algum episódio de candidíase em sua vida. Este trabalho procurou fabricar e caracterizar filamentos e dispositivos intrauterinos (DIU) em EVA e TPU com 20% em peso de Sulfadiazina de Prata, fármaco de amplo espectro com eficácia para o tratamento de candidíase. Os filamentos foram fabricados por extrusão e utilizados para a impressão 3D dos DIUs. Tanto os filamentos quanto os DIUs foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura (MEV), calorimetria de varredura diferencial (DSC) e espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). Também foi realizado teste de liberação de fármaco, para compreender o comportamento dos materiais como sistemas de liberação de fármaco. Os resultados encontrados indicam que foi possível de se fabricar os dispositivos com o fármaco incorporado, a distribuição do fármaco na matriz mostrou-se heterogênea. O ensaio de liberação de fármaco indicou que é maior a taxa de liberação de fármaco com o uso do TPU como matriz polimérica, que atingiu a liberação de 0,5% e 0,25% do fármaco presente na amostra de filamento e DIU, respectivamente.

Palavras-chave: Sistemas de liberação de fármaco. Sulfadiazina de Prata. Impressão 3D.

ABSTRACT

Drug delivery systems are technologies that allow drug delivery to specific environments of the body, with controlled release of the therapeutic agent. Among the different types there are insoluble matrix systems, where a polymeric matrix holds the drug itself and releases it by diffusion, one of the benefits being the possibility of using low-cost manufacturing equipment and techniques, such as 3D printing. Parallel to this, about 75% of adult women indicate having experienced some episode of candidiasis in their lives. This work sought to manufacture and characterize filaments and intrauterine devices (IUD) in EVA and TPU with 20% by weight of Silver Sulfadiazine, a broad spectrum drug with efficacy for the treatment of candidiasis. The filaments were manufactured by extrusion and used for the 3D printing of the IUDs. Both filaments and IUDs were characterized by scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). A drug release test was also performed to understand the behavior of materials as drug delivery systems. The results found indicate that it was possible to manufacture the devices with the incorporated drug, the distribution of the drug in the matrix proved to be heterogeneous. The drug release assay indicated that the drug release rate is higher with the use of TPU as a polymeric matrix, which reached the release of 0.5% and 0.25% of the drug present in the filament sample and IUD, respectively.

Keywords: Drug delivery systems. Silver Sulfadiazine. 3D printing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Ação da candida albicans na vagina	15
Figura 2 — Estrutura química da Sulfadiazina de Prata	17
Figura 3 — Comparativo da variação de concentração de fármacos pela liberação controlada (A) e terapia convencional (B).	18
Figura 4 — Mecanismo de liberação de fármacos: (A) Sistema de matriz insolúvel; (B) Sistema reservatório	19
Figura 5 — Processo de impressão 3D	21
Figura 6 — Equipamento para produção dos filamentos: Resfriadora e tracionadora FTR1 (A) e Extrusora de bancada Filmaq3D CV (B).	24
Figura 7 — Modelo S3 da Sethi3D® utilizado para a impressão 3D dos dispositivos	25
Figura 8 — Modelo 3D de dispositivo intrauterino (DIU) e suas dimensões	26
Tabela 1 — Parâmetros gerais utilizados para impressão	27
Figura 9 — DIUs impressos: EVA/SP (A) e TPU/SP (B)	27
Figura 10 — A) Filamento de EVA puro; B) Filamento de EVA/SP; C) Filamento de TPU puro; D) Filamento de TPU/SP.	31
Figura 11 — A) Filamento de EVA/SP em 1000x; B) Filamento de TPU/SP em 1000x	32
Figura 12 — A) Pontos de análise da amostra EVA/SP; B) Resultado da EDS para matriz.	32
Figura 13 — A) Pontos de análise da amostra TPU/SP; B) Resultado da EDS para matriz.	33
Figura 14 — Imagens obtidas no MEV da amostra impressa em EVA/SP. A) Aumento de 150x; B) Aumento de 3000x.	34
Figura 15 — EDS da amostra impressa em EVA/SP. A) Região analisada; B) Resultado do EDS.	35
Figura 16 — Imagens obtidas no MEV da amostra impressa em TPU/SP. A) Aumento de 150x; B) Aumento de 3000x.	36
Figura 17 — EDS da amostra impressa em TPU/SP. A) Região analisada; B) Resultado do EDS.	36
Figura 18 — Resultado da análise de DSC para a Sulfadiazina de Prata	37
Figura 19 — Termograma da rampa de aquecimento em DSC do TPU puro, em filamento com fármaco e amostra impressa com fármaco.	38
Figura 20 — Termograma da rampa de aquecimento em DSC do EVA puro, em filamento com fármaco e amostra impressa com fármaco.	39
Figura 21 — Comparação de resultados FTIR para a Sulfadiazina de Prata, TPU em Pellet, TPU/SP em filamento e TPU/SP impresso.	41
Figura 22 — Comparação de resultados FTIR para a Sulfadiazina de Prata, EVA em Pellet, EVA/SP em filamento e EVA/SP impresso	42

Figura 23 — Curva de calibração da Sulfadiazina de Prata em PBS (pH = 7,4) e a respectiva equação da reta, utilizada como base para as análises de liberação de fármaco.	43
Figura 24 — Curva de liberação de Sulfadiazina de Prata acumulada (superior) e por coleta (inferior) para as amostras de TPU/SP em filamento (direita) e nas amostras impressas (esquerda).	44
Figura 25 — Curva de liberação de Sulfadiazina de Prata acumulada (superior) e por coleta (inferior) para as amostras de EVA/SP em filamento (direita) e nas amostras impressas (esquerda).	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SLF	Sistema de liberação de fármaco
FF	Forma farmacêutica
FFF	Fabricação por filamento fundido
FDM	Fused deposition modeling
EVA	Etileno acetato de vinila
TPU	Termoplástico de poliuretano
LDPE	Polietileno de baixa densidade
DIU	Dispositivo intrauterino
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
EDS	Espectroscopia por energia dispersiva
DSC	Calorimetria de varredura diferencial
FTIR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVOS	14
1.1.1	Objetivo geral	14
1.1.2	Objetivos específicos	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1	CANDIDÍASE VULVOVAGINAL	15
2.2	SULFADIAZINA DE PRATA	16
2.3	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS (SLF)	17
2.4	BIOMATERIAIS	20
2.5	FABRICAÇÃO POR FILAMENTO FUNDIDO (FFF) DE DISPOSITIVOS “DRUG DELIVERY”	21
3	MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1	MATERIAIS	23
3.1.1	Etileno-Acetato de Vinila (EVA)	23
3.1.2	Poliuretano Termoplástico (TPU)	23
3.1.3	Sulfadiazina de Prata	23
3.2	MÉTODOS	23
3.2.1	Fabricação dos filamentos	23
3.2.2	Impressão 3D por FFF	25
3.2.3	Caracterização das amostras	28
3.2.3.1	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	28
3.2.3.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	28
3.2.3.3	Espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR)	28
3.2.3.4	Ensaio de liberação de fármaco	28
3.2.3.4.1	<i>Curva de calibração</i>	29
3.2.3.4.2	<i>Monitoramento da liberação de Sulfadiazina de Prata</i>	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	30
4.1	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	30
4.1.1	Filamentos	30
4.1.2	Amostras impressas	33
4.2	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)	37
4.2.1	TPU	37
4.2.2	EVA	39
4.3	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	40
4.3.1	TPU	40

4.3.2	EVA	41
4.4	ENSAIO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO	42
4.4.1	Curva de calibração	42
4.4.2	Análise de liberação de fármaco	43
4.4.2.1	TPU	43
4.4.2.2	EVA	44
5	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

A candidíase compreende uma série de síndromes clínicas causadas por fungos do gênero *Candida*, formado por mais de 200 espécies de leveduras. Estes seres residem em diversos nichos do corpo, normalmente como comensais, porém em certas ocasiões as espécies de *Candida* podem se tornar patogênicas, com manifestações agressivas. (KAUFFMAN, 2005; ÁLVARES; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007; BARBEDO; SGARBI, 2010). Cerca de 75% das mulheres adultas alegam ter passado por algum episódio patológico desta doença (CARDONA-CASTRO *et al.*, 2002; SHINOBU *et al.*, 2007). que, quando ocorre na região vulvovaginal, tem como sintomas: coceira intensa, prurido, odor, corrimento, eritemas, desconforto vaginal entre outros. (ZIARRUSTA, 2002; GEIGER; FOXMAN; GILLESPIE, 1995; NETO; HAMDAN; SOUZA, 1999).

O tratamento da candidíase vulvovaginal normalmente ocorre através do uso de medicamentos via oral, como o Fluconazol e Itraconazol, ou via vaginal, com a administração de Clotrimazol, Miconazol, Terconazol entre outros. Os medicamentos via oral citados possuem o revés de comumente apresentarem efeitos colaterais como náusea, diarreia e dor de cabeça, enquanto os por via vaginal perdem em termos de praticidade (LOPEZ, 2015). Outro fármaco que pode ser utilizado via vaginal para o tratamento da candidíase é a Sulfadiazina de Prata (FERRARI *et al.*, 2002). Esse agente terapêutico possui propriedades antibacterianas e antifúngicas de amplo espectro, atuando na destruição da parede celular dos fungos causadores da candidíase.

Paralelamente, a área da saúde tem desenvolvido novas formas de tratamento, como os sistemas de liberação de fármacos. Essa tecnologia permite o envio do fármaco para ambientes específicos do corpo e/ou a sua liberação controlada, assim minimizando os riscos de toxicidade e otimizando a entrega do fármaco (NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING - NIHIBIB (ORG.), 2022). Dentre as possibilidades há os sistemas de matriz insolúvel, onde uma matriz normalmente polimérica guarda o agente terapêutico diluído em si, liberando-o por difusão. Este método tem benefícios notáveis como eficácia, versatilidade e possibilidade de uso de equipamentos e técnicas tradicionais de manufatura (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Os sistemas de liberação de fármaco por matriz insolúvel podem ser produzidos através da fabricação por filamento fundido, que permite a produção de medicamentos personalizados, o que os atuais processos industriais se mostram insuficientes (AZAD *et al.*, 2020; LIGON *et al.*, 2017).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo a fabricação por filamento fundido (FFF) de dispositivos intrauterinos (DIU) em poliuretano termoplástico (TPU) e em etileno-acetato de vinila (EVA) com 20% em peso de Sulfadiazina de Prata (SP) para uso no tratamento de candidíase vulvovaginal.

1.1.2 Objetivos específicos

- Investigar a fabricação de filamentos de EVA/SP e TPU/SP com 20% de peso em fármaco, que seja passível de uso para fabricação por filamento fundido (FFF).
- Otimizar a fabricação de DIUs com os filamentos de EVA/SP e TPU/SP em impressora 3D.
- Avaliar a presença e dispersão do fármaco nos filamentos e DIUs através de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia por energia dispersiva (EDS) e espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR).
- Avaliar o comportamento térmico dos filamentos e DIUs através de caracterizações por calorimetria exploratória diferencial (DSC).
- Avaliar o comportamento da liberação de Sulfadiazina de Prata nos filamentos e DIUs.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

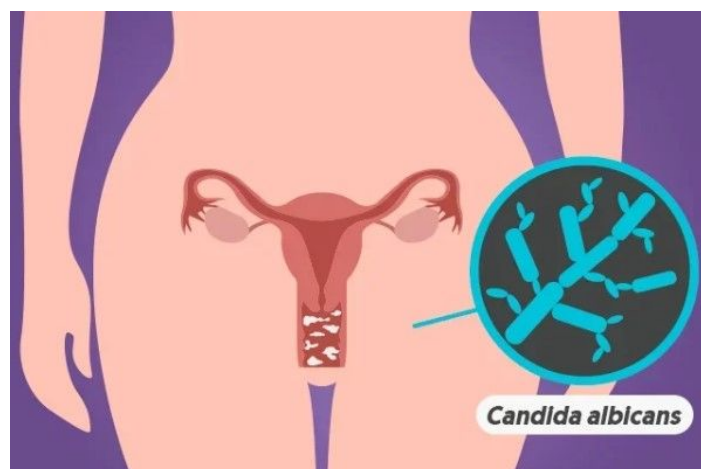
2.1 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

A candidíase compreende uma série de síndromes clínicas causadas por fungos do gênero *Candida*. Este gênero é formado por mais de 200 espécies de leveduras que habitam diversos nichos do corpo, onde residem como comensais. Estes seres fazem parte da microbiota normal de indivíduos saudáveis, contudo, quando o sistema imune do hospedeiro está prejudicado, ou o equilíbrio da microbiota é rompido, as espécies de *Candida* podem tornar-se patogênicas, com manifestações agressivas (KAUFFMAN, 2005; ÁLVARES; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007; BARBEDO; SGARBI, 2010).

As lesões causadas por essa micose podem ser brandas, agudas ou crônicas, superficiais ou profundas. Sua origem se dá tanto de forma endógena, quando provém da microbiota, ou exógena, como uma DST (NAGLIK; CHALLACOMBE; HUBE, 2003; MONGE *et al.*, 2006). O principal agente patológico das candidíases é a *C. albicans*, que constitui 60% dos casos de amostras clínicas. Apesar disso, na literatura encontra-se frequentemente outros agentes patológicos responsáveis, como: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. viswanathii*, *C. famata*, dentre outros (CHAVES; CAVALCANTI; PORTO, 2003; MENEZES *et al.*, 2004).

A candidíase possui diversas formas de manifestação clínica, que podem ser classificadas em: cutâneo-mucosas, sistêmicas e alérgicas. A candidíase mucosa atinge principalmente tecidos da genitália e do trato digestivo, enquanto a candidíase cutânea ataca áreas intertriginosas da pele em geral, como as axilas e as virilhas (MENEZES *et al.*, 2004). A figura 1 mostra a ação da candidíase mucosa na região vaginal.

Figura 1 — Ação da candida albicans na vagina



Fonte: Tua Saúde.

As vulvovaginites micóticas causadas por espécies do gênero *Candida* (candidíase

vulvovaginal) têm como sintoma: coceira intensa, prurido, odor, corrimento, eritemas, dispareunia, desconforto vaginal e ardor ao urinar (ZIARRUSTA, 2002; GEIGER; FOXMAN; GILLESPIE, 1995; NETO; HAMDAN; SOUZA, 1999). Alguns fatores causam a predisposição ao desenvolvimento desta doença, dentre eles: traumas na mucosa vaginal por atividade sexual, alguns tipos de proteção menstrual e substâncias de higiene íntima, uso de roupas apertadas ou peças íntimas de tecidos sintéticos por tempo prolongado e, inclusive, gravidez e uso de alguns anticoncepcionais orais (FOXMAN, 1990; OKUNGBOWA; ISIKHUEMHEN; DEDE, 2003).

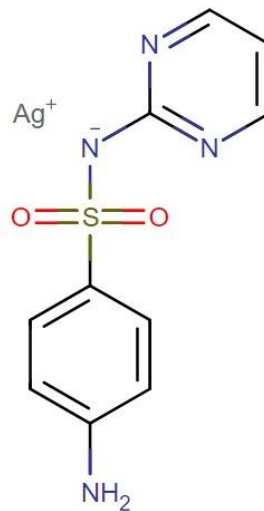
Cerca de 75% das mulheres adultas apontam ter sofrido algum episódio patológico desta doença durante a sua vida, com estimativas entre 70% e 90% de causa pelo agente *C. albicans*. Mesmo mulheres sadias e assintomáticas, entre 20% e 25%, podem apresentar resultados positivos para culturas de *C. albicans*. (CARDONA-CASTRO *et al.*, 2002; SHINOBU *et al.*, 2007).

Existem diversos tratamentos disponíveis para esta patologia. A administração de medicamentos por via oral, como o Fluconazol ou Itraconazol, são regularmente prescritos pela sua comodidade. Contudo, efeitos colaterais como náuseas, diarreia e dor de cabeça são mais comuns. Por via vaginal, há possibilidade de administrar Clotrimazol, Miconazol, Terconazol, Butoconazol entre outros (LOPEZ, 2015). Outra possibilidade de tratamento por via vaginal é a Sulfadiazina de Prata em creme vaginal (FERRARI *et al.*, 2002).

2.2 SULFADIAZINA DE PRATA

A Sulfadiazina de Prata é um agente terapêutico à base de sulfonamida com fórmula molecular $C_{10}H_9AgN_4O_2S$ e ponto de fusão 285 °C (DRUG BANK ONLINE). A sua estrutura química pode ser vista na figura 2.

Figura 2 — Estrutura química da Sulfadiazina de Prata



Fonte: NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION.

Este agente terapêutico possui propriedades antibacterianas e antifúngicas. Sua ação acontece quando a substância interage com fluidos corporais contendo cloreto de sódio, causando a liberação lenta de íons de prata. Os íons de prata catalisam a formação de ligações dissulfeto, levando a mudanças estruturais de proteínas e inativando enzimas contendo tiol. Os íons de prata também interferem na replicação e transcrição de bactérias ao intercalar o DNA (NATIONAL CANCER INSTITUTE).

No caso da cândida, o mecanismo de ação da Sulfadiazina de Prata se dá pela reação com a metaloenzima fosfomanose isomerase, responsável por catalisar a conversão da frutose 6-fosfato e a manose 6-fosfato. Tais moléculas são essenciais no metabolismo da parede celular dos fungos e, ao inativar a enzima catalisadora, ocorre a destruição irreversível da parede celular do fungo (WELLS *et al.*, 1995; FERRARI *et al.*, 2002).

Ferrari *et al.* (2002) realizou um estudo sobre o uso do creme ginecológico de Sulfadiazina de Prata 1% Micronizada no tratamento das colpites, onde foram estudados 35 casos de candidíase vulvovaginal tratados com o creme. Os resultados do estudo apontam que os índices de efeitos colaterais são baixos, enquanto os índices de cura foram altos, colaborando com a visão de que a Sulfadiazina de Prata via vagina deve ser considerada como uma opção terapêutica no tratamento da candidíase vulvovaginal.

2.3 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS (SLF)

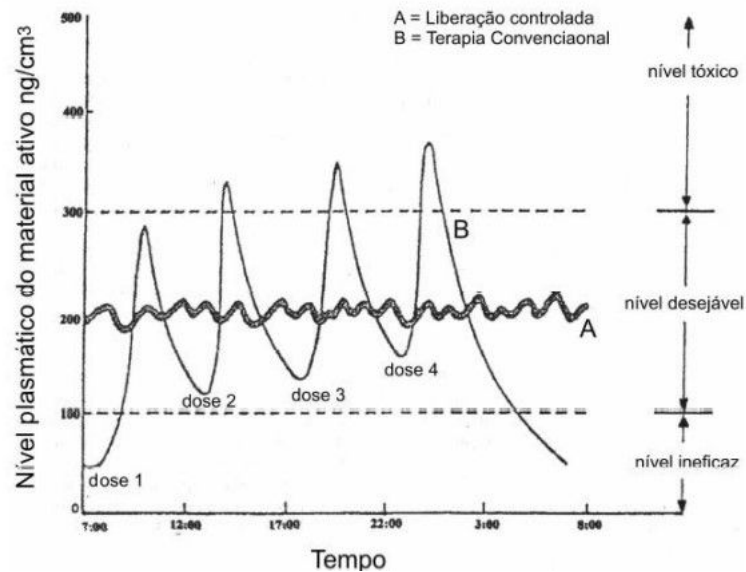
Sistemas de liberação de fármacos (SLF) ou *Drug Delivery Systems* (DDS) são tecnologias projetadas para levar a ambientes específicos e/ou liberar de forma controlada agentes terapêuticos. Portanto, controlam a taxa de liberação do agente terapêutico e/ou o

local no corpo onde é liberado (NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING - NIHIB (ORG.), 2022).

Uma das barreiras fisiológicas no desenvolvimento de novos medicamentos são os efeitos adversos, por vezes inaceitáveis, causados pela interação da substância com tecidos do corpo que não são o alvo de terapia. Neste sentido, a administração localizada de fármacos surge como uma alternativa para otimizar o impacto do tratamento e minimizar seus efeitos colaterais (NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING - NIHIB (ORG.), 2022).

Ao contrário das formas farmacêuticas tradicionais, que realizam a liberação imediata do medicamento, com os SLFs que promovem uma liberação controlada é possível de se alcançar um aumento da disponibilidade do agente terapêutico e evitar a variação de sua concentração. Com isso, reduz-se os riscos de toxicidade, além do impacto e frequência de reações adversas (AULTON, 2004; NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING - NIHIB (ORG.), 2022). Uma comparação da terapia convencional e da liberação controlada pode ser vista na figura 3.

Figura 3 — Comparativo da variação de concentração de fármacos pela liberação controlada (A) e terapia convencional (B).



Fonte: Graham (1978).

Tratando dos SLF, o termo liberação modificada é utilizado para caracterizar formas farmacêuticas com diferentes perfis de liberação baseada no tempo, localização ou duração, que buscam atingir resultados não alcançáveis pela liberação imediata, comum à terapia convencional (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007).

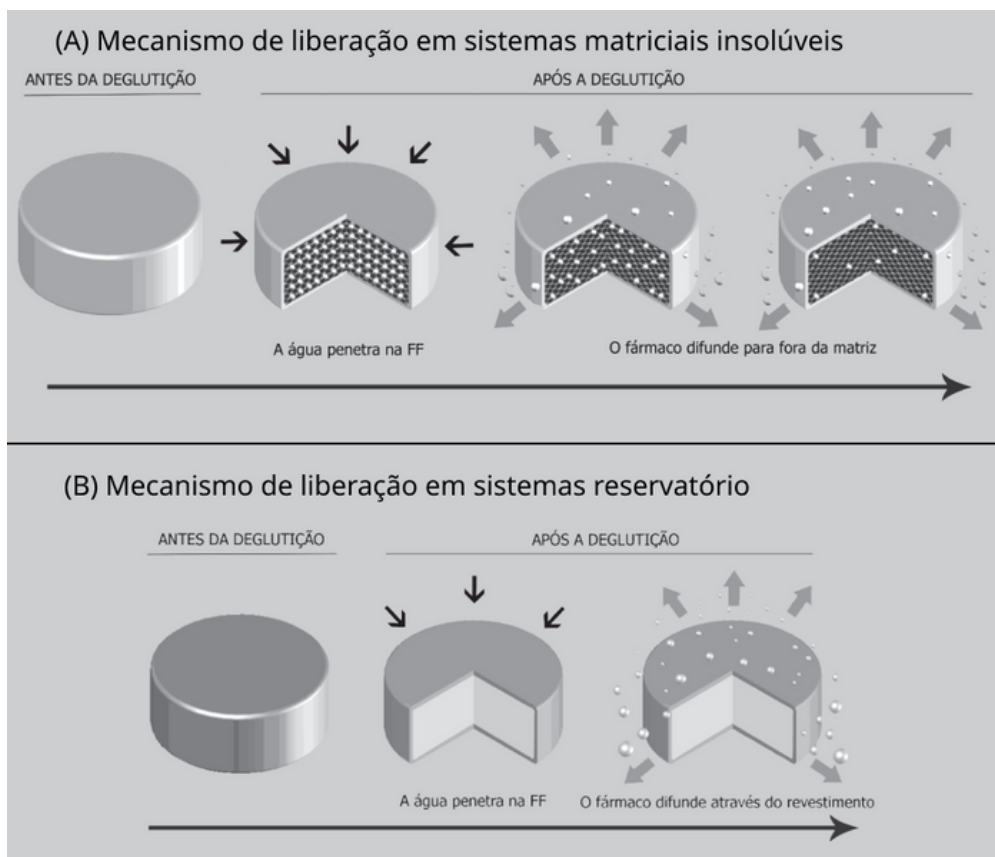
Para modificar o perfil de liberação de fármacos, a sua formulação deve considerar o uso de algum mecanismo que atue para retardar a liberação das substâncias (AULTON, 2004).

Um mecanismo possível é o uso de uma matriz resistente à desintegração (polímero ou agente formador da matriz) que dissolva o agente terapêutico em sua estrutura. Sistemas que utilizam deste mecanismo são chamados de sistemas matriciais (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Os sistemas matriciais podem ser divididos em dois subgrupos caracterizados pela solubilidade da matriz. No caso de matriz insolúvel (hidrofóbicas), a qual interessa este trabalho, o mecanismo de liberação se dá pela penetração da água na forma farmacêutica (FF), dissolvendo o fármaco e formando canais por onde ele é liberado por difusão, a partir do gradiente de concentração (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Outro tipo de sistema de liberação de fármacos utilizado são os sistemas reservatórios. Neste, um reservatório contém o fármaco é recoberto por uma membrana polimérica. O mecanismo de liberação do fármaco se dá pela difusão deste através da matriz (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). A figura 4 mostra o mecanismo de liberação de fármacos nesses dois sistemas distintos: Matriz Insolúvel e Reservatório.

Figura 4 — Mecanismo de liberação de fármacos: (A) Sistema de matriz insolúvel; (B) Sistema reservatório



Fonte: Adaptado de Pezzini, Silva e Ferraz (2007).

O uso de polímeros como matriz em sistemas matriciais possui benefícios notáveis. Dentre as vantagens nestes sistemas está a eficácia, versatilidade, baixo custo, além da possibilidade de utilizar equipamentos e técnicas tradicionais em sua manufatura (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

2.4 BIOMATERIAIS

O uso de materiais na área da saúde tem seu início na antiguidade, quando era empregado no preparo de suturas, implantes entre outros. Nos primórdios da aplicação de materiais para a saúde, não sabia-se a importância de diversos fatores para o sucesso do tratamento, como a esterilização e a biocompatibilidade (TANZI; FARÈ; CANDIANI, 2019). Há registros de que o linho e ouro eram utilizados em técnicas de sutura no Antigo Egito (2000 AC), assim como o intestino de gatos na Europa durante a Idade Média. Também do uso de conchas pelos maias (600 AC), de ferro pelos franceses (200 AC) e de ouro e madeira pelos romanos, chineses e astecas como dentes artificiais (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Até o século retrasado, a abordagem no desenvolvimento e aplicação dos biomateriais baseava-se na tentativa e erro. O uso e estudo de biomateriais de forma sistematizada inicia com a busca por materiais bioinertes, ou seja, que possuem estabilidade e não geram reações biológicas. As aplicações destes materiais bioinertes tem como objetivo a substituição de tecidos danificados e prover suporte mecânico (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015; RATNER *et al.*, 2012; RATNER *et al.*, 2013).

O avanço de estudos nesse campo abriu as portas para novas possibilidades de aplicação, que tornaram atraentes a bioatividade dos materiais. Dentre as motivações para tal, está o aumento da durabilidade de implantes pela sua interação com a interface do tecido hospedeiro. Outra motivação é a capacidade de biodegradação dos materiais, tornando possível sua incorporação ou absorção pelo tecido hospedeiro (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). O uso de biomateriais biodegradáveis inclusive se faz útil no desenvolvimento de sistemas matriciais de liberação de fármaco, que contém o agente terapêutico disperso em sua estrutura e o libera conforme ocorre a degradação do material.

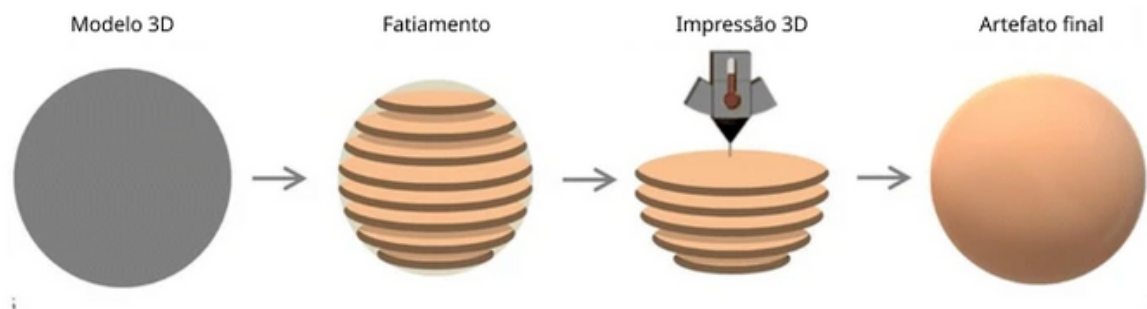
Há diversas discussões acerca do que caracterizam os biomateriais. Para o contexto deste trabalho, será considerada a descrição dada pelo National Institute Of Biomedical Imaging And Bioengineering (2017), de que são biomateriais qualquer matéria, superfície ou artefato que interage com sistemas biológicos, contemplando tanto derivados da natureza quanto sintetizados em laboratório. Inclui-se aqui componentes metálicos, polímeros, cerâmicas, compósitos e até mesmo células vivas e tecidos.

2.5 FABRICAÇÃO POR FILAMENTO FUNDIDO (FFF) DE DISPOSITIVOS “DRUG DELIVERY”

A fabricação por filamento fundido (FFF), ou *Fused Deposition Modeling* (FDM) é um dos diversos processos de manufatura aditiva, ou seja, que usa da adição de material para a construção de componentes. O processo de FFF consiste na extrusão de um filamento de material, normalmente termoplástico, fundido, que deposita material em diversas camadas. A sobreposição de camadas bidimensionais forma então o artefato final (CHENNAKESAVA; NARAYAN).

Há certos passos que antecedem a impressão 3D. É necessário ter um modelo digital, que pode ser produzido por escaneamento do objeto ou modelagem 3D em um CAD. O modelo digital deve então ser fatiado (*sliced*), processo onde se definem os parâmetros e o planejamento da impressão. Por fim, o arquivo do modelo fatiado é lido pela impressora, que efetua o processo. Em alguns casos, como quando o objeto necessita de suportes para a impressão, há uma etapa de processamento pós impressão. Este processo pode ser visto na figura 5.

Figura 5 — Processo de impressão 3D



Fonte: Adaptado de Ghilan *et al.* (2020).

Este meio de fabricação contribui significativamente para processos de prototipagem, impressão direta de peças funcionais, aparelhos auditivos personalizados para o paciente e restauração dentária. A indústria farmacêutica tem utilizado este meio de manufatura para fabricar produtos farmacêuticos como medicamentos, implantes, sistemas de liberação de fármacos e outros. Sua vantagem neste contexto está principalmente nos processos de fabricação de medicamentos personalizados, onde os atuais processos industriais, focados na escala, se mostram insuficientes (AZAD *et al.*, 2020; LIGON *et al.*, 2017).

Alguns dos materiais poliméricos mais utilizados para impressão 3D na indústria farmacêutica são o poli acetato de vinila (EVA), ácido poli-lático (PLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), polietileno (PE) ABS e outros (AZAD *et al.*, 2020). Outro material com propriedades interessantes para aplicações biomédicas é o poliuretano termoplástico (TPU), que segundo

Claeys *et al.* (2014) permite a inclusão de altas doses de medicamento, até 70% em peso, sem que haja problemas de processamento ou liberação rápida (*burst-release*) (CLAEYS *et al.*, 2014).

Para a produção de dispositivos de liberação de fármaco, é necessário um processo de pré-fabricação dos filamentos. Os materiais devem ser misturados e passar por uma etapa de extrusão, onde o polímero é fundido e ocorre a diluição do fármaco pela matriz. O resultado final deve ser um filamento com matriz polimérica e o fármaco diluído de forma homogênea. O filamento resultante do processo de extrusão é então utilizado para a impressão 3D (AZAD *et al.*, 2020).

A FFF tem despertado o interesse de pesquisadores pelos benefícios de baixo custo, possibilidade de imprimir artefatos ociosos, de geometria complexa e em diferentes materiais. Tais características tornam o processo capaz de ajustar a taxa de liberação de fármaco, ao trabalhar com diferentes geometrias e materiais (GOYANES *et al.*, 2014). Apesar dos benefícios, a FFF também tem suas limitações. A alta temperatura de processamento torna inviável o uso de alguns fármacos, que podem sofrer com degradação. Outro ponto é que os artefatos produzidos por FFF são anisotrópicos, resultando em propriedades mecânicas menores do que de artefatos fabricados por injeção. Tais limitações podem ser reduzidas ao utilizar melhores parâmetros de processamento (THANGAVEL; PONNUSAMY; M.S., 2020).

Um caso interessante acerca do uso de FFF para dispositivos de *Drug Delivery* é o estudo realizado por Rodrigues (2022), que avaliou a impressão 3D por FFF de dispositivos com liberação controlada de Aciclovir. Para contornar a baixa biodisponibilidade do Aciclovir quando utilizado via oral, desenvolveu dispositivos intrauterinos e anéis intravaginais com liberação controlada de Aciclovir, antiviral amplamente utilizado no tratamento da herpes. Neste estudo as matrizes poliméricas avaliadas foram o TPU e o EVA, com 10% e 20% em peso de fármaco. Os resultados indicaram viabilidade para utilização destes materiais para manufatura aditiva, inclusive com potencial para incorporação de elevadas quantidades de medicamento e capacidade de liberação controlada e por longos períodos.

Em outro estudo, Ghizoni (2019) desenvolveu um DIU e uma malha como SLF do quimioterápico Fluoracil, visando o tratamento de câncer cervical em estádios iniciais e profilaxia contra recidiva de câncer colorretal após cirurgia de remoção de tumor, respectivamente. Ambos os artefatos do estudo foram produzidos via FFF com matriz em Polietileno e Policaprolactona e as características térmicas, morfológicas e mecânicas resultantes indicaram viabilidade neste processo.

Os estudos acima são indicativos do potencial que a FFF têm para a produção de dispositivos de "drug delivery".

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Etileno-Acetato de Vinila (EVA)

O etileno-acetato de vinila (EVA) utilizado neste trabalho foi do tipo ATEVA® 1615 fornecido pela Celanese® em pellets com diâmetro de 4 milímetros. O fornecedor aponta que o material contém 16% de acetato de vinila, índice de fluidez de 15 h/10min (190 °C/2,16 kg) e 0,937 g/cm³ de densidade. A ficha técnica do material indica temperatura de fusão de 90 °C, obtido por teste de calorimetria exploratória diferencial (DSC).

3.1.2 Poliuretano Termoplástico (TPU)

O poliuretano termoplástico (TPU) usado nesta pesquisa foi do tipo Tecoflex EG-100® fornecido pela Lubrizol® na forma de pellets com diâmetro médio de 3 mm e densidade de 1,09 g/cm³, sendo um poliuretano à base de poliéter alifático.

3.1.3 Sulfadiazina de Prata

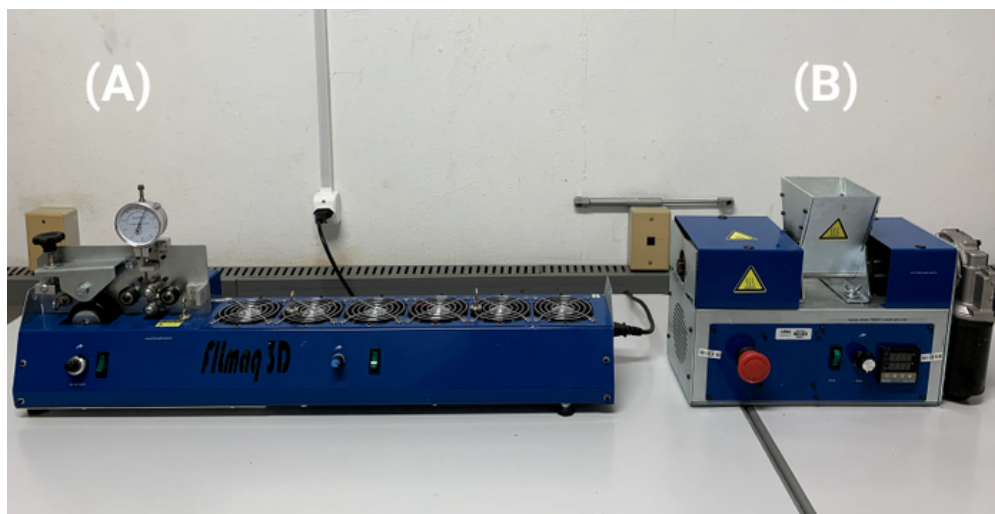
A sulfadiazina de prata foi adquirida da Henrifarma® e possui tamanho de partícula entre 975 nm e 3.5 µm.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Fabricação dos filamentos

Para produzir os filamentos utilizou-se a extrusora de bancada Filmaq3D CV da Filmaq®, modelo de rosca única e com uma matriz de 1,75 mm. Associada a extrusora, também foi utilizada a resfriadora e tracionadora FTR1 da Filmaq®. A instalação de ambos os equipamentos podem ser vistos na imagem 1.

Figura 6 — Equipamento para produção dos filamentos: Resfriadora e tracionadora FTR1 (A) e Extrusora de bancada Filmaq3D CV (B).



Fonte: O autor (2022).

Para se obter um filamento de qualidade, é importante que este seja homogêneo tanto em seu diâmetro quanto em sua composição, considerando que nesta pesquisa foram utilizados dois materiais diferentes na confecção dos filamentos (matriz polimérica e fármaco).

Por isso, fatores como a temperatura de extrusão, velocidade de rotação da rosca e velocidade de tração do filamento são fundamentais para atingir as características desejadas.

Caso a composição do filamento não seja homogênea, contendo coágulos do fármaco, estes poderiam entupir o bico de extrusão na etapa de impressão 3D. Em termos de diâmetro do filamento, caso este esteja muito fino poderia prejudicar a impressão pela baixa pressão no bico extrusor, além do risco de não preencher corretamente a peça, inviabilizando o processo. Se muito espesso, o filamento não alcançaria o bico de extrusão e a extrusora da impressora rodaria em falso.

Para evitar tais problemas, foram realizados alguns ajustes no processo de extrusão de forma que se obtivessem filamentos homogêneos. A velocidade de extrusão foi de 10 rpm, enquanto a velocidade do sistema de tração e resfriamento era ajustada ao longo do processo. Isto foi necessário pois conforme o material no funil de extrusão era consumido, o diâmetro resultante também se alterava, portanto, durante o processo de extrusão o filamento foi medido com um paquímetro e, quando necessário, a velocidade do sistema de tração era alterada minuciosamente.

O filamento de EVA com 20% de Sulfadiazina de Prata (EVA/SP) foi extrudado a 140°C, cerca de 50°C acima do seu ponto de fusão. Tal temperatura garantiu uma boa homogeneidade do fármaco pela matriz polimérica, ou seja, houve amolecimento suficiente do polímero para se obter uma mistura visivelmente satisfatória.

Para os filamentos de TPU com 20% de Sulfadiazina de Prata (TPU/SP) a temperatura

de extrusão foi de 160°C. O fabricante recomenda um perfil de temperatura de extrusão entre 176°C e 193°C nas diferentes zonas de calor da extrusora. Apesar disso, como a extrusora Filmaq3D CV aceita apenas uma temperatura, e seguindo o conselho de outros membros do laboratório que trabalharam com o material, optou-se por utilizar uma temperatura menor de processamento. Isto se dá pelo fato do TPU ser altamente higroscópico, absorvendo a umidade do ar que, quando processado em altas temperaturas favorece a evaporação da água, causando bolhas e aspecto rugoso na superfície do filamento. O uso de 160°C para extrusão do filamento de TPU/SP foi satisfatório, dispensando o uso de uma estufa para secar o material antes do seu processamento.

Ambos os filamentos fabricados obtiveram diâmetro entre $1,60 \pm 0,15$ milímetros.

3.2.2 Impressão 3D por FFF

A impressora 3D utilizada para a produção dos dispositivos foi o modelo S3 da Sethi3D®, que pode ser vista na figura 7. Como os materiais dos filamentos são flexíveis, era importante que a impressora 3D tivesse uma extrusora de acionamento direto (*direct drive*), ou seja, o filamento era tracionado diretamente na região do bico extrusor. A impressão de filamentos flexíveis em extrusoras *bowden*, onde a tração acontece afastada do bico extrusor, é quase impossível, pois o filamento se dobra quando tracionado, inviabilizando o processo.

Figura 7 — Modelo S3 da Sethi3D® utilizado para a impressão 3D dos dispositivos



Fonte: Sethi3d.

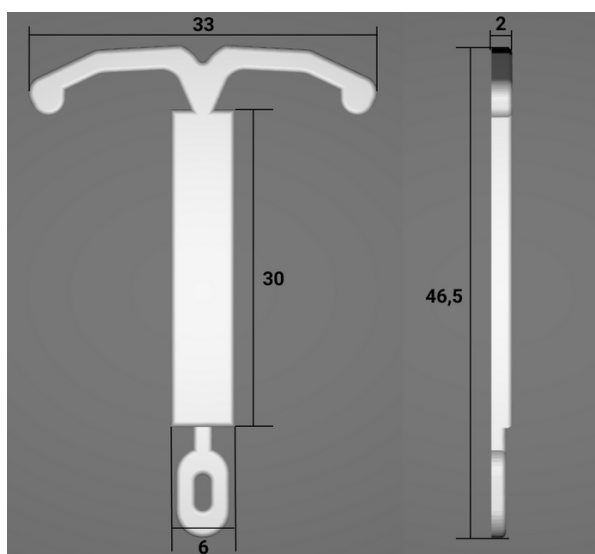
Este modelo de impressora atinge uma temperatura de impressão de até 270°C, enquanto a mesa de impressão pode ser aquecida até 120°C. Apesar disso, não foi necessário o aquecimento da mesa de impressão. A adesão do material na mesa se deu através do uso de um filme de polietileno de baixa densidade (LDPE) fixado em uma placa de vidro com cola bastão. Tanto o EVA/SP quanto o TPU/SP aderiram satisfatoriamente utilizando este método.

Acerca do bico de extrusão, o padrão de impressão 3D que foi utilizado nesta pesquisa é o diâmetro de 0,4 milímetros. Este fator é determinante para a definição da espessura da linha de impressão e, com isto, o acabamento e resolução do artefato final impresso.

O *software* utilizado para controlar a impressão 3D foi o Repetier-Host®, que permite acompanhar e controlar em tempo real o processo. A partir de sua integração com o programa PrusaSlicer® os parâmetros de impressão foram definidos e o modelo 3D em formato *Standard Triangle Language* (.STL) era fatiado, gerando o arquivo com as instruções de fabricação em G-Code (.gcode).

O dispositivo escolhido como objeto neste estudo foi o dispositivo intrauterino (DIU). O modelo, sua geometria e dimensões podem ser vistas na figura 8.

Figura 8 — Modelo 3D de dispositivo intrauterino (DIU) e suas dimensões



Fonte: O autor (2022).

Os parâmetros de impressão podem ser vistos na tabela 1. Conforme a tabela aponta, os únicos parâmetros alterados entre as amostras de EVA/SP e TPU/SP foram a velocidade e a temperatura de impressão. Estes parâmetros, de velocidade e temperatura, foram definidos a partir de testes preliminares que apontaram bons resultados. As amostras de EVA/SP precisaram ser impressas em baixíssima velocidade para que houvesse correta aderência entre as camadas. Para isto, foi necessário setar a velocidade mínima no fatiador PrusaSlicer®, de 10 mm/s, e também a velocidade mínima permitida pelo painel de controle do Repetier-Host®, de 25%, atingindo velocidade de impressão de 2,5mm/s.

Pela característica higroscópica do TPU, o filamento das amostras TPU/SP teve de passar por um processo de secagem em estufa a 60°C por 3 horas antes da impressão. Após a secagem o filamento pode ser utilizado para impressão por 1 hora, passado este tempo o material começava a apresentar bolhas e aspecto rugoso em sua superfície.

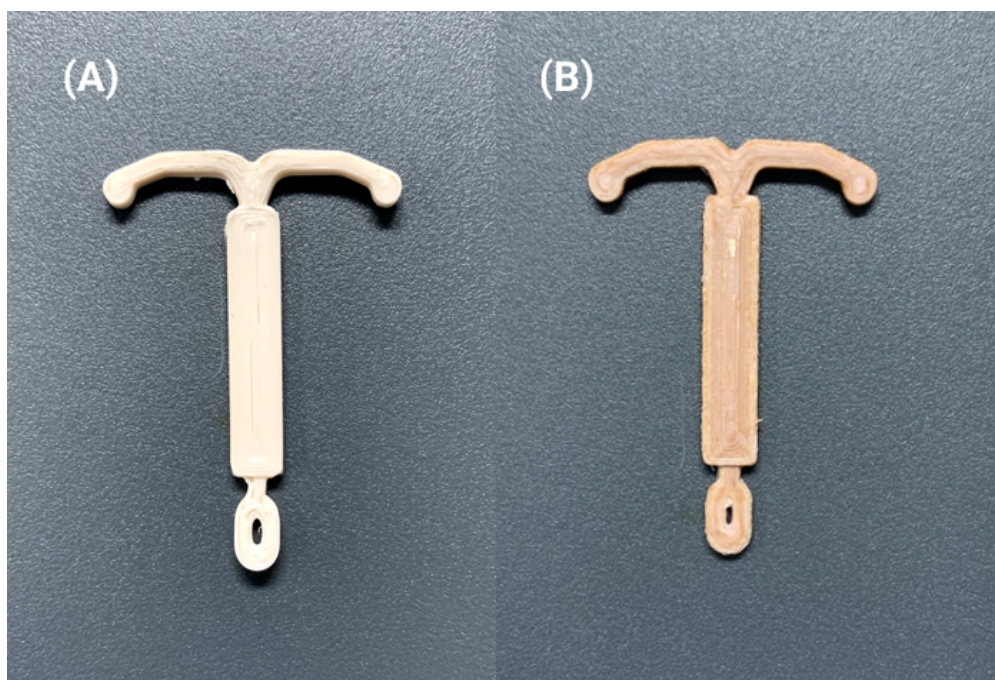
Tabela 1 — Parâmetros gerais utilizados para impressão

Parâmetro	Valor
Preenchimento	100%
Padrão de preenchimento	Concêntrico (<i>Concentric</i>)
Altura da camada	0,25 mm
Bico de extrusão	0,4 mm
Espessura do filamento	1,60 mm
Velocidade de impressão (EVA/SP)	2,5 mm/s
Temperatura de impressão (EVA/SP)	190°C
Velocidade de impressão (TPU/SP)	10 mm/s
Temperatura de impressão (TPU/SP)	210°C

Fonte: O autor (2022).

As amostras impressas em ambos os materiais podem ser visualizadas na figura 9.

Figura 9 — DIUs impressos: EVA/SP (A) e TPU/SP (B)



Fonte: O autor (2022).

Os corpos de prova utilizados na caracterização das amostras derivaram dos próprios DIUs. Removeu-se a parte superior e inferior dos DIUs com um estilete e, o retângulo que forma seu corpo, com dimensões de 30x6x2mm, foi utilizado como corpo de prova.

3.2.3 Caracterização das amostras

3.2.3.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Os filamentos e as amostras impressas foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura (MEV) realizada com o microscópio de varredura disponível no Laboratório de Materiais (LABMAT) da UFSC. As imagens foram feitas com voltagem de 10 kV. Além das imagens, o equipamento também permitiu a investigação das partículas de fármaco por meio da técnica de espectroscopia de energia dispersiva (EDS).

3.2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de DSC seguiram os padrões da norma ASTM D3418-2015 e foram realizadas no calorímetro diferencial de varredura da PerkinElmer® DSC 6000, localizado no Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC. As amostras passaram por um ciclo de aquecimento partindo de -40°C até 335°C, seguido do seu resfriamento até a temperatura de -40°C novamente. Ambos os processos aconteceram com taxas de 10°C/min e fluxo de gás nitrogênio de 20 ml/min.

O principal objetivo desta análise foi verificar a influência do fármaco no comportamento térmico do material.

3.2.3.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR)

Realizou-se uma análise de espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR) seguindo os padrões ASTM E1252. A análise foi feita no espectrofotômetro de infravermelho FTIR/NIR Frontier da PerkinElmer®, localizado no Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC. Tal equipamento está configurado para realizar o ensaio de refletância total atenuada com varredura da superfície na faixa entre 4000 e 400 cm^{-1} .

3.2.3.4 Ensaio de liberação de fármaco

3.2.3.4.1 *Curva de calibração*

O ensaio de liberação de fármaco se iniciou com a determinação da curva de calibração para o espectrofotômetro de UV-visível. Uma solução base de concentração 0,01 mg/ml foi preparada utilizando 1 mg de AgSD e 100 ml de solução tampão de Fosfato (PBS, pH = 7,4). A solução foi agitada no agitador magnético Fisatom® 752A junto de uma barra magnética durante 5 horas, até que não houvesse partículas sólidas na solução. A solução base foi então diluída nas concentrações de 0,005 mg/ml, 0,003 mg/ml, 0,001 mg/ml, 0,0005 mg/ml, 0,0003 mg/ml, 0,0001 mg/ml, 0,00008 mg/ml e 0,0002 mg/ml.

As soluções foram analisadas em um espectrofotômetro de UV-visível da Global Trade Technology® UV-5200, que avalia a absorbância de determinados comprimentos de onda de acordo com a substância presente na amostra. Foram realizadas medidas de absorbância do meio para as diferentes concentrações de fármaco levando em conta o comprimento de onda característico da Sulfadiazina de Prata, de 254 nm. Com estas medidas foi possível chegar a uma curva de calibração que será utilizada para determinar a quantidade de fármaco presente na solução e a evolução da liberação do fármaco no meio ao longo do tempo.

3.2.3.4.2 *Monitoramento da liberação de Sulfadiazina de Prata*

A análise de liberação de fármaco foi realizada para os dois materiais deste estudo, ou seja, TPU e EVA com 20% em peso de Sulfadiazina de Prata. Os ensaios contemplaram 3 amostras para o material tanto em filamento quanto nas amostras impressas.

As amostras de TPU/SP impressas analisadas tinham dimensões retangulares de 30 mm x 6 mm x 2 mm, com massa média de 433,0 mg. As amostras em filamento tinham espessura média de 1,35mm e 33mm de comprimento, com massa média de 52,9 mg.

Para o EVA/SP as amostras impressas continham dimensões semelhantes às do TPU, com massa média de 340,3 mg. Os filamentos em EVA/SP tinham espessura de 1,75mm e 30mm de comprimento, com massa média de 56,0 mg.

As amostras foram armazenadas em tubos de ensaio com 15 ml da solução tampão de PBS. Os frascos foram submersos parcialmente em banho a 37°C com agitação horizontal de 60 Hz. Periodicamente a solução era retirada dos tubos e separadas para análise de UV-visível, sendo preenchido com nova solução de 15 ml PBS. A primeira retirada ocorreu depois de 24h e as retiradas seguintes aconteceram em um intervalo mínimo de 48h. O ensaio teve duração de 30 dias e o resultado considerado é a média dos 3 corpos de prova utilizados para cada tipo de material.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

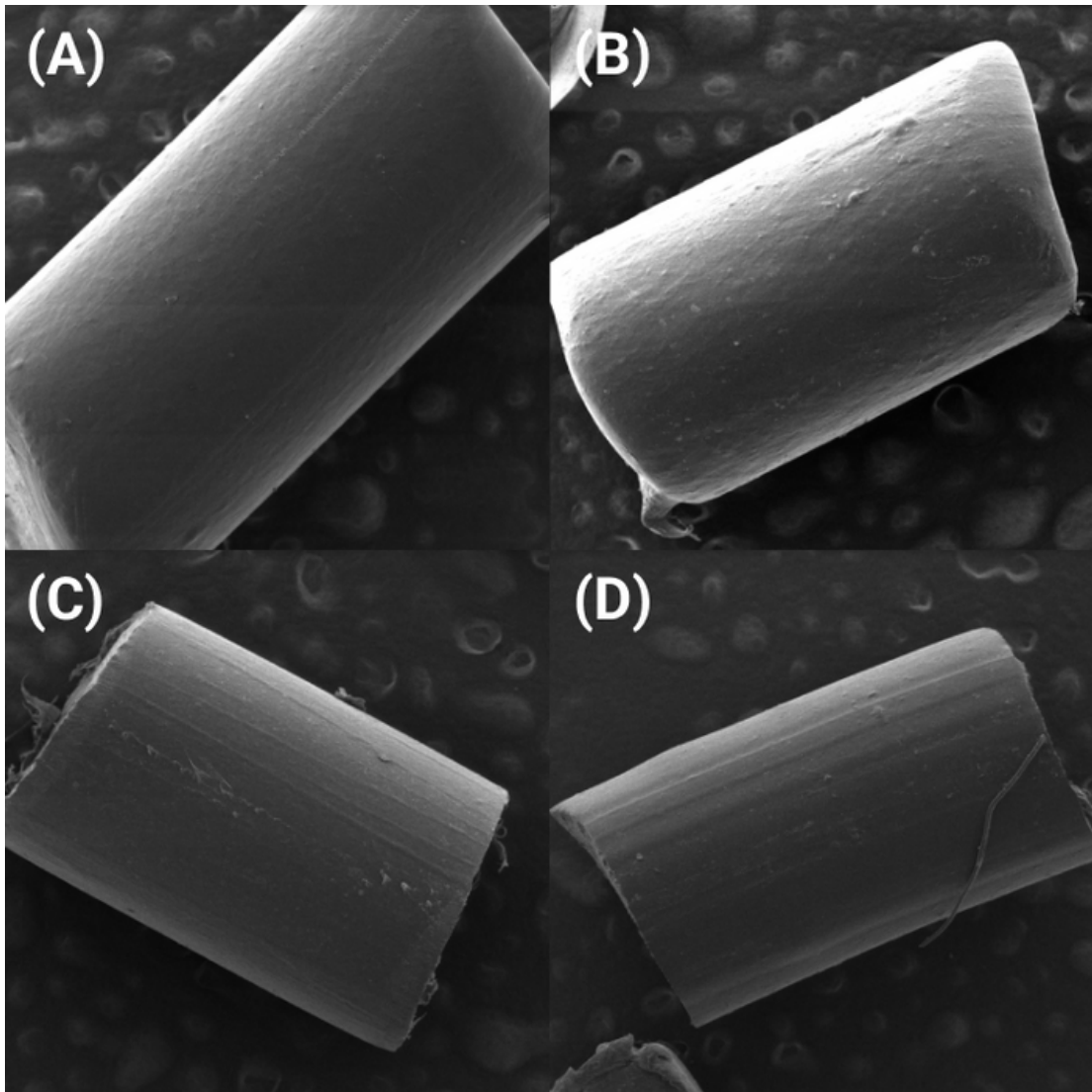
4.1 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

4.1.1 Filamentos

Os filamentos de TPU/SP e EVA/SP foram levados ao microscópio eletrônico de varredura para análise da estrutura superficial e de dispersão de fármaco pela matriz polimérica. Para efetiva comparação, também foram analisadas amostras de filamento em EVA e TPU puros, produzidos com material do mesmo fabricante.

A figura 10 mostra um comparativo dos filamentos com aumento de 50 vezes. Fica evidente que ambos os filamentos produzidos com 20% de Sulfadiazina de Prata tiveram bom acabamento superficial, com baixa rugosidade e sendo quase indistinguível dos materiais puros nesta magnificação.

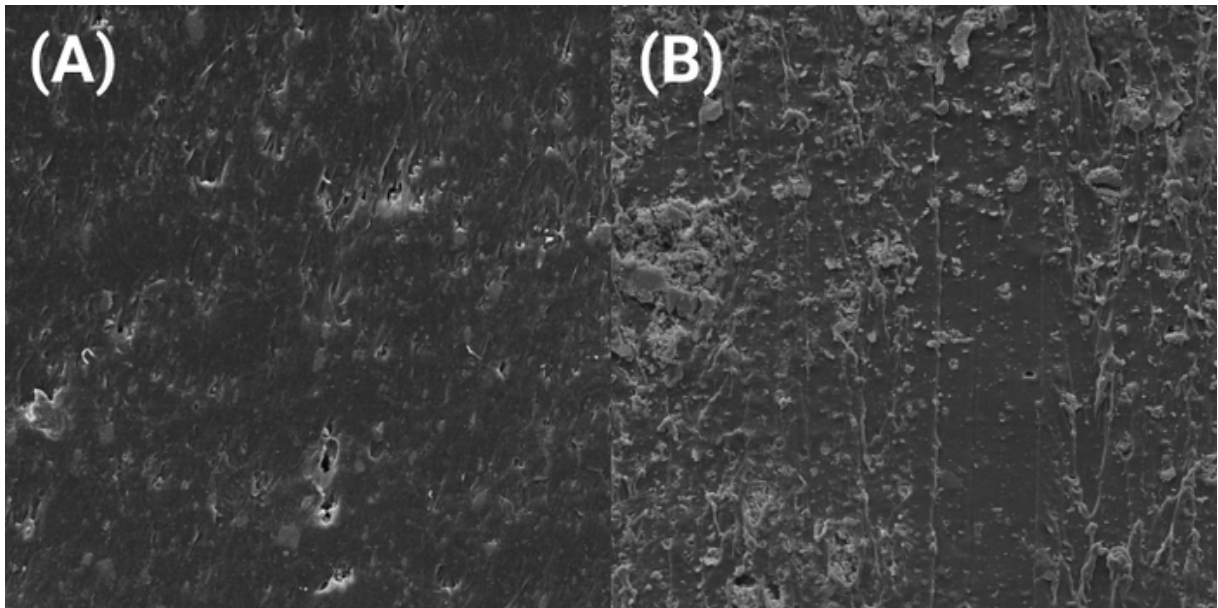
Figura 10 — A) Filamento de EVA puro; B) Filamento de EVA/SP; C) Filamento de TPU puro; D) Filamento de TPU/SP.



Fonte: O autor (2022).

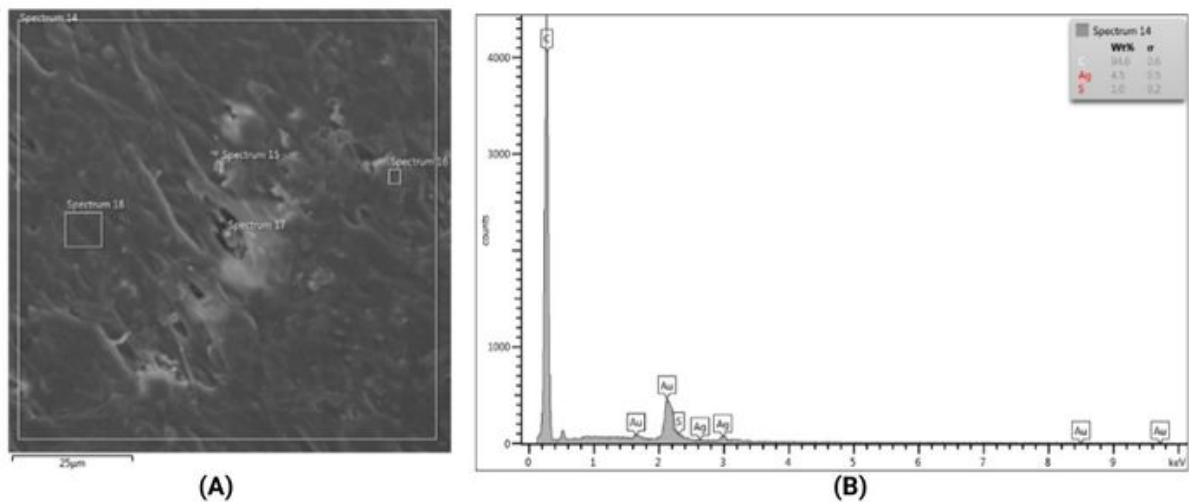
Para averiguar a dispersão do fármaco pela matriz polimérica também foi analisada a superfície transversal dos filamentos, visível em magnitude de 1000x na figura 11. As partículas de Sulfadiazina de Prata estão bem evidentes na amostra de TPU/SP, porém, são quase imperceptíveis na amostra de EVA/SP. Uma análise de EDS foi realizada para confirmar a presença do fármaco e sua dispersão pela matriz. Os pontos analisados assim como os resultados podem ser vistos nas figuras 12 e 13.

Figura 11 — A) Filamento de EVA/SP em 1000x; B) Filamento de TPU/SP em 1000x



Fonte: O autor (2022).

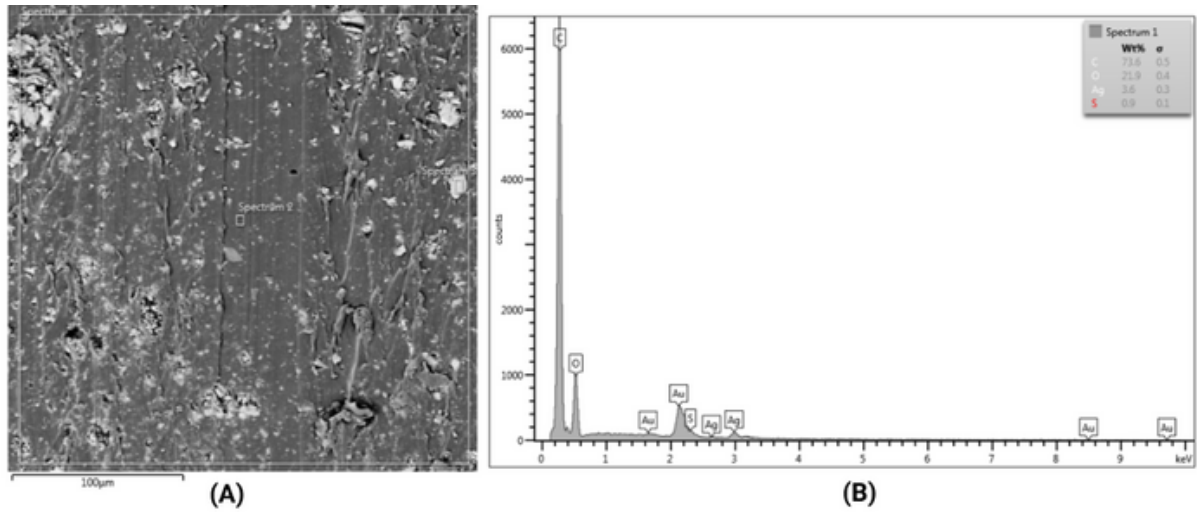
Figura 12 — A) Pontos de análise da amostra EVA/SP; B) Resultado da EDS para matriz.



Fonte: O autor (2022).

A análise de EDS do filamento em EVA/SP aponta para uma concentração de 16% em peso da Sulfadiazina de Prata na maior região analisada, a partir de comparação com EDS realizado na Sulfadiazina de Prata pura. Apesar disso, EDSs realizados em regiões menores da amostra indicaram 0% ou até 100% de Sulfadiazina de Prata, mostrando que houve aglomeração do fármaco e, portanto, dispersão heterogênea na matriz polimérica.

Figura 13 — A) Pontos de análise da amostra TPU/SP; B) Resultado da EDS para matriz.



Fonte: O autor (2022).

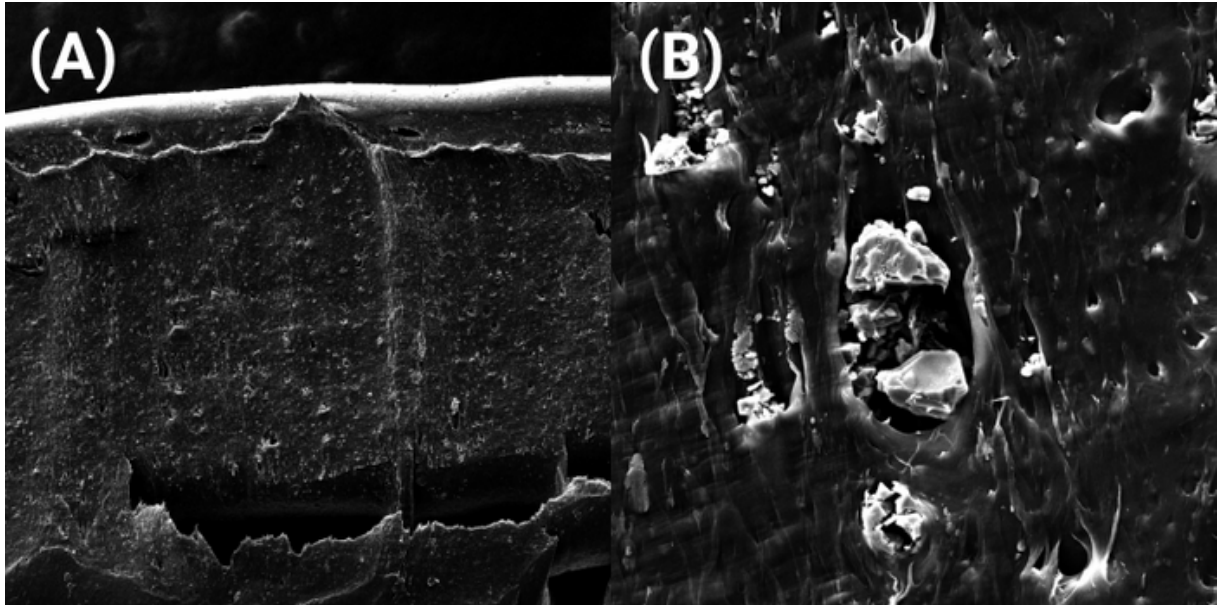
A análise de EDS do filamento em TPU/SP indica uma concentração de 12,6% em peso da Sulfadiazina de Prata na maior região analisada. Os EDSs realizados em regiões menores da amostra também apontam que a dispersão do fármaco ocorreu de forma heterogênea, com regiões onde não foi encontrada a prata, enquanto outras continham até 75% peso da Sulfadiazina de Prata.

Portanto, pode-se afirmar que houve baixa dispersão do fármaco pela matriz, tendo em vista que este se apresentou de forma aglomerada pela matriz polimérica.

4.1.2 Amostras impressas

A metodologia de análise dos filamentos também foi aplicada para as amostras fabricadas por impressão 3D. A região central das amostras foram analisadas com o objetivo de verificar a aderência entre as camadas e a dispersão do fármaco após o processo de impressão. A figura 14 mostra imagens obtidas através do MEV para o EVA/SP.

Figura 14 — Imagens obtidas no MEV da amostra impressa em EVA/SP. A) Aumento de 150x; B) Aumento de 3000x.



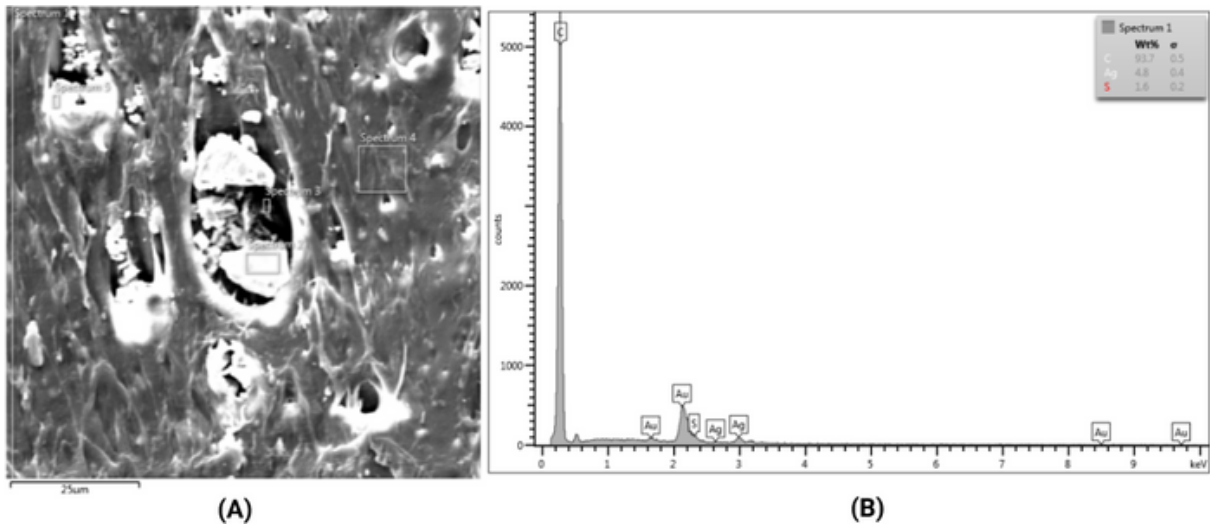
Fonte: O autor (2022).

A imagem com magnificação de 150x na amostra de EVA/SP mostra uma matriz aparentemente densa, apontando que houve boa adesão entre as camadas. Apesar disso, nota-se a dispersão de pontos brancos espalhados pela matriz, possivelmente aglomerados de sulfadiazina de prata. Na imagem com magnificação de 3000x se vê com clareza um aglomerado do fármaco na matriz polimérica.

Através da análise de EDS na maior região, contemplando tanto a matriz quanto o aglomerado da amostra em EVA/SP, estima-se que haja 17,1% peso de sulfadiazina de prata. Porém, análises em regiões menores da matriz chegam a indicar 4,6% peso de sulfadiazina de prata, enquanto no aglomerado a estimativa é de até 86% peso de fármaco.

A região analisada, assim como o resultado do EDS para a região contemplando a matriz e o aglomerado podem ser vistos na figura 15.

Figura 15 — EDS da amostra impressa em EVA/SP. A) Região analisada; B) Resultado do EDS.

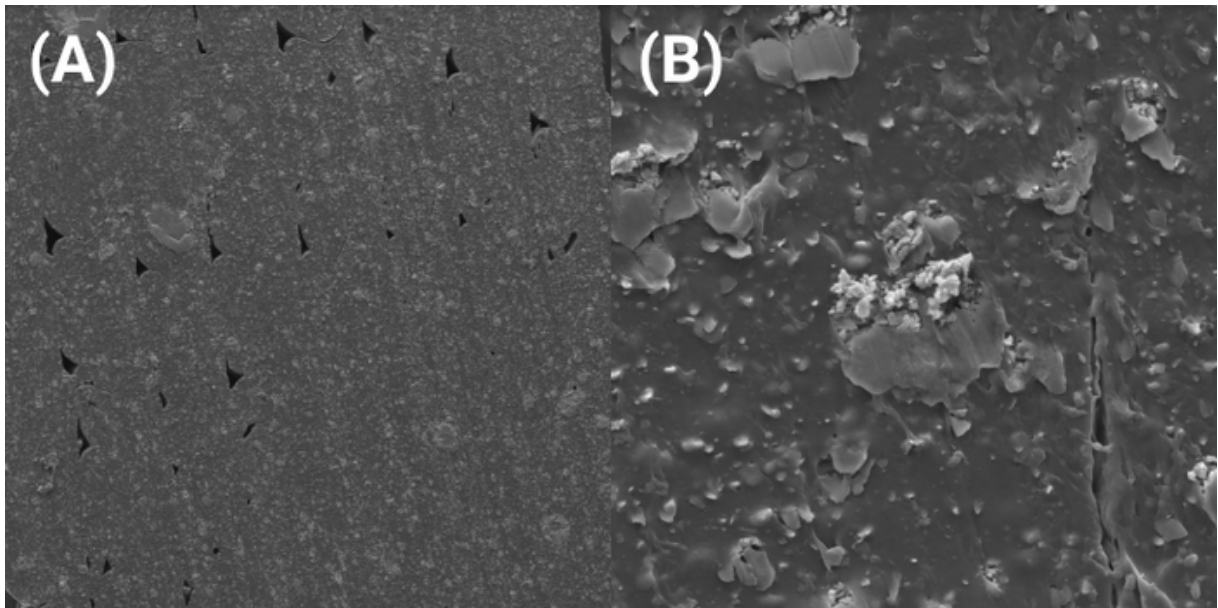


Fonte: O autor (2022).

Para a amostra de TPU/SP impressa, que pode ser vista na figura 16, observamos lacunas na matriz polimérica da imagem com magnificação de 150x. Isto indica que houve falhas no processo de fabricação, que não cumpriu o esperado de 100% de preenchimento. Assim como na amostra de EVA/SP, podemos notar pontos brancos dispersos pela matriz, que após análise de EDS confirmou-se ser aglomerados da Sulfadiazina de Prata. Alguns dos aglomerados estão bem aparentes na magnificação de 3000x.

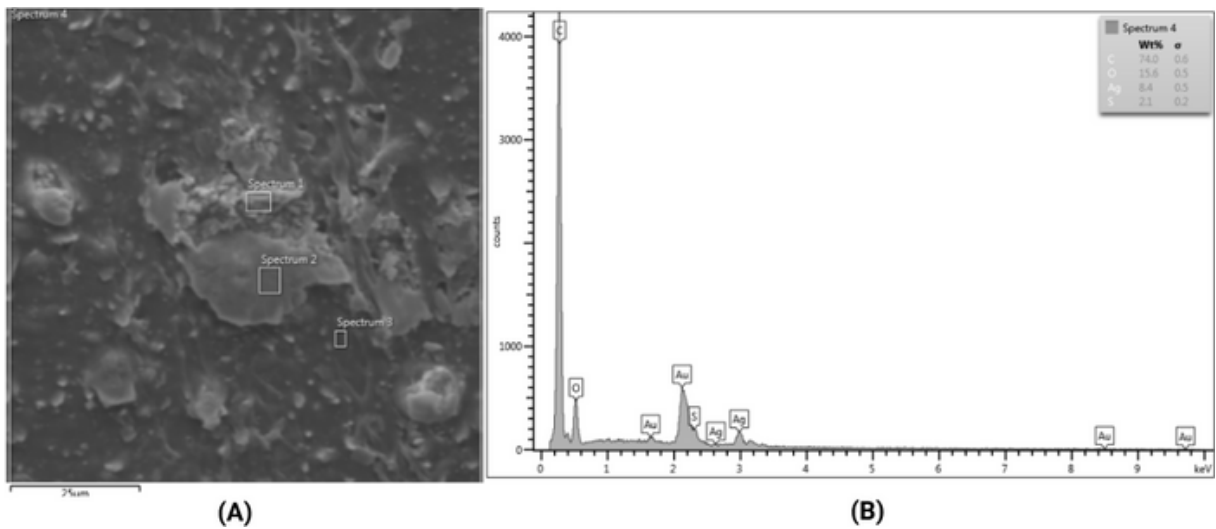
Os resultados do EDS para a amostra impressa de TPU/SP podem ser vistos na figura 17. Quando analisada a maior região, contemplando o aglomerado e a matriz polimérica, chegamos em uma estimativa de 30% peso da Sulfadiazina de Prata, o que confirma a concentração do fármaco na região analisada. Regiões analisadas próximas do aglomerado indicam a ausência da prata, elemento utilizado para confirmar a presença do fármaco neste trabalho.

Figura 16 — Imagens obtidas no MEV da amostra impressa em TPU/SP. A) Aumento de 150x; B) Aumento de 3000x.



Fonte: O autor (2022).

Figura 17 — EDS da amostra impressa em TPU/SP. A) Região analisada; B) Resultado do EDS.



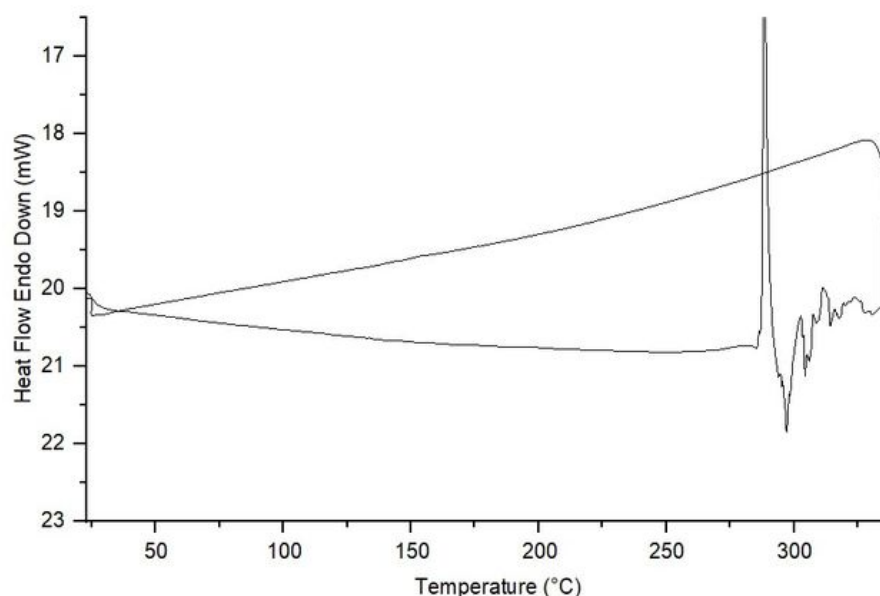
Fonte: O autor (2022).

Os resultados obtidos por microscopia eletrônica de varredura indicam que o fármaco está nas amostras, porém se apresentou de forma aglomerada, não se dispersando de forma homogênea na matriz. Isto se deu tanto nas amostras de TPU/SP e EVA/SP em filamento, quanto nas amostras que passaram pelo processo de impressão 3D.

4.2 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Uma análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi realizada na Sulfadiazina de Prata para entender suas características térmicas. Klaus (1991) indica que esta substância possui um pico endotérmico entre 283°C e 300 °C e um pico exotérmico próximo dos 290 °C, decorrente da decomposição e do processo de fusão deste fármaco. A figura 18 abaixo mostra o resultado de DSC para o fármaco utilizado na pesquisa.

Figura 18 — Resultado da análise de DSC para a Sulfadiazina de Prata



Fonte: O autor (2022).

As próximas seções irão discutir os resultados de DSC obtidos para os dois materiais utilizados como matriz polimérica neste estudo. Será comparado os DSCs do material puro em formato de *pellets*, do filamento com 20% de fármaco e do dispositivo impresso utilizando o filamento com fármaco.

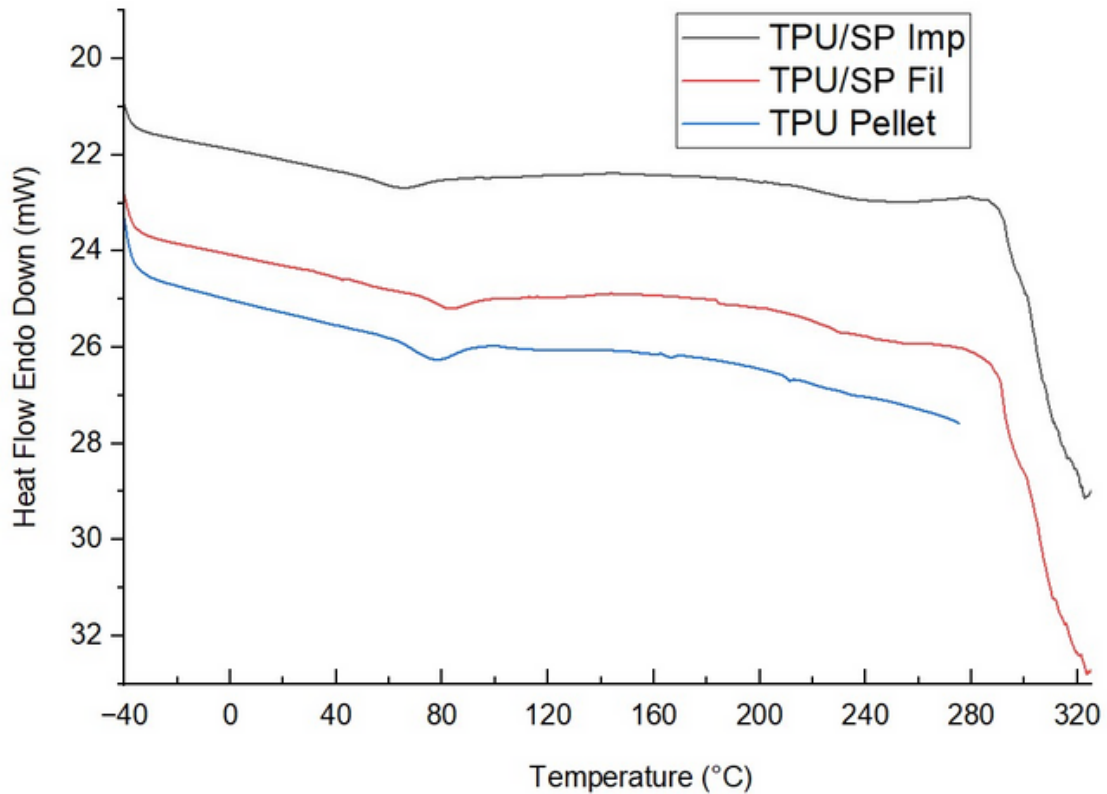
4.2.1 TPU

O TPU é um material com estrutura complexa e que possui picos endotérmicos entre 50°C e 250°C. No contexto de análise das suas características térmicas, possui diferentes posições e intensidades para os picos de fusão, em decorrência da razão entre os segmentos rígidos e flexíveis, temperatura de processamento e outras (MARTIN *et al.*, 1997).

A figura 19 traz uma análise comparativa dos resultados encontrados da curva de aquecimento para as amostras de TPU/SP tanto em filamento (TPU/SP Fil) quanto das amostras impressas (TPU/SP Imp). Além disso, o material puro também foi adicionado para

comparação (TPU *Pellet*).

Figura 19 — Termograma da rampa de aquecimento em DSC do TPU puro, em filamento com fármaco e amostra impressa com fármaco.



Fonte: O autor (2022).

A análise indica que o TPU puro, antes do processamento (*Pellet*), possui um pico endotérmico por volta dos 78 °C, relacionados a baixa movimentação dos segmentos rígidos a curtas distâncias. Em 166 °C e 211 °C ocorrem dois picos endotérmicos, relacionados à fusão dos segmentos rígidos a longas distâncias.

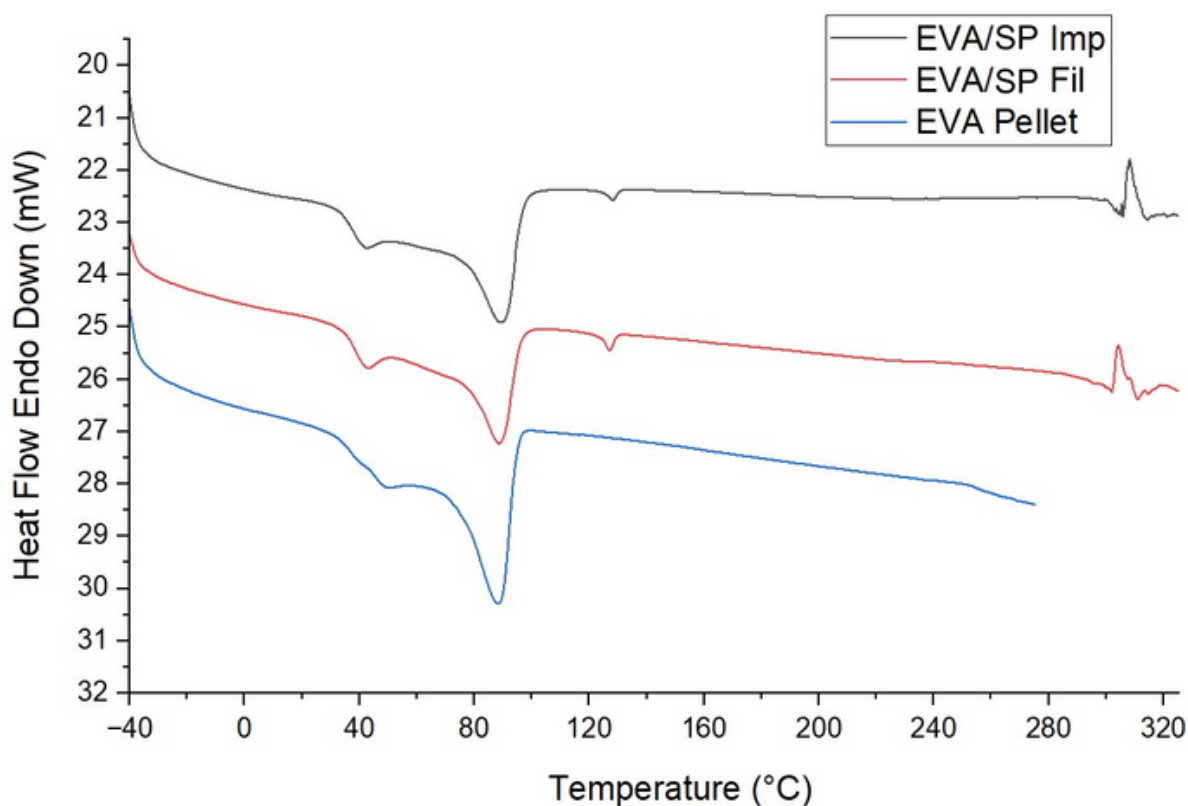
O primeiro pico endotérmico ainda se apresenta nas amostras processadas com fármaco, tanto no filamento quanto na amostra impressa, contudo, a temperatura do evento térmico é diferente do que a encontrada no material puro, sendo de 82 °C e 65 °C respectivamente. Os picos endotérmicos de fusão dos segmentos rígidos não foram identificados nas amostras com fármaco.

O evento exotérmico da Sulfadiazina de Prata, que ocorre em torno dos 290°C, se apresenta de forma bem discreta nas amostras com fármaco e, em temperaturas acima disso, tem alta taxa de degradação.

4.2.2 EVA

O EVA tem sua temperatura de transição vítrea (T_g) próximo dos $-30\text{ }^\circ\text{C}$, dada sua fase cristalina (AGROUI; COLLINS; FARENC, 2012). Por ser um copolímero, em alguns casos pode-se notar a presença de dois picos, resultado das diferentes espessuras e cristalinidades das lamelas. O processamento térmico do material pode interferir na cristalinidade deste, o que pode ser observado no resultado de DSC apresentado na figura 20.

Figura 20 — Termograma da rampa de aquecimento em DSC do EVA puro, em filamento com fármaco e amostra impressa com fármaco.



Fonte: O autor (2022).

Nota-se que em todas as amostras de EVA analisadas há um pico endotérmico próximo dos $88\text{ }^\circ\text{C}$, relacionado ao segundo pico de fusão do material, assim como T_g em $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Nas amostras que passaram por algum processamento térmico (filamento e impresso), o primeiro pico endotérmico, relacionado à primeira temperatura de fusão, está bem definido nos $40\text{ }^\circ\text{C}$. Para o material puro, tal evento se dá em dois picos entre $35\text{ }^\circ\text{C}$ e $42\text{ }^\circ\text{C}$. Isto ocorre como consequência da distribuição de espessura dos cristais de menor espessura no material, resultado do tratamento térmico durante o processamento do EVA/SP.

Outra diferença entre a amostra pura e com fármaco é o pico endotérmico próximo dos $130\text{ }^\circ\text{C}$, provavelmente ocasionada pelo tratamento térmico (extrusão), tendo em vista que este pico não se apresenta na Sulfadiazina de Prata.

As amostras com fármacos apresentaram um pico exotérmico similar ao da Sulfadiazina de Prata por volta dos 300 °C, indicando a presença do fármaco no material.

4.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A Sulfadiazina de Prata tem em seu espectro picos bem definidos entre 1224 cm⁻¹ e 1235 cm⁻¹, associados ao estiramento assimétrico do SO₂. Seus picos em 3393 cm⁻¹ e 3343 cm⁻¹ estão associados à deformação axial da amina primária (NH₂) enquanto em 3263 cm⁻¹ e 1651 cm⁻¹ são referentes a deformação axial e angular, respectivamente, do NH da sulfonamida. Em 1413 cm⁻¹ se dá devido os sais da Sulfadiazina de Prata enquanto sua banda de 1549 cm⁻¹ e 837 cm⁻¹ se refere a vibração da ligação C=C do anel pirimidínico e do anel aromático para-substituído (BOATENG *et al.*, 2015).

Tendo tais informações em vista, as próximas seções irão descrever o espectro do TPU e do EVA, assim como realizar uma comparação dos resultados de FTIR encontrados para o material puro, para a Sulfadiazina de Prata, e para as amostras de filamento e impressas com fármaco.

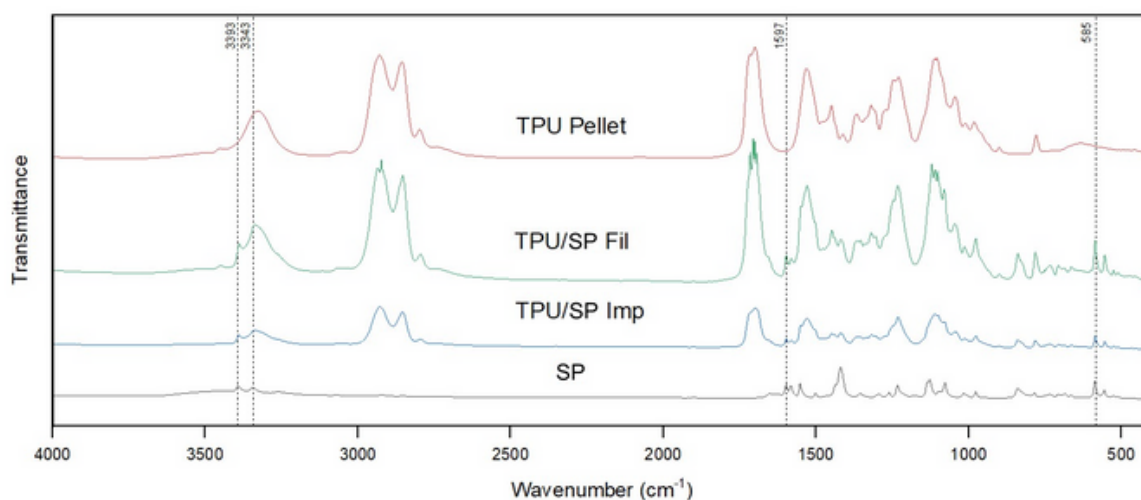
4.3.1 TPU

O espectro do TPU tem bandas características de absorção em 3324 cm⁻¹, 2926 cm⁻¹ e 2853 cm⁻¹, relacionados ao estiramento das ligações do grupo N-H e das vibrações assimétricas e simétricas do estiramento do grupo -CH₂-, respectivamente. Nota-se também o estiramento assimétrico do grupo C-O-C dos ésteres alifáticos existentes no segmento rígido do TPU em 1106 cm⁻¹ (CHERNONOSOVA *et al.*, 2018).

O estiramento dos grupos carbonila (C=O) são observados em 1698 cm⁻¹ enquanto o pico em 1530 cm⁻¹ indica a deformação das ligações do grupo -NH-. O pico em 1231 cm⁻¹ refere-se às vibrações do grupo C-N (AUDIFRED-AGUILAR; PINO-RAMOS; BUCIO, 2021).

Na figura 21 abaixo podemos verificar uma comparação dos resultados de FTIR encontrado para o TPU puro em pellet, para a Sulfadiazina de Prata pura, e para as amostras de TPU/SP em filamento e no material impresso. As amostras com fármaco apresentaram um pico em 3393 cm⁻¹ e 3343 cm⁻¹, conforme citado que estão associados à deformação axial da amina primária (NH₂). Outros pontos identificados que indicam a presença do fármaco são 1597 cm⁻¹ e 585 cm⁻¹, que estão ausentes na amostra de TPU puro, porém também se apresentam no espectro da Sulfadiazina de Prata.

Figura 21 — Comparação de resultados FTIR para a Sulfadiazina de Prata, TPU em Pellet, TPU/SP em filamento e TPU/SP impresso.



Fonte: O autor (2022).

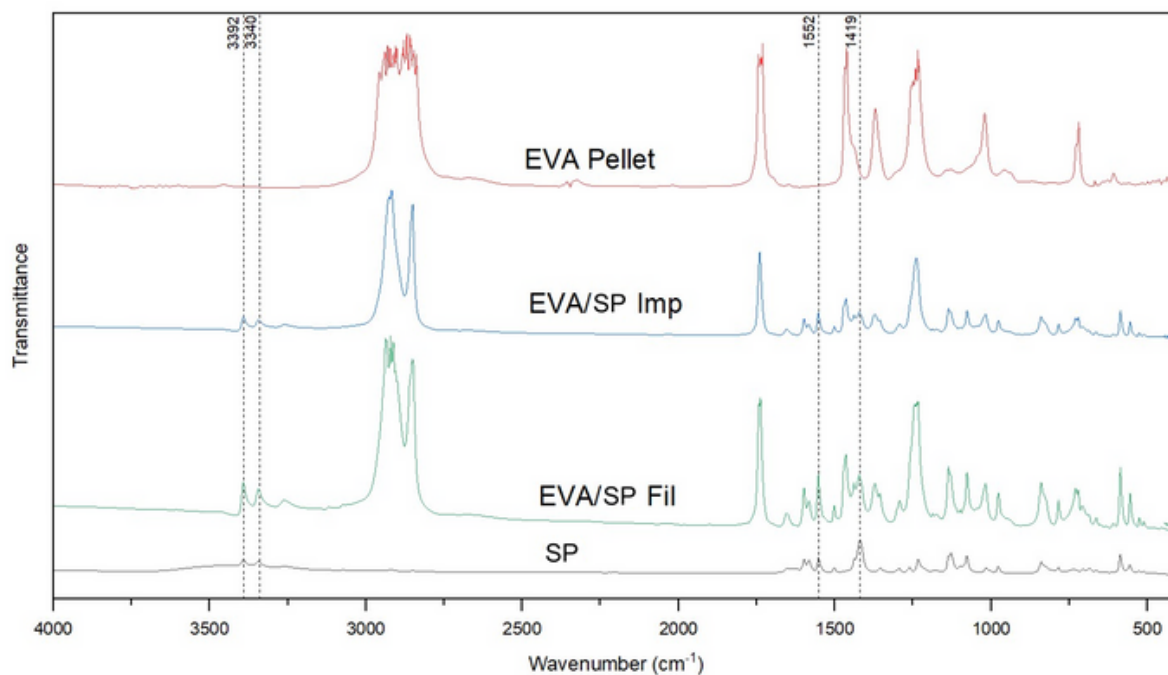
Analisando no FTIR os picos ausentes na amostra de TPU puro, porém presentes na Sulfadiazina de Prata e nas amostras em análise neste estudo, podemos confirmar que tais amostras contém o fármaco em sua composição.

4.3.2 EVA

O espectro do copolímero EVA é caracterizado por bandas de absorção correspondentes ao monômero Acetato de Vinil em 1732 cm^{-1} , 1369 cm^{-1} , 1235 cm^{-1} , 1043 cm^{-1} , 1017 cm^{-1} , e no Etileno em 1463 cm^{-1} , 1432 cm^{-1} , 718 cm^{-1} . Para o Acetato de Vinil, os picos de absorção em 1732 cm^{-1} e 1235 cm^{-1} correspondem ao C=O ou C–O do éster do Acetato de Vinil (NIEMCZYK *et al.*, 2019).

Referente aos grupos metileno (-CH₂-) do etileno no EVA, em 718 cm^{-1} temos um pico pela presença destes, e em 607 cm^{-1} pela sua deformação vibracional (RAMÍREZ-HERNÁNDEZ; AGUILAR-FLORES; APARICIO-SAGUILÁN, 2019).

Figura 22 — Comparação de resultados FTIR para a Sulfadiazina de Prata, EVA em Pellet, EVA/SP em filamento e EVA/SP impresso



Fonte: O autor (2022).

Os resultados encontrados para o FTIR das amostras em EVA foram analisados e os principais picos similares existentes entre as amostras de Sulfadiazina de Prata (SP), porém inexistentes para a amostra de EVA puro (EVA *Pellet*) estão marcados no gráfico acima. Nota-se nas amostras com fármaco picos em 3392 cm^{-1} e 3340 cm^{-1} , associados à deformação axial da amina primária (NH₂) da Sulfadiazina de Prata, assim como a banda em 1419 cm^{-1} , devido os sais desta substância.

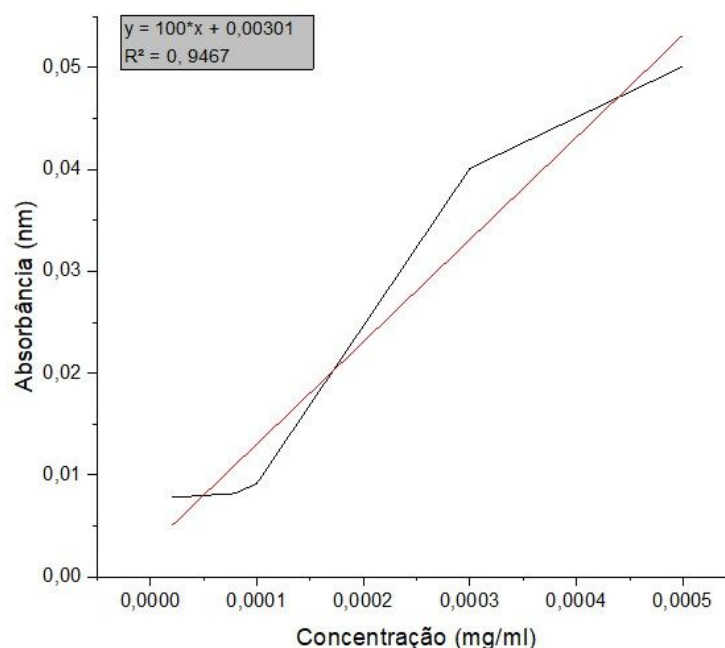
Portanto, os resultados de FTIR indicam que o fármaco está presente no material, tanto no filamento de EVA/SP quanto nas amostras que passaram pelo processo de impressão 3D.

4.4 ENSAIO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

4.4.1 Curva de calibração

A partir dos dados retornados pelo espectrofotômetro de UV-visível na análise da Sulfadiazina de Prata em diferentes concentrações no meio PBS foi possível de se gerar uma curva de calibração para a análise de liberação do fármaco, que pode ser vista na figura 23. O coeficiente de determinação para a equação da reta foi de $R^2 = 0,9467$, considerado satisfatório para o presente estudo.

Figura 23 — Curva de calibração da Sulfadiazina de Prata em PBS (pH = 7,4) e a respectiva equação da reta, utilizada como base para as análises de liberação de fármaco.



Fonte: O autor (2022).

4.4.2 Análise de liberação de fármaco

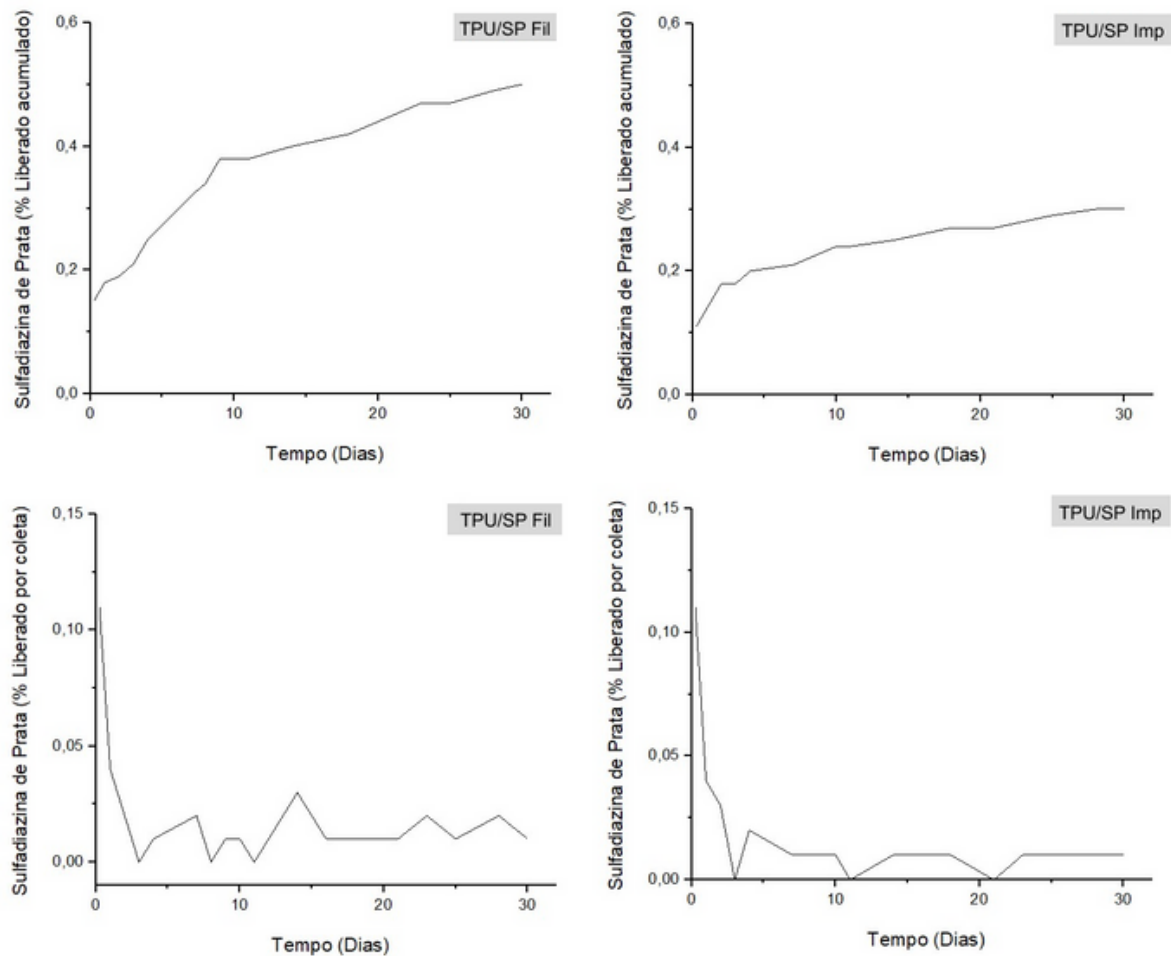
4.4.2.1 TPU

A análise de liberação de fármaco do TPU/SP, em percentual acumulado e por coleta, pode ser vista na figura 24. O resultado encontrado para o filamento de TPU/SP é quase o dobro da quantidade de Sulfadiazina de Prata liberada pela amostra impressa, sendo de 0,5% e 0,25% respectivamente ao fim dos 30 dias de ensaio.

Nota-se que nos primeiros dias houve a maior liberação de fármaco em ambas as amostras e que, por volta do quinto dia de acompanhamento, houve uma estabilização da taxa de liberação de fármaco. Portanto, pode-se afirmar que este sistema de liberação de fármaco tem comportamento de *burst release*, quando o fármaco é liberado rapidamente e, após este período, tem sua taxa de liberação reduzida gradualmente, até atingir a estabilidade.

A diferença de liberação entre a amostra impressa e a amostra em filamento pode ser um indicador de que o processo de impressão causou a degradação parcial do fármaco que, por estar em menor quantidade no material, também teria a tendência de liberar menos fármacos. Além disso, a oscilação na liberação de fármaco pode ser um indicativo da má dispersão do fármaco pela matriz polimérica, conforme indicou os resultados do MEV.

Figura 24 — Curva de liberação de Sulfadiazina de Prata acumulada (superior) e por coleta (inferior) para as amostras de TPU/SP em filamento (direita) e nas amostras impressas (esquerda).



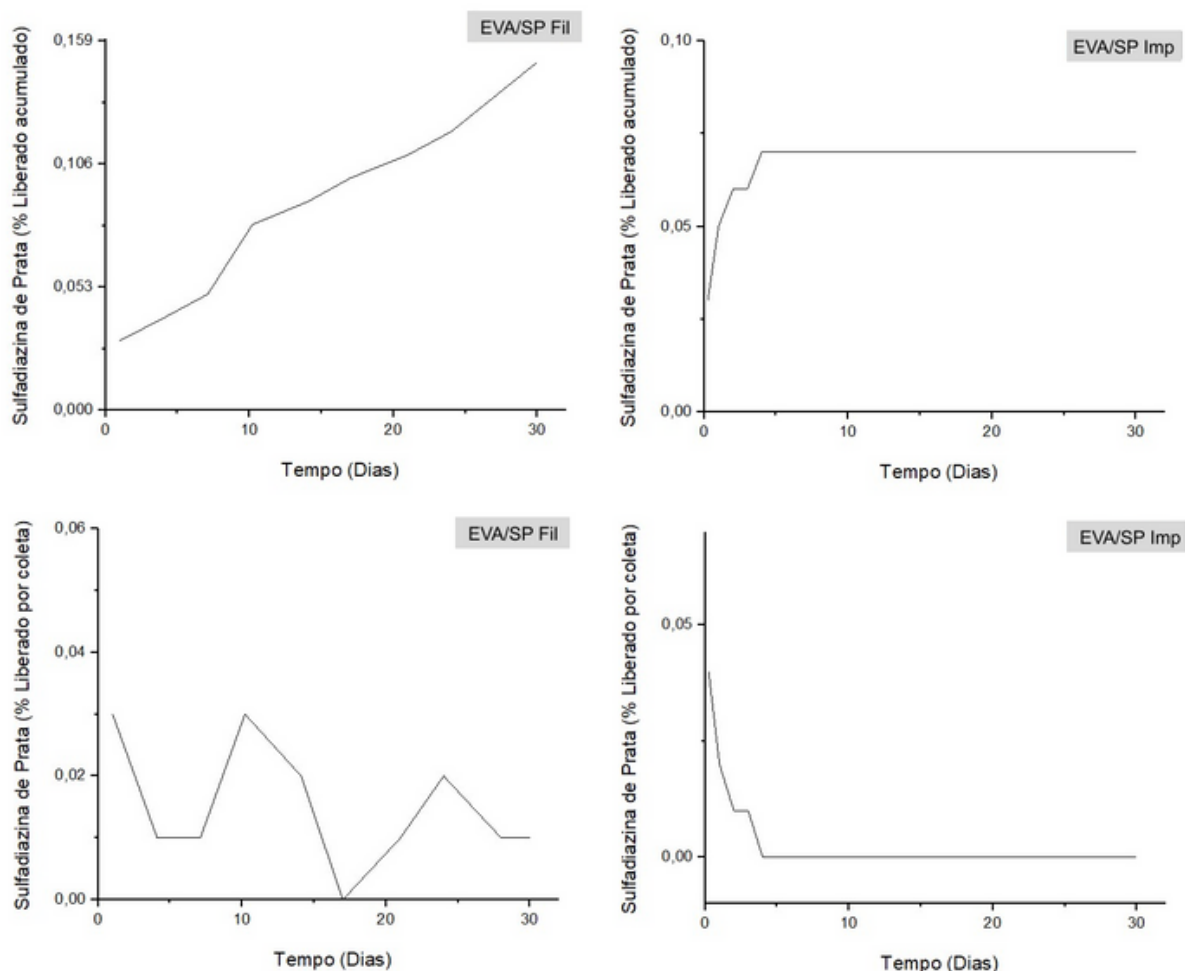
Fonte: O autor (2022).

4.4.2.2 EVA

A análise de liberação de fármaco do EVA/SP, em percentual acumulado e por coleta, pode ser vista na figura 25. Avaliando os gráficos de percentual acumulado de liberação de Sulfadiazina de Prata podemos notar que, para a amostra impressa, a liberação do fármaco quase cessou em 0,07% após 4 dias em PBS, comportamento que não ocorreu para a amostra de filamento. No caso do filamento, o percentual de fármaco liberado acumulado foi de aproximadamente 0,14%.

Pode-se considerar que a amostra impressa também apresentou comportamento de *burst release*, semelhante ao que houve nas amostras de TPU/SP. Neste caso, ocorre uma liberação mais intensa nas primeiras horas e se mantém estável em níveis baixos após aproximadamente 5 dias.

Figura 25 — Curva de liberação de Sulfadiazina de Prata acumulada (superior) e por coleta (inferior) para as amostras de EVA/SP em filamento (direita) e nas amostras impressas (esquerda).



Fonte: O autor (2022).

Por outro lado, a taxa de liberação de fármaco na amostra em filamento apresentou oscilação, o que dificulta a compreensão do período de sustentação do dispositivo. Em outras palavras, pelo comportamento supostamente aleatório da taxa de liberação de fármaco da amostra, não há como prever quanto tempo o dispositivo consegue manter certo nível de liberação da Sulfadiazina de Prata. Isto pode ser o resultado da baixa homogeneidade da dispersão do fármaco pela matriz polimérica, característica apontada pelas análises de MEV.

Outro ponto considerável é que, comparando os resultados de liberação da Sulfadiazina de Prata para as amostras de TPU/SP e do EVA/SP, vemos que as amostras em TPU/SP liberaram consideravelmente mais fármaco. Para os filamentos, a comparação é de 0,5% e 0,16%, enquanto para as amostras impressas é de 0,25% e 0,07%. Apesar disso, houve comportamento similar no sentido das amostras impressas terem liberado menos fármaco frente às amostras em filamento. Isso pode ser um indicativo de que o processo de impressão 3D teve efeito de degradação do fármaco.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo a fabricação via filamento fundido de DIUs com 20% peso de Sulfadiazina de Prata, produzidos em EVA e TPU. Os resultados e discussões apresentados indicam que tal objetivo foi bem sucedido para ambos os materiais trabalhados. Uma etapa anterior a esta, e que também teve resultados positivos foi a fabricação dos filamentos com fármacos. Conseguiu-se produzir filamentos nos diâmetros necessários e com a presença de Sulfadiazina de Prata.

Através da microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi possível de identificar que a qualidade superficial dos filamentos produzidos, tanto em EVA/SP quanto em TPU/SP, é equiparável e quase indistinguível dos filamentos produzidos com os materiais puros. Portanto, isto indica que a adição de até 20% peso da Sulfadiazina de Prata tem pouca influência nesta característica, ao menos nas temperaturas de processamento utilizadas. Para o filamento em EVA/SP, as partículas do fármaco estavam pouco evidentes nas imagens do MEV. Apesar disso, os resultados de EDS confirmaram uma concentração de 16% em Sulfadiazina de Prata, dispersa de forma heterogênea na matriz polimérica. Para a amostra de TPU/SP, as partículas de fármaco estavam bem visíveis, e o EDS indicou a presença de 12,6% do agente terapêutico disperso heterogeneamente com aglomerados na matriz polimérica.

A região central das amostras impressas também foram analisadas no MEV, com o intuito de verificar a aderência entre camadas e a dispersão do fármaco após o processo de impressão. Os resultados para EVA/SP apontaram para uma boa adesão entre as camadas, porém baixa homogeneidade na dispersão do fármaco, que segundo resultados de EDS está na proporção de 17,1% em peso do material. Os resultados para TPU/SP indicaram que houve falha na impressão da amostra analisada, não cumprindo com 100% de preenchimento do artefato impresso. A região analisada por EDS também indicou uma concentração maior do que o esperado de fármaco, com proporção de 30% em peso de Sulfadiazina de Prata. As imagens de MEV somadas à concentração de Sulfadiazina de Prata indicada no EDS corroboram com o resultado de que houve dispersão heterogênea do fármaco na matriz polimérica.

A análise do comportamento térmico das amostras de EVA/SP e TPU/SP foi realizada através da caracterização por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e comparada com resultados da Sulfadiazina de Prata e dos materiais puros. Nas amostras em TPU/SP, tanto em filamento quanto nas amostras impressas, verificou-se que essas mantiveram o primeiro pico endotérmico presente no TPU, porém em temperaturas diferentes de 82°C e 65°C respectivamente. Também apresentou de forma discreta o evento exotérmico da Sulfadiazina de Prata, em torno dos 290°C. As amostras de EVA/SP apresentaram comportamento semelhante ao material puro, como Tg em -30 °C e picos exotérmicos entre 35 °C e 42 °C, com a diferença de ter um pico endotérmico próximo dos 130°C, que não pertence a

sulfadiazina de prata e não esteve presente na análise do EVA puro. Portanto, um indicativo de que o tratamento térmico (extrusão e impressão) influenciou nos eventos térmicos do material. Tanto os filamentos quanto às amostras impressas apresentaram o pico exotérmico similar ao da Sulfadiazina de Prata por volta dos 300°C.

Os resultados encontrados na caracterização por FTIR reforçou que o fármaco estava presente no material impresso e em filamento. As amostras de TPU/SP tiveram similaridade com os resultados da Sulfadiazina de Prata nas bandas de 3393 cm^{-1} e 3343 cm^{-1} , associados à deformação axial da amina primária do fármaco (NH_2), assim como em 1597 cm^{-1} e 585 cm^{-1} , que estão ausentes na amostra de TPU puro, porém presentes no TPU/SP e na Sulfadiazina de Prata. Para o EVA/SP, também estavam presentes as bandas do fármaco referentes a deformação da amina primária (NH_2). Além destas, a banda referente aos sais do fármaco estava presente em 1419 cm^{-1} .

Por fim, a análise do comportamento de liberação de fármaco de ambos os materiais, em filamento e nas amostras impressas, acompanhada em um período de 30 dias, teve como resultado a liberação acumulada de 0,5% no filamento e 0,25% nas amostras impressas de TPU/SP. Isto pode ser um indicativo de que houve degradação do fármaco no processamento por impressão 3D. Para o EVA/SP, os resultados de liberação acumulada foram de 0,14% no filamento e de 0,07% na amostra impressa, indicativo de que houve degradação do fármaco no processo de impressão. A amostra de EVA/SP em filamento apresentou comportamento de oscilação, ou seja, a liberação do fármaco durante o período monitorado não seguiu um padrão. Comparando ambos materiais, o TPU/SP liberou consideravelmente mais fármaco.

A realização deste estudo permitiu um melhor entendimento do processo de fabricação de sistemas de liberação de fármaco via filamento fundido, bem como a interação da Sulfadiazina de Prata com o EVA e o TPU. Indica-se que os métodos utilizados não garantiram a dispersão homogênea do fármaco pelo material, contudo, espera-se que este trabalho tenha contribuído, ainda que primitivamente, com a busca por novas formas de tratamento da candidíase.

REFERÊNCIAS

- AGROUI, K; COLLINS, G; FARENC, J. Measurement of glass transition temperature of crosslinked EVA encapsulant by thermal analysis for photovoltaic application. **Renew Energy**, v. 43, p. 218-223, jun 2012. doi: 10.1016/J.RENENE.2011.11.015.
- ALLEN, L.V; POPOVICH, N.G; ANSEL, H.C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. **Artmed**, Porto Alegre, v. 8, 2007.
- AUDIFRED-AGUILAR, J. C; PINO-RAMOS, V. H; BUCIO, E. Synthesis and characterization of hydrophilically modified Tecoflex® polyurethane catheters for drug delivery. **Mater Today Commun**, v. 26, mar 2021. doi: 10.1016/j.mtcomm.2020.101894.
- AULTON, M. E.. **Delineamento de formas farmacêuticas**, f. 339. 2004. 677 p.
- AZAD, M.A *et al.* Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: a holistic materials process perspective. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2. 124 p, 3 fev 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>.
- BARBEDO, L.S; SGARBI, D.B.G. Candidíase. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Niterói, p. 22-38, jan 2010.
- BOATENG, J *et al.* Composite alginate and gelatin based bio-polymeric wafers containing silver sulfadiazine for wound healing. **Int J Biol Macromol**, v. 79, p. 63-71, 2015. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.04.048.
- CARDONA-CASTRO, Nora *et al.* Proteinase detection, DNA typing and antimycotic susceptibility of Candida isolates from Colombian women with vulvovaginal candidiasis. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 19, n. 19, p. 89-94, jun 2002.
- CHAVES, G.M; CAVALCANTI, M.A.Q; PORTO, A.L.F. Pathogenicity characteristics of stocked and fresh yeasts strains. **Brazilian Journal Of Microbiology**, FapUNIFESP (SciELO), v. 34, n. 3, p. 197-202, jun 2003. <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-83822003000300003>.
- CHENNAKESAVA, P; NARAYAN, Y.S. Fused Deposition Modeling: Insights. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCES IN DESIGN & MANUFACTURING. 2014.
- CHERNONOSOVA , V.S *et al.* Mechanical properties and biological behavior of 3D matrices produced by electrospinning from protein-enriched polyurethane. **Biomed Res Int**, v. 2018, 26 jun 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/1380606/>. Acesso em: 9 nov. 2022.
- CLAEYS, B *et al.* Release characteristics of polyurethane tablets containing dicarboxylic acids as release modifiers: a case study with diprophylline. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 447, n. 1-2, p. 244-250, dez 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.046>.
- DRUG BANK ONLINE. **Silver Sulfadiazine**. Drug Bank Online. Disponível em:

<https://go.drugbank.com/drugs/DB05245>. Acesso em: 9 nov. 2022.

FERRARI, Renato *et al.* O uso do Creme Ginecológico de Sulfadiazina de Prata 1% Micronizada no tratamento das colpites. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Niterói, p. 29-31, mai 2002. Disponível em: <http://cpa.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/303/2018/01/r14-5-2002-08-Artigo-6-O-uso-do-creme-ginecologico.pdf>. Acesso em: 9 nov. 2022.

FOXMAN, B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. **American Journal Of Public Health**, v. 80, n. 3, p. 329-331, mar 1990. <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.80.3.329>.

GEIGER, A.M; FOXMAN, B; GILLESPIE, B.W. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. **American Journal Of Public Health**, v. 85, n. 81, p. 1146-1148, ago 1995. http://dx.doi.org/10.2105/ajph.85.8_pt_1.1146.

GHILAN, A *et al.* Trends in 3D Printing Processes for Biomedical Field: opportunities and challenges. **Journal Of Polymers And The Environment**, v. 28, n. 5, p. 1345-1367, 31 mar 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s10924-020-01722-x>.

GHIZONI, Gabriel Bussolo. **MANUFATURA ADITIVA POR FUSÃO DE FILAMENTOS DE DISPOSITIVOS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO PARA TRATAMENTOS DE CÂNCER DE ÚTERO E INTESTINO**. Florianópolis, 2019. 142 p Dissertação (Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

GOYANES, Alvaro *et al.* Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 476, n. 1-2, p. 88-92, dez 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044>.

GRAHAM, N.B. Polymeric Inserts and Implants for the Controlled Release of Drugs. **British Polymer Journal**, v. 10, n. 4, p. 260-266, 1978.

KAUFFMAN, C.A. Candidíase. *In*: GOLDMAN, L; AUSIELLO, D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

KLAUS, Florey. **Analytical Profiles Of Drug Substances**. 1991.

LIGON, S.C *et al.* Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 15, p. 10212-10290, 30 jun 2017. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00074>.

LOPES, C.M; LOBO, J.M.S; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm**, v. 41, p. 143-154, 2005.

LOPEZ, Juliana Ester Martin. Candidiasis (vulvovaginal). **Bmj Clin Evid**, Pamplona, p. 1-23, mar 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775428/>. Acesso em: 9 nov. 2022.

MARTIN, D.J *et al.* The Effect of Average Soft Segment Length on Morphology and Properties of a Series of Polyurethane Elastomers. **SAXS-DSC Annealing Study**, v. 2, 1997.

MENEZES, E.A *et al.* Isolamento de *Candida* spp. no mamilo de lactantes do Banco de Leite Humano da Universidade Federal do Ceará e teste de susceptibilidade a antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, FapUNIFESP (SciELO), v. 40, n. 5, p. 299-305, out 2004. <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442004000500004>.

MONGE, R.A *et al.* The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*. **Microbiology**, v. 152, n. 4, p. 905-912, 1 abr 2006. <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.28616-0>.

NAGLIK, J.R; CHALLACOMBE, S.J; HUBE, B. *Candida albicans* Secreted Aspartyl Proteinases in Virulence and Pathogenesis. **Microbiology And Molecular Biology Reviews**, v. 67, n. 3, p. 400-428, set 2003. <http://dx.doi.org/10.1128/mubr.67.3.400-428.2003>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Silver Sulfadiazine**. NCIT. Disponível em: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI_Thesaurus&version=22.06d&code=C66567&ns=ncit&type=properties&key=null&b=1&n=0&vse=null. Acesso em: 9 nov. 2022.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Silver Sulfadiazine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441244>. Acesso em: 9 nov. 2022.

NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING - NIHIB (ORG.). **Drug Delivery Systems**. 2022. Disponível em: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems-getting-drugs-their-targets-controlled-manner#:~:text=drug%20delivery%20systems%3F-,What%20are%20drug%20delivery%20systems%3F,improve%20health%20and%20extend%20lives..> Acesso em: 30 mai. 2022.

NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING. **Biomaterials**. NIBIB. USA, 2017. Disponível em: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/biomaterials>. Acesso em: 30 mai. 2022.

NETO, A.A; HAMDAN, J.S; SOUZA, R.C. Prevalência de *Candida* na flora vaginal de mulheres atendidas num serviço de planejamento familiar. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 21, n. 8, p. 441-445, 1999. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72031999000800003>.

NIEMCZYK, A *et al.* Chemical Structure of EVA Films Obtained by Pulsed Electron Beam and Pulse Laser Ablation. **Polymers**, v. 11, n. 9. 1419 p, ago 2019. doi: 10.3390/POLYM11091419.

OKUNGBOWA, Francisca I; ISIKHUEMHEN, Omoanghe S; DEDE, Alice P. O. The distribution frequency of *Candida* species in the genitourinary tract among symptomatic individuals in Nigerian cities. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 20, p. 60-63, mar 2003.

PEZZINI, B.R; SILVA, M.A.S; FERRAZ, H.G. Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Prolongada: Sistemas Monolíticas e Multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 491-502, 2007.

PIRES, A. L. R; BIERHALZ, A.C.K; MORAES, A.M. BIOMATERIALS: types, applications, and market. **Química Nova**, p. 0-5, 2015. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>..

RAMÍREZ-HERNÁNDEZ, A; AGUILAR-FLORES, C; APARICIO-SAGUILÁN, A. Fingerprint analysis of ftir spectra of polymers containing vinyl acetate. **DYNA**, Colombia, v. 86, n. 209, p. 198-205, abr 2019. doi: 10.15446/DYNA.V86N209.77513.

RATNER, B. D *et al.* **Biomaterials Science: An Evolving, Multidisciplinary Endeavor**. Elsevier: Oxford, 2013.

RATNER, Buddy D. *et al.* **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine**. Academic Press, v. 3, f. 787, 2012. 1573 p.

RODRIGUES, Victor de Carvalho. **IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVOS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE ACICLOVIR PARA TRATAMENTO DE HERPES GENITAL**. Florianópolis, 2022. 107 p Dissertação (Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/240946>. Acesso em: 17 jan. 2023.

RODRIGUES, Victor de Carvalho. **Impressão 3D de dispositivos com liberação controlada de aciclovir para tratamento de herpes genital**. Florianópolis, 2022. 109 p Dissertação (Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/240946>. Acesso em: 17 jan. 2023.

SETHI3D. **Impressora Sethi3D S3**. Sethi3D. Disponível em: <https://www.sethi3d.com.br/impressora-sethi3d-s3>. Acesso em: 9 nov. 2022.

SHINOBU, Cristiane Suemi *et al.* Lack of association between genotypes and virulence factors in *C. albicans* strains isolated from vaginal secretion. **Brazilian Journal Of Microbiology**, v. 38, n. 3, p. 467-471, set 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-83822007000300015>.

TANZI, Maria Cristina; FARÈ, Silvia; CANDIANI, Gabriele. **Foundations of Biomaterials Engineering**. Academic Press, v. 3, f. 286, 2019. 572 p.

THANGAVEL, Sathies; PONNUSAMY, Senthil; M.S., Anoop. A review on advancements in applications of fused deposition modelling process. **Rapid Prototyping Journal**, v. 26, n. 4, p. 669-687, 30 jan 2020. <http://dx.doi.org/10.1108/rpj-08-2018-0199>.

TUA SAÚDE. **Candidíase Vaginal**. Tua Saúde. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/candidiase-vaginal/>. Acesso em: 9 nov. 2022.

WELLS, Timothy N. C *et al.* Mechanism of Irreversible Inactivation of Phosphomannose Isomerases by Silver Ions and Flamazine. **Biochemistry**, v. 34, n. 24, p. 7896-7903, 20 jun 1995. <http://dx.doi.org/10.1021/bi00024a014>.

ZIARRUSTA, G.B. Vulvovaginitis candidiásica. **Revista Iberoamericana de Micología**, Bilbao, v. 19, p. 22-24, 2002.

ÁLVARES, C.A; SVIDZINSKI, T.I.E; CONSOLARO, M.E.L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.**, Maringá, p. 319-327, 2007.