



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA

Maycon Jair Coelho

**Propriedades de dispositivos intrauterinos multifármacos moldados
por injeção para tratamento de doenças ginecológicas causadas
por microrganismos.**

Florianópolis

2024

Maycon Jair Coelho

**Propriedades de dispositivos intrauterinos multifármacos moldados
por injeção para tratamento de doenças ginecológicas causadas
por microrganismos.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Mecânica.

Orientador: Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.

Florianópolis

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Coelho, Maycon Jair
Propriedades de dispositivos intrauterinos
multifármacos moldados por injeção para tratamento de
doenças ginecológicas causadas por microrganismos. /
Maycon Jair Coelho ; orientador, Gean Vitor Salmoria,
2024.

107 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Mecânica, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Engenharia Mecânica. 2. Doenças Ginecológicas. 3.
Dispositivos intrauterinos. 4. Drug Delivery. 5. Moldagem
por injeção. I. Salmoria, Gean Vitor. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Mecânica. III. Título.

Maycon Jair Coelho

Propriedades de dispositivos intrauterinos multifármacos moldados por injeção para tratamento de doenças ginecológicas causadas por microrganismos.

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Gean Vitor Salmoria, Dr.Ing.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Carlos Henrique Ahrens, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Rodrigo Acacio Paggi, Dr.(a)
Instituto Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Fernando Humel Lafratta, Dr.(a)
Universidade do Estado de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Engenharia Mecânica pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.Ing.
Orientador

Florianópolis, 2024

Este trabalho é dedicado a todos que acompanharam e auxiliaram na minha jornada até aqui.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Catarina e a todos do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica que fizeram parte desta jornada.

Ao CNPq pela concessão das bolsas de pesquisa.

À toda minha família que me deu suporte durante toda esta etapa de desenvolvimento profissional.

Ao professor e orientador Gean Vitor Salmoria pelo suporte durante toda essa fase de aprendizado.

A todos os integrantes do Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva (NIMMA) e do Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBM) pelo auxílio e ensinamentos durante este período.

Aos ex-colegas e amigos que compartilharam seus conhecimentos e experiências durante esta etapa de desenvolvimento profissional.

“Não são as crises que mudam o mundo, e sim nossa reação a elas. ”

Zygmunt Bauman

RESUMO

A saúde da mulher é de extrema importância e está diretamente relacionada a saúde social da família. Os cuidados ginecológicos devem ser sempre feitos afim de proporcionar a mulher uma vida mais saudável. Considerando algumas das doenças ginecológicas que aflige as mulheres, foram selecionados como objetos de estudos dispositivos intrauterinos (DIU) fabricados através de polietileno, aciclovir e sulfadiazina de prata. Os DIUs foram fabricados com sucesso através do processo de moldagem por injeção. Por meio das análises de microscopia eletrônica de varredura, foi possível verificar que todas as amostras apresentaram boa qualidade superficial independente do percentual de fármaco adicionado, e uma análise de EDS comprovou a presença dos fármacos nas composições das amostras. Nas análises de espectroscopia no infravermelho confirmou-se a composição do polímero utilizado e dos fármacos. O ensaio de calorimetria exploratória diferencial das amostras de DIU de PEAD com aciclovir foi possível identificar as temperaturas de fusão do PEAD e do fármaco, comprovando sua constituição. Nas amostras de PEAD com sulfadiazina de prata, não foi possível identificar as transições referentes a esse fármaco. A adição do fármaco em sua composição não acarretou em uma influência tão significativa em suas propriedades mecânicas, o que é positivo do ponto de vista de produto. Os DIUs de PEAD com aciclovir apresentaram uma rápida liberação inicial do fármaco. Os DIUs de PEAD com sulfadiazina de prata mostraram uma liberação inicial rápida, porém em menor quantidade. Os DIUs multifármacos apresentaram perfil de liberação do aciclovir bem semelhante ao DIU com apenas aciclovir, já a liberação da sulfadiazina de prata teve uma diminuição. A moldagem por injeção se mostrou um processo de moldagem vantajoso para a fabricação desse tipo de dispositivo, acarretando em peças com qualidade mecânica e estética. Por fim, constatou-se que a concentração de fármaco pode ser maior no planejamento e na peça efetivamente fabricada, o que é interessante a nível tecnológico, fabricar implantes moldados por injeção com grandes quantidades de percentual de fármacos.

Palavras-chave: Doenças ginecológicas, Candidíase, Vaginose, Herpes, DIU multifármaco, Moldagem por injeção.

ABSTRACT

Women's health is extremely important and is directly related to the social health of the family. Gynecological care should always be carried out with the aim of providing women with a healthier life. Considering some of the gynecological diseases that affect women, intrauterine devices (IUDs) made from polyethylene, acyclovir and silver sulfadiazine were selected as study objects. IUDs have been successfully manufactured using the injection molding process. Through scanning electron microscopy analyses, it was possible to verify that all samples presented have good surface quality regardless of the percentage of drug added, and an EDS analysis confirmed the presence of drugs in the sample compositions. Infrared spectroscopy analyzes confirm the composition of the polymer used and the drugs. The differential exploratory calorimetry test of HDPE IUD samples with acyclovir made it possible to identify the melting temperatures of HDPE and the drug, proving their constitution. In HDPE samples with silver sulfadiazine, it was not possible to identify the transitions related to this drug. The addition of the drug to its composition did not result in such a significant influence on its mechanical properties, which is positive from the product's point of view. HDPE IUDs with acyclovir were an initial rapid release of the drug. HDPE IUDs with silver sulfadiazine offered rapid initial release, but in smaller quantities. Multidrug IUDs presented an acyclovir release profile very similar to the IUD with only acyclovir, while the release of silver sulfadiazine was reduced. Injection molding is an advantageous molding process for manufacturing this type of device, resulting in parts with mechanical and aesthetic quality. Finally, it was found that the drug concentration may be higher in planning and in the actually manufactured part, or that it is interesting at the technological level to manufacture injection molded implants with large amounts of drug percentage.

Keywords: Gynecological diseases, Candidiasis, Vaginosis, Herpes, Multidrug IUD, Injection molding.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Esquema representativo da partícula viral do HSV.
- Figura 2 - Estrutura química dos fármacos mais utilizados no tratamento do Herpes-Vírus.
- Figura 3 - Ilustração do tratamento de vaginose bacteriana.
- Figura 4 - Ação da candida albicans na vagina.
- Figura 5 - Ilustração da estrutura química da Sulfadiazina de Prata.
- Figura 6 - Gráfico do sistema de liberação controlada de fármaco.
- Figura 7 - Formato Dispositivo intrauterino (DIU).
- Figura 8: Exemplos de aplicações de biomateriais no corpo humano.
- Figura 9 - Estrutura plana na fase cristalina do polietileno.
- Figura 10 - Esquematização de máquina injetora.
- Figura 11 - Esquematização da unidade de injeção de uma máquina injetora.
- Figura 12 – Esquematização do ciclo de injeção.
- Figura 13 - Etapas seguidas na confecção deste estudo.
- Figura 14 - Máquina injetora do laboratório NIMMA.
- Figura 15 - Molde utilizado na fabricação dos dispositivos e dispositivos fabricados.
- Figura 16 - Ciclo programado para a fabricação dos dispositivos na máquina injetora.
- Figura 17 - Imagem do corpo de prova utilizado nos ensaios mecânico.
- Figura 18 - Amostras submetidas ao banho de 37 °C.
- Figura 19 - Frasco contendo amostra de PEAD com 10%p AgSD.
- Figura 20 - Imagem da amostra de PEAD puro observada no MEV com ampliação de 50 vezes.
- Figura 21 - Imagem da seção transversal da amostra de PEAD puro observada no MEV com ampliação de 500 vezes.
- Figura 22 - Imagens da amostra de PEAD com 10%p aciclovir observada no MEV com ampliações de 50 vezes e 200 vezes respectivamente.
- Figura 23 - Imagem da seção transversal da amostra de PEAD com 10%p aciclovir observada no MEV com ampliações de 500 vezes.

Figura 24 - Imagem da Análise 1 da amostra de PEAD com 10%p aciclovir com ampliação de 1000 vezes, submetida a análise EDS (Esquerda). Imagem mostrando o espectro dos elementos encontrado na Análise 1 da região estudada (Direita).

Figura 25 – Imagem superior mostra a Análise 2 da amostra de PEAD com 10%p aciclovir (esquerda) e o espectro dos elementos encontrados (direita). Na parte inferior da imagem temos a Análise 3 (esquerda) e o espectro dos elementos encontrados na mesma (direita).

Figura 26 - Imagem da amostra de PEAD com 10%p AgSD. A esquerda imagem superficial com ampliação de 200 vezes. A direita imagem da seção transversal com ampliação de 100 vezes.

Figura 27 - Imagem de MEV com ampliação de 3000 vezes da amostra de PEAD com 10%p AgSD.

Figura 28 – Análise 4 onde consta o ponto submetido a análise de EDS da amostra de PEAD com 10%p de AgSD (esquerda). Espectro ilustrando os elementos presentes nesta análise (direita).

Figura 29 - Análise 5 onde consta o ponto submetido a análise de EDS da amostra de PEAD com 10%p de AgSD (esquerda). Espectro ilustrando os elementos presentes nesta análise (direita).

Figura 30 - Imagem de MEV da amostra de PEAD com 8%p aciclovir e 8%p AgSD com ampliação de 50 vezes.

Figura 31 - Imagem de MEV da amostra de PEAD com 8%p de aciclovir e 8%p de AgSD. A esquerda a seção transversal com ampliação de 500 vezes. A direita imagem superficial com ampliação de 1000 vezes.

Figura 32 - Análise 6 de EDS, ilustrando três pontos de análise na amostra de PEAD com 8%p de aciclovir e 8%p AgSD.

Figura 33 - Espectro de infravermelho para a amostra de PEAD puro.

Figura 34 - Espectro de infravermelho do aciclovir puro (curva a) e da amostra de PEAD com 10%p de aciclovir (curva b).

Figura 35 - Espectro de infravermelho da sulfadiazina de prata pura (curva a) e da amostra de PEAD com 10%p de AgSD (curva b).

Figura 36 - Espectro da amostra de PEAD com 8%p aciclovir e 8%p AgSD (curva a), amostra de PEAD com 10%p aciclovir (curva b) e da amostra de PEAD com 10%p AgSD (curva c).

Figura 37 - Curvas de aquecimento (superior) e resfriamento (inferior) de DSC da amostra de PEAD puro.

Figura 38 - Curva de aquecimento de DSC da amostra de PEAD com 10%p de aciclovir.

Figura 39 - Curva de aquecimento de DSC da amostra de PEAD com 10%p de AgSD.

Figura 40 - Curva de aquecimento do DSC da amostra de PEAD com 8%p de Aciclovir e 8%p de AgSD.

Figura 41 - Gráfico de tensão x deformação dos 4 tipos de amostras analisadas.

Figura 42 - Curva de liberação de medicamento para a amostra de PEAD com 10%p aciclovir.

Figura 43 - Curva de liberação de medicamento para a amostra de PEAD com 10%p AgSD.

Figura 44 - Curva de liberação de medicamento da amostra de PEAD com 8%p aciclovir e 8%p AgSD.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos Herpes-vírus Humano (HHV).

Tabela 2 - Principais polímeros utilizados em liberação de fármaco.

Tabela 3 - Variáveis e seus efeitos em peças fabricadas via moldagem por injeção.

Tabela 4 - Parâmetros utilizados para a fabricação dos dispositivos.

Tabela 5 - Massa dos corpos de prova de PEAD com 10%p aciclovir.

Tabela 6 - Massa dos corpos de prova de PEAD com 10%p AgSD.

Tabela 7 - Quantificação dos elementos encontrados na Análise 1 da amostra de PEAD com 10%p aciclovir.

Tabela 8 - Quantificação dos elementos encontrados nas Análises 2 e 3.

Tabela 9 - Quantificação dos elementos presentes no ponto da Análise 4, obtidos através da análise de EDS da amostra de PEAD com 10%p AgSD.

Tabela 10 - Quantificação dos elementos obtidos dos pontos da Análise 6, da amostra de PEAD com 8%p de aciclovir e 8%p de AgSD.

Tabela 11 - Valores de transições obtidos para as amostras ensaiada por DSC.

Tabela 12 - Valores de módulo de flexão e tensão a 5% de deformação obtidos para todas as amostras.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACV - Aciclovir

HHV - Herpes vírus humano

HSV - Herpes vírus simples

HV - Herpes vírus

AgSD - Sulfadiazina de prata

DIU - Dispositivo intrauterino

FTIR - Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

MEV - Microscopia eletrônica de varredura

DSC - Calorimetria Exploratória Diferencial

VZV - Vírus Varicela Zoster

PE - Polietileno

PEAD - Polietileno de alta densidade

PTFE - Politetrafluoretileno

PMMA - Polimetilmetacrilato

PVC - Policloreto de vinila

NIMMA - Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

LEBM - Laboratório de Engenharia Biomecânica

UV-Visível - Ultravioleta Visível

LISTA DE SÍMBOLOS

X_c - grau de cristalinidade.

ΔH_m - entalpia de fusão da amostra.

ΔH_{m0} - entalpia de fusão do polímero totalmente cristalino.

%S - percentual da substância na amostra.

ΔH_{ms} - entalpia de fusão da substância.

ΔH_{mp} - entalpia de fusão da substância pura.

T_m - temperatura de fusão.

Sumário

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	19
2 Objetivos.....	22
2.1 Objetivos geral	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	23
3.1 Doenças Ginecológicas.....	24
3.1.1 Herpes.....	24
3.1.1.1 Herpes Genital	27
3.1.1.2 Tratamentos.....	28
3.1.1.2.1 Aciclovir	30
3.1.2 Vaginose Bacteriana	32
3.1.2.1 Tratamentos.....	33
3.1.3 Candidíase Vaginal	35
3.1.3.1 Sulfadiazina de Prata.....	37
3.2 Sistema de liberação de fármaco	39
3.3 Dispositivos intrauterinos (DIU)	42
3.4 Biomateriais.....	44
3.4.1 Biomateriais poliméricos	45
3.4.2 Polietileno	47
3.5 Moldagem por injeção	48
3.5.1 Máquina Injetora	49
3.5.2 Parâmetros de Injeção	51
3.5.3 Ciclo de Injeção	52
3.5.4 Variáveis de Controle de Qualidade	53
4 Materiais e Métodos	55
4.1 Materiais	55
4.1.1 Aciclovir	55

4.1.2 Sulfadiazina de Prata	55
4.1.3 Polietileno	55
4.2 Metodologia	55
4.3 Fabricação dos corpos de prova	56
4.3.1 Molde de Dispositivo Intrauterino (DIU)	57
4.3.2 Programação e planejamento de parâmetros.	58
4.4 Técnicas de caracterização	60
4.4.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	61
4.4.2 Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	61
4.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	61
4.4.4 Ensaio de flexão	63
4.4.6 Ensaio de liberação de fármaco	64
4.4.6.1 Curva de calibração Aciclovir	64
4.4.6.2 Monitoramento da liberação do Aciclovir	65
4.4.6.3 Curva de calibração Sulfadiazina de prata	66
4.4.6.4 Monitoramento da liberação do Sulfadiazina de prata	67
5 Resultados e Discussões	69
5.1 Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)	69
5.1.1 DIU de PEAD	69
5.1.2 DIU de PEAD com Aciclovir	71
5.1.3 DIU de PEAD com Sulfadiazina de prata	75
5.1.4 DIU de PEAD com Aciclovir e Sulfadiazina de Prata	78
5.2 Análise Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	82
5.2.1 DIU de PEAD	82
5.2.2 DIU de PEAD com Aciclovir	82
5.2.3 DIU de PEAD com Sulfadiazina de Prata	84
5.2.4 DIU de PEAD com Aciclovir e Sulfadiazina de Prata	85
5.3 Análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	86

5.3.1 DIU de PEAD Puro.....	86
5.3.2 DIU de PEAD com Aciclovir	87
5.3.3 DIU de PEAD com Sulfadiazina de Prata	88
5.3.4 DIU de PEAD com Aciclovir e Sulfadiazina de Prata.....	89
5.4 Análise Ensaios Flexão.....	91
5.5 Análise de liberação de fármaco.....	93
5.5.1 DIU de PEAD com Aciclovir	93
5.5.2 DIU de PEAD com Sulfadiazina de Prata	94
5.5.3 PEAD com Aciclovir e Sulfadiazina de Prata	95
6 Conclusões.....	97
6.1 Sugestões para trabalhos futuros	98
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A saúde da mulher contempla cuidados além de questões ginecológicas. O bem-estar físico e emocional devem ser observados, visando manter uma boa saúde mental e emocional, que estão diretamente relacionadas a saúde familiar.

A saúde ginecológica engloba vários aspectos do bem-estar feminino. Nesse sentido, entre os fatores que devem ser observados pelas mulheres estão: alterações do ciclo menstrual, sangramentos transvaginais anormais, sangramentos após a menopausa, dor pélvica aguda ou crônica, nódulos mamários, infertilidade, corrimentos vaginais, úlceras genitais, verrugas vulvares, dor ao urinar, incontinência urinária, dor durante a relação sexual e alterações na sexualidade.

Os cuidados com a saúde ginecológica envolvem higiene íntima; prevenção de gravidez não planejada; da escolha adequada de métodos anticoncepcionais; uso regular de preservativos, a fim de evitar infecções comuns e sexualmente transmissíveis (ISTs) como Herpes genital, vaginose bacteriana e candidíase vaginal,

O herpes vírus humano (HHV) pertence a família Herpesviridae e inclui uma grande variedade de DNA-vírus. O herpes vírus simples (HSV) é o agente etiológico do herpes labial e genital. Ele geralmente é classificado em Tipo 1 (HSV-1) e Tipo 2 (HSV-2). O HSV atua colonizando as células nervosas dos nervos sensoriais e por isso pode causar sintomas como febre, dor intensa e bolhas. O HSV-1 causa infecção na face, geralmente nos lábios, enquanto o HSV-2 implica em infecções genitais. Porém em alguns casos, o HSV-1 pode causar também a herpes genital, enquanto o HSV-2 pode causar a herpes labial.

Ainda nos dias atuais, não existe nenhuma cura para o HSV, porém estão sendo desenvolvidos tratamentos que visam combater este tipo de doença (ROCHA; AMORIM; LIMA; BRITO; NIZER, 2021). Um dos medicamentos mais utilizados e que apresentam resultados satisfatório na luta contra essas doenças, é o aciclovir (ACV). O aciclovir foi um dos primeiros fármacos a ser utilizado como antivirais no tratamento das variantes do herpes vírus (HV), sendo administrado em tratamentos através de formulações orais e intravenosas.

Outra doença ginecológica muito comum é a vaginose bacteriana, que pode ou não ser assintomática, porém em casos mais graves pode apresentar aumento do corrimento vaginal com ou sem odor. Assim como a herpes genital, também é uma doença associada sexualmente, e pode causar complicações durante e após a fase de gravidez, sendo ambas as doenças associadas ao aumento do risco de aquisição de HIV.

A candidíase vulvovaginal é outra doença ginecológica muito comum nas mulheres, tendo como principais sintomas o odor, a coceira intensa, corrimento, ardor ao urinar, desconforto vaginal, dentre outros. Assim como outras doenças ginecológicas, ela também pode ser assintomática, apresentando como predisposição para o desenvolvimento da mesma desde a atividade sexual até a utilização de roupas muito apertadas, além de outros fatores. Um dos medicamentos que vem sendo estudados para combater a candidíase e a vaginose bacteriana é a sulfadiazina de prata (AgSD).

As doenças anteriormente citadas apresentam diversos tratamentos nos dias atuais, sendo principalmente através do uso de medicamentos via oral ou intravenosa. Dependendo do paciente e do grau da doença, esse tratamento pode ser dificultado, por isso outras formas de tratamento vêm sendo exploradas. Essas doenças apresentam algumas semelhanças, como por exemplo se localizam basicamente na região vaginal, podendo ou não ser assintomática, tendo como predisposição para sua proliferação a atividade sexual, além de serem recorrentes nas pessoas infectadas. Tendo em vista tais características, um tratamento que se encaixa no combate a esse tipo de doença e já vem sendo estudado nos dias atuais, é a utilização de dispositivos de liberação de fármaco.

Considerando a região de contaminação, os dispositivos intrauterinos (DIUs) se mostram uma grande opção para esses estudos, visto que são dispositivos que são colocados na região de principal infecção destas doenças, e são mantidos por longos períodos de tempo. Considerando que todas essas doenças são recorrentes, um DIU com liberação de medicamento controlada, que esteja presente por um longo período de tempo, liberando medicamento de maneira satisfatória, se torna uma ótima alternativa para o combate e controle deste tipo de doença.

Os materiais poliméricos, devido as suas propriedades mecânicas satisfatórias, sua facilidade de processamento e suas característica químicas que fazem com que tenha uma maior compatibilidade com os sistemas corporais, aliados a processos de moldagem, como a moldagem por injeção, que permite ter uma fabricação mais rápida, em grandes quantidades, com alto nível de reprodutibilidade e com peças com qualidades superficiais macro e microestruturais, se tornaram uma grande opção para a fabricação destes dispositivos.

Sendo assim, este trabalho se justifica pela proposta de estudar uma nova alternativa para o tratamento dessas doenças ginecológicas, fazendo a utilização de DIUs com liberação de fármaco controlada. Esse dispositivo teria como objetivo aumentar a eficácia do tratamento dessas doenças, através da utilização de um dispositivo de matriz polimérica combinado com os fármacos aciclovir e sulfadiazina de prata, o que possibilitará um melhor

controle das doses por períodos prolongados. O dispositivo foi fabricado via moldagem por injeção, que permite fabricar peças com qualidades dimensionais e superficiais em produção com grande escala.

2 Objetivos

2.1 Objetivos geral

Analisar a moldagem por injeção de dispositivos intrauterinos multifármacos para tratamento de doenças ginecológicas causadas por microrganismos como Herpes genital, Vaginose bacteriana e Candidíase usando a liberação controlada dos fármacos aciclovir e sulfadiazina de prata.

2.2 Objetivos específicos

- Com base nas doenças ginecológicas e em estudos feitos anteriormente no próprio laboratório, selecionar os fármacos a serem utilizados e a concentração dos fármacos no DIU.
- Através da análise de estudos feitos anteriormente no laboratório, definir as condições de fabricação e parâmetros de processo para as misturas do polímero com os fármacos, afim de otimizar a fabricação dos dispositivos propostos.
- Estudar a composição e a morfologia dos dispositivos fabricados por análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de infravermelho (FTIR) e calorimetria exploratória (DSC).
- Investigar o comportamento dos dispositivos fabricados através de ensaios de flexão, buscando verificar a influência das diferentes concentrações de fármaco no comportamento mecânicas dos dispositivos.
- Analisar o perfil de liberação do fármaco dos dispositivos fabricados com aciclovir, sulfodiazina de prata e com ambos fármacos juntos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Os cuidados com a saúde da mulher só foram inseridos nas políticas nacionais de saúde nas décadas iniciais do século XX. Antes disso, a temática ficou restrita quase que exclusivamente às questões relacionadas à gestação e aos partos. Mas, em meados dos anos 1950, outras medidas começaram a ganhar nova proporção, como o combate à desnutrição e os cuidados com o planejamento familiar. Ao final da década de 1970, a assistência materno-infantil cresceu bastante, com atenção aos cuidados ao período anterior à concepção do bebê e bem-estar da mãe. Nos anos posteriores, foram adotadas novas diretrizes para grupos vulneráveis e atendimento a outras exigências, como sobre os direitos sexuais e reprodutivos. Atualmente existem planos e instruções claras para o rastreamento de diversas doenças (como o câncer de mama ou o câncer do colo do útero), além de boas práticas para dar liberdade de escolha e autonomia sobre o próprio corpo (Ministério da saúde do Brasil, 2004).

A saúde da mulher contempla cuidados além de questões ginecológicas. O bem-estar físico e emocional devem ser observados na saúde da mulher de forma a contemplar cuidados como a saúde mental e emocional, incluído o planejamento familiar, que também faz parte desse rol de cuidados necessários.

A saúde ginecológica engloba vários aspectos do bem-estar feminino. Nesse sentido, entre os fatores que devem ser observados pelas mulheres estão: alterações do ciclo menstrual, sangramentos transvaginais anormais, sangramentos após a menopausa, dor pélvica aguda ou crônica, nódulos mamários, infertilidade, corrimentos vaginais, úlceras genitais, verrugas vulvares, dor ao urinar, incontinência urinária, dor durante a relação sexual e alterações na sexualidade.

Cuidados na saúde ginecológica como higiene íntima; prevenção de gravidez não planejada; da escolha adequada de métodos anticoncepcionais; uso regular de preservativos, a fim de evitar infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), da realização de exames mamários e exames ginecológicos de rotina para prevenção e detecção precoce do câncers e outras doenças ginecológicas de origem viral como Herpes, HPV, de origem bacteriana como Vaginose e Sífilis ou fungica como candidíase (Ministério da saúde do Brasil, 2021).

3.1 Doenças Ginecológicas

3.1.1 Herpes

Os herpes vírus humano (HHV) pertencem à família Herpesviridae, que inclui uma grande variedade de DNA-vírus. Diversas variações já foram catalogadas e são divididas nos subgrupos alfa, beta e gama, nos quais se diferem, basicamente, com relação a interação com a célula hospedeira. Além disso, os diferentes tipos de HHV existentes, podem ser classificados, em 8 categorias conforme descritos na Tabela 1, onde também estão destacadas as principais doenças relacionadas a cada tipo de variante (RUGGIERO; RICHTER, 2020).

Tabela 1 - Classificação dos Herpes-vírus Humano (HHV).

Subfamília	Vírus	Acrônimo	Principais doenças relacionadas
<i>Alfa</i>	Vírus herpes simples tipo 1	HSV-1	Herpes orolabial, encefalite
	Vírus herpes simples tipo 2	HSV-2	Herpes genital
	Vírus Varicela Zoster	VZV	Varicela, telhas
<i>Beta</i>	Citomegalovírus	CMV	CMV-mononucleose, doença de inclusão citomegálica congênita
	Herpesvírus humano 6A/6B	HHV-6A/B	Roseola infantum
	Herpesvírus humano 7	HHV-7	Roseola infantum
<i>Gama</i>	Virus de Epstein Barr	EBV	Mononucleose, linfomas, leucemia, síndromes linfoproliferativas
	Herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi	KSHV	Sarcoma de Kaposi, doença de Castleman

Fonte: Adaptado de Ruggiero (2020) (RUGGIERO; RICHTER, 2020).

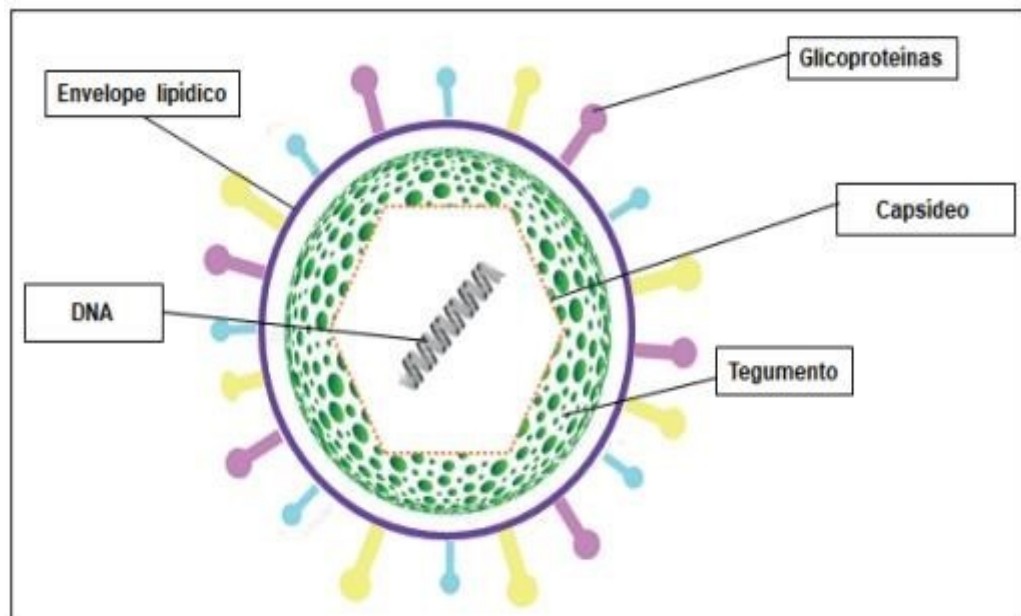
Dentre todos os herpes vírus humanos, nove espécies infectam rotineiramente os seres humanos, e estão extremamente disseminadas, sendo então responsáveis pelo aparecimento de diversas doenças, como herpes labial e genital, vírus varicela zoster, mononucleose e

diversos tipos de câncer. Curiosamente, mais de 90% dos adultos estão infectados com pelo menos um deles (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Os HHVs diferem significativamente em termos de composição de base de DNA e arranjo de sequência, no entanto eles compartilham muitas propriedades biológicas, incluindo a capacidade de manter, após uma infecção primária, um estado latente através da manutenção de seu genoma no organismo infectado como um epissoma nuclear extracromossômico. Durante seu ciclo de vida, os HHVs desencadeiam uma série de eventos para alcançar a replicação, que envolve estruturas celulares e virais (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Conforme pode ser observado na Figura 1, o vírus da herpes simples é um vírus que está envolto por uma camada lipídica dupla, que possui aproximadamente onze glicoproteínas incrustadas. Dessas onze proteínas, nove estão em sua forma glicosilada. Essas glicoproteínas são de grande importância para a adsorção e entrada do vírus na célula (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Figura 1 - Esquema representativo da partícula viral do HSV.



Fonte: (Infectologia: bases epidemiológicas e clínicas, 2021).

Outra parte que compõe esse vírus é o tegumento, que é composto de 20 proteínas que são essenciais para a regulação do ciclo replicativo do vírus, e se encontra entre o

envelope lipídico e o capsídeo. Ele possui mais do que um papel meramente estrutural na partícula do vírus. Nele se encontram a VHS (vírion host shut-off protein/VP22) e a α -TIF (α -trans-inducing factor/VP16). A VHS tem como função degradar o RNA da célula hospedeira dentro do citoplasma, enquanto o α -TIF participa da transição de genes precoces de expressão imediata e a VIP-2, que são responsáveis pela liberação do DNA viral no núcleo da célula infectada, dentre outras (KELLY et al., 2009).

Por sua vez, o capsídeo apresenta um formato icosaedro e sua partícula quando completa, denominada de vírion, pode medir até 110 nm de diâmetro, e se contar as espículas glicoproteicas encontradas no envelope, pode chegar até 225 nm. Na constituição do capsídeo se encontra quatro proteínas virais principais conhecidas como VP5, VP26, VP23 e VP19C, que estão codificadas pelos genes UL 19, UL 35, UL 18 e UL 38, respectivamente. O material genético do vírus herpes simples é constituído de DNA fita dupla linear/simple e se encontra no interior do capsídeo (KUKHANOVA; KOROVINA; KOCHETKOV, 2014).

Resumidamente, após a fixação na superfície celular do hospedeiro, o vírus penetra no citoplasma da célula e migra para o núcleo, onde libera o genoma viral. Aqui, diferentes etapas complexas levam à síntese de cópias concateméricas do DNA viral, que, juntamente com as proteínas virais, são montadas e finalmente liberadas (ROCHA; AMORIM; LIMA; BRITO; NIZER, 2021).

O vírus do herpes simples (HSV), o agente etiológico do herpes labial e genital, infecta aproximadamente 60 a 95% das pessoas em todo o mundo, e é classificado em tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2). O HSV coloniza as células nervosas dos nervos sensoriais, o que acaba por causar febre, dor intensa e bolhas. O HSV-1 causa infecção na face, especialmente nos lábios, enquanto o HSV-2 implica em infecções genitais. Até o momento, não há cura para a infecção pelo HSV, e seu tratamento ocorre basicamente através do uso de analgésicos, anestésicos comuns e antivirais, como por exemplo, o aciclovir. Em vitroestudos, observou-se que o mel ou a própolis têm sido bem-sucedidos em inibir a propagação do HSV a partir de células infectadas e, isso se deve provavelmente a presença de compostos fenólicos, como flavonóides e cafeatos, que proporcionam um efeito anti-herpético (ROCHA; AMORIM; LIMA; BRITO; NIZER, 2021).

A pesquisa farmacológica na área anti-herpética tem sido, de certa forma, bem-sucedida, uma vez que, até o momento, vários medicamentos eficientes estão disponíveis no mercado. Um dos agentes antivirais mais eficientes é o aciclovir, juntamente com seus

derivados. Esses compostos são classificados como análogos de nucleotídeos pois atuam bloqueando a replicação viral ao serem incorporados ao DNA viral nascente. Eles têm sido amplamente empregados para o tratamento de alfa-HHVs e ainda são considerados os medicamentos de primeira linha de escolha no manejo desses vírus. No entanto, o uso excessivo de agentes anti-HHVs por longos períodos, principalmente em pacientes imunocomprometidos, tem levado ao aparecimento de cepas virais resistentes. Além disso, os HHVs sofrem latência, e até o momento, não há como erradicar o vírus por completo das células hospedeiras (ROCHA; AMORIM; LIMA; BRITO; NIZER, 2021).

3.1.1.1 Herpes Genital

Os herpes vírus humanos, constituídos pelo vírus herpes simples (HSV-1 e HSV-2) e vírus varicela zoster (VZV), possuem uma ampla gama de hospedeiros vertebrados e invertebrados que podem infectar. A infecção por HSV-1 causa ceratite corneana ou herpes labial na região orolabial, enquanto a infecção por HSV-2 é responsável principalmente por lesões na genitália. Em alguns casos excepcionais, o HSV-1 pode causar herpes genital e o HSV-2 também pode ser responsável pelo herpes labial. As manifestações mais graves do HSV são encefalite, meningite e cegueira. Nos países desenvolvidos, o HSV-1 é marcado como a principal causa de cegueira da córnea e encefalite por vírus. A infecção via HSV pode causar destruição direta da célula por lise ou pode se esconder dos ataques do sistema imunológico do hospedeiro estabelecendo a latência de uma maneira específica, de acordo com o tipo de célula. HSV-1 e HSV-2 causam latência nos neurônios sensoriais e nos gânglios. Pelo estabelecimento da latência, o HSV pode evitar o encontro com os medicamentos antivirais, como o aciclovir e seus análogos (BANERJEE; KULKARNI; MUKHERJEE, 2020).

O HSV-2 é a principal causa de úlcera genital em todo o mundo, além de aumentar o risco de aquisição do HIV e de herpes neonatal. Vários estudos realizados nos Estados Unidos, África e Ásia usando ensaios de PCR sensíveis mostraram que o HSV é encontrado em 60% das úlceras genitais. O HSV-2 é transmitido a um parceiro sexual durante o contato sexual ou durante o trabalho de parto da mãe para o recém-nascido através do contato direto da mucosa ou da pele (JOHNSTON; COREY, 2015).

Durante a infecção primária, os pacientes podem apresentar úlceras genitais bilaterais múltiplas e graves, além de sintomas genitais locais. Em um estudo, um terço dos casos de proctite foi causado por HSV em HSH, com maior incidência em pessoas com infecção pelo HIV. Manifestações sistêmicas como febre, mialgias, dores de cabeça e sintomas de meningite asséptica também podem acompanhar o HSV genital primário. Na ausência de terapia antiviral, as lesões do primeiro episódio de herpes genital desaparecem em 3 semanas. Durante a infecção inicial, o HSV estabelece a infecção no gânglio sacral, onde é protegido da eliminação pela resposta imune do hospedeiro. O gânglio sacral atua como um reservatório para futuras recorrências e descamação genital subclínica. Durante a reativação, o vírus percorre o axônio até as superfícies da pele e mucosas, onde a disseminação viral pode estar associada a úlceras genitais ou, mais comumente, ser assintomática (JOHNSTON; COREY, 2015).

Diversos estudos reportaram maior número de casos de infecção por HSV-2 em mulheres. Além disso, no caso de gravidez em mulheres com quadro de herpes genital recorrentes, é recomendado tratamento contínuo com antiviral durante a gestação, pois apesar da baixa taxa de ocorrência de herpes neonatal, se a paciente apresentar lesões cutâneas causada por uma crise de herpes genital, no momento do parto as chances de transmissão para a criança aumentam. Em casos mais graves é recomendado processo de cesariana para evitar o contágio (GROVES, 2016).

3.1.1.2 Tratamentos

Apesar do crescente de novas terapias para outros patógenos virais, como HIV e vírus da hepatite C, os medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do herpes genital permaneceram inalterados por quase duas décadas. O aciclovir, um dos medicamentos utilizado nesse tratamento, atua inibindo seletivamente a DNA polimerase viral, onde é incorporado na cadeia de DNA viral em crescimento, causando a terminação da mesma. A droga torna-se ativa apenas em células infectadas por vírus, o que contribui para seu excelente perfil de segurança. O aciclovir se encontra disponível em formulações orais e intravenosas. O valaciclovir também é uma das alternativas para esse tipo de tratamento. Ele é um pró-fármaco éster de valina do aciclovir, que apresenta maior biodisponibilidade oral e requer dosagens menos frequente. Outro medicamento, o

famciclovir, é um pró-fármaco do penciclovir e, da mesma forma, é altamente biodisponível (JOHNSTON; COREY, 2015).

Existem duas estratégias mais conhecidas para o tratamento de infecções por herpes genital, o tratamento episódico ou a terapia supressiva. O tratamento episódico é utilizado apenas quando os pacientes são sintomáticos com recorrência de herpes genital, tendo administrações por períodos de 2 a 10 dias, dependendo do regime de medicamento, e se o caso se trata de um primeiro episódio ou um episódio recorrente de herpes genital. Existem diversos regimes de dosagem recomendados para o tratamento episódico. A terapia episódica diminui a duração das recorrências e os sintomas. Os melhores agentes para esse tratamento são o aciclovir, o valaciclovir e o famciclovir, nos quais todos apresentam uma eficácia semelhante (JOHNSTON; COREY, 2015).

Já nos regimes supressivos, as doses são tomadas diariamente e diminuem o risco de recorrências em cerca de 50%, melhorando assim a qualidade de vida de pessoas com herpes genital recorrente. Esse tipo de terapia também reduz a descamação genital e reduz o risco de transmissão de herpes genital entre casais heterossexuais discordantes. Para esse tipo de tratamento, alguns dados mostram que o valaciclovir oferece melhor supressão de recorrências genitais e excreção subclínica do que o famciclovir (JOHNSTON; COREY, 2015).

Considerando o caso de pacientes em período gestacional, a prevenção é importante para evitar a transmissão e o herpes neonatal. Sendo assim, aconselha-se fazer acompanhamento médico da evolução dos sintomas para verificar a necessidade de um tratamento prolongado com antivirais. Os pacientes com imunodeficiência devido a infecção por HIV ou que passaram por algum tipo de transplante ou tratamento quimioterápico, geralmente necessitam de uma dosagem maior de antivirais do que pacientes imunocompetentes e, muitas vezes, o tratamento apresenta duração prolongada (WHITLEY, 2011). Nestes casos mais graves, que também incluem encefalite, herpes neonatal e herpes zoster, pode ser necessário internações e aplicações intravenosas de antivirais, como o aciclovir, no entanto tais tratamentos devem ser evitados pois podem acarretar complicações renais (MOOMAW, 2003; WHITLEY, 2011).

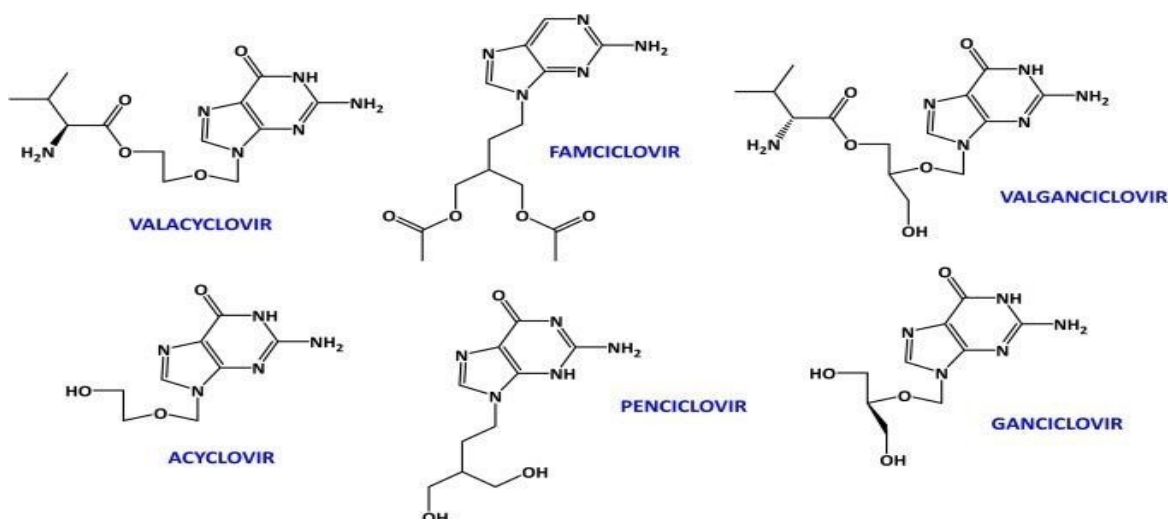
Devido à baixa biodisponibilidade do aciclovir, a alta incidência e transmissão das infecções causadas pelos herpes-vírus simples (HSV), inúmeras alternativas vêm sendo desenvolvidas buscando a prevenção, como por exemplo vacinas e dispositivos intravaginais

microbicidas (KIM; LEE, 2020). A utilização de novos dispositivos para liberação controlada de fármacos visando aumentar a eficiência do tratamento, também já vem ganhando destaque (ASVADI, 2013). Tendo em vista este cenário, a manufatura aditiva surge como uma boa alternativa para fabricação de novos dispositivos com design personalizado e um menor custo de produção (WELSH, 2019).

3.1.1.2.1 Aciclovir

O aciclovir (ACV) foi um dos primeiros fármacos a ser utilizado como antivirais no tratamento das variantes do Herpes-vírus (HV). É constituído de um nucleosídeo sintético análogo da guanosina que inibe a síntese do DNA-vírus agindo como agente terminador de cadeia (MANIYA; PATEL; MURTHY, 2015). Dentre suas principais características, apresenta massa molar de 225,20 g/mol, temperatura de fusão na faixa de 256,5-257°C e sua fórmula molecular é descrita por C₈H₁₁N₅O₃ (AHER, 2015). Com o intuito de se alcançarem melhores resultados nos tratamentos dos herpes-vírus, diversos tipos de fármacos alternativos, com estrutura similar ao do aciclovir, foram desenvolvidos, com destaque para os apresentados na Figura 2. No entanto, o aciclovir ainda continua sendo o fármaco mais utilizado no tratamento das infecções por herpesvírus. (DE CLERCQ; LI, 2016).

Figura 2 - Estrutura química dos fármacos mais utilizados no tratamento do Herpes-Vírus.



Fonte: (Nováková; Červený, 2018).

Estudos mostraram que o aciclovir encurta a duração da disseminação viral e acelera a cicatrização de algumas infecções genitais pelo vírus herpes simplex, além de prevenir a transmissão do herpes genital. Sendo assim, diferentes formas farmacêuticas contendo aciclovir estão sendo estudadas, incluindo comprimidos, géis, anéis intravaginais, matrizes microporosas e nanopartículas, visando combater esse vírus (PACHECO-QUITO, 2020).

O aciclovir e seus derivados são fármacos com uma tolerância elevada, porém apresentam alguns efeitos adversos raros. Apesar de ser incomum, alguns efeitos adversos já foram reportados, como por exemplo efeitos alérgicos que são mais comuns para pacientes que recebem doses intravenosas, pois estão mais susceptíveis a um aumento de concentração de fármaco no organismo, o que pode acabar causando, em casos mais raros, disfunção renal. Outros efeitos que podem ocorrer são náuseas, diarreia e dores de cabeça, mas também são casos raros de se constatar e não possuem relação direta com a medicação. Os estudos demonstram que o tratamento via oral com aciclovir é mais seguro, quando administrado por longos períodos, aproximadamente cinco anos, para o tratamento de herpes genital crônica. O aciclovir também é considerado um fármaco seguro para aplicação vaginal para tratamento de lesões primárias ou recorrentes. (PACHECO-QUITO, 2020).

No tratamento do herpes genital os antivirais inibem a replicação do vírus e reduzem a duração da infecção viral, aliviando a cura das erupções cutâneas. As indicações do fármaco variam de acordo com o tipo e grau de infecção, além do quadro clínico do paciente, como no caso dos pacientes com algum grau de imunodeficiência. Porém, no geral, para tratamento via oral, em quadros isolados, a dose indicada de aciclovir é de 400 mg, três vezes ao dia, por um período de cinco a dez dias. Para o famciclovir é indicado 250 mg, três vezes ao dia, ao longo de sete dias, e para o valaciclovir, 1000 mg, duas vezes ao dia, também durante uma semana (GROVES, 2016). Já em casos recorrentes, onde ocorrem mais de seis vezes ao ano, geralmente se aconselha o tratamento supressivo, que consiste na dosagem diária de antiviral, por exemplo, o aciclovir com 400 mg duas vezes ao dia, durante um período que pode se estender de alguns meses até um ano. O tratamento supressivo utilizando aciclovir pelo período de um ano, descrito acima, demonstrou redução de 70% a 80% dos sintomas recorrentes, e total prevenção do quadro clínico em 50% dos casos. Este tratamento prolongado é indicado também no caso de gravidez, de forma a evitar herpes neonatal (MOOMAW, 2003).

Ainda hoje o aciclovir continua a ser um dos melhores medicamentos para o tratamento da infecção por HSV. No entanto, apesar da alta eficácia do aciclovir, a taxa de mortalidade de pacientes com encefalite por herpes simples, e que receberam aciclovir, é de aproximadamente 14 a 19% (DE CLERCQ; LI, 2016).

O tratamento mais comum prescrito é a administração via oral de aciclovir ou seu pró-fármaco mais prontamente absorvido, o valaciclovir. O aciclovir é usado para tratar os infectados por HSV-1 e HSV-2, mas devido à baixa adesão do paciente, baixa biodisponibilidade oral e meia-vida in vivo curta, a dosagem oral geralmente se mostra ineficiente para a supressão viral. Uma complicação surge quando os pacientes se esquecem de tomar seus medicamentos conforme prescrito, resultando em vales de drogas. A dosagem oral em si resulta em má absorção pelo intestino, cerca de 10 a 20% da dose original, resultando em menor eficácia e na necessidade de doses maiores de medicamento para compensar. Além disso, o aciclovir tem uma meia-vida de eliminação plasmática de 2,5 a 3,3 horas, resultando em sua concentração plasmática caindo rapidamente mesmo após a administração oral. Esses problemas podem resultar em supressão viral ineficiente (GIANNASCA, 2020).

Sendo assim, cada vez mais se busca novos meios de tratamentos que possam minimizar ou até mesmo eliminar tais inconvenientes, de forma a promover aos pacientes uma melhor forma de enfrentar tais infecções. Um dos meios que vem sendo abordados nos últimos anos é o tratamento através da liberação de fármaco por algum tipo de dispositivo, o que eliminaria alguns tipos de inconvenientes, e permitiria ter um maior controle da dosagem a ser utilizada.

3.1.2 Vaginose Bacteriana

Uma doença muito comum de trato vaginal inferior é a vaginose bacteriana (VB), que apresenta como características clínicas desde assintomáticas até ao aumento do corrimento vaginal com ou sem odor de peixe (MONEY, 2005). Em mulheres sexualmente ativas, a principal causa da vaginite é a vaginose bacteriana, que se caracteriza por uma alteração complexa na microbiota vaginal. Os critérios para diagnósticos são relativamente simples e podem ser utilizados com grande taxa de sucesso em laboratórios. O exame bacterioscópico pigmentado pelo Gram é utilizado para visualização de células guias (células escamosas do

epitélio vaginal cobertas com bactérias), tendo 70% de especificidade e 93% de sensibilidade (OLIVEIRA, 2022).

Embora não seja considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST), a vaginose bacteriana é uma doença associada sexualmente. Além de causar complicações na gravidez, a vaginose bacteriana pode estar associada a um aumento do risco na aquisição de HIV (TOMÁS, PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, SIMÕES, MARTINEZ-DE-OLIVEIRA e PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, 2020), infecções após a interrupção da gravidez, inserção de dispositivos intrauterinos e histerectomia vaginal e abdominal. Considerando a natureza poli microbiana complexa e as importantes condições em que esta doença está associada, um diagnóstico preciso e claro se torna muito necessário (MONEY, 2005).

As bactérias podem ser classificadas em dois grupos:

- Bacilos Gram positivos: Staphylococcus.
- Bacilos Gram negativos: Prevotella, Porphyromonas e Bacteroides.

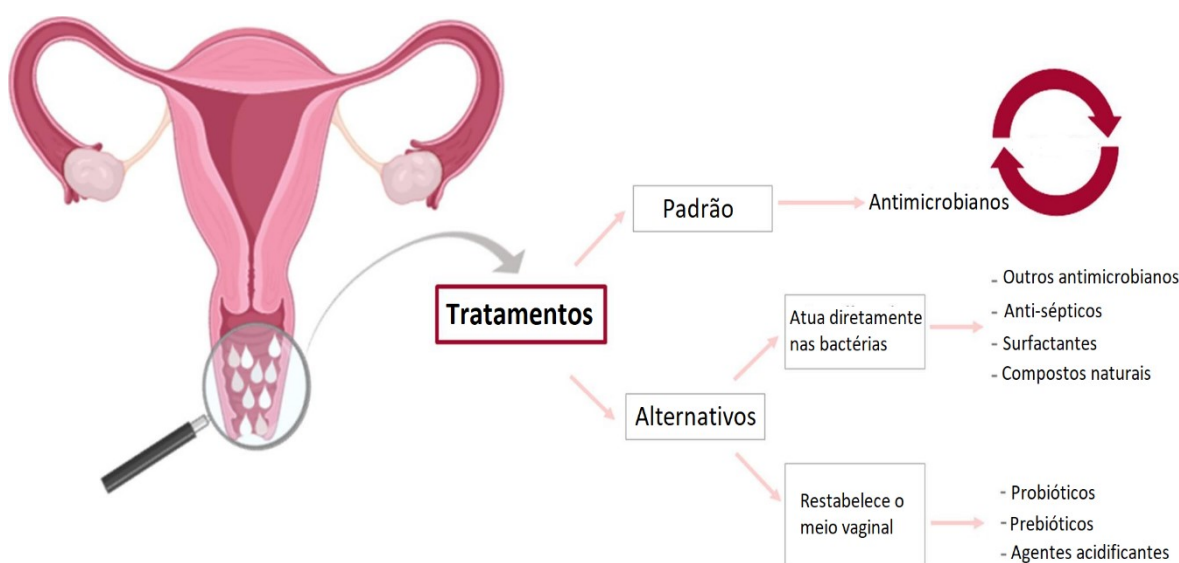
Esta classificação se dá com base na cor que adquirem após a coloração de Gram, sendo as de cores azuis as positivos, e as de cores vermelhas as negativas, onde ambas causam diferentes infecções e são sensíveis a diferentes antibióticos (BUSH e SCHMIDT, 2022). Quando observado as amostras de culturas em casos de vaginose bacteriana, os lactobacilos vaginais normais estão em falta ou reduzidos significativamente, enquanto outros organismos se mostram em evidencia. A Gardnerella vaginalis é um organismo associado a vaginose bacteriana e está presente em 83-94% das mulheres com sinais clínicos, e cerca de 36-55% em casos assintomáticos, considerando as observações em exames laboratoriais. Outras bactérias anaeróbicas estão fortemente relacionadas a vaginose bacteriana, porém são difíceis de recuperar pela cultura. Por isso, a análise Grain strain é uma das mais recomendadas pois é um método que identifica a proporção de morfotipos bacterianos no trato vaginal (MONEY, 2005).

3.1.2.1 Tratamentos

Na Figura 3 está ilustrado o tratamento da vaginose bacteriana. Apesar de ter um tratamento relativamente rápido, é muito comum a recorrência da doença em mulheres.

Tendo como base os Estados Unidos, estima-se que cerca de 30% das mulheres em idade fértil sejam afetadas pela vaginose bacteriana, representando assim a infecção vaginal mais comum entre as mulheres (JONES, 2019). As diretrizes de 2015 dos Centros de Controle e prevenção de Doenças Sexualmente Transmissíveis recomendam como tratamento para essa doença o uso de medicamento como metronidazol oral, gel intravaginal e creme de clindamicina. Estima-se que a taxa de cura fique em torno de 70-80%, sendo a principal causa de reinfecção, a falha por parte do tratamento (JONES, 2019).

Figura 3 - Ilustração do tratamento de vaginose bacteriana.



Fonte: Adaptado (TOMÁS, PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, SIMÕES, MARTINEZ-DE-OLIVEIRA e PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, 2020).

Outras alternativas vêm sendo estudadas para melhorar a eficácia dos tratamentos, sendo uma delas a utilização de bioadesivos poliméricos. Através da utilização desses adesivos, o fármaco entra em contato direto com as bactérias, o que por sua vez potencializa a retenção e eficácia do fármaco no tratamento da vaginose bacteriana (TOMÁS, PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, SIMÕES, MARTINEZ-DE-OLIVEIRA e PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, 2020).

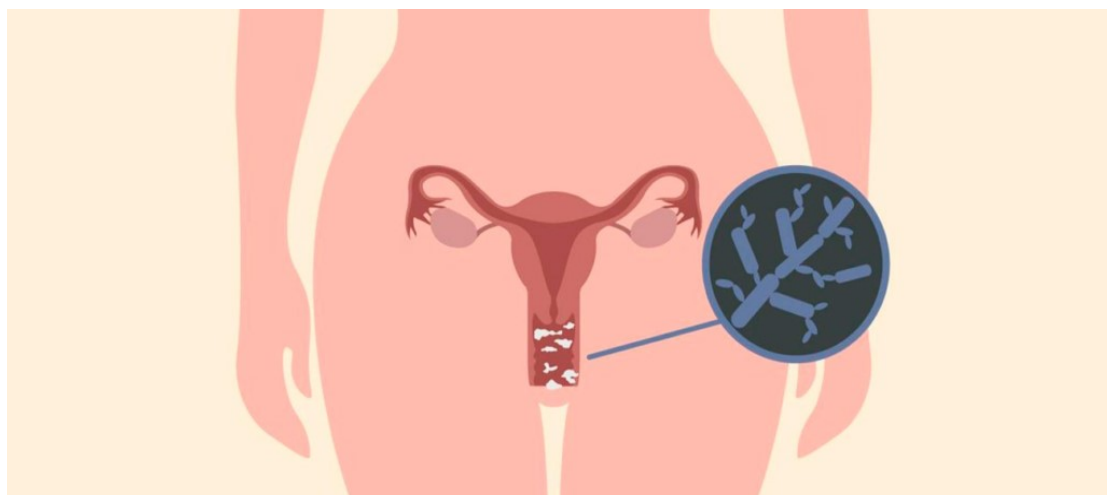
3.1.3 Candidíase Vaginal

A candidíase consiste em uma gama de síndromes clínicas que são causadas por fungos do gênero *Candida*. O mesmo consiste em mais de 200 espécies de leveduras que habitam várias partes do corpo, onde residem como comensais. Estes seres estão presentes na microbiota normal de indivíduos saudáveis, no entanto, quando o hospedeiro apresenta problemas em seu sistema imunológico, o equilíbrio dessa microbiota é rompido, o que pode acarreta em espécies de *Candida* se tornando patogênicas e com manifestações agressivas (KAUFFMAN, 2005; ÁLVARES, SVIDZINSKI, CONSOLARO, 2007; BARBEDO, SGARBI, 2010).

Esta micose causa lesões que podem ser brandas, crônicas, agudas, superficiais ou profundas. Quando provém da microbiota, sua origem se dá de forma endógena, ou de forma exógena, como uma DST (NAGLIK, CHALLACOMBE, HUBE, 2003; MONGE et al., 2006). A candidíase tem como principal agente patológico a *C. albicans*, que consiste em 60% dos casos de amostras clínicas. No entanto, na literatura é possível encontrar outros tipos de agentes patológicos como *C. Krusei*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, dentre outros (CHAVES; CAVALCANTI; PORTO, 2003; MENEZES et al., 2004).

É possível encontrar diversas formas de manifestações clínicas da candidíase, podendo assim classificá-las em sistêmicas, alérgicas e cutâneo-mucosas. A candidíase mucosa atua principalmente em tecidos da genitália e do trato digestivo. Já a candidíase cutânea ataca áreas intertriginosas da pele em geral, como as virilhas e as axilas (MENEZES et al., 2004). A Figura 4 esquematiza a candidíase mucosa na região vaginal.

Figura 4 - Ação da candida albicans na vagina.



Fonte: (Dra. Elis Nogueira).

Os principais sintomas apresentados pelas vulvovaginites micóticas resultantes das espécies do gênero *Candida* são: prurido, odor, coceira intensa, corrimento, eritemas, dispareunia, ardor ao urinar e desconforto vaginal (ZIARRUSTA, 2002; GEIGER, FOXMAN, GILLESPIE, 1995; NETO, HAMDAN, SOUZA, 1999). Alguns fatores resultam na predisposição ao desenvolvimento desta doença, como por exemplo: traumas na mucosa vaginal por atividade sexual, proteção menstrual e substâncias de higiene íntima, uso de roupas muito apertadas ou o uso de peças íntimas de tecidos sintéticos por um período muito longo, e também a gravidez e uso de alguns anticoncepcionais orais (FOXMAN, 1990; OKUNGBOWA; ISIKHUEMHEN; DEDE, 2003).

Estima-se que cerca de 75% das mulheres adultas já sofreram algum episódio desta doença durante a vida, sendo de 70% a 90% delas causadas pelo agente *C. albicans*. Até mesmo no caso de mulheres sadias e assintomáticas, estima-se que entre 20% e 25%, podem apresentar resultados positivos para culturas de *C. albicans* (CARDONA-CASTRO et al., 2002; SHINOBU et al., 2007).

Atualmente é possível encontrar diversos tratamentos para essa patologia. Desde a administração de medicamentos via oral, como fluconazol ou itraconazol, que são normalmente prescritos devido a sua comodidade. No entanto, alguns efeitos colaterais podem ocorrer, como por exemplo, náuseas, diarreia e dor de cabeça. Quando se trata do tratamento via vaginal, é possível administrar Clotrimazol, Miconazol, Terconazol, Butoconazol, dentre outros (LOPEZ, 2015). Outra opção de tratamento por via vaginal, é a

utilização da sulfadiazina de prata em creme vaginal (FERRARI et al., 2002).

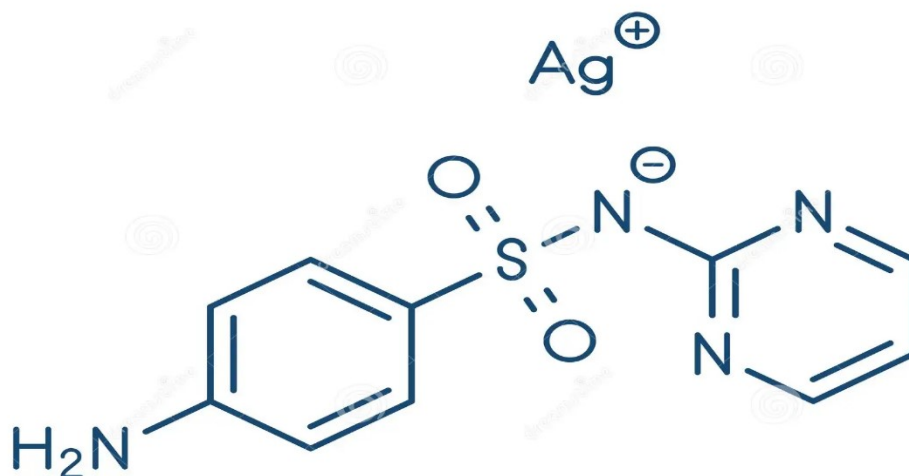
3.1.3.1 Sulfadiazina de Prata

A sulfadiazina de prata (AgSD) foi descoberta inicialmente por Wruble em 1943 como um agente antisséptico. Em 1968, Fox redescobriu o mesmo composto em sua pesquisa para o tratamento de queimaduras, cujo objetivo era combinar os efeitos oligodinâmicos (substâncias que mesmo em pequenas concentrações, tem efeito intenso no corpo humano) dos íons de prata, que possuem ação microbiana (LAURA; SORRENTI; GIOVANNA, CRISTINA; GIUSEPINNA e GIAMPIERO; 2013), com o efeito antibactericida da sulfadiazina, que se daria em virtude da habilidade da sulfadiazina de interagir com o DNA (MCCOY e ROSENKRANZ, 1978). A sulfadiazina tem sido utilizada nos EUA desde 1973, em virtude do seu amplo combate contra microrganismos (KLAUS, 1984).

Ainda na década de 60, Fox formulou a prata para ser o sal do antibiótico de sulfonamida, formando assim a sulfadiazina, um pó branco insolúvel em água e não ionizável. Sua formação se dá através da reação da sulfadiazina, um dos quatro grupos de sulfonamidas, com formação do complexo de sal de prata através do nitrato de prata. Fox ainda sugeriu uma estrutura polimérica onde seis íons de prata se ligavam a seis sulfadiazinas utilizando os átomos de nitrogênio dos anéis de pirimidina da sulfadiazina (WHITE and COOPER, 2022).

A sulfadiazina de prata é um agente terapêutico que tem como fórmula molecular $C_{10}H_9AgN_4O_2S$ e apresenta seu ponto de fusão por volta de 285 °C (DRUG BANK ONLINE). Sua estrutura química pode ser observada na Figura 5.

Figura 5 - Ilustração da estrutura química da Sulfadiazina de Prata.



Fonte: (Adaptado Dreamstime).

Este composto possui propriedades antibacterianas e antifúngicas. A ação desse agente se dá quando as substâncias interagem com fluidos corporais que possuem cloreto de sódio, o que acarreta a liberação lenta de íons de prata. Por sua vez, esses íons de prata catalisam a formação de ligações dissulfeto, o que causa a mudança das estruturas de proteínas levando a inatividade das enzimas contendo tiol. Os íons de prata também influenciam na replicação e transcrição de bactérias ao intercalar o DNA (NATIONAL CANCER INSTITUTE).

A exploração da AgSD com usos clínicos tem tido como grande foco, desde o início, o tratamento de queimaduras, sendo considerada a substância contendo prata mais usada para esse tipo de aplicação (KLASEN, 2000). No entanto, suas aplicações não se restringem apenas à cura de ferimentos causados pelo calor. Dispositivos médicos de liberação controlada, como cateteres, dispositivos internos e pensos para tratamento e prevenções de infecções, já vem sendo estudados fazendo a utilização da AgSD (WHITE e COOPER, 2022).

Considerando o abrangente espectro de propriedades cicatrizante e antimicrobiana, o uso da sulfadiazina de prata para o tratamento de colpites foi foco no desenvolvimento de cremes ginecológicos (WHITE e COOPER, 2022), e atualmente já vem sendo explorada para a impregnação de dispositivos para liberação controlada de fármacos (KLASEN, 2000). Isso

se justifica pelo fato da sulfadiazina proporcionar uma liberação de longo prazo dos íons de prata, enquanto os demais sais de prata como o nitrato de prata, liberam elevadas quantidade de íons de uma só vez, o que possibilita uma melhor eficácia no tratamento de vaginites. Porém esse fármaco ainda possui algumas limitações, principalmente quando se estuda dispositivos de liberação controlada. A sua baixa solubilidade em água (3.4 mg/L em pH = 6.8), afeta diretamente sua eficácia e biodisponibilidade (BARBAK, KARAKAS, ESENTURK, ERDAL e SARAC, 2020).

3.2 Sistema de liberação de fármaco

Um sistema de liberação de fármaco pode ser definido como uma forma ou um mecanismo pelo qual o fármaco é disponibilizado no organismo após sua administração. Esse mecanismo de liberação é tão importante quanto o próprio medicamento utilizado. A compreensão e utilização desses sistemas de liberação permitiu um grande aumento da eficiência dos fármacos usados na terapêutica atual. Também favoreceu a reutilização de outros fármacos que anteriormente foram descartados devido a suas propriedades indesejáveis, além de permitir o aprimoramento de novos fármacos antes de serem utilizados na terapêutica.

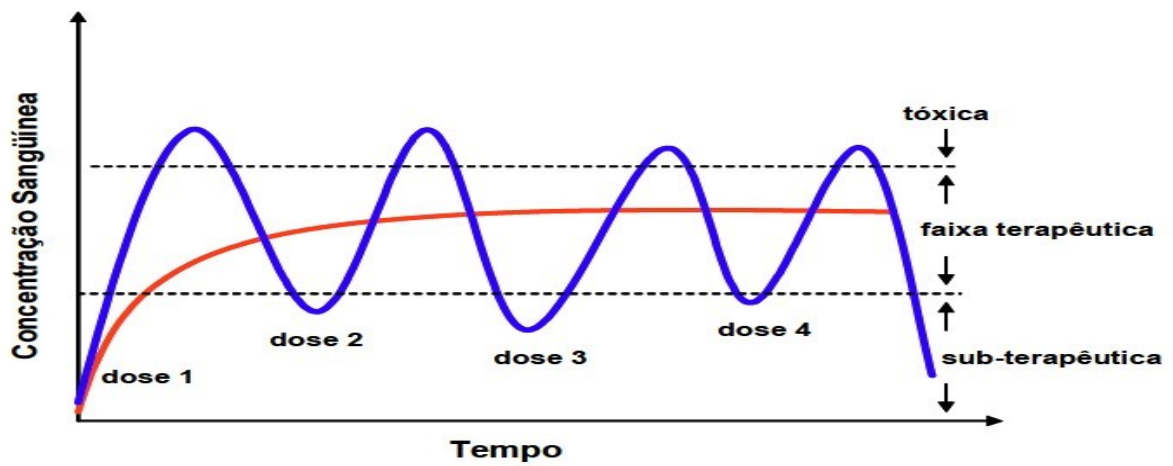
Levando em conta o modo como o fármaco é liberado no organismo, os sistemas de liberação de fármaco podem ser classificados em: liberação imediata e liberação modificada.

- Liberação imediata: São formulações nas quais a liberação do fármaco ocorre imediatamente após a administração, não havendo assim, qualquer controle sobre como a liberação do fármaco é realizada. Esse tipo de liberação é de formulação convencional.
- Liberação modificada: São formulações capazes de modificar o modo como a liberação do fármaco é realizada. Ela pode ser dividida em liberação prolongada e liberação retardada.
- Liberação retardada: A liberação do fármaco só irá ocorrer após um certo momento após o período de administração.

- Liberação prolongada: A liberação do fármaco se mantém por um tempo maior após a administração, o que acaba por reduzir a frequência de administração (FERRAZ, 2011)

A Figura 6 ilustra um gráfico de um sistema de liberação controlada de fármaco, nivelando quanto a melhor liberação possível.

Figura 6 - Gráfico do sistema de liberação controlada de fármaco.



Fonte: (Primo, 2006).

Os sistemas de liberação de fármaco convencionais são desenvolvidos para liberar rapidamente o agente ativo ou o fármaco. Geralmente são empregados sistemas diluentes solúveis com o objetivo de favorecer a dissolução do agente, embora manter os níveis de sua concentração dentro da faixa terapêutica ainda seja um desafio. Em terapias convencionais, a concentração de droga na corrente sanguínea aumenta até atingir um nível máximo de dissolução e após isso, declina, fazendo assim a necessidade de uma nova dose para reestabelecer os níveis de concentração. Concentrações muito acima da faixa terapêutica podem acarretar em toxicidade, enquanto concentrações subterapêuticas são ineficazes e podem resultar em resistência ao fármaco. Com base nesses efeitos, pesquisas recentes e avanços científicos no campo de nanotecnologia tornaram possível o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada com intuito de modular a liberação do fármaco na faixa terapêutica por um tempo maior através da aplicação de uma única dosagem (BIZERRA, SILVA, 2016).

Os polímeros vêm sendo amplamente utilizados em áreas farmacêuticas e conseqüentemente em estudos de sistemas de liberação de fármacos. Levando em conta a aplicação desses materiais no âmbito farmacêutico, a Tabela 2 apresenta os principais polímeros utilizados em combinação com esses sistemas.

Tabela 2 - Principais polímeros utilizados em liberação de fármaco.

Polímeros naturais	
Polímeros a base de proteínas	Colágeno, albumina, gelatina
Polissacarídeos	Agarose, alginato, carragenina, ácido hialurônico, dextrano, quitosana e ciclodextrinas
Polímeros Sintéticos biodegradáveis	
Poliésteres	Poliácido láctico, poliácido glicólico, polihidroxibutirato, policaprolactona, poli(ácido β -málico) e polidioxanonas
Polianidridos	Poliácido sebácico, poliácido adípico, poliácido terftálico e vários copolímeros
Poliamidas	Poli imino carbonatos e poliaminoácidos
Outros	Policiano acrilatos, poliuretanos, éster poliorto, Polidihidropirans e poliacetais
Polímeros Sintéticos Não Degradáveis	
Derivados de celulose	Carboximetil celulose, etilcelulose, celulose acetato, celulose acetato propionato e hidroxipropil metilcelulose
Silicones	Polidimetilsiloxano e sílica coloidal
Polímeros Acrílicos	Polimetacrilatos, polimetilmetacrilato e polihidroetilmetacrilato

Fonte: Silva (2016).

Existe duas formas diferentes do fármaco ser liberado no organismo, através do mecanismo de difusão ou erosão. Nos dois casos a difusão ocorre por meio de um gradiente de concentração. No entanto, alguns polímeros não são adequados para a veiculação de substâncias hidrossolúveis e de baixa massa molar, uma vez que se difundem através da rede polimérica, e são independentes da velocidade de degradação matricial. Os principais

polímeros dessa categoria são a gelatina, o colágeno e o álcool polivinílico. Já no processo de erosão, o controle químico ocorre por meio da degradação da matriz e a taxa de liberação depende do polímero.

Um terceiro tipo de mecanismo está relacionado ao processo de ativação por solvente. Neste caso a clivagem das ligações intermoleculares quebram as cadeias poliméricas, fazendo com que durante essa degradação ocorra a liberação do agente ativo. O fármaco pode ser liberado pela ação de enzimas específicas devido a sua ligação covalente com o polímero. Em sistemas controlados por solvente, o agente ativo está disperso ou dissolvido na matriz polimérica e por isso não se difunde. A matriz pode ser hidrofílica ou hidrofóbica, e a liberação do fármaco pode acarretar em processos de expansão do polímero, tornando assim o material mais plástico. A temperatura também tem influência nesse processo podendo acarretar em expansão ou contração da matriz fazendo com que seja liberado a substância ativa (BIZERRA, SILVA, 2016).

3.3 Dispositivos intrauterinos (DIU)

Os dispositivos intravaginais são constituídos de materiais poliméricos, utilizados como dispositivos para liberação controlada de fármaco com ação terapêutica localizada ou sistêmica (FU; YU; JIN, 2018). Muitos destes dispositivos possuem aprovação para utilização no mercado, onde atuam principalmente como contraceptivos e também são utilizados para suplementação hormonal. Dispositivos voltados para tratamentos contra HIV e Herpes estão sendo desenvolvidos (BOYD, 2019). Já existe estudos, por exemplo, onde foi fabricado um anél intravaginal de silicone, utilizando uma combinação de fármacos, contendo tenofovir, que é um antirretroviral utilizado no tratamento de AIDS, e aciclovir, que é um antiviral utilizado no tratamento do HHV, visando a ação conjunta dos fármacos, visto que portadores do HSV-2 estão mais vulneráveis a contraírem o HIV.

Os dispositivos intrauterinos (DIU) são uma das formas mais eficazes de contracepção disponíveis atualmente, com taxas de falha semelhantes a várias formas de esterilização. Os dois tipos de DIU mais comuns são, o DIU contendo cobre e o DIU contendo levonorgestrel, têm taxas semelhantes de prevenção da gravidez, com taxas de falha de 0,08% e 0,02%, respectivamente. Isso torna esses dispositivos mais de 99% eficazes na prevenção da gravidez. Há muitos benefícios dos DIUs, incluindo eficácia, facilidade de

uso, natureza reversível e satisfação do paciente, especialmente com o compromisso de tempo para uso e custo a longo prazo (LANZOLA; KETVERTIS, 2021).

Apesar de ter algumas vantagens, os dispositivos disponíveis no mercado apresentam algumas limitações como o fato de serem fabricados com geometria, tamanho e dosagem fixas e, portanto, não são desenvolvidos levando em conta as necessidades particulares de diferentes indivíduos. Alguns fatores fisiológicos como o pH vaginal (geralmente entre 3,5 e 4,5) e estágios do ciclo menstrual afetam diretamente a absorção do medicamento (LALAN; PATEL; MISRA, 2021).

Todos os DIUs atualmente disponíveis são em forma de T com leves diferenças, como mostra a Figura 7, com a parte superior do T apoiada na parte superior da cavidade endometrial. Os DIUs apresentam as dimensões de 28 mm a 32 mm de largura e 30 mm a 36 mm de comprimento.

Figura 7 - Formato Dispositivo intrauterino (DIU).



Fonte: (Manual MSD, 2020).

Atualmente nos Estados Unidos existem cinco tipos de DIU disponíveis. Quatro deles atuam liberando o levonorgestrel, diferenciando quanto a duração de sua eficácia. Um deles apresenta eficácia por três anos e os demais por pelo menos cinco anos. O último tipo, consiste em um dispositivo que contém cobre, o qual permanece eficaz por pelo menos dez anos (LANZOLA; KETVERTIS, 2021).

Todos os DIUs atualmente são indicados para o uso anticoncepcional, porém já vem sendo desenvolvidos estudos visando aproveitar a oportunidade de aplicação deste dispositivo e combater alguns tipos de doenças através da liberação controlada de fármaco.

Em casos de tratamentos antirretrovirais e anti-herpéticos, a grande vantagem da utilização desses dispositivos seria devido a sua capacidade de promover liberação prolongada de determinado fármaco, ou mesmo uma combinação de substâncias, aumentando a eficácia do tratamento (SPENCE, 2015). Os tratamentos via oral normalmente apresentam limitações geradas pela irregularidade no tratamento, tendo em vista o elevado número de medicamentos que o paciente deve tomar e que, quando não realizado de maneira correta, diminui a eficiência do tratamento. Além disso, o tratamento via oral apresenta baixa biodisponibilidade de fármacos como o aciclovir, devido à sua baixa absorção no organismo e baixo tempo de meia-vida (GIANNASCA et al., 2020).

3.4 Biomateriais

Atualmente os biomateriais correspondem a uma representativa fração de produtos utilizados na área da saúde. Dentre eles, podem ser citados como exemplos dispositivos biomédicos, materiais implantáveis, dispositivos para liberação de medicamentos, órgãos artificiais e curativos, dentre muitas outras aplicações (PIRES, BIERHALZ, MORAES, 2015).

O conceito de biomateriais vem sendo definido de diferentes formas ao longo dos tempos. Uma dessas definições diz que os biomateriais são dispositivos que entram em contato com sistema biológico, possuindo diversos tipos de aplicações vacinais, cirúrgicas, diagnósticas, podendo ser constituídos de origem sintética ou natural, na forma de sólidos, géis, pastas ou até mesmo líquidos, não sendo necessariamente fabricados para o uso de implantes (PIRES, BIERHALZ, MORAES, 2015). Uma outra forma definição, e também uma das mais aceitas, é a que conceitua biomateriais como toda substância, com exceção de fármacos, ou combinações de substâncias, podendo ser de origem sintética ou natural, que durante certo período de tempo é empregado por completo ou é parte integrante de um sistema para ampliação, tratamento ou substituição de tecidos, órgãos ou funções corporais (WILLIAMS, 1987).

Os biomateriais podem ser classificados de diferentes formas, conforme suas características e propriedades. Levando em conta o comportamento no tecido biológico do hospedeiro, os principais tipos de biomateriais são: bioinertes, biotolerantes e bioativos (SYKARAS, YAKOPINO, MARKER, 2000).

- ✦ Bioativos: São materiais que possibilitam a formação de um osso e também a troca de íons com o tecido, conduzindo assim ligações químicas na interface osso-implante, sem a ocorrência de encapsulamento fibroso. Exemplos: Carbono vítreo, biovidro, tri cálcio fosfato, dentre outros.
- ✦ Biotolerantes: São materiais que não são necessariamente rejeitados quando implantado em tecidos vivos, no entanto estão cobertos por uma camada fibrosa em forma de capsula. Exemplos: Polietileno (PE), ouro, zircônio, poliamida, nióbio, dentre outros.
- ✦ Bioinertes: São materiais que estão menos suscetíveis a causar reações biológicas adversas em virtude de sua estabilidade química quando comparado com outros materiais. Exemplos: Alumina, óxido de zircônio, carbono, dentre outros (DUCHAYNE, HEALY, GRAINGER, HUTMACHER, KIRKPATRICK, 2011).

3.4.1 Biomateriais poliméricos

Atualmente os materiais poliméricos estão sendo bastante utilizados em áreas farmacêuticas devido as propriedades que possuem. (SYKARAS, YAKOPINO, MARKER, 2000). Os polímeros podem ser definidos como macromoléculas compostas por vários meros, unidades de repetição, ligados através de ligações covalentes. A matéria prima utilizada para confecção de um polímero é o monômero. Os monômeros são moléculas com apenas uma unidade de repetição. Quanto ao tipo de monômero, número médio de meros por cadeia e também do tipo de ligação covalente, os polímeros podem ser classificados em: plásticos, borrachas e fibras. (CANEVAROLO, 2006)

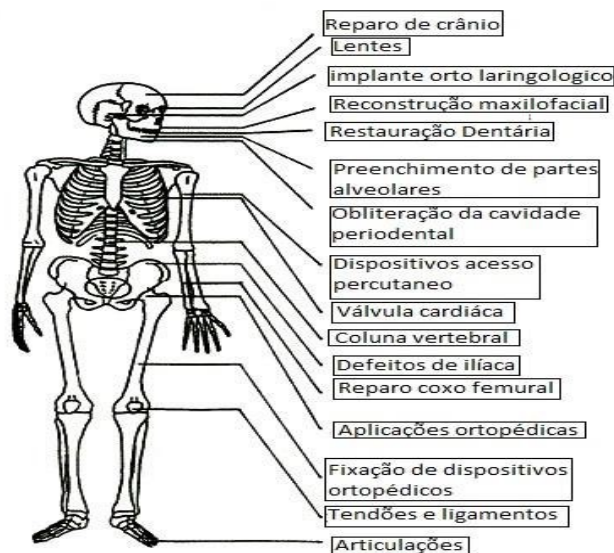
Grande parte das propriedades físicas dos polímeros são dependentes do comprimento da molécula, ou seja, sua massa molar. Os polímeros possuem uma grande faixa de valores de massa molar, logo suas propriedades possuem grande variação. Alteração no tamanho da molécula, quando a mesma é pequena, provoca grande modificação em sua propriedade física. Esses conhecimentos são muito utilizados para produzir diversos tipos de polímeros

para atender as mais diversas aplicações ou técnicas de processamento (CANEVAROLO, 2006).

Os materiais poliméricos estão sendo cada vez mais utilizados na área biomédica devido a versatilidade apresentada pelos biomateriais produzidos e também em função do baixo custo de produção desses materiais quando comparados com outros tipos. Sendo assim, esses materiais são bastante promissores em aplicações como: preparação de cosméticos, sistemas de liberação controlada de drogas, adesivos médicos têxteis e na regeneração ou substituição de tecidos cartilaginoso, córneo, hepático, muscular, nervoso, ósseo, tegumentar e vascular sanguíneo (SANTOS, MARINHO, MIGUEL, 2013).

Levando em conta suas propriedades e os requisitos necessários para sua aplicação, diversos polímeros podem ser escolhidos para determinado tipo de serviço. Dentre os mais utilizados podemos citar o polietileno (PE), polimetilmetacrilato (PMMA), politetrafluoretileno (PTFE), poliuretano, policloreto de vinila (PVC), polidimetilsiloxano (Silicone), nylon e poliésteres. A Figura 8 apresenta algumas aplicações de biomateriais no corpo humano.

Figura 8: Exemplos de aplicações de biomateriais no corpo humano.



Fonte: (Adaptado de Engbiomateriais, 2011).

Em virtude das grandes possibilidades de aplicações, formatos e formas de apresentação, os polímeros podem ser utilizados em aplicações clínicas das mais diversas, o

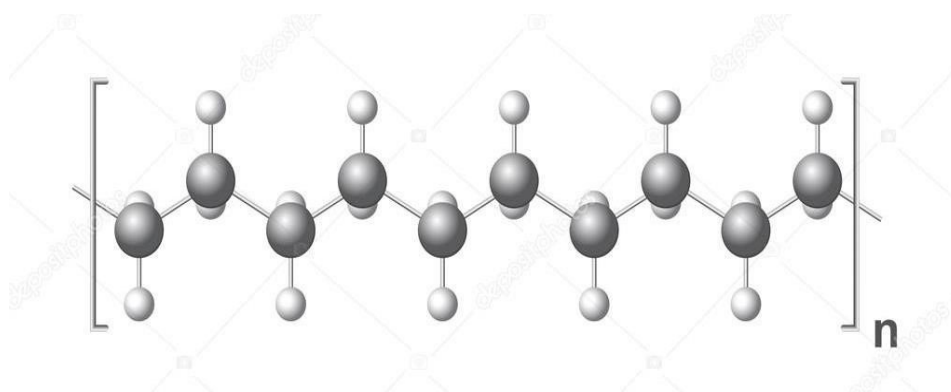
que caracteriza uma de suas vantagens quando comparados com outros tipos de materiais (SANTOS, MARINHO, MIGUEL, 2013).

3.4.2 Polietileno

A confecção do polietileno ocorre a partir do monômero etileno (C_2H_4), que se encontra em forma gasosa. Nessa reação, a dupla ligação da molécula de etileno se abre e então dois elétrons dessa ligação são utilizados para formar uma nova ligação simples C-C com outras moléculas de etileno, de forma a obter macromoléculas com elevada massa molecular e assim caracterizar a formação de um polímero. Esse tipo de polimerização que ocorre pelo acoplamento de monômeros utilizando suas múltiplas ligações é denominado polimerização por adição (TORRES, 2007).

Dentre os hidrocarbonetos poliméricos, o polietileno é o que apresenta a estrutura molecular mais simples. Sua estrutura plana na fase cristalina se apresenta na conformação zig-zag sendo composta por monômeros de repetição (CH_2) e finalizada com grupos de (CH_3), conforme pode ser observado na Figura 9. O comprimento de suas ligações de carbono é de cerca de 0,154 nanômetros com ângulos de ligação em torno de $109,5^\circ$.

Figura 9 - Estrutura plana na fase cristalina do polietileno.



Fonte: (Adaptado de Maxwell Vrac).

O polietileno se apresenta como um polímero semicristalino, possuindo uma combinação de zonas amorfas, com cadeias macromoleculares desordenadas, e com zonas

crystalinas com cadeias poliméricas organizadas. Mais especificamente, este polímero possui uma macroestrutura conhecida como esferulítica. Sua parte cristalina é composta por moléculas regularmente organizadas dentro de lamelas. Devido aos seus cristais exibirem polimorfismo, o polietileno pode se apresentar com três tipos de estrutura cristalina: hexagonal, ortorrômbica ou monoclinica (TORRES, 2007).

O polietileno é um polímero cujas propriedades são influenciadas pela quantidade das fases amorfa e cristalina presentes. Esses polímeros são inertes a maioria dos produtos químicos comuns em virtude de sua natureza parafínica, seu alto peso molecular e também devido a sua estrutura parcialmente cristalina. Quando em temperaturas abaixo dos 60°C, se tornam parcialmente solúveis em todos os solventes.

Em condições normais, os polímeros etilênicos não são tóxicos, sendo utilizados em contato com produtos alimentícios e farmacêuticos. Porém quando são adicionados certos aditivos, esses polímeros podem se tornar agressivos.

3.5 Moldagem por injeção

Quando se trata do processamento de polímeros, uma das técnicas que ganha grande destaque é a moldagem por injeção. Isso se deve a sua capacidade de fabricar peças em grandes quantidades, em alta velocidade e com um alto nível de reprodutibilidade, acarretando em peças com qualidades superficiais, macro e microestrutural, sem muita necessidade de retrabalho (MICHAELI et. al 1995).

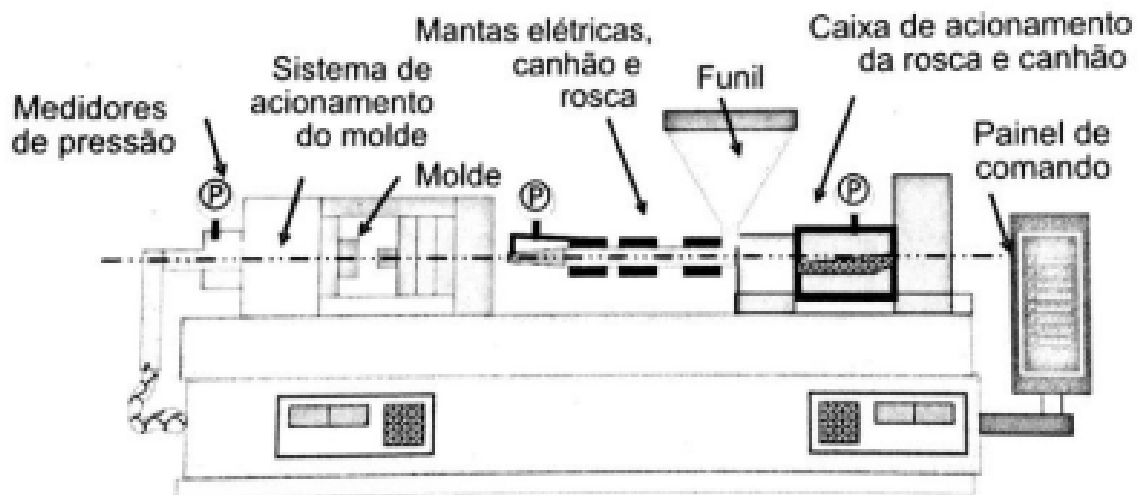
As propriedades finais dos componentes são influenciadas por uma grande variedade de parâmetros. Segundo BIRLEY et al. 1991, qualquer processo de transformação de polímeros termoplásticos pode ser dividido em três etapas: plastificação, conformação e estabilização da forma.

Na etapa de plastificação, o material utilizado é amolecido através do aquecimento, reagente ou dissolução, para ser moldado na etapa seguinte. Na parte da conformação é aplicada pressão no molde, gerando assim a geometria desejada. Por último a etapa de estabilização da forma, onde ocorre o resfriamento do material até a solidificação (BIRLEY et al. 1991).

3.5.1 Máquina Injetora

A escolha da máquina injetora se dá com base no tipo de produto que se deseja fabricar e qual material será utilizado. Para a escolha correta do maquinário, leva-se em consideração os seguintes itens: capacidade de injeção, capacidade de plastificação, força de fechamento e pressão de injeção. Na Figura 10 está representado um esquema da máquina injetora onde são mostradas as unidades de injeção, composta pela rosca, o canhão, as mantas elétricas, o funil e a caixa de acionamento da rosca e canhão. Já a unidade de fechamento é composta pelo molde e o sistema de acionamento do molde.

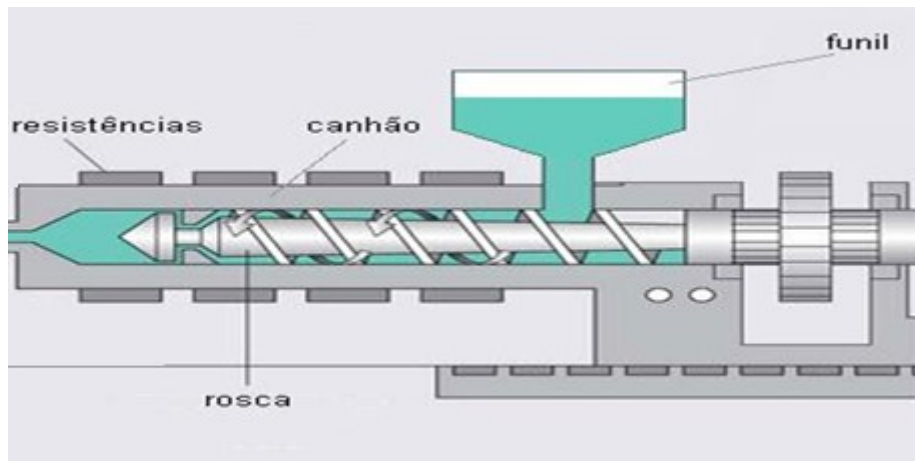
Figura 10 - Esquemática de máquina injetora.



Fonte: (MANRICH, 2005).

A plastificação do polímero e a injeção do mesmo no molde ocorre na parte da unidade de injeção. Nesta etapa o material é aquecido e então fundido, homogeneizado, transportado, dosado e assim preenche as cavidades do molde. A etapa de homogeneização e injeção no estado fundido acontece através do canhão com rosca interna, com funcionamento elétrico, pneumático ou hidráulico e mantas elétricas para o aquecimento do material. A rosca também influencia no aquecimento do polímero em função do atrito decorrente do contato entre o polímero com as paredes do canhão (MANRICH, 2005; MICHAELI, et. al 1995). A Figura 11 mostra a unidade de injeção com seus principais componentes.

Figura 11 - Esquemática da unidade de injeção de uma máquina injetora.



Fonte: (Adaptado Tudo sobre plásticos).

As unidades de fechamento são compostas principalmente por duas placas. É nessas placas de fechamento onde estão fixados os moldes. A primeira placa é fixada do lado onde se encontra o bico injetor, e no lado oposto se encontra a placa móvel que se movimenta sobre as colunas até que ocorra o fechamento do molde para que seja iniciado o processo de injeção.

O molde de injeção é uma unidade completa que possui condições de produzir peças moldadas com as formas e dimensões das peças desejadas. É no molde onde são introduzidos o material plástico fundido por meio de pressão (HARADA, 2004).

É essencial que o molde tenha as seguintes partes: placas com cavidades, sistema de alimentação, sistema de troca de calor e sistema de extração, permitindo que seja desempenhado as funções de recepção e distribuição do material fundido, modelamento do fundido na forma da peça, resfriamento do termoplástico e desmoldagem (MICHAELI et al. 1995).

A eficácia do produto injetado está ligada a qualidade do projeto e fabricação do molde, onde o mesmo deve apresentar uma boa usinagem, permitindo assim uma confecção econômica e sólida, com rugosidade superficial desejada (HARADA, 2004).

3.5.2 Parâmetros de Injeção

Através do controle de algumas variáveis do processo, é possível modificar as características e propriedades estruturais e microestruturais, como morfologia, orientação das cadeias poliméricas, níveis de cristalinidade e tensões residuais. Estas variáveis terão influência nas propriedades macroestruturais da peça como propriedades ópticas, dimensão, qualidade e acabamento superficial e propriedades mecânicas. De acordo com Cavalheiro (2007), 4 macrovariáveis regem o processo de moldagem por injeção:

1- Temperatura da massa: Equivale a temperatura do material quando ele entra na cavidade do molde, e também a temperatura do mesmo durante o processamento.

2- Taxa de resfriamento: A velocidade com que se dá a queda da temperatura da matéria, influenciando assim no grau de cristalinidade e tamanho dos cristais.

3- Pressão na cavidade do molde: A pressão máxima atingida no decorrer da moldagem é tida geralmente como padrão, e controla a precisão dimensional e possíveis empenamentos da peça final.

4- Velocidade de escoamento: Influencia na orientação molecular e é tida como a velocidade com que o material flui pela cavidade do molde durante o preenchimento.

Estas variáveis têm seus valores adquiridos em locais de referência, porém dependendo do local onde as variáveis são analisadas, da geometria e do material utilizados, esses valores podem sofrer modificações. Na Tabela 3 estão ilustradas as principais variáveis e seus respectivos efeitos nas características da peça final.

Tabela 3 - Variáveis e seus efeitos em peças fabricadas via moldagem por injeção.

Variável de Controle	Efeito	Pressão de injeção	Camada Congelada	Contração	Orientação Molecular
Temperatura da Massa	↑	Diminui	Diminui	Aumenta	Diminui
	↓	Aumenta	Aumenta	Diminui	Aumenta
Velocidade de Escoamento	↑	Aumenta	Diminui	Diminui	Aumenta
	↓	Diminui	Aumenta	Aumenta	Diminui
Taxa de Resfriamento	↑	Aumenta	Aumenta	Diminui	Aumenta
	↓	Diminui	Diminui	Aumenta	Diminui
Pressão na Cavidade	↑	Aumenta	Aumenta	Diminui	Aumenta
	↓	Diminui	Diminui	Aumenta	Diminui

Fonte: Adaptado de MICHAELI, 1995.

Ainda segundo Cavalheiro (2007), para que no final do processo a pressão da cavidade e a temperatura da massa fiquem dentro dos valores planejados, uma série de variáveis podem ser determinadas de forma indireta. Estas variáveis geralmente são determinadas no painel da máquina em uma injetora de acionamento hidráulico. Os parâmetros de programação são os seguintes:

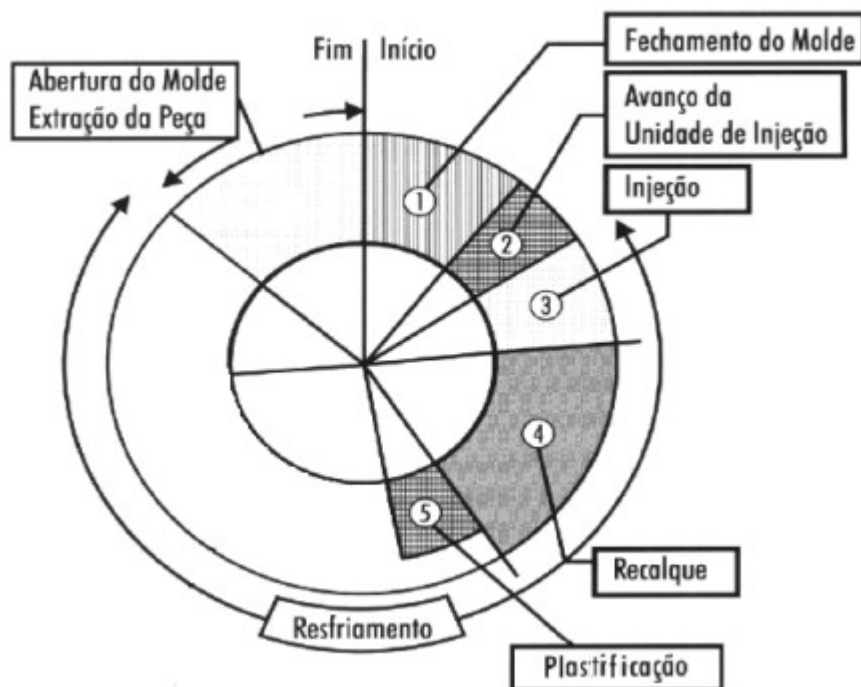
- 1- Velocidade de avanço do parafuso: Quanto maior o valor, mais alteração na temperatura da massa em função do aumento de material escoado pela cavidade.
- 2- Pressão hidráulica: Controla a força de movimento axial do parafuso, e consequentemente a velocidade de injeção e pressão na cavidade.
- 3- Temperatura do cilindro de aquecimento: Tem influência direta na temperatura da massa.
- 4- Velocidade de rotação do parafuso: Quanto maior a velocidade, mais atrito, e consequentemente maior aquecimento da massa. Materiais viscosos recomenda-se velocidades de rotação menores.
- 5- Temperatura do molde: Relacionada a temperatura do fluido que escoar nos canais de resfriamento do molde. Tem influência direta na taxa de resfriamento e consequentemente na cristalinidade do material.
- 6- Vazão do fluido de resfriamento do molde: Influencia a taxa de resfriamento do molde.
- 7- Tempo de ciclo: Tempo que leva para o ciclo de injeção ser completado.
- 8- Pressão de recalque: Pressão atuante dentro do tempo de recalque, estando relacionada ao preenchimento de todas as cavidades do molde.

3.5.3 Ciclo de Injeção

Segundo Hassan et al. (2010a), Shoemaker (2006) e Harada (2004), o ciclo de injeção, que abrange as etapas envolvidas no processo de moldagem por injeção, são determinadas pela soma de todos os tempos de cada ciclo, abrangendo assim as etapas de: fechamento do molde, injeção, recalque, plastificação, resfriamento, abertura do molde e extração da peça. Das etapas citadas, o resfriamento é considerado o mais importante, pois é

o que consome a maior parte do tempo, conforme pode ser observado na Figura 12, sendo também um fator de grande importância na determinação do custo final do processo.

Figura 12 – Esquemática do ciclo de injeção.



Fonte: (CORAZZA, 2012).

Além das etapas citadas, vale ressaltar o ciclo da rosca. No ciclo da rosca, ao longo do ciclo de injeção, o pistão avança empurrando o polímero para dentro da cavidade do molde através de pressão (pressão de injeção). Após essa etapa, o pistão segue empurrando o polímero para dentro do molde até um valor máximo de pressão (pressão de pressurização), até que ocorra a diminuição para manter o material dentro do molde (pressão de recalque) (MANRICH, 2005).

3.5.4 Variáveis de Controle de Qualidade

São os efeitos do processamento na qualidade do moldado que podem ser observados de forma quantitativa ou qualitativa durante ou após o processo de fabricação, como por exemplo a massa e dimensões da peça, presença de bolhas e rechupes, aparência de linhas de

solda, tempo real de preenchimento de cavidade, pressão hidráulica real, velocidade real de avanço do parafuso, colchão, etc. (CAVALHEIRO, 2007).

Especialistas no processo (GROLEAU E GROLEAU, 2000; ROSATO E ROSATO, 1994) e fabricantes de máquinas injetoras (INDUSTRIAS ROMI, 1996) consideram o colchão, que é o volume de material moldado restante no cilindro de aquecimento após a etapa de recalque, como a principal variável para o controle de qualidade. Essa variável demonstra a repetibilidade da quantidade de material que entra na cavidade a cada ciclo (CAVALHEIRO, 2007).

4 Materiais e Métodos

4.1 Materiais

4.1.1 Aciclovir

O Aciclovir utilizado na confecção deste trabalho foi fornecido pela Zhejiang Charioteer Pharmaceutical Co., Ltd em formato de pó. Este fármaco apresenta uma solubilidade em água que varia em torno de 1,2-1,6 mg/mL na faixa de temperatura de 22-25°C (SHAMSHINA et al., 2017). Seu ponto de fusão está em torno de 258 °C.

4.1.2 Sulfadiazina de Prata

A sulfadiazina de prata utilizada foi adquirida da Henrifarma (São Paulo, Brasil) e possui tamanho de partícula entre 975nm e 3,5 µm. Este fármaco possui uma baixa solubilidade em água, em torno de 3,4mg/L em Ph = 6,8 (BARBAK, KARAKAS, ESENTURK, ERDAL e SARAC, 2020), apresentando um ponto de fusão em torno de 285 °C.

4.1.3 Polietileno

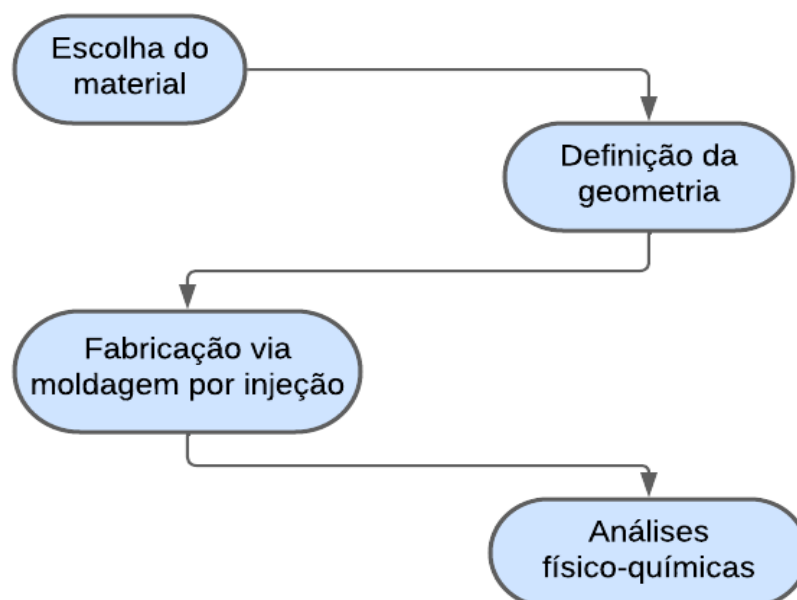
O polímero utilizado na confecção deste trabalho foi o polietileno de alta densidade (PEAD) desenvolvido para o segmento de injeção. O mesmo foi adquirido pela BRASKEM apresentando uma densidade de 0,955 g/cm³, e ponto de fusão em torno de 134°C.

4.2 Metodologia

Este estudo foi conduzido através de algumas etapas conforme esquematizada na Figura 13. Após a escolha dos materiais a serem utilizados, foi definida a geometria que seria fabricada, ou seja, o dispositivo intrauterino. O molde com determinada geometria já era existente no laboratório NIMMA. A escolha das quantidades de fármaco utilizadas se deu

com base em estudos feitos anteriormente no próprio laboratório através dos processos de sinterização seletiva a laser e impressão 3D por filamento, nos quais a utilização de uma quantidade elevada de fármaco acarretava problemas na fabricação das peças. O processo de mistura dos materiais foi realizado de forma manual utilizando um recipiente simples. Após a determinação do material e da geometria, foi iniciada a fabricação dos dispositivos através do processo de moldagem por injeção, utilizando polietileno puro, polietileno com 10%p (em peso) de aciclovir, polietileno com 10%p de sulfadiazina de prata e polietileno com 8%p de aciclovir e 8%p de sulfadiazina de prata. Por fim, foi realizada a caracterização físico-química e a análise de liberação de medicamento dos dispositivos fabricados.

Figura 13 - Etapas seguidas na confecção deste estudo.



Fonte: (AUTOR).

4.3 Fabricação dos corpos de prova

A fabricação dos corpos de prova via moldagem por injeção se deu através de uma máquina injetora ARBURG 270S 250-70, ilustrada na Figura 14, com parafuso de 12mm de diâmetro e volume máximo de injeção de 10cm³, localizada no Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva (NIMMA) na UFSC.

Figura 14 - Máquina injetora do laboratório NIMMA.

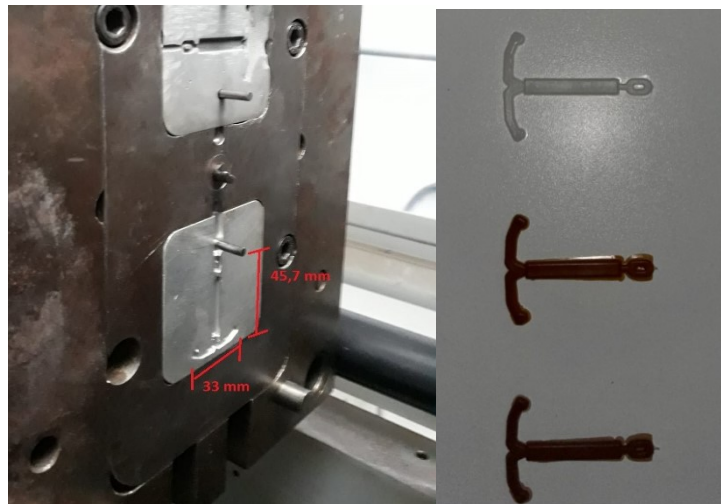


Fonte: (AUTOR).

4.3.1 Molde de Dispositivo Intrauterino (DIU)

Para a fabricação dos DIU multifarmacos foi utilizado um molde de um dispositivo intrauterino já existente no laboratório NIMMA. O mesmo foi fabricado no próprio laboratório e está ilustrado na Figura 15. O sistema do molde possui um canal de alimentação de 90 mm de comprimento, com diâmetro inicial de 4 mm e diâmetro na base de 8 mm. Os dispositivos fabricados apresentam aproximadamente 45,7 mm de comprimento, 33 mm de largura e espessura de 1,95 mm.

Figura 15 - Molde utilizado na fabricação dos dispositivos e dispositivos fabricados.

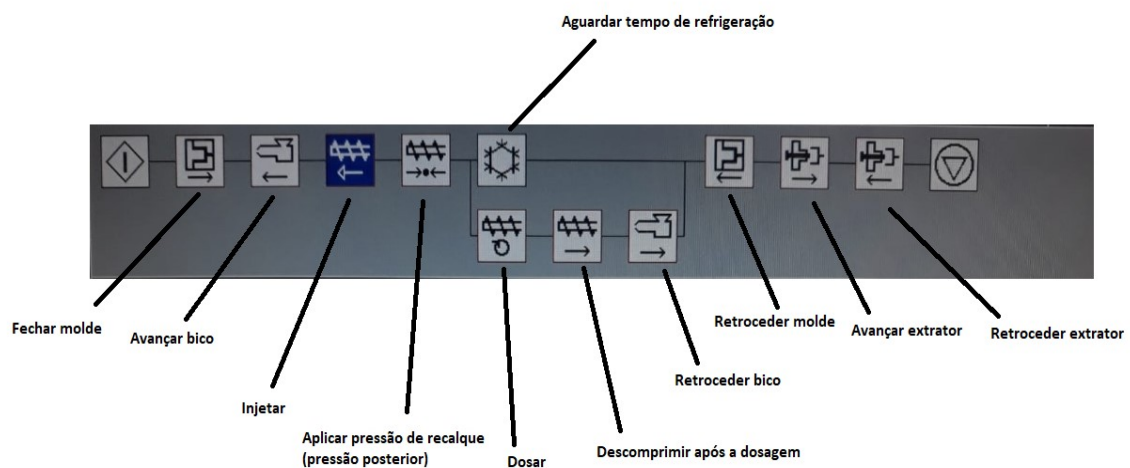


Fonte: (AUTOR).

4.3.2 Programação e planejamento de parâmetros.

A programação da máquina injetora para o processo de fabricação dos dispositivos seguiu o ciclo apresentado na Figura 16.

Figura 16 - Ciclo programado para a fabricação dos dispositivos na máquina injetora.



Fonte: (AUTOR).

Na Tabela 4 estão quantificados os parâmetros utilizados na fabricação dos dispositivos que foram estudados posteriormente. A fabricação consistiu em amostras com quatro composições, as quais todas mantiveram os mesmos parâmetros de fabricação. Foram

fabricados 25 corpos de provas de cada composição. Os parâmetros foram definidos com base em estudos feitos anteriormente no próprio laboratório. Os principais parâmetros utilizados estão descritos a seguir:

1 - Fechar molde: Foi utilizado 3 estágios para o fechamento do molde, mantendo-se um gradiente de velocidade com o intuito de preservar o fechamento e não danificar os componentes. Também foi possível controlar a força de fechamento do molde, a qual foi definida em 120 kN.

2 - Avançar bico: O avanço do bico foi programado para funcionar em 2 estágios. No primeiro estágio, em uma distância maior do apoio, foi estipulada uma maior velocidade. Já para o segundo estágio em uma região mais próxima do apoio foi definida uma velocidade menor. Para valores de força de apoio do bico, configurou-se 15 kN.

3 - Injeção: Na etapa de injeção recomenda-se trabalhar com maiores pressões para se obter maiores velocidades. Foi programado a injeção em apenas um estágio, com uma pressão de 850 Bar e com um ponto de comutação de 1 cm³.

4 - Pressão de recalque: A pressão de recalque foi programada em 2 estágios, sendo o primeiro com 850 Bar e o segundo com 200 Bar. O tempo de recalque definido foi de 10 segundos.

5 - Dosagem: A dosagem do material foi programada para ocorrer em 3 estágios. Para obter um melhor arranque do sistema, o primeiro estágio teve uma pressão maior, definida em 60 Bar. Os outros 2 estágios tiveram uma pressão menor configurada em 40 Bar, permitindo assim uma dosagem mais lenta. Os valores de velocidade de rotação do parafuso foram programados de maneira que no primeiro estágio apresentou 120 mm/s, seguido de uma velocidade maior nos outros dois estágios, 180 mm/s.

6 - Descompressão após a dosagem: Se seguiu a recomendação do fabricante de 1 cm³ de descompressão.

7 - Tempo de resfriamento: O tempo de resfriamento programado foi de 45 segundos.

8 - Para as etapas de retroceder bico, retroceder molde, avanço e retorno do extrator, utilizou-se valores usuais do processo de fabricação, visto que tais valores não irão interferir na morfologia dos dispositivos fabricados.

Tabela 4 - Parâmetros utilizados para a fabricação dos dispositivos.

Temperatura Canhão (°C)	Zona 1: 200 Zona 2: 210 Zona 3: 220 Zona 4: 230
Pressão de Injeção (Bar)	850
Fluxo de Injeção (cm³/s)	15
Pressão de Recalque (Bar)	Estágio 1: 850 Estágio 2: 200
Tempo Recalque (s)	10
Ponto de comutação (cm³)	1
Contrapressão de dosagem (Bar)	Estágio 1: -60 Estágio 2: -40 Estágio 3: -40
Velocidade Rotação Rosca (mm/s)	Estágio 1: 120 Estágio 2: 180 Estágio 3: 180

Fonte: (AUTOR).

4.4 Técnicas de caracterização

Para as análises dos dispositivos fabricados por moldagem por injeção, foram utilizadas diferentes técnicas que estão descritas nesta seção, cujo objetivo era verificar os efeitos de processamento e da adição do fármaco no comportamento térmico, estrutura química, desempenho mecânico, além de verificar a taxa de liberação de medicamento em cada composição.

4.4.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Os dispositivos foram analisados utilizando o Microscópio Eletrônico de Varredura, da marca TESCAN Vega, pertencente ao Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). As superfícies dos dispositivos foram analisadas visando verificar formato e distribuição das partículas de fármaco além da qualidade dos dispositivos fabricados. Também foram realizadas análises de EDS (espectroscopia de energia dispersiva) para identificar as partículas de fármaco dispersas.

4.4.2 Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de FTIR utiliza o fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibração particulares, as quais correspondem aos níveis de energia da molécula. Sendo assim, através da identificação das frequências vibracionais presentes na amostra é possível relacioná-las com a energia de ligação de grupos moleculares já conhecidos.

Para caracterizar as composições do polímero puro, fármaco, e de suas interações, antes e após o processamento foi utilizado um espectrômetro de infravermelho por Transformada de Fourier Perkin-Elmer FT-IR/FT-NIR 400 pertencente ao Laboratório de Engenharia Biomecânica da UFSC (LEBM). O equipamento foi utilizado explorando-se a técnica de refletância total atenuada com varredura da superfície na faixa entre 4000 e 400 cm^{-1} com resolução de 2 cm^{-1} .

4.4.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises de DSC foram utilizadas para verificar a cristalinidade, temperaturas de transições e a influência da presença do fármaco no comportamento térmico dos dispositivos quando comparados com os dispositivos fabricados com material puro (PE). Os ensaios de DSC foram feitos em um calorímetro diferencial de varredura Perkin-Elmer 4000 localizado no Laboratório de Engenharia Biomecânica da UFSC (LEBM).

Para os dispositivos de polietileno puro, o ensaio foi realizado através de um ciclo de aquecimento partindo da temperatura aproximadamente 20°C até 175°C, seguido de um resfriamento de 175°C até 20°C, ambos com taxa de 10°C/min e fluxo de nitrogênio de 20ml/min.

Além das temperaturas de transições, outro resultado que pode ser obtido através da análise de DSC é a estimativa de cristalinidade do material e a quantidade de substâncias em uma mistura. A cristalinidade pode ser obtida relacionando a entalpia de fusão do material semicristalino (ΔH_m) com a entalpia de fusão do mesmo material caso ele fosse 100% cristalino (ΔH_{m0}), que considerando o polietileno é 293 J/g. A equação (1) mostra como é realizado este cálculo.

$$X_c = 100 \times \left(\frac{\Delta H_m}{\Delta H_{m0}} \right) \quad (\text{Equação 1})$$

Sendo,

X_c = grau de cristalinidade;

ΔH_m = entalpia de fusão da amostra;

ΔH_{m0} = entalpia de fusão do polímero totalmente cristalino.

A quantidade de substância em uma mistura pode ser obtida através da relação da entalpia de fusão da substância na mistura (ΔH_{ms}) com a entalpia de fusão de uma amostra composta apenas pela substância (ΔH_{mp}). Sendo assim, através da utilização da equação (2), é possível determinar a quantidade de uma substância em uma mistura.

$$\%S = 100 \times \left(\frac{\Delta H_{ms}}{\Delta H_{mp}} \right) \quad (\text{Equação 2})$$

Sendo,

$\%S$ = percentual da substância na amostra;

ΔH_{ms} = entalpia de fusão da substância;

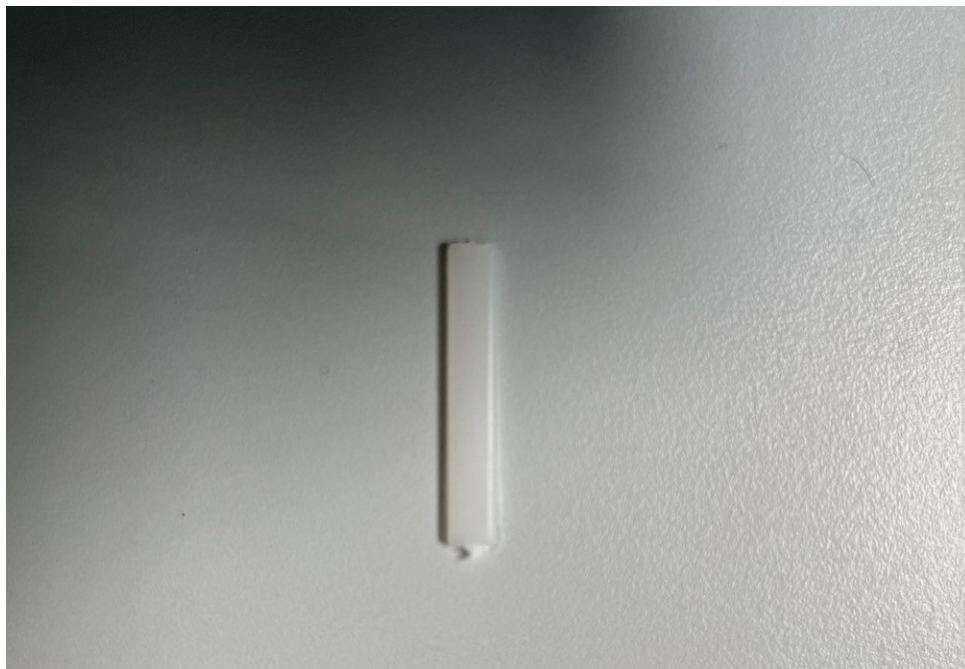
ΔH_{mp} = entalpia de fusão da substância pura.

4.4.4 Ensaio de flexão

Os ensaios de caracterização das propriedades mecânicas dos dispositivos foram realizados utilizando o equipamento da marca Instron EMIC modelo 23-5S, pertencente ao Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBM) da UFSC.

Os ensaios foram realizados utilizando corpos de provas semelhantes ao ilustrado na Figura 17, onde a parte retangular dos dispositivos intrauterinos foram utilizadas. As mesmas apresentavam dimensões de aproximadamente 29,50 mm de comprimento, 1,95 mm de espessura e 5 mm de largura.

Figura 17 - Imagem do corpo de prova utilizado nos ensaios mecânico.



Fonte: (AUTOR).

O intuito de analisar as propriedades mecânicas do material seria para verificar como as propriedades mecânicas dos dispositivos podem variar de acordo com o percentual de fármaco adicionado.

Sendo assim, foram realizados ensaios de flexão através do método de flexão de 3 pontos. Considerando as dimensões do corpo de prova e buscando seguir a norma ASTM D790, foi determinado a distância entre as hastes em 28 mm, com uma pré-carga de 1 N e uma aplicação de carga de 1,5 mm/min. O maquinário disponibiliza os resultados em carga por deslocamento, onde posteriormente é possível obter resultados como o módulo elástico em flexão, que foi calculado levando em consideração a deformação de 2%. Como não foi possível obter a tensão máxima de ruptura do material, foi determinada uma tensão referente a deformação de 5% como forma de analisar o comportamento das amostras acima da região elástica.

4.4.6 Ensaio de liberação de fármaco

4.4.6.1 Curva de calibração Aciclovir.

O primeiro passo para o processo de análise da liberação de fármaco dos dispositivos é a determinação da curva de calibração através do uso do espectrofotômetro de UV-visível. Nesta etapa foi preparada uma solução base com concentração de 0,2 mg/ml utilizando 5 mg de aciclovir e 25 ml de solução tampão de Fosfato (PBS, pH = 7,4) que foi agitada em uma cuba ultrassônica Unique modelo UltraCleaner 750 por vinte e cinco minutos até que não restasse nenhuma parte sólida no meio. Após essa etapa, foram realizadas diluições da solução base nas concentrações de 0,05 mg/ml, 0,04 mg/ml, 0,03 mg/ml, 0,02 mg/ml, 0,01 mg/ml, 0,005 mg/ml, 0,003 mg/ml, 0,002 mg/ml e 0,001 mg/ml.

Para as análises posteriores foi utilizado um espectrofotômetro de UV-visível da Global Trade Technology, modelo UV-5200, que faz a medição da absorbância de certos comprimentos de onda de acordo com as substâncias presentes na amostra ensaiada. Com isso, as medidas foram realizadas para as amostras de PEAD com aciclovir, tendo como base o comprimento de onda de 251nm, que é o característico para esse fármaco. Com as informações da curva de calibração, é possível determinar a quantidade de fármaco existente

na solução analisada e assim medir a taxa de liberação do medicamento no determinado meio ao longo do tempo.

4.4.6.2 Monitoramento da liberação do Aciclovir

Após a elaboração da curva de calibração, foram separados três corpos de provas de dimensões retangulares contendo a mesma composição, cuja as massas estão ilustradas na Tabela 5. As amostras foram colocadas em tubos de ensaio de 11 mm de diâmetro, 220 mm de altura e com capacidade de aproximadamente 30 ml, dos quais apenas 15 ml foram preenchidos com solução tampão de PBS.

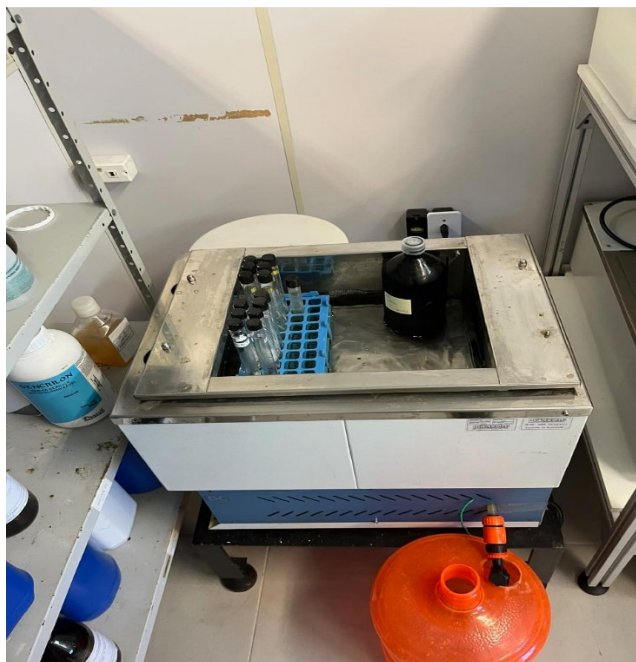
Tabela 5 - Massa dos corpos de prova de PEAD com 10%p aciclovir.

Corpos de Prova	Massa (mg)
1	432,05
2	391,46
3	435,35

Fonte: (AUTOR).

Após o preenchimento dos frascos com a solução e as amostras, os mesmos foram submersos parcialmente em um banho com 37°C de temperatura e com agitação horizontal de 60 Hz, conforme ilustrado na Figura 18. A cada intervalo de tempo pré-determinado, as soluções eram retiradas e armazenadas em frascos para posteriores análises no espectrofotômetro UV-Visível, e depois, uma nova solução de PBS era colocada nos tubos de ensaio junto das amostras, e então levadas novamente ao banho. Na primeira semana as trocas de soluções eram realizadas a cada 24 horas. A partir da segunda semana as trocas foram realizadas a cada 48 horas, e da terceira semana em diante foram realizadas a cada 7 dias, sempre levando em conta o perfil de liberação das amostras.

Figura 18 - Amostras submetidas ao banho de 37 °C.



Fonte: (AUTOR).

4.4.6.3 Curva de calibração Sulfadiazina de prata.

A curva de calibração para a sulfadiazina de prata também foi feita através do uso do espectrofotômetro de UV-visível. Nesta etapa foi preparada uma solução base com concentração de 0,01 mg/ml utilizando 1 mg de AgSD e 100 ml de solução tampão de Fosfato (PBS, pH = 7,4) que foi agitada em uma cuba ultrassônica Unique modelo UltraCleaner 750 por cinco horas até que não restasse nenhuma parte sólida no meio. Após essa etapa, foram realizadas diluições da solução base 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.

Para as análises posteriores também foi utilizado o espectrofotômetro de UV-visível. Sendo assim, as medidas foram realizadas para as amostras de PEAD com sulfadiazina de prata, tendo como base o comprimento de onda de 254nm, que é o característico para esse fármaco.

4.4.6.4 Monitoramento da liberação do Sulfadiazina de prata

Após finalizada a curva de calibração, também foram separados três corpos de provas de dimensões retangulares contendo a mesma composição, cuja massa está ilustrada na Tabela 6.

Tabela 6 - Massa dos corpos de prova de PEAD com 10%p AgSD.

Corpos de Prova	Massa (mg)
1	405,87
2	438,85
3	412,72

Fonte: (AUTOR).

O ensaio seguiu as mesmas etapas que o ensaio contendo aciclovir, ou seja, foi feito o preenchimento dos tubos com 15 ml de solução e as amostras, conforme mostra a Figura 19, e os mesmos foram submersos parcialmente ao banho. A cada intervalo de tempo pré-determinado, as soluções eram retiradas para análises, e depois, uma nova solução de PBS era colocada novamente nos tubos de ensaio junto das amostras. Na primeira semana as trocas de soluções também foram realizadas a cada 24 horas. A partir da segunda semana as trocas foram feitas a cada 48 horas, e da terceira semana em diante a cada 7 dias, sempre levando em conta o perfil de liberação das amostras ensaiadas.

Figura 19 - Frasco contendo amostra de PEAD com 10%p AgSD.



Fonte: (AUTOR).

5 Resultados e Discussões

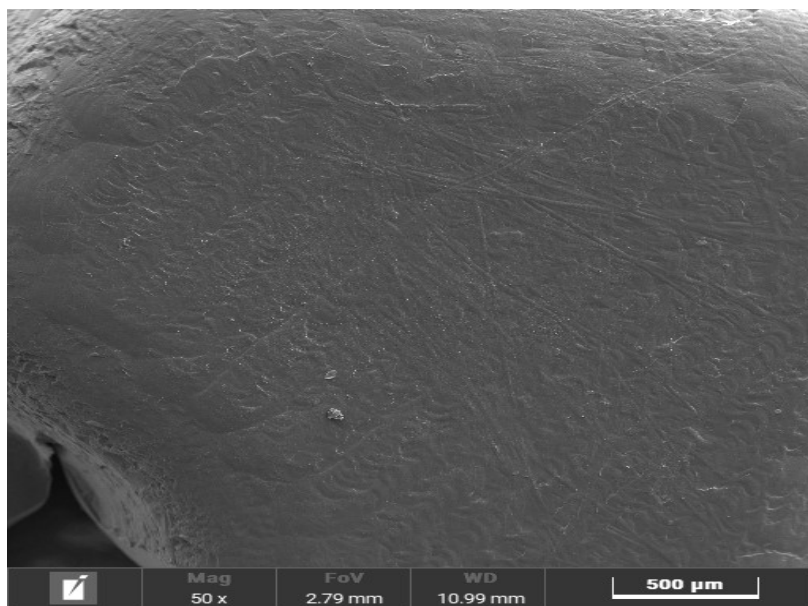
5.1 Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)

5.1.1 DIU de PEAD

Após a fabricação dos dispositivos via moldagem por injeção foi feita a análise por microscopia eletrônica de varredura com o intuito de verificar a distribuição das partículas de fármaco na matriz polimérica e também verificar a rugosidade superficial dos dispositivos fabricados.

A Figura 20 apresenta uma visão geral da superfície da amostra fabricada com PEAD puro com um aumento de 50 vezes. Nesta imagem é possível observar uma superfície com pequenas irregularidades, demonstrando assim o alto grau de coesão da matriz polimérica. Nas regiões mais próximas da borda, é possível observar uma superfície com um maior grau de irregularidades, mostrando um acentuamento nas depressões. Essas irregularidades nas regiões mais próximas da borda estão relacionadas a preparação da amostra para a análise no MEV, ou ao processo de injeção. Também é possível observar a existência de uma partícula. A mesma pode ser caracterizada como uma partícula do polímero, o qual não foi totalmente fundido durante o processo de fabricação, uma partícula de algum outro material que estava presente no canal de injeção durante a fabricação, e até mesmo algum material que aderiu a superfície durante a preparação para o processo de análise no MEV.

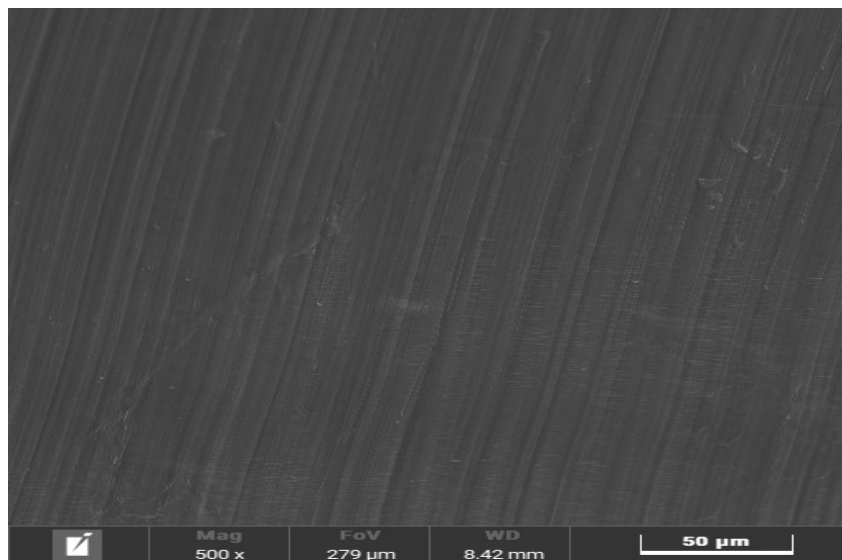
Figura 20 - Imagem da amostra de PEAD puro observada no MEV com ampliação de 50 vezes.



Fonte: (AUTOR).

Na Figura 21 é possível observar uma imagem da seção transversal da amostra de PEAD com um aumento de 500 vezes. Não é possível verificar a existência de poros, apresentando uma superfície com baixa rugosidade e demonstrando o alto grau de coesão do polímero. As poucas irregularidades presentes nessa imagem também podem ser atribuídas a etapa de corte durante a preparação da amostra para o ensaio.

Figura 21 - Imagem da seção transversal da amostra de PEAD puro observada no MEV com ampliação de 500 vezes.



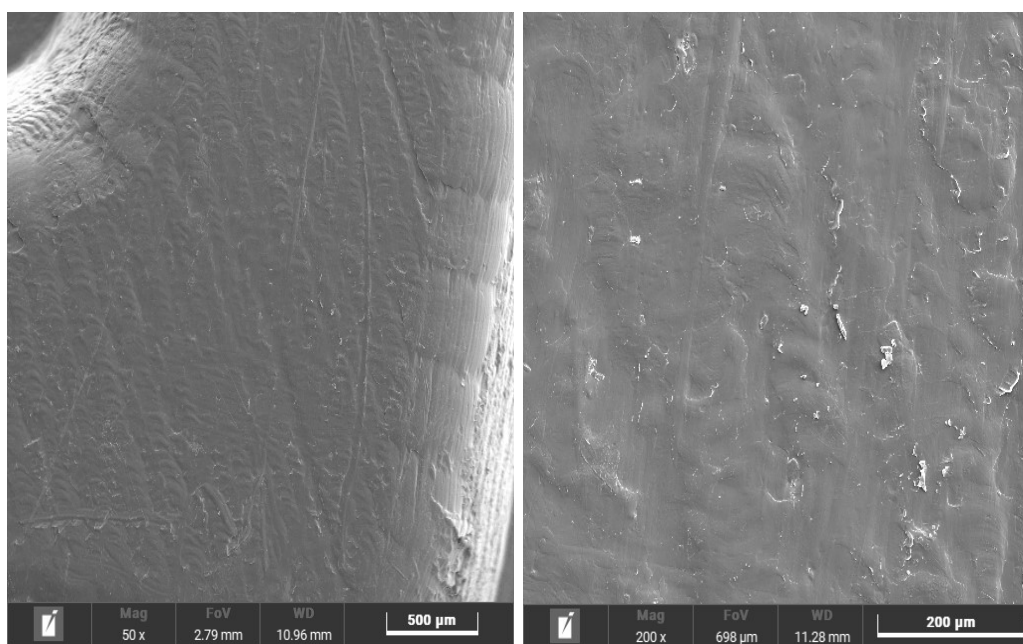
Fonte: (AUTOR).

5.1.2 DIU de PEAD com Aciclovir

Também foi feita uma análise para as amostras de DIU constituído de PEAD com 10%p de aciclovir. A Figura 22 demonstra a superfície da amostra com uma ampliação de 50 vezes. Observando está imagem, a mesma parece ter uma superfície bem semelhante à do PEAD puro, com baixa rugosidade, apresentando um maior número de irregularidades nas regiões mais próximas da borda.

Ainda na Figura 22, com a ampliação de 200 vezes, é possível observar uma superfície com baixa rugosidade, porém as partículas de fármaco dispersas já se tornam mais evidentes, ainda que estejam em uma quantidade relativamente pequena.

Figura 22 - Imagens da amostra de PEAD com 10%p aciclovir observada no MEV com ampliações de 50 vezes e 200 vezes respectivamente.



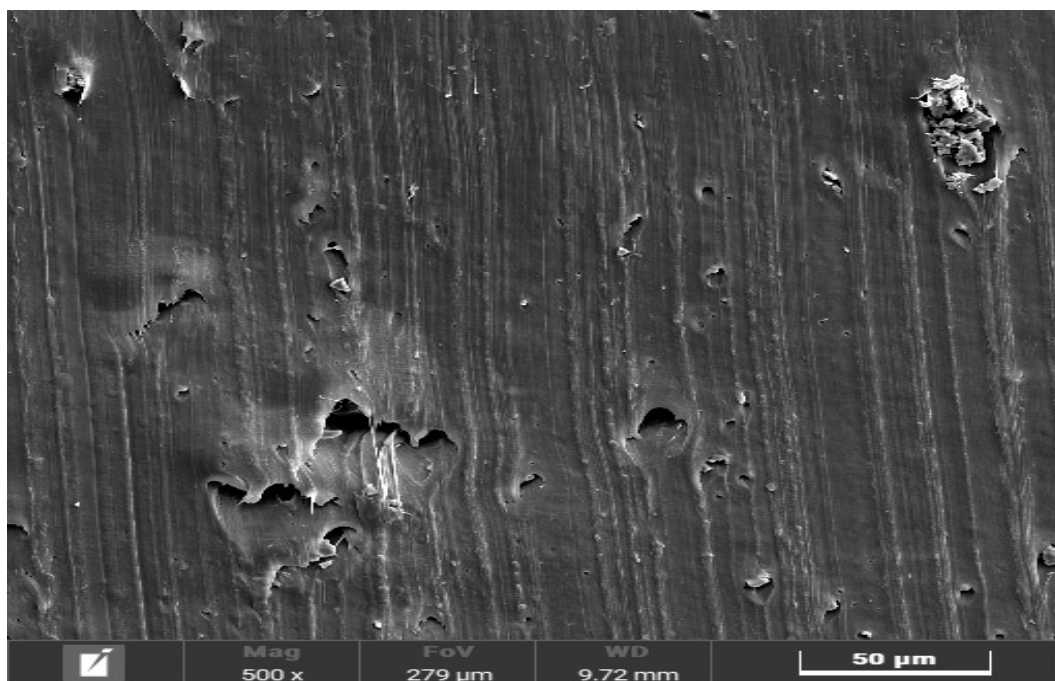
Fonte: (AUTOR).

Fazendo uma análise da seção transversal da amostra, conforme mostra a Figura 23, é possível observar uma superfície com um alto grau de irregularidades. Esse alto grau de rugosidade também se deve a etapa de corte da amostra para que a mesma pudesse ser analisada no MEV. É possível observar com nitidez espécies de "linhas" no sentido vertical,

indicando a direção do corte realizado na amostra.

Ainda assim, é possível observar uma certa porosidade na amostra, apresentando poros pequenos e poros com tamanho um pouco maiores. Alguns desses poros estão abrigando partículas, algumas dessas podendo ser partículas do fármaco. A existência dessa porosidade na amostra pode ser atribuída a umidade presente no fármaco. Durante o processo de fabricação da amostra devido a temperatura elevadas, ocorre a evaporação desta umidade presente no sistema o que acarreta na geração de bolhas no material.

Figura 23 - Imagem da seção transversal da amostra de PEAD com 10%p aciclovir observada no MEV com ampliações de 500 vezes.

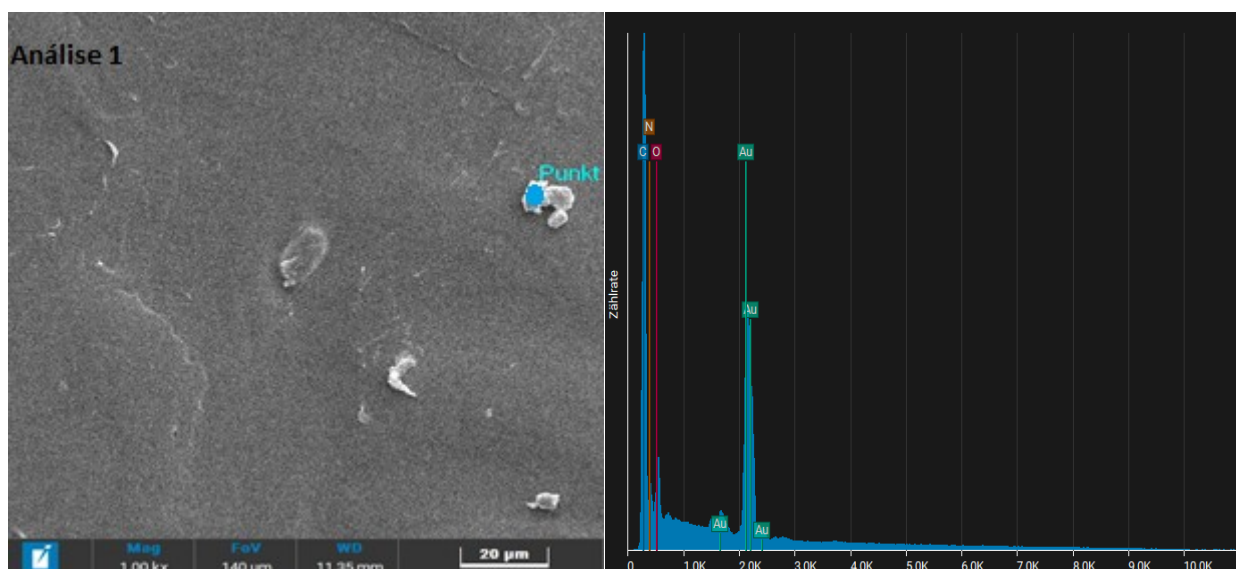


Fonte: (AUTOR).

Para verificar se as partículas presentes na amostra eram referentes ao fármaco, e assim confirmar sua incorporação na matriz polimérica, foram feitas análises químicas de espectroscopia de energia dispersiva (EDS). Tendo como base a composição química do aciclovir, foram feitas análises em pontos específicos, conforme mostrado na Figura 24, para distinguir irregularidades do processo de fabricação e a presença de fármaco. O aciclovir possui os elementos nitrogênio (N) e oxigênio (O), então estes foram buscados na composição da região estudada. Como pode ser observado ainda na Figura 24, os elementos

nitrogênio e oxigênio foram encontrados na composição do ponto estudado na Análise 1, comprovando assim a existência do fármaco.

Figura 24 - Imagem da Análise 1 da amostra de PEAD com 10%p aciclovir com ampliação de 1000 vezes, submetida a análise EDS (Esquerda). Imagem mostrando o espectro dos elementos encontrado na Análise 1 da região estudada (Direita).



Fonte: (AUTOR).

Na Tabela 7 estão descritas as quantidades de cada elemento encontrado na Análise 1. Como pode ser observado foi possível encontrar os elementos nitrogênio, oxigênio e ouro no ponto analisado, comprovando assim a presença do medicamento. O ouro presente é referente ao revestimento feito na amostra para a referente análise no MEV.

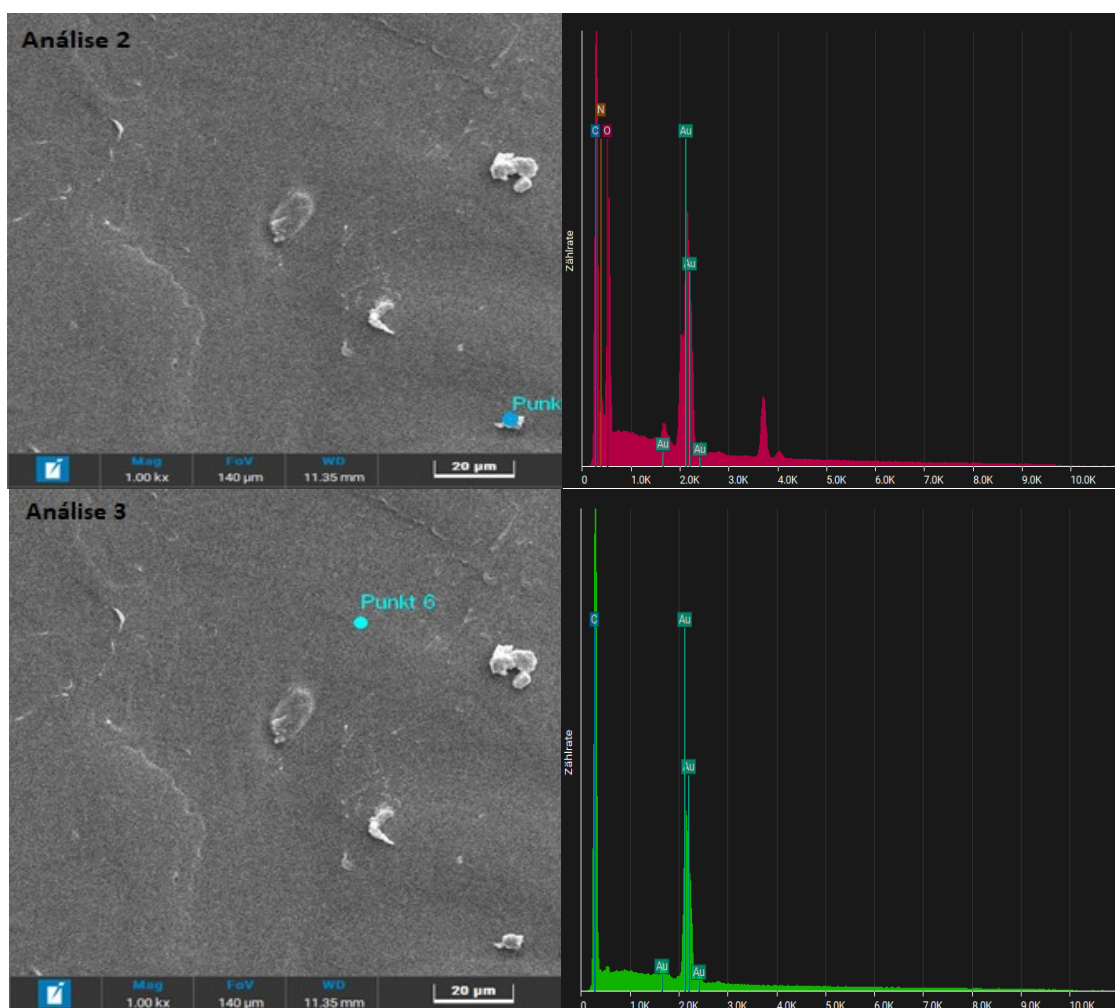
Tabela 7 - Quantificação dos elementos encontrados na Análise 1 da amostra de PEAD com 10%p aciclovir.

Elementos	% em peso
Carbono	48,47
Ouro	40,35
Nitrogênio	6,1
Óxigênio	5,08

Fonte: (AUTOR).

Também foram analisados outros dois pontos através da análise de EDS, para comprovar com mais exatidão a presença de medicamento e também certificar a composição da matriz polimérica. A Figura 25 ilustra na coluna superior a Análise 2 na qual é possível verificar a presença do medicamento através da identificação dos elementos de oxigênio e nitrogênio. Já na coluna inferior, na Análise 3, é possível constatar apenas a presença de carbono e ouro, concluindo que a mesma é constituída apenas por PEAD puro.

Figura 25 – Imagem superior mostra a Análise 2 da amostra de PEAD com 10%p aciclovir (esquerda) e o espectro dos elementos encontrados (direita). Na parte inferior da imagem temos a Análise 3 (esquerda) e o espectro dos elementos encontrados na mesma (direita).



Fonte: (AUTOR).

A quantificação das concentrações de cada elemento presente nas Análises 2 e 3 estão ilustradas na Tabela 8.

Tabela 8 - Quantificação dos elementos encontrados nas Análises 2 e 3.

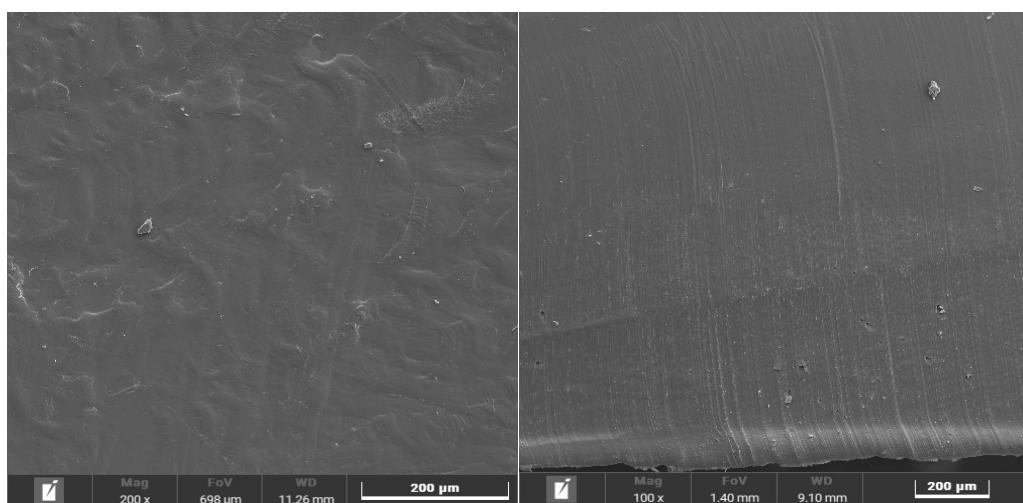
Elementos	Análise 2 (% em peso)	Análise 3 (% em peso)
Carbono	38,36	60,85
Ouro	45,21	39,15
Nitrogênio	5,06	-
Óxigênio	11,37	-

Fonte: (AUTOR).

5.1.3 DIU de PEAD com Sulfadiazina de prata

Também utilizando a microscopia eletrônica de varredura, foram feitas análises das amostras de DIU contendo 90%p de PEAD e 10%p de sulfadiazina de prata. Conforme pode ser observado na Figura 26, a região superficial da amostra aparenta ter baixa rugosidade com apenas algumas partículas dispersas sobre a mesma, que não necessariamente são partículas de fármaco. Ainda na Figura 26, analisando a imagem da seção transversal da amostra, é possível observar uma superfície com baixa rugosidade, porém agora além da presença de pequenas partículas dispersas, também é possível verificar a existência de pequenos poros, os quais alguns estão "abrigando" essas pequenas partículas.

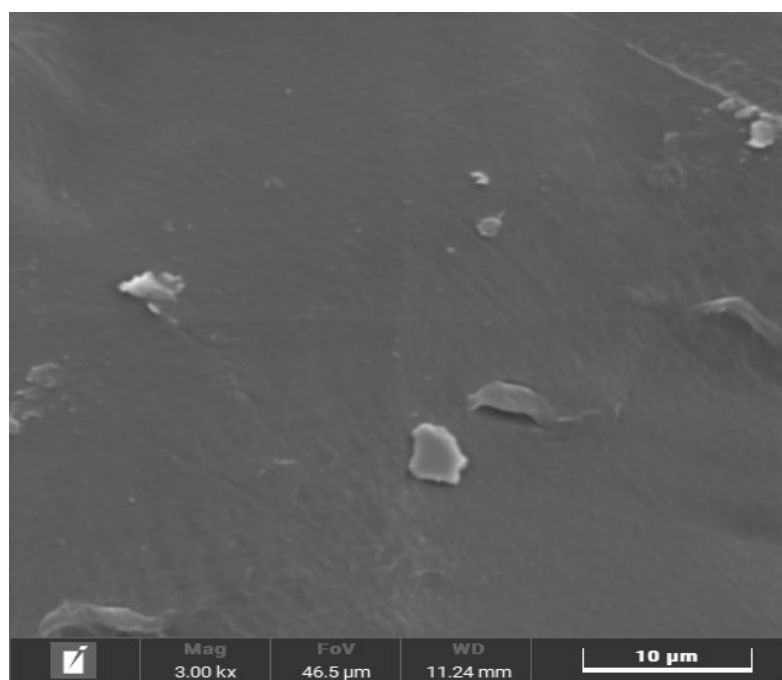
Figura 26 - Imagem da amostra de PEAD com 10%p AgSD. A esquerda imagem superficial com ampliação de 200 vezes. A direita imagem da seção transversal com ampliação de 100 vezes.



Fonte: (AUTOR).

Tentando verificar com maior precisão a composição desses particulados dispersos, foram feitas imagens com ampliações de 3000 vezes, como mostra na Figura 27. Nesta imagem é possível distinguir com precisão a existência dessas partículas. Buscando verificar se essas partículas correspondem ou não ao fármaco presente na amostra, foram feitas análises químicas de EDS.

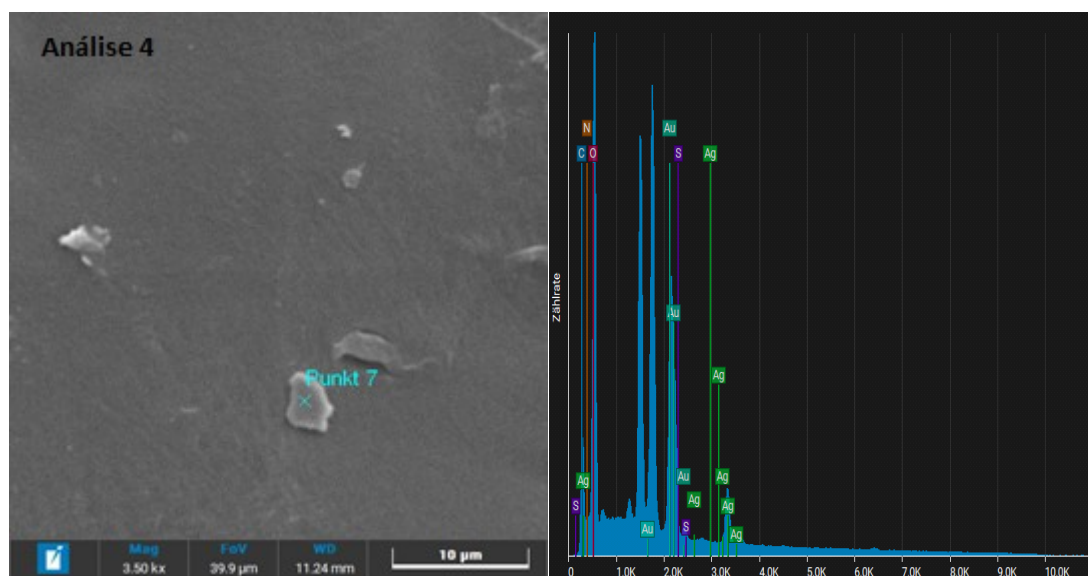
Figura 27 - Imagem de MEV com ampliação de 3000 vezes da amostra de PEAD com 10%p AgSD.



Fonte: (AUTOR).

Levando em conta a composição química da sulfadiazina de prata, foram analisadas certas regiões da amostra buscando a presença dos elementos nitrogênio, oxigênio, enxofre e prata, os quais fazem parte da composição deste fármaco. Na Figura 28 está ilustrado o ponto submetido a análise de EDS (Análise 4). Nela foi possível constatar a presença dos elementos químicos anteriormente descritos confirmando assim que a região analisada correspondia a uma partícula do medicamento presente na amostra.

Figura 28 – Análise 4 onde consta o ponto submetido a análise de EDS da amostra de PEAD com 10%p de AgSD (esquerda). Espectro ilustrando os elementos presentes nesta análise (direita).



Fonte: (AUTOR).

Na Tabela 9 estão quantificados os elementos identificados na Análise 4 considerando a sua porcentagem em peso. A presença de carbono e ouro são sempre esperadas, pois o carbono está presente não apenas nas composições do fármaco como também do polímero, enquanto o ouro é proveniente da etapa do recobrimento da amostra que antecede a análise no MEV.

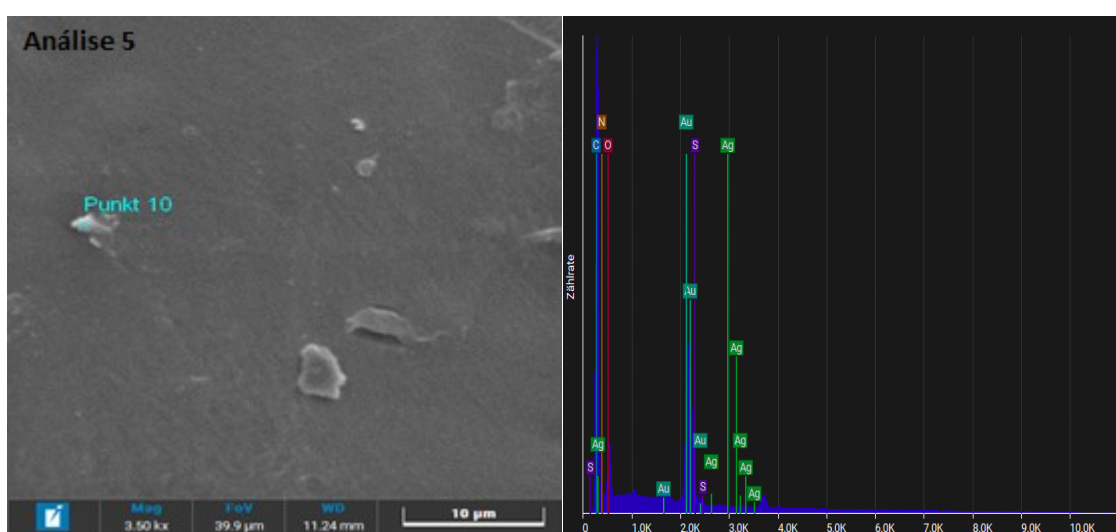
Tabela 9 - Quantificação dos elementos presentes no ponto da Análise 4, obtidos através da análise de EDS da amostra de PEAD com 10%p AgSD.

Elementos	% em peso
Ouro	53,56
Oxigênio	26,7
Carbono	14,21
Prata	2,53
Nitrogênio	1,9
Enxofre	1,1

Fonte: (AUTOR).

Ainda buscando verificar as partículas presentes na amostra, foi adotado outro ponto específico para ser submetido a análise química de EDS, conforme ilustrado na Figura 29. Após a análise foi possível constatar que a mesma também consistia em uma partícula de fármaco pois mostrou a presença dos elementos característicos da sulfadiazina de prata. Sendo assim, foi possível quantificar os elementos presentes onde apresentou 56,62%p de carbono, 34,36%p de ouro, 4,68%p de oxigênio, 2,06%p de nitrogênio, 1,33%p de prata e 0,95%p de enxofre.

Figura 29 - Análise 5 onde consta o ponto submetido a análise de EDS da amostra de PEAD com 10%p de AgSD (esquerda). Espectro ilustrando os elementos presentes nesta análise (direita).

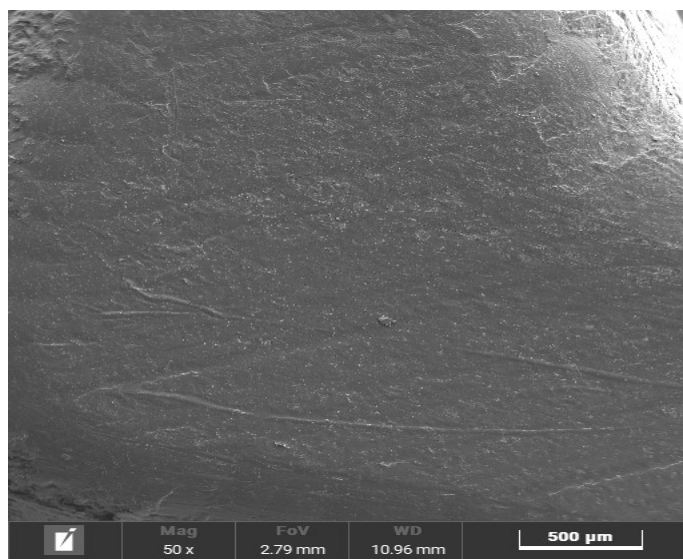


Fonte: (AUTOR).

5.1.4 DIU de PEAD com Aciclovir e Sulfadiazina de Prata

Analisando a superfície da amostra do DIU de polietileno contendo 8%p de aciclovir e 8%p de sulfadiazina de prata com um aumento de 50 vezes, conforme mostra a Figura 30, é possível observar uma superfície com baixa rugosidade, sem muitas irregularidades, tendo depressões mais acentuadas apenas nas áreas mais próximas das bordas da região analisada.

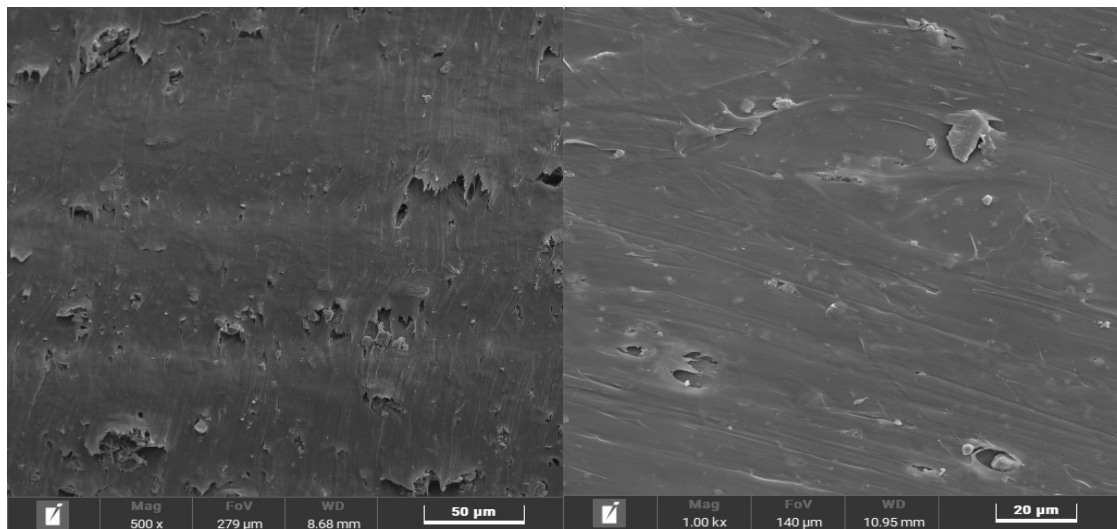
Figura 30 - Imagem de MEV da amostra de PEAD com 8%p aciclovir e 8%p AgSD com ampliação de 50 vezes.



Fonte: (AUTOR).

Na Figura 31 é possível observar a seção transversal da amostra com um aumento de 500 vezes. Nesta imagem a superfície apresenta irregularidades consideráveis, com um grande número de poros e partículas dispersas ao longo de toda a superfície. Tais irregularidades podem ser justificadas pela etapa de corte da amostra ou a presença do fármaco na composição da amostra. Ainda na Figura 31, é possível observar a região superficial da amostra com um aumento de 1000 vezes. Como visto anteriormente, as regiões superficiais apresentam uma menor rugosidade, porém nesta imagem já é possível observar a presença de poros e algumas partículas dispersas ao longo da superfície.

Figura 31 - Imagem de MEV da amostra de PEAD com 8%p de aciclovir e 8%p de AgSD. A esquerda a seção transversal com ampliação de 500 vezes. A direita imagem superficial com ampliação de 1000 vezes.

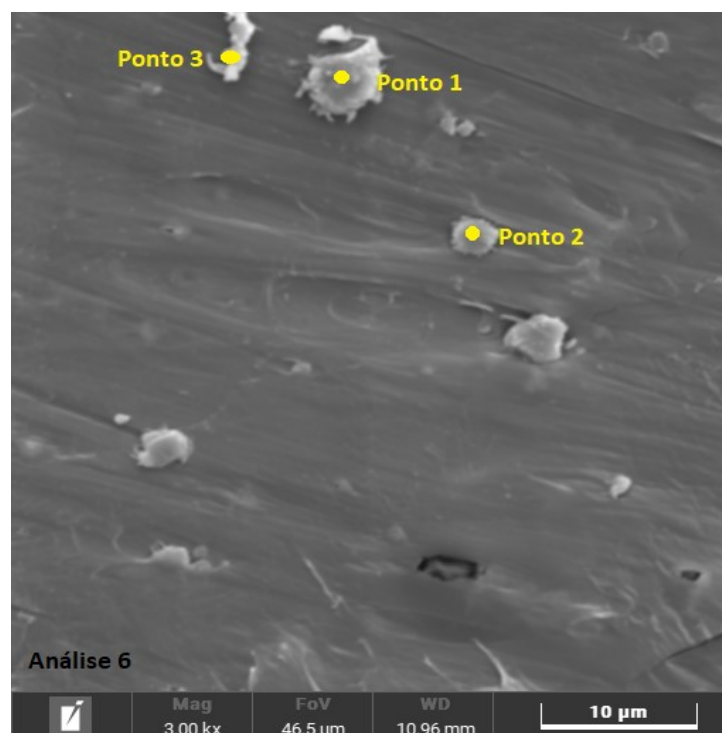


Fonte: (AUTOR).

Visando identificar as partículas dos dois fármacos presentes na amostra, novamente foram realizadas análises químicas de EDS. Os fármacos que constituem a composição da amostra apresentam alguns elementos semelhantes como o nitrogênio e oxigênio. Sendo assim, para diferenciar qual partícula corresponderia a qual fármaco, teve como base a sulfadiazina de prata, que apresenta como diferenciais em sua composição, a presença do enxofre e da prata. Tendo como base uma imagem com ampliação de 3000 vezes, foram selecionados três pontos específicos para análises, conforme mostrado na Figura 32.

Através da análise química, foi possível constatar no ponto 1 a presença dos elementos prata, enxofre, nitrogênio e oxigênio, caracterizando assim uma partícula de sulfadiazina de prata. A partir da análise do ponto 2, também foi possível encontrar a existência dos mesmos elementos, prata, nitrogênio, enxofre e oxigênio, caracterizando assim outra partícula de sulfadiazina de prata. Já no ponto 3 foi constatada apenas a existência de nitrogênio e oxigênio, provando assim que este ponto consistia em uma partícula do fármaco aciclovir. Vale ressaltar que em todas as análises, também foi possível verificar a presença de carbono e ouro, que estão presentes ao longo de toda a amostra.

Figura 32 - Análise 6 de EDS, ilustrando três pontos de análise na amostra de PEAD com 8%p de aciclovir e 8%p AgSD.



Fonte: (AUTOR).

Apesar de alguns pontos corresponderem ao mesmo tipo de fármaco, suas quantidades em peso de cada elemento são bastante diferentes, conforme podem ser observadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Quantificação dos elementos obtidos dos pontos da Análise 6, da amostra de PEAD com 8%p de aciclovir e 8%p de AgSD.

Elementos	Ponto 1 (% em peso)	Ponto 2 (% em peso)	Ponto 3 (% em peso)
Ouro	43,03	33,52	48,11
Oxigênio	3,4	4,8	6,73
Carbono	19,97	26,46	31,76
Prata	20,82	20,08	-
Nitrogênio	5,29	7,99	13,4
Enxofre	7,49	7,16	-

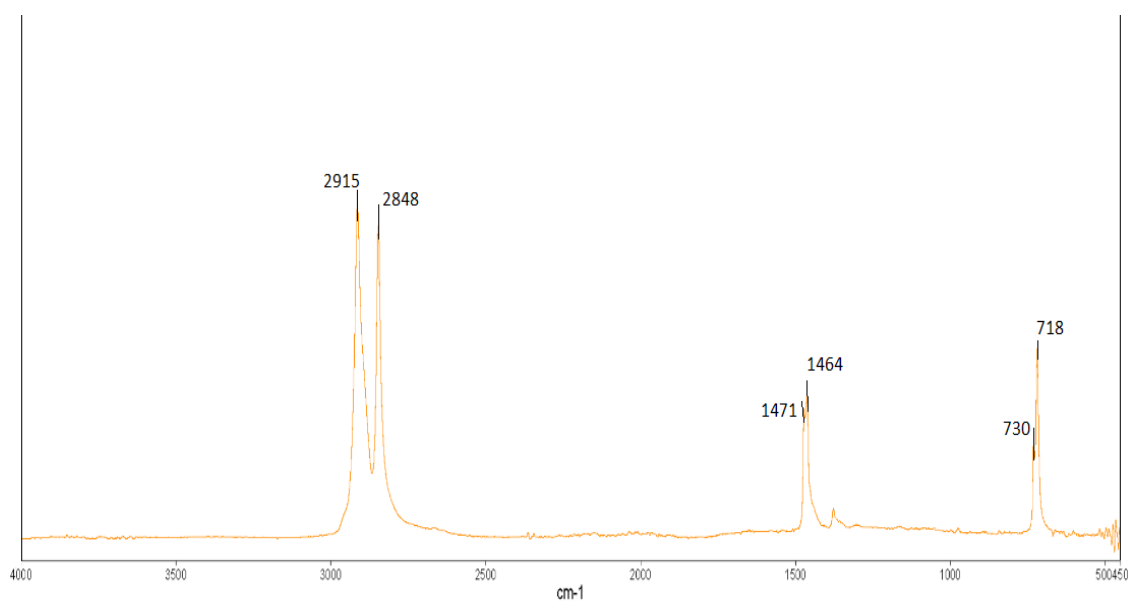
Fonte: (AUTOR).

5.2 Análise Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

5.2.1 DIU de PEAD

A Figura 33 apresenta a curva obtida para a amostra do DIU de PEAD puro. É possível observar sinais na faixa de 2915 e 2848 cm^{-1} que estão relacionados aos estiramentos (oscilações radiais das distâncias entre os núcleos) simétricos e assimétricos dos grupos C-H e CH₂. Sinais na faixa de 1471 e 1464 cm^{-1} correspondem as deformações angulares dos grupos CH₂ e sinais na faixa de 730 e 718 cm^{-1} referentes as vibrações angulares assimétricas do grupo CH₂ (GHIZONI, 2019).

Figura 33 - Espectro de infravermelho para a amostra de PEAD puro.



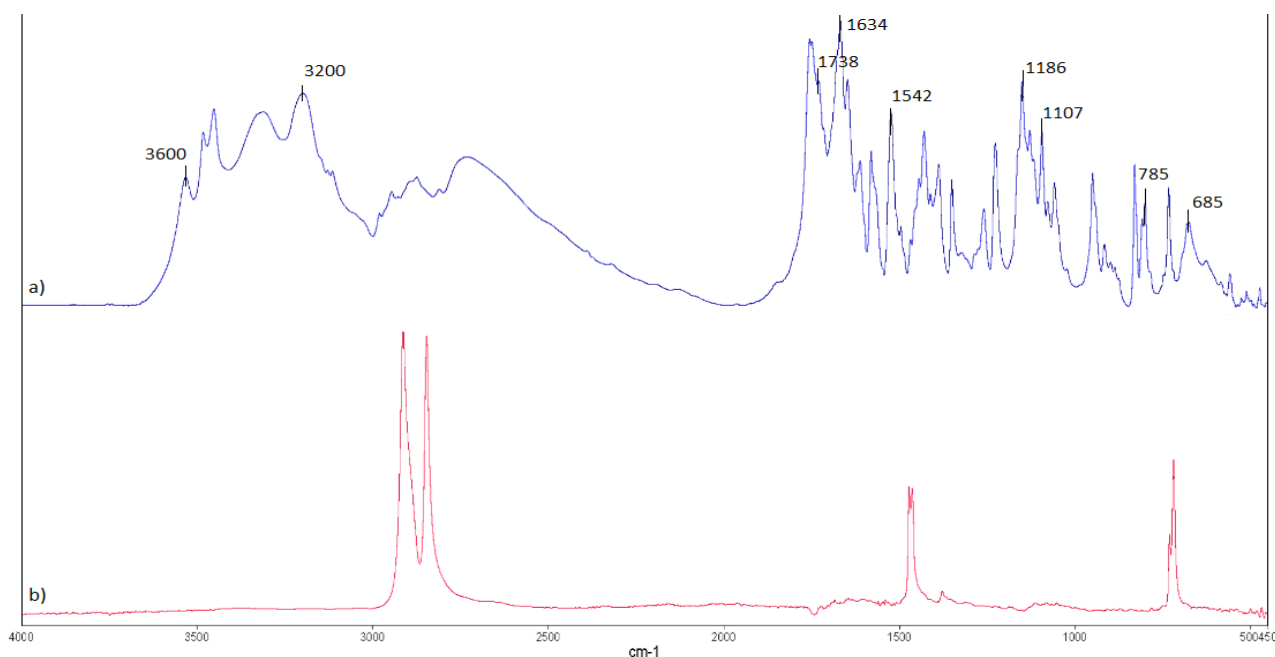
Fonte: (AUTOR).

5.2.2 DIU de PEAD com Aciclovir

Na Figura 34 estão ilustrados os espectros de infravermelho do aciclovir puro e do DIU de PEAD com aciclovir. No espectro do aciclovir puro, é possível verificar picos bem definidos entre as faixas de 3200 a 3600 cm^{-1} . Os picos nessa região são referentes ao estiramento das aminas primárias e secundárias, e dos grupos O-H (COSTA et al., 2019). A

região que abrange entre 1500 a 2000 cm^{-1} consiste nas informações relacionadas as ligações duplas, apresentando picos na faixa de 1738 cm^{-1} e 1634 cm^{-1} correspondentes ao estiramento das ligações C=O e também a vibração de flexão da amina primária, respectivamente (MALIK et al., 2017). Já o pico em 1542 cm^{-1} tem relação com o estiramento dos grupos C=N e C-N. Também é possível destacar os picos na faixa de 1186 cm^{-1} referente as vibrações de flexão dos grupos amina, e na faixa de 1107 cm^{-1} correspondente ao estiramento das ligações C-O (AKIMSHEVA; DOLININA; PARFENYUK, 2019). O pico em 785 cm^{-1} está relacionado as vibrações de flexão para fora do plano dos grupos C-H e em 685 cm^{-1} refere-se as vibrações angulares assimétricas do grupo N-H (VEDULA et al., 2016). No espectro do PEAD com aciclovir, além dos picos característicos anteriormente citados do PEAD, é possível verificar pequenas bandas na faixa de 1738 e 1634 cm^{-1} e também 1186 e 1107 cm^{-1} , características do aciclovir, indicando assim a presença do fármaco na amostra.

Figura 34 - Espectro de infravermelho do aciclovir puro (curva a) e da amostra de PEAD com 10%p de aciclovir (curva b).

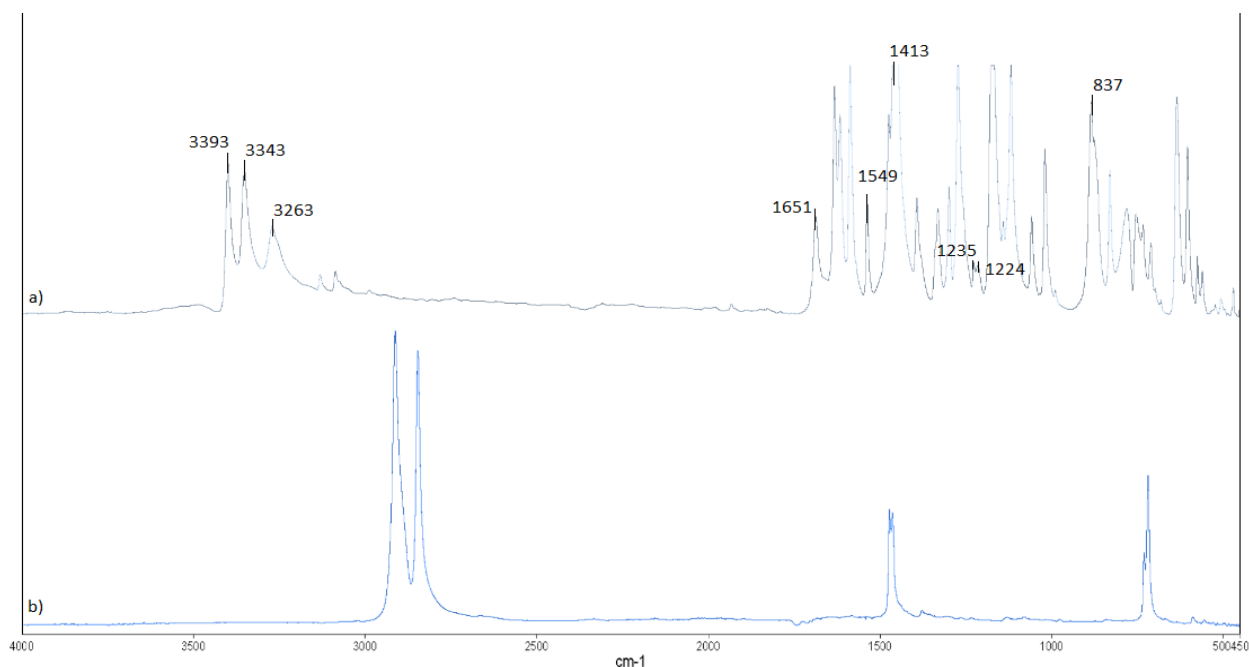


Fonte: (AUTOR).

5.2.3 DIU de PEAD com Sulfadiazina de Prata

A Figura 35 apresenta os espectros de infravermelho do fármaco sulfadiazina de prata puro e da amostra do DIU de PEAD com sulfadiazina de prata. É possível observar picos na faixa de 3393 e 3343 cm^{-1} , os quais são correspondentes a deformação axial da amina primária (NH_2). Os picos na banda 3263 e 1651 cm^{-1} estão associadas as deformações axiais e angulares, respectivamente, do NH da sulfonamida. Por sua vez, os picos na faixa de 1224 e 1235 cm^{-1} estão relacionados ao estiramento assimétrico do SO_2 . Os sais da sulfadiazina de prata são representados no pico em 1413 cm^{-1} , e as bandas na faixa de 1549 e 837 cm^{-1} são referentes as vibrações da ligação $\text{C}=\text{C}$ do anel pirimidínico e do anel aromático para-substituído (BOATENG et al., 2015). Ainda na Figura 35, observando o espectro do PEAD com AgSD, não se nota grandes diferenças para o espectro do PEAD puro, porém pode-se destacar a pequena banda na região próxima a 1413 cm^{-1} , o que pode indicar a presença dos sais da sulfadiazina de prata.

Figura 35 - Espectro de infravermelho da sulfadiazina de prata pura (curva a) e da amostra de PEAD com 10%p de AgSD (curva b).

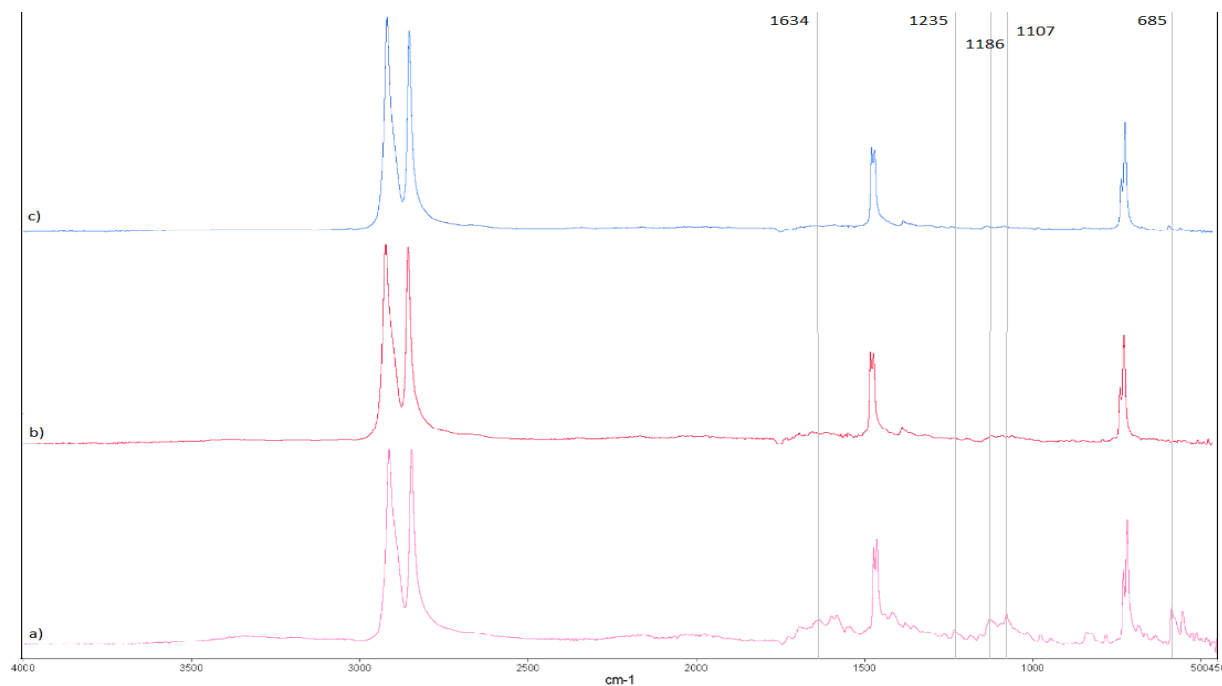


Fonte: (AUTOR).

5.2.4 DIU de PEAD com Aciclovir e Sulfadiazina de Prata

Na Figura 36 está ilustrada os espectros de infravermelho dos três tipos de amostra, PEAD com aciclovir, PEAD com AgSD e PEAD com aciclovir e AgSD. O espectro do PEAD com aciclovir e sulfadiazina já apresenta bandas com maiores intensidades quando comparado com os outros dois espectros. Vale destacar o pico na faixa de 685 cm^{-1} referente as ligações N-H. O pico na faixa de 1107 cm^{-1} referente as ligações C-O e na faixa de 1186 cm^{-1} correspondente aos grupos amina, também devem ser destacados, mesmo que apresente uma intensidade menor. Também é possível observar uma pequena banda na faixa de 1235 cm^{-1} relacionados ao SO_2 , e por último um pico na faixa de 1634 cm^{-1} correspondente as ligações C=O. Considerando os picos destacados, é possível identificar a presença de ambos os fármacos na amostra de PEAD com aciclovir e sulfadiazina de prata.

Figura 36 - Espectro da amostra de PEAD com 8%p aciclovir e 8%p AgSD (curva a), amostra de PEAD com 10%p aciclovir (curva b) e da amostra de PEAD com 10%p AgSD (curva c).



Fonte: (AUTOR).

5.3 Análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

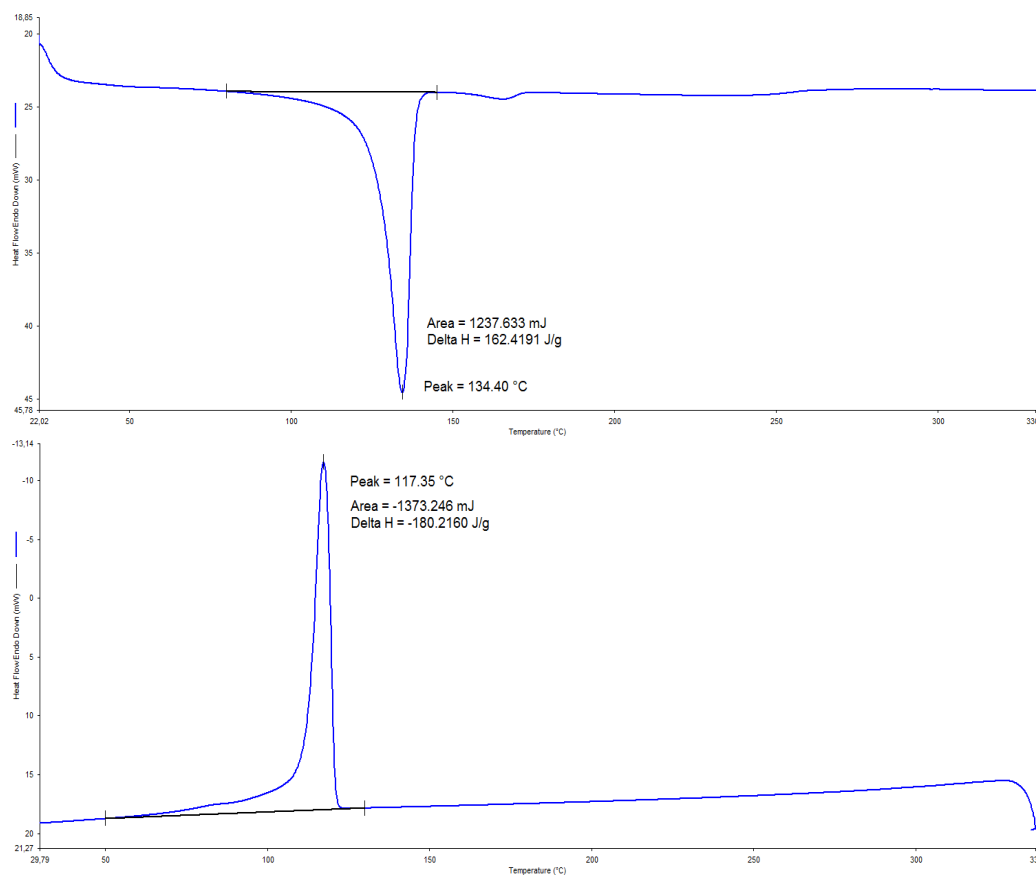
5.3.1 DIU de PEAD Puro

A técnica de DSC consiste em medir a quantidade de calor absorvida ou liberada por um material durante sua etapa de aquecimento, resfriamento ou em temperatura constante. Com isso é possível determinar os pontos de fusão e cristalização, temperaturas de transições, além de suas entalpias (SCHICK, 2009). As transições que absorvem calor são endotérmicas, e as que liberam calor são exotérmicas, e estas são utilizadas para caracterizar os materiais.

A Figura 37 apresenta as curvas de DSC para o PEAD puro processado via moldagem por injeção. As curvas ilustradas demonstram o comportamento térmico do material levando em conta a influência do método de processamento. Como pode ser observado na curva de aquecimento do ensaio de DSC, há a presença de um pico endotérmico na temperatura de 134,40°C, o que indica o ponto de fusão do polímero, comprovando assim que se trata de um polietileno de alta densidade, pois o mesmo apresenta na teoria um ponto de fusão entre 128-135°C. Na curva de resfriamento, é possível observar o pico exotérmico na casa de 117,35°C, o que indica o ponto de cristalização do material.

Ainda com base na Figura 37, a partir da análise da entalpia de fusão da amostra, foi possível determinar o grau de cristalinidade do polímero puro, ficando na casa de 55,43%. O processo de cristalização dos polímeros está ligado a movimentação e alinhamento de suas cadeias poliméricas em uma forma ordenada e a formação de ligações intermoleculares. Quanto maior a temperatura de processamento, maior o tempo de permanência num estado fundido, e assim, maior será o intervalo para que ocorra os movimentos e rearranjos moleculares para a formação e crescimento dos cristais (GHIZONI, 2019).

Figura 37 - Curvas de aquecimento (superior) e resfriamento (inferior) de DSC da amostra de PEAD puro.



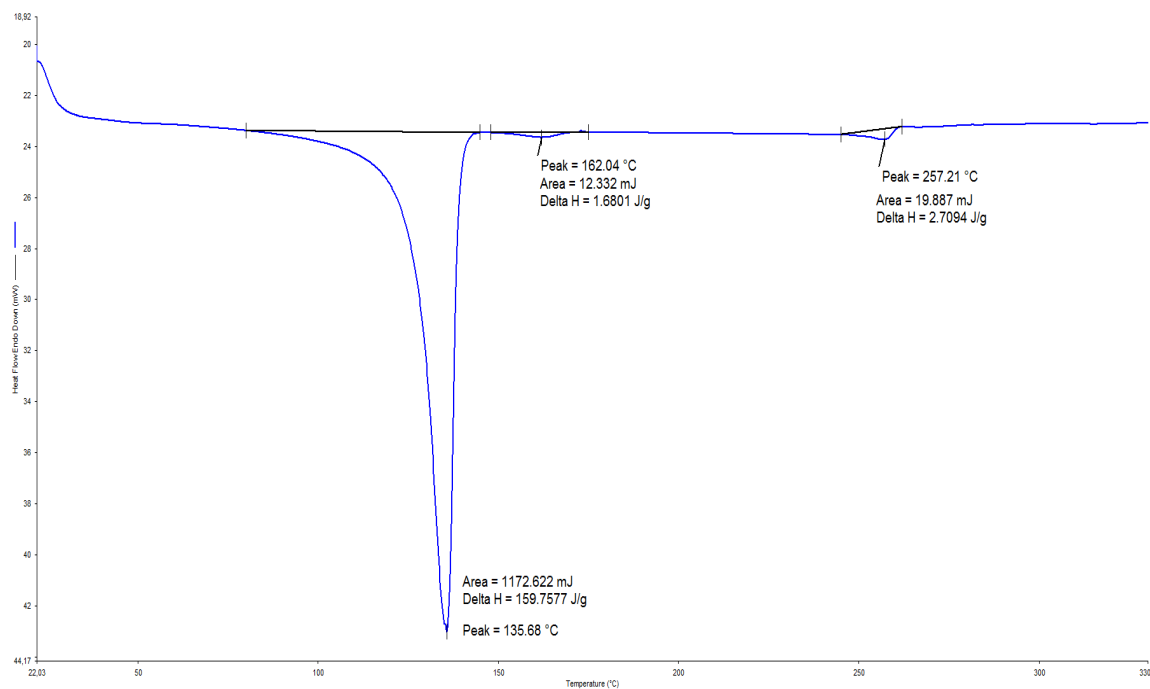
Fonte: (AUTOR).

5.3.2 DIU de PEAD com Aciclovir

Na Figura 38 está ilustrada a curva de aquecimento do DSC para a amostra do DIU de PEAD com 10%p de aciclovir. Nesta imagem é possível observar a existência de três picos endotérmicos, referentes ao polímero e ao fármaco. O primeiro pico está na temperatura de 135,68°C referente ao PEAD. Já o segundo pico está em torno de 257,21°C, referente ao fármaco aciclovir, bem próximo do ponto de fusão teórico estipulado para o medicamento, 258°C. O terceiro pico pode ser referente a alguma tensão residual na amostra, resultante do processo de fabricação. A cristalinidade calculada para a amostra foi obtida através dos dados coletados no ensaio de DSC. Foi determinada então uma cristalinidade de 54,52%, um valor levemente inferior ao da cristalinidade do PEAD puro. Através da entalpia de fusão do aciclovir obtida no ensaio de DSC e relacionando com a entalpia do aciclovir no estado puro, 117 J/g, foi possível estipular o percentual de fármaco presente na amostra analisada, e com

isso se chegou ao valor de aproximadamente 2,32% de fármaco. O percentual de fármaco presente na amostra é bem abaixo do valor teórico estipulado na fabricação das amostras. Essa perda de fármaco se deve não apenas a forma dos materiais escolhidos, mas também ao método de mistura e o processo fabricação das amostras.

Figura 38 - Curva de aquecimento de DSC da amostra de PEAD com 10%p de aciclovir.



Fonte: (AUTOR).

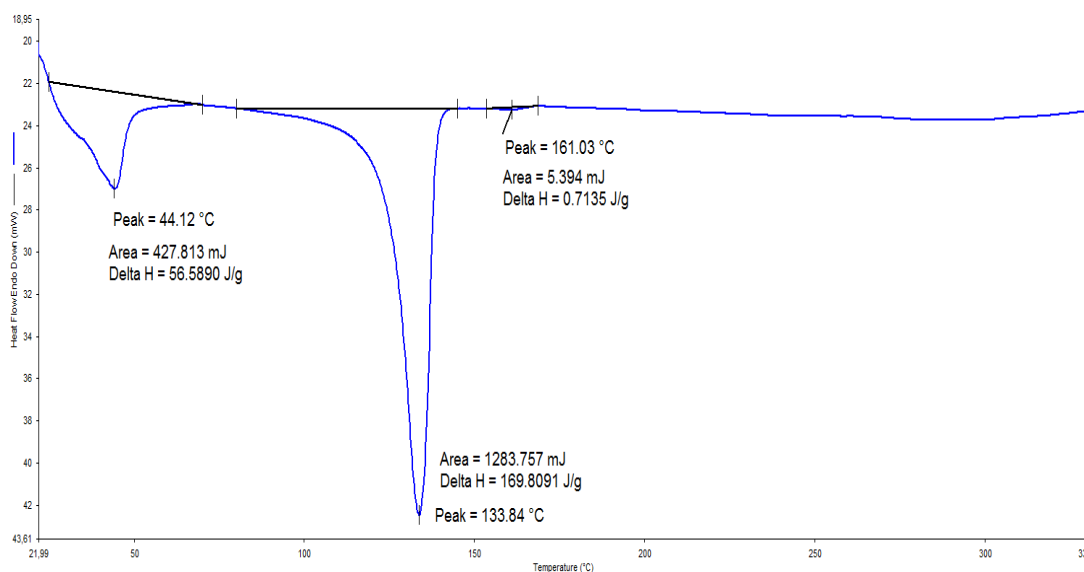
5.3.3 DIU de PEAD com Sulfadiazina de Prata

A Figura 39 mostra o ensaio de DSC para a amostra do DIU de polietileno com 10%p sulfadiazina de prata. Além do pico endotérmico já característico do PEAD em 133,84°C, também é possível observar a existência de dois outros picos. O primeiro pico em 44,12°C pode estar relacionado a alguma tensão residual em função do processo de fabricação. E o segundo pico em 161,03°C também pode indicar uma tensão residual, ou a existência de alguma outra substância na amostra. A cristalinidade calculada para amostra através da Equação 1 ficou em torno de 57,95%.

Segundo Klaus (1991), a sulfadiazina de prata além de possuir um pico endotérmico entre 283°C e 300°C, também possui um pico exotérmico próximo a 290°C justificado pela

decorrente decomposição e do processo de fusão do fármaco. Esses picos em torno de 280-300°C que estaria relacionado a presença do fármaco na amostra, não foram identificados na análise. Isso pode ser explicado pelo fato da região da amostra analisada não possuir grande quantidade de fármaco, visto que apesar de teoricamente a amostra possuir 10%p do medicamento, o mesmo não ocorre na prática, conforme pode ser observado no cálculo do percentual de fármaco do aciclovir.

Figura 39 - Curva de aquecimento de DSC da amostra de PEAD com 10%p de AgSD.

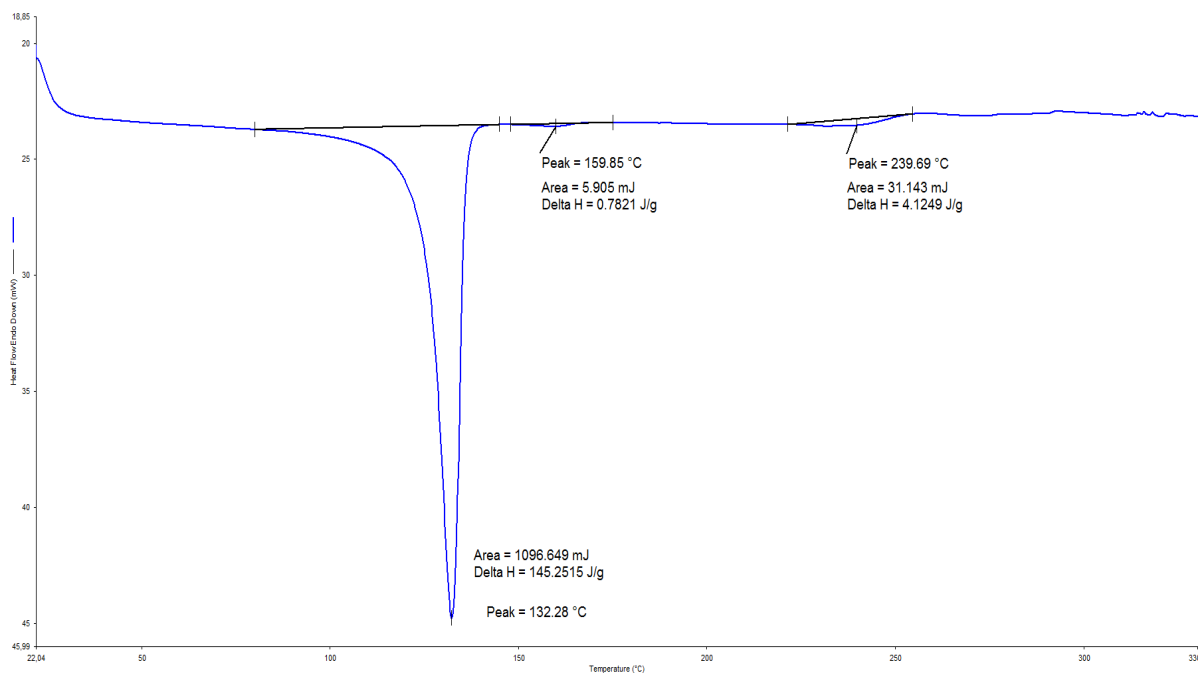


Fonte: (AUTOR).

5.3.4 DIU de PEAD com Aciclovir e Sulfadiazina de Prata

A Figura 40 ilustra os resultados obtidos através da análise de DSC da amostra do DIU contendo polietileno, 8%p de aciclovir e 8%p de sulfadiazina de prata. O resultado é muito parecido com as análises anteriores. É possível verificar a existência de três picos endotérmicos como visto anteriormente. O primeiro pico em 132,28°C é referente ao ponto de fusão do PEAD. O segundo ponto em torno de 159,85°C pode estar relacionado a alguma tensão residual ou alguma outra substância presente na amostra. O terceiro ponto em 239,69 corresponde ao ponto de fusão do aciclovir. Novamente não foi possível verificar transições referente a sulfadiazina de prata na amostra analisada.

Figura 40 - Curva de aquecimento do DSC da amostra de PEAD com 8%p de Aciclovir e 8%p de AgSD.



Fonte: (AUTOR).

Com base nesta análise foi possível determinar a cristalinidade da amostra que ficou em torno de 49,57%. O percentual de aciclovir na amostra foi calculado a partir da Equação 2 e apresentou o valor de 3,52%. Como não foi identificadas as transições referentes a sulfadiazina de prata, a mesma não pode ser quantificada na amostra.

Na Tabela 11 estão indicados os valores obtidos nos ensaios de DSC para todas as amostras analisadas. A presença de substâncias na estrutura de um polímero afeta diretamente sua temperatura de fusão. Quanto maior a quantidade de uma substância, menor será a temperatura de fusão do polímero. É possível comprovar essa informação analisando os resultados obtidos, com exceção da amostra de PEAD com aciclovir, que teve um pequeno aumento na T_m .

A cristalinidade das amostras, quando comparadas, se comportou de maneira irregular quanto a presença dos fármacos. As amostras de PEAD com aciclovir, e PEAD com aciclovir e sulfadiazina de prata, tiveram uma diminuição na cristalinidade em função do aumento do percentual de fármaco na amostra. Isso pode ser explicado devido ao fato do fármaco provocar um aumento na velocidade de resfriamento do material, o que acarretaria em uma cristalinidade menor. Já a amostra de PEAD com sulfadiazina de prata, apesar de não ter sido

possível identificar as transições deste medicamento, nem mesmo quantificar seu percentual presente na amostra, o mesmo apresentou um percentual de cristalinidade maior que as demais amostras. Isso pode ser devido a região analisada no ensaio ter sido submetida a um resfriamento mais lento, o que favorece a uma maior cristalinidade.

Tabela 11 - Valores de transições obtidos para as amostras ensaiadas por DSC.

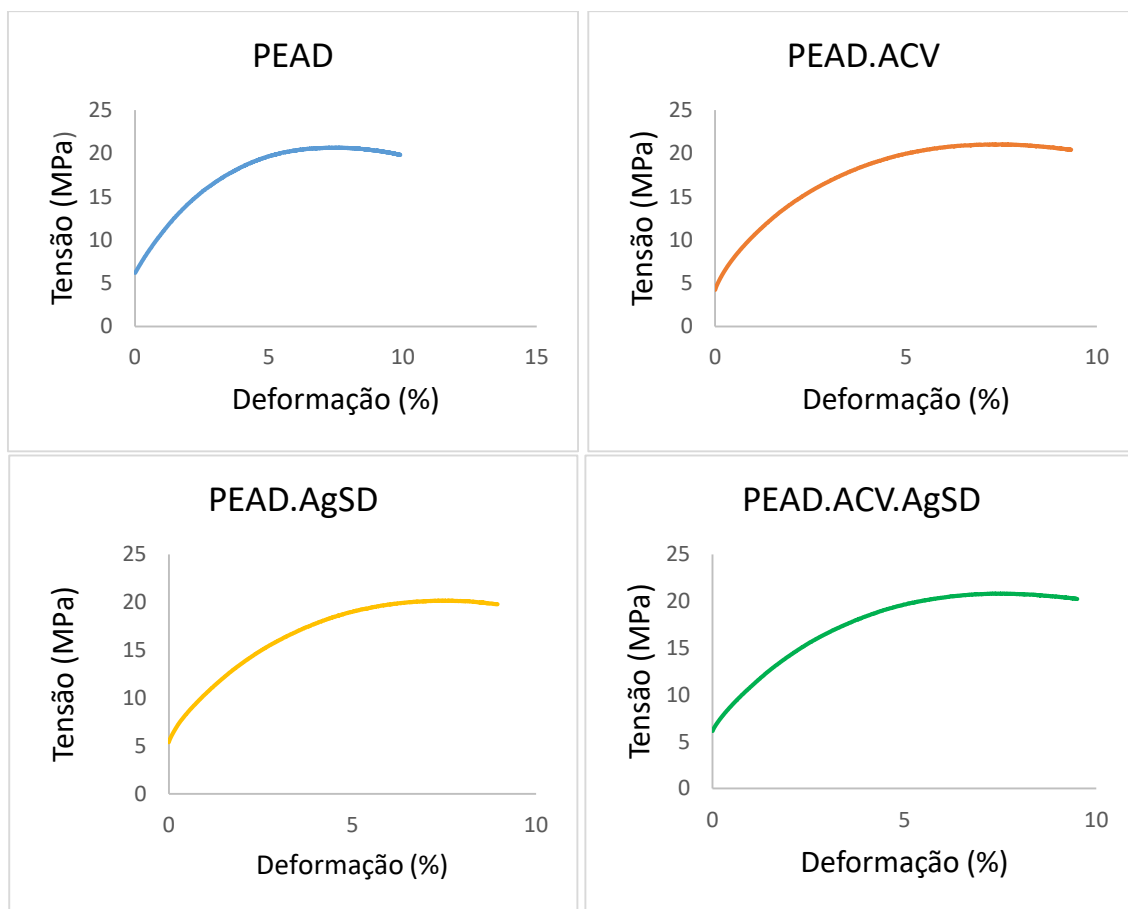
Amostra	Tm1 (°C)	$\Delta H1$ (J/g)	Tm2 (°C)	$\Delta H2$ (J/g)	Cristalinidade (%)	Fármaco(%)
PEAD	134,4	162,4191	-	-	55,43	-
PEAD/ACV	135,68	159,7577	257,21	2,7094	54,52	2,32
PEAD/SULF	133,84	169,8091	-	-	57,95	-
PEAD/ACV/SULF	132,28	145,2515	239,69	4,1249	49,57	3,52

Fonte: (AUTOR).

5.4 Análise Ensaio Flexão

Os ensaios de flexão foram realizados a fim de avaliar o comportamento mecânico dos dispositivos fabricados buscando verificar a influência da adição de fármaco no desempenho mecânico dos dispositivos. Na Figura 41 é possível observar os gráficos de tensão por deformação ilustrando o comportamento médio dos quatro tipos de amostras analisadas.

Figura 41 - Gráfico de tensão x deformação dos 4 tipos de amostras analisadas.



Fonte: (AUTOR).

Nos ensaios de flexão foram obtidos os valores de módulo de flexão em uma região com 2% de deformação e também a tensão necessária para se causar uma deformação de 5% na amostra. Na Tabela 12 estão apresentados os valores de módulo de flexão e tensão a 5% de deformação obtidos através da realização do ensaio.

É possível observar que a adição de fármaco causou um pequeno aumento no módulo de flexão do material quando feita a comparação do PEAD puro com as demais composições. Já analisando apenas as amostras com adições de fármaco, nota-se que a amostra de PEAD/ACV/AgSD apresenta um módulo de flexão inferior as demais, visto que essa amostra apresenta 18% de fármaco, enquanto as demais apresentam apenas 10% de fármaco cada. Essa pequena diminuição pode ser justificada devido uma maior concentração de fármaco na amostra, o que acarreta em mais irregularidades e poros na mesma, afetando assim suas propriedades mecânicas.

Tabela 12 - Valores de módulo de flexão e tensão a 5% de deformação obtidos para todas as amostras.

Amostras	Módulo Flexão (MPa)	Desvio Padrão (±)	Tensão 5% Deformação (MPa)	Desvio Padrão (±)
PEAD	390,18	11,05	19,24	0,59
PEAD/ACV	449,02	26,29	19,52	0,63
PEAD/AgSD	426,57	55,90	19,56	0,77
PEAD/ACV/AgSD	394,73	14,20	19,64	0,0024

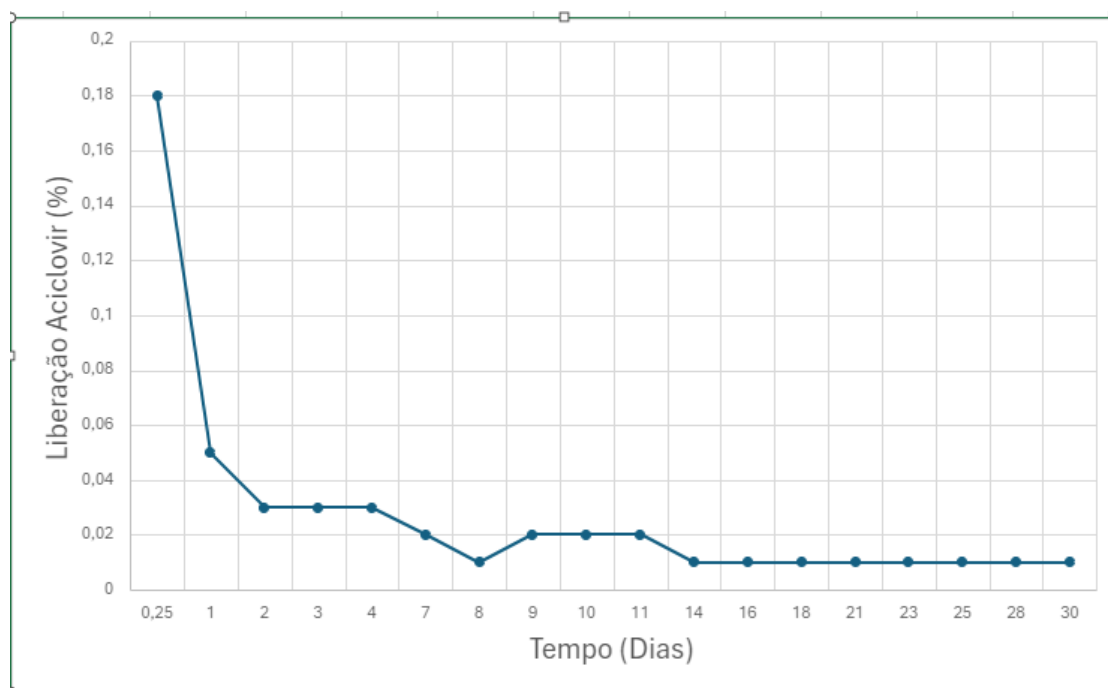
Fonte: (AUTOR).

5.5 Análise de liberação de fármaco

5.5.1 DIU de PEAD com Aciclovir

O perfil de liberação do aciclovir foi estudado de acordo com a metodologia descrita anteriormente, e os resultados estão ilustrados na Figura 42. É possível observar uma maior taxa de liberação nas primeiras 24 horas, que também é conhecido com *burst release*. Esse efeito apresenta vantagens e desvantagens. Em função da liberação acelerada logo no início, dependendo da quantidade de medicamento liberada, pode dificultar a capacidade do dispositivo de se manter liberando medicamentos em períodos mais longos. No entanto, se após essa liberação inicial, ainda tiver uma quantidade satisfatória de medicamento no dispositivo para que o mesmo possa manter essa liberação por períodos maiores, esse efeito se torna satisfatório visto que essa liberação inicial acelerada pode acarretar benefícios no tratamento de certas doenças (HUANG; BRAZEL, 2001). É possível observar que o perfil de liberação é um pouco irregular tendo uma queda na liberação até o sétimo dia, e em seguida tendo variações até o décimo quarto dia, onde a liberação se estabiliza e se mantém constante.

Figura 42 - Curva de liberação de medicamento para a amostra de PEAD com 10%p aciclovir.

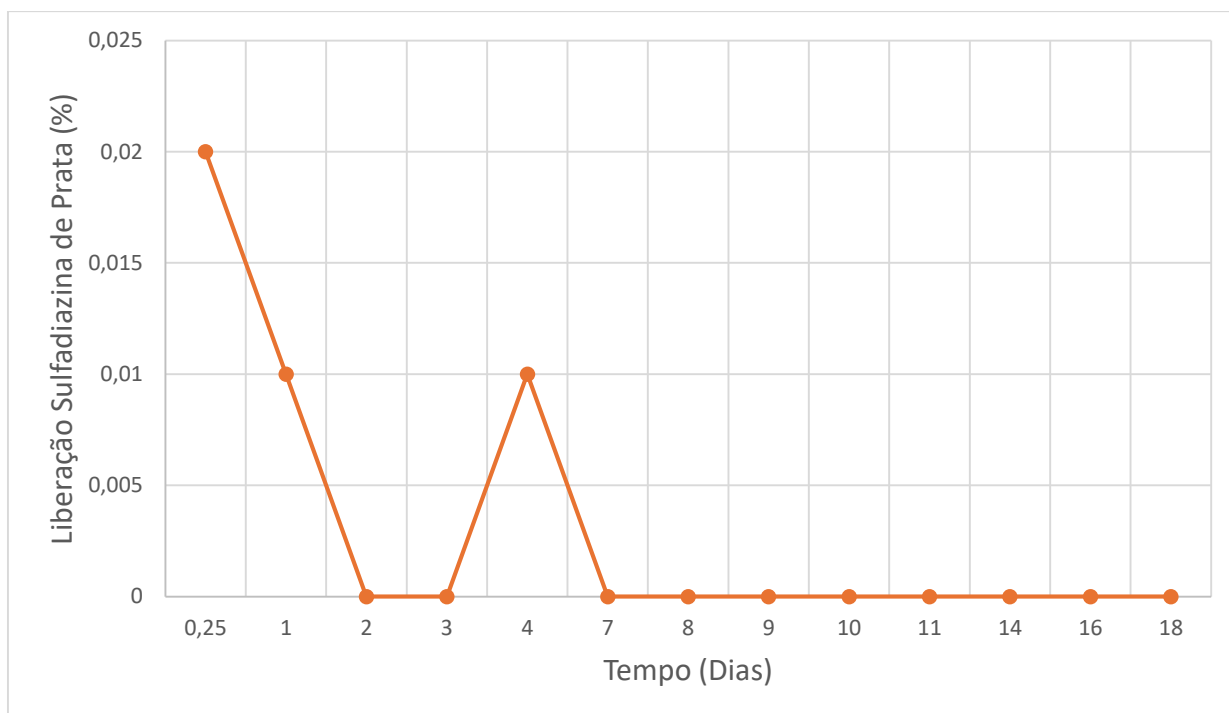


Fonte: (AUTOR).

5.5.2 DIU de PEAD com Sulfadiazina de Prata

A Figura 43 ilustra o gráfico de liberação da AgSD na amostra analisada. Nota-se que no primeiro dia tem-se uma maior taxa de liberação do medicamento, caracterizando assim o comportamento de burst release, onde o fármaco é liberado rapidamente e depois se chega a um estágio de maior estabilidade. No segundo e terceiro dia a liberação é muito baixa, próxima de zero, voltando a liberar medicamento em pequena quantidade apenas no quarto dia. Do quinto dia em diante, a liberação volta a diminuir, com valores novamente próximo de zero, se mantendo assim pelos demais dias. Essa oscilação na taxa de liberação pode ser justificada devido à má dispersão do fármaco na matriz polimérica, como pode ser observado nas análises de microscopia.

Figura 43 - Curva de liberação de medicamento para a amostra de PEAD com 10%p AgSD.

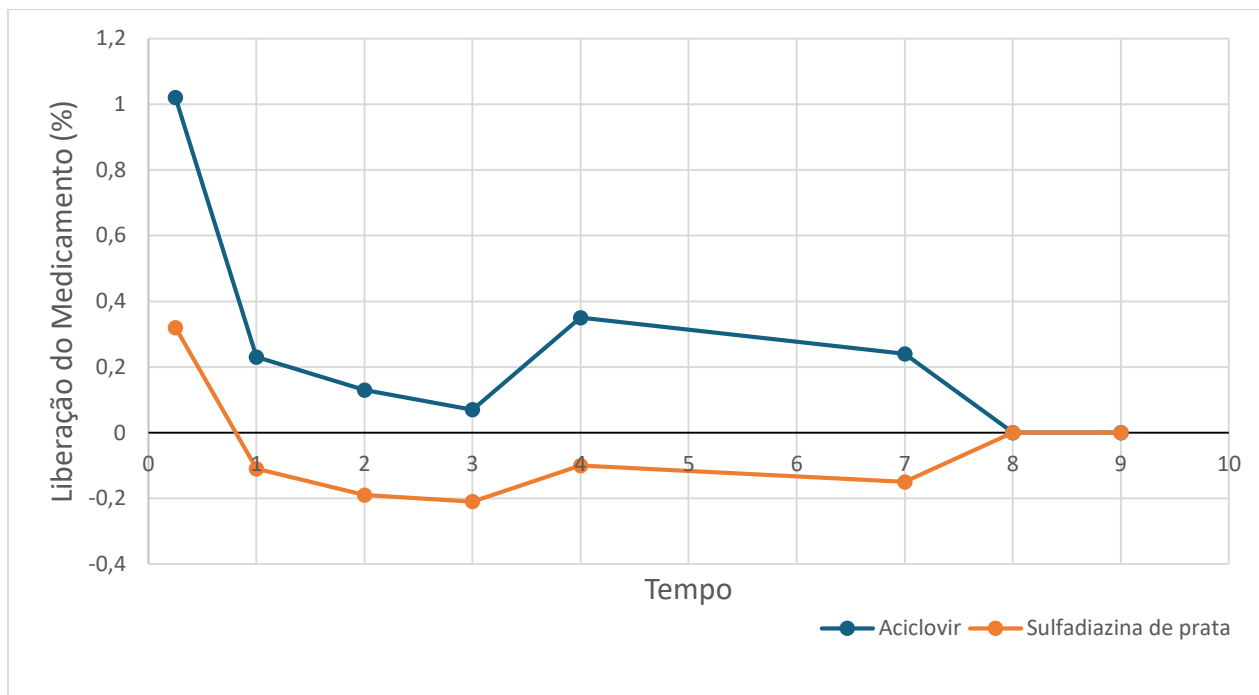


Fonte: (AUTOR).

5.5.3 PEAD com Aciclovir e Sulfadiazina de Prata

Na Figura 44 é possível observar as curvas de liberação de medicamento simultânea dos dois fármacos, aciclovir e sulfadiazina de prata. A amostra analisada apresenta uma concentração teórica de 8%p de aciclovir e 8%p de AgSD. Com base nas observações das curvas é possível verificar que a liberação do aciclovir segue o mesmo comportamento anteriormente descrito, tendo o burst release no primeiro dia, e depois tendo variações na porcentagem de medicamento liberado até o oitavo dia, onde essa liberação se estabiliza. Já a liberação da sulfadiazina de prata ocorre de maneira diferente, onde temos apenas uma pequena liberação inicial nas primeiras horas de ensaio. Depois disso, a curva chega a valores negativos até se estabilizar a partir do oitavo dia. Esses valores negativos de liberação indicam que o fármaco liberou muito pouco, abaixo do limite de detecção da curva, ou simplesmente não liberou nada. Vale ressaltar que a duração do ensaio para a amostra contendo dois fármacos foi bem menor quando comparada com as amostras contendo apenas um fármaco.

Figura 44 - Curva de liberação de medicamento da amostra de PEAD com 8%p aciclovir e 8%p AgSD.



Fonte: (AUTOR).

6 Conclusões

Os dispositivos foram fabricados com sucesso via moldagem por injeção contendo as quatro composições propostas para o estudo. Apesar de terem composições diferentes, todas os dispositivos foram moldados mantendo os mesmos parâmetros de fabricação.

Através das análises de microscopia eletrônica de varredura, foi possível verificar que as amostras apresentaram uma boa qualidade superficial. Também foi possível observar as partículas dos fármacos ao longo da superfície das amostras. Através de uma análise de EDS, constatou-se a presença dos respectivos fármacos nas composições das amostras, o que serviu para comprovar a justificativa do aumento de porosidade nas amostras contendo medicamento. Nas análises das seções transversais das amostras, foi possível verificar a presença de porosidade. As amostras de PEAD puro apresentaram poros em menor quantidade. Já as amostras com fármaco em sua composição, foi possível observar um aumento no número de poros, o que se justifica pela presença do fármaco disperso ao longo da matriz.

Nas análises de espectroscopia no infravermelho confirmou-se a composição do polímero utilizado e a presença dos fármacos. Dificuldades na qualificação dos picos de absorção referentes aos fármacos foram encontrados função da baixa quantidade de medicamento presente nas amostras ensaiadas.

Através do ensaio de calorimetria exploratória diferencial, buscou-se verificar as reações exotérmica e endotérmica dos materiais ensaiados. A análise da amostra do DIU de PEAD puro, apresentou uma temperatura de fusão bem próxima da nominal. Na análise das amostras de DIU de PEAD com aciclovir foi possível identificar a temperatura de fusão do PEAD e do fármaco, comprovando que o mesmo estava presente na amostra. Nas amostras de PEAD com sulfadiazina de prata, não foi possível identificar as transições referentes a esse fármaco, possivelmente devido a pequena quantidade de fármaco presente na amostra. Nas amostras de DIU contendo os dois tipos de fármacos, novamente não foi possível identificar as transições referentes a sulfadiazina de prata, mas os picos referentes ao aciclovir foram observados nos valores próximos ao esperado. Notou-se também que a presença do fármaco diminuiu a cristalinidade da matriz de PEAD.

Através dos ensaios de flexão foi possível verificar um pequeno aumento no módulo

de flexão para as amostras de DIU que sofreram a adição de fármaco, e conseqüentemente um aumento de rigidez das mesmas, o que acarretou um leve aumento da tensão a 5% de deformação. Sendo assim, foi possível constatar que a adição do fármaco em sua composição não acarretou em uma influência tão significativa em suas propriedades mecânicas, o que é positivo do ponto de vista de produto.

Os ensaios de liberação de medicamento foram realizados para os três tipos de DIUs com fármacos visando verificar o perfil de liberação de cada medicamento. As amostras de PEAD com aciclovir, apresentou uma liberação rápida demonstrando o comportamento de burst release. Já as amostras de PEAD com sulfadiazina de prata, a liberação ocorreu de maneira ainda mais rápida, tendo uma porcentagem de medicamento liberada bem baixa. Os perfis de liberação dessas duas amostras apresentaram variações ao longo do ensaio, o que se justifica pelo fato das partículas de fármaco estarem bastante dispersas ao longo da matriz polimérica bioestável apolar. Nas amostras contendo ambos os fármacos, a liberação finalizou em um período menor que as demais amostras. O perfil de liberação do aciclovir se manteve bem semelhante. Já a sulfadiazina de prata teve uma liberação pequena no primeiro dia e depois cessou a liberação, voltando a liberar pequenas quantidades apenas alguns dias depois. Nessa amostra, ambos os fármacos apresentaram bastante variações em seus perfis de liberação.

A moldagem por injeção se mostrou um processo de moldagem vantajoso para a fabricação desses dispositivos em virtude de seu alto grau de repetitividade, produzindo peças com qualidade superficial micro e macroestrutural. A quantidade de fármaco real presente nos dispositivos é bem inferior ao valor nominal desejado. As amostras que tiveram a adição de fármaco em sua matriz, não apresentaram diferenças significativas em suas propriedades mecânicas sugerindo que a concentração de fármaco pode ser muito maior no planejamento e na peça efetivamente fabricada. O que é interessante a nível tecnológico, fabricar implantes moldados por injeção com grande quantidade percentual de fármacos.

6.1 Sugestões para trabalhos futuros

Através dos resultados adquiridos e das etapas enfrentadas no decorrer deste trabalho, a mistura dos materiais utilizados foi a principal dificuldade na realização do estudo. Como

foram utilizados polímero em pellets e fármaco em pó, teve-se uma grande dificuldade para misturar tais materiais e submetê-los ao processo de fabricação, visto que grande parte do fármaco se perde ao longo das etapas do processo, principalmente nas partes do maquinário utilizado.

Encontrar uma forma de misturar tais materiais de maneira mais eficaz e tentar minimizar o máximo possível a perda do fármaco ao longo da passagem pelas partes da máquina injetora, para que a quantidade que chegue ao dispositivo fabricado seja o mais próximo da nominal possível, seria extremamente vantajoso para estudos nas quais se analisa a presença de medicamento em amostras.

Fabricar DIUs de PEAD com Aciclovir e sulfadiazina de prata em quantidades de 20 e 40% em massa buscando otimizar a fabricação e a performance mecânica e farmacológica dos DIUs.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHER, B. et al. **Novel spectrophotometric estimation of atenolol using hydrotropic solublizing agent.** Int. J. Adv. Res. Biol.Sci. International Journal of Advanced Research in Biological Sciences, v. 2, n. 4, p. 151–156, 2015.

AKIMSHEVA, E. Y.; DOLININA, E. S.; PARFENYUK, E. V. **Interactions of sol-gel encapsulated acyclovir with silica matrix.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 178, p. 103–110, 1 jun. 2019.

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.

ASVADI, N. H. et al. **Evaluation of microporous polycaprolactone matrices for controlled delivery of antiviral microbicides to the female genital tract.** Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 24, n. 12, p. 2719–2727, 2013.

BANERJEE, Anwasha; KULKARNI, Smita; MUKHERJEE, Anupam. **Herpes Simplex Virus: The Hostile Guest That Takes Over Your Home.** Frontiers in Microbiology, Vol. 11, p.733, May, 2020.

BARBEDO, L.S; SGARBI, D.B.G. **Candidíase.** Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Niterói, p. 22-38, jan 2010.

BARDAK, Z; KARAKAS, H; ESENTURK, I; ERDAL, M. S; SARAC, A. S. **"Silver sulfadiazine Loaded Poly (ϵ -Caprolactone)/Poly (Ethylene Oxide) Composite Nanofibers for Topical Drug Delivery"**, <https://doi.org/10.1142/S1793292020500733>, vol. 15, no. 6, p. 2050073, Jun. 2020, doi: 10.1142/S1793292020500733.

BIRLEY et al. 1991 - BIRLEY, A.W., HAWORTH, B., BATCHELOR, J. **Physics of Plastics.** Munich: Hanser, 1991. 528 p.

BIZERRA.A; SILVA.V. **Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações.** Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v.3, n.2, p.1-12, ago/dez. 2016.

BOATENG, J; BURGOS-AMADOR, R; OKEKE, O; PAWAR, H. **Composite alginate and gelatina based bio-polymeric wafers containing silver sulfadiazine for wound healing.**

International Journal of Biological Macromolecules, v. 79, p. 63-71, 2015.

BOYD, P. et al. **In vitro release testing methods for drug-releasing vaginal rings**. Journal of Controlled Release, v. 313, n. June, p. 54–69, 2019.

BUSH, L. M. e SCHMIDT, C. E. “**Considerações gerais sobre bactérias Gram-positivas**”, **Infecções-Manual MSD Versão Saúde para a Família Considerações gerais sobre bactérias Gram-positivas**”, 2022. [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/infecções/infecções-bacterianas-bactériasgram-positivas/considerações-gerais-sobre-bactérias-gram-positivas1/1>

CANEVAROLO Jr, S.V. **Ciência dos polímeros**. 2.ed. São Paulo: ArtLiber. 2006.

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.

CAVALHEIRO, A. Z. **Influência dos parâmetros de moldagem na estrutura e propriedade de peças de paredes espessas e finas de polipropileno isotático injetadas em moldes-protótipo fabricados por vazamento de resina epóxi**. 2007. 246 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

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>.

COSTA, T. et al. **Polymeric Electrospun Fibrous Dressings for Topical Co-delivery of Acyclovir and Omega-3 Fatty Acids**. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, v. 7, 3 dez. 2019.

DE CLERCQ, E.; LI, G. **Approved antiviral drugs over the past 50 years**. Clinical Microbiology Reviews, v. 29, n. 3, p. 695–747, 2016.

DRUG BANK ONLINE. **Silver Sulfadiazine**. Drug Bank Online. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05245>. Acesso em: 01 mar. 2024.

DUCHEYNE, P; HEALY, K.E; GRAINGER, D.W; HUTMACHER, D.W; KIRKPATRICK,

C.J. **Comprehensive Biomaterials**. Vol1. Elsevier, 2011.

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/wpcontent/uploads/sites/303/2018/01/r14-5-2002-08-Artigo-6-O-uso-do-cremeginecologico.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2024.

FERRAZ - HUMBERTO G. - **Formas farmacêuticas de liberação modificadas** – 2011 - https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3588666/mod_resource/content/1/Texto%20FLM.pdf - Acesso em: 19 nov. 2018.

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>.

FU, J.; YU, X.; JIN, Y. **3D printing of vaginal rings with personalized shapes for zontrolled release of progesterone**. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 539, n. 1–2, p. 75–82, 2018.

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.

GHIZONI, G.B. **Manufatura Aditiva por extrusão de material aplicada em dispositivos com liberação controlada de fármaco para tratamentos de câncer**. 2019. 126f. Dissertação (Mestrado) - Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

GIANNASCA, N. J. et al. **Matrix-based controlled release delivery of acyclovir from poly-(ethylene co-vinyl acetate) rings**. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 55, n. October 2019, p. 101391, 2020.

GROVES, M. J. **Genital herpes: a review**. *American family physician*, v. 72, n. 8, p.1527–34, 2016.

HARADA, 2004 - HARADA J. **Moldes para injeção de termoplásticos: Projetos e Princípios Básicos**. São Paulo: Ed. Arliber, 2004.

HASSAN, H.; REGNIER, N.; LE BOT, C.; DEFAYE, G. **3D study of cooling system effect on the heat transfer during polymer injection molding**. *International Journal of Thermal Sciences*, 49, p.161-169, 2010a.

HUANG, X.; BRAZEL, C. S. **On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems**. *Journal of Controlled Release*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/jconrel>.

JOHNSTON, Christine; COREY, Lawrence. **Current Concepts for Genital Herpes Simplex Virus Infection: Diagnostics and Pathogenesis of Genital Tract Shedding**. *Clinical Microbiology Reviews*. Vol. 29, p. 149–161, November, 2015.

JONES, A. **“Bacterial Vaginosis: A Review of Treatment, Recurrence, and Disparities”**, *Journal for Nurse Practitioners*, vol. 15, no 6, p. 420–423, jun. 2019, doi:10.1016/j.nurpra.2019.03.010.

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

KELLY, B. J. et al. **Functional roles of the tegument proteins of herpes simplex virus type 1**. v.145, p. 173–186, 2009.

KIM, H. C.; LEE, H. K. **Vaccines against genital herpes: Where are we?** *Vaccines*, v.8, n. 3, p. 1–13, 2020.

KLASEN, H. J. **"A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver"**, *Burns*, vol. 26, no. 2, pp. 131–138, 2000, doi:10.1016/S0305-4179(99)00116-3.

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

KLAUS. Florey, **Analytical profiles of drug substances**. Volume 13, vol. 13. Academic Press, 1984.

KUKHANOVA, M. K.; KOROVINA, A. N.; KOCHETKOV, S. N. **Human Herpes Simplex Virus: Life Cycle and Development of Inhibitors**. *Biochemistry*, v. 79, n. 13, p. 1635–1652, 2014.

LALAN, M. S.; PATEL, V. N.; MISRA, A. **Polymers in Vaginal Drug Delivery: Recent**

Advancements. [s.l.] INC, 2021.

LANZOLA, Emily L; KERVERTIS, Kari. **Intrauterine Device.** StatPearls, July, 2021.

LAURA, C; SORRENTI, M; GIOVANNA, B; CRISTINA, B.M; GIUSEPPINA, S AND GIAMPIERO, B. "**Characterization of silver sulfadiazine-loaded solid lipid nanoparticles by thermal analysis**", J Therm Anal Calorim, vol. 111, no. 3, pp. 2149–2155, Mar. 2013, doi: 10.1007/S10973-012-2709-4/TABLES/2.

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: 02 mar. 2024.

MALIK, N. S. et al. **Polysaccharide hydrogels for controlled release of acyclovir: development, characterization and in vitro evaluation studies.** Polymer Bulletin, v. 74, n. 10, p. 4311–4328, 1 out. 2017.

MANIYA, N. H.; PATEL, S. R.; MURTHY, Z. V. P. **Controlled delivery of acyclovir from porous silicon micro- and nanoparticles.** Applied Surface Science, v. 330, p. 358–365, 2015.

MANRICH, 2005 - MANRICH, S. **Processamento de Termoplásticos.** Editora Artliber. São Paulo, 2005.

MCCOY, E.C and ROSENKRANZ, H.S. "**Silver Sulfadiazine: Lack of Mutagenic Activity**", Chemotherapy, vol. 24, no. 2, pp. 87–91, 1978, doi: 10.1159/000237765.

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/s1676-244420040005000>

MICHAELI et. al 1995 - MICHAELI, W. **Plastics Processing: An Introduction.** München. Hanser Gardner Publishers, 1995.

MONEY, D. "**The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis**", 2005.

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>.

MOOMAW, M. D. et al. **Review of antiviral therapy for herpes labialis, genital herpes and herpes zoster**. Expert Review of Anti-Infective Therapy, v. 1, n. 2, p. 283– 295, 2003.

Mortalidade proporcional por grupos de causas em mulheres no Brasil em 2010 e 2019. Boletim Epidemiologicos 29. Secretaria da vigilância em Saude, Ministerio da Saude do Brasil, Vol 52, agosto 2021.

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: 02 mar. 2024.

NETO, A.A; HAMDAN, J.S; SOUZA, R.C. **Prevalência de cândida 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>.

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.

OLIVEIRA, S.M.G, **Impressão 3D de dispositivos poliuretano termoplásticos com liberação controlada de sulfadiazina de prata para tratamento de vaginose**. 2022. 33f. Relatório Final de Pesquisa. Curso Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022.

PACHECO-QUITO, E. M. et al. **Carrageenan-based acyclovir mucoadhesive vaginal tablets for prevention of genital herpes**. Marine Drugs, v. 18, n. 5, 2020.

PIRES, A.L.R, BIERHALZ, A.C.K e MORAES, A.M. **Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado**. Quím.Nova. São Paulo.Vol.38. No. 7, 957-971, maio de 2015.

Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher Princípios e Diretrizes. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da saúde do Brasil. Série C. Projetos, Programas e Relatórios. Brasília, 2004.

ROCHA, Marina Pereira; AMORIM, Juliana Mendes; LIMA, William Gustavo; Brito, Júlio César Moreira; Nizer, Waleska Stephanie da Cruz. **Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpes Simplex Virus (HSV)-induced lesions: A systematic review and meta-analysis.** Journal of Ethnopharmacology, Vol 287, December, 2021.

ROSATO, Don. V.; ROSATO, Dom. V. **Injection Molding Handbook.** London: Chapman & Hall, 1994.

RUGGIERO, E.; RICHTER, S. N. **Viral G-quadruplexes: New frontiers in virus pathogenesis and antiviral therapy.** Annual Reports in Medicinal Chemistry, v. 54, n. January, p. 101–131, 2020.

SANTOS, George; MARINHO, Sônia; MIGUEL, Fúlvio. Polímeros como biomateriais para tecido cartilaginoso. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v.12, n.3, p.367-373, set/dez, 2013.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia humana.** 3. ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SCHICK, C. **Differential scanning calorimetry (DSC) of semicrystalline polymers.** Analytical and Bioanalytical Chemistry, v. 395, n. 6, p. 1589–1611, nov. 2009.

SHAMSHINA, J. L. et al. **Acyclovir as an Ionic Liquid Cation or Anion Can Improve Aqueous Solubility.** ACS Omega, v. 2, n. 7, p. 3483–3493, 31 jul. 2017.

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>

SHOEMAKER, J. **Moldflow Design Guide.** 1.ed. Ohio: Hanser, 2006.

SPENCE, P. et al. **Recent work on vaginal rings containing antiviral agents for HIV prevention.** Current Opinion in HIV and AIDS, v. 10, n. 4, p. 264–270, 2015.

SYKARAS, N.; YAKOPINO, A.M.; MARKER, V.A. ET AL., 2000, “**Implants materials, designs and surface topographies: their effect on osseointegration: a literature review**”. Int J Oral Maxillofac Implants, v.15, n. 5 (set/out), pp. 675 – 690.

TOMÁS, M; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A; SIMÕES, S; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R. “**Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies**”, International Journal of Pharmaceutics, vol. 587. Elsevier B.V., set. 25, 2020. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119659.

TORRES, Amelia Angélica Ulloa. **Envelhecimento físico químico de tubulações de polietileno de alta densidade empregadas em redes de distribuição de derivados de petróleo**. 2007. 173. Dissertação de Mestrado - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

VEDULA, V. B. et al. **Preparation and characterization of nanoparticles of carboxymethyl cellulose acetate butyrate containing acyclovir**. Applied Nanoscience (Switzerland), v. 6, n. 2, p. 197–208, 1 fev. 2016.

WELSH, N. R. et al. Dapivirine-releasing vaginal rings produced by plastic freeforming additive manufacturing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 572, n. October, p. 118725, 2019.

WHITE, R. and COOPER, R. A. “**Silver sulphadiazine: A review of the evidence**”, Accessed: Mar. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/242562122_Silver_sulphadiazine_A_review_of_the_evidence

WHITLEY, R. J. **Herpesviruses (Human)**. eLS, n. August, 2011.

WILLIAMS, D. F. **Definitions in Biomaterials**. Editora Elsevier, Amsterdam, 1987.

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