



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA E MATERIAIS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE MATERIAIS

Gabriela de Abreu Guilherme Raimundo

Moldagem por injeção de anéis intravaginais com potencial antimicrobiano e tecnologia de liberação controlada de fármacos aplicados à saúde feminina

Florianópolis, 2024

Gabriela de Abreu Guilherme Raimundo

Moldagem por injeção de anéis intravaginais com potencial antimicrobiano e tecnologia de liberação controlada de fármacos aplicados à saúde feminina

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Engenharia de Materiais do Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria

Florianópolis

2024

Ficha catalográfica para trabalhos acadêmicos

Gabriela de Abreu Guilherme Raimundo

Moldagem por injeção de anéis intravaginais com potencial antimicrobiano e tecnologia de liberação controlada de fármacos aplicados à saúde feminina

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Engenheira de Materiais e aprovado em sua forma final pela Comissão Examinadora e pelo Curso de Graduação de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 18 de dezembro de 2024.



Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria

Orientador



Dr. Eng. Gustavo Ferrari

Universidade Federal de Santa Catarina



Me. Maria Johann Fensterseifer

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024.

Dedico este trabalho a minha família que nunca me deixou desistir, e a todos que, de alguma forma, me auxiliaram ao longo desta trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais e ao meu irmão, os maiores apoiadores e incentivadores ao longo de todo este trabalho. Sem o exemplo, presença, motivação e cobrança de vocês eu não teria chegado tão longe.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria, que me auxiliou e orientou desde a primeira iniciação científica realizada no Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva (NIMMA), em 2018. A busca pela excelência e inovação nos seus trabalhos fazem os projetos desenvolvidos no laboratório atingirem relevância científica nacional e internacional.

Aos colegas e amigos do NIMMA e do Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC, que ajudaram direta ou indiretamente através da troca de conhecimento, auxílio, companhia e bom humor ao longo das atividades do trabalho.

A todo corpo docente do curso de Engenharia de Materiais da UFSC pelos ensinamentos transmitidos durante a graduação. À coordenação do curso pela ajuda e prontidão sempre que necessário e à Universidade Federal de Santa Catarina pela infraestrutura, educação superior de qualidade e oportunidades proporcionadas ao longo da minha formação acadêmica.

Por fim, a todos os amigos que tive o prazer de conhecer e conviver durante minha jornada universitária. A presença essencial de vocês fez meus dias melhores e mais alegres. Obrigada por tanto.

“Sorte é o que acontece quando a preparação encontra a oportunidade.”

(Sêneca, 4 a.C.).

RESUMO

O desenvolvimento de dispositivos médicos voltados à saúde feminina é uma área promissora, especialmente para o tratamento e a prevenção de doenças causadas por agentes microbianos, uma vez que eles permitem o tratamento localizado de doenças, reduzindo a dosagem de fármaco administrada e, conseqüentemente, os efeitos colaterais sistêmicos. Este trabalho teve como objetivo produzir anéis intravaginais de polietileno de baixa densidade (PEBD) com diferentes composições de fármacos, utilizando a técnica de moldagem por injeção. Foram fabricados dispositivos de PEBD puro, PEBD com 20% de fluorouracila, PEBD com 20% de sulfato de cobre e dispositivos bifármacos de PEBD com 15% de cada fármaco, com o intuito de incorporar propriedades antimicrobianas e tecnologia de liberação controlada de medicamentos. Os dispositivos foram caracterizados quanto às propriedades térmicas, físico-químicas e mecânicas, utilizando técnicas como calorimetria diferencial de varredura (DSC), espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e microscopia eletrônica de varredura (MEV) acoplada à espectroscopia por energia dispersiva (EDS). Também foi realizado o ensaio de liberação de fármaco nos dispositivos contendo 20% de fluorouracila. Os resultados preliminares indicaram a viabilidade da produção dos dispositivos pelo processo de moldagem por injeção, com dispersão aparentemente homogênea do fármaco na matriz polimérica e sem imperfeições aparentes na superfície, como sugerem as análises qualitativas das imagens de MEV. As análises de DSC e FTIR confirmaram a presença dos fármacos nos dispositivos e demonstraram a ausência de interações negativas com a matriz. Com a realização dos ensaios mecânicos de flexão ficou evidente a influência dos fármacos na matriz de PEBD, que variou de acordo com a proporção e o fármaco incorporado. Além disso, observou-se um perfil de liberação contínuo e compatível com sistemas matriciais ao longo de quarenta e dois dias. Este estudo demonstra a viabilidade da moldagem por injeção na produção de dispositivos intravaginais, destacando seu potencial para aplicações na saúde feminina e no tratamento e/ou prevenção de doenças ginecológicas causadas por agentes microbianos.

Palavras-chave: moldagem por injeção; sistemas de liberação controlada de fármaco; anel vaginal; saúde feminina.

ABSTRACT

The development of medical devices targeting women's health is a promising area, particularly for the treatment and prevention of diseases caused by microbial agents, as they enable localized treatment reducing the administered drug dosage and, consequently, systemic side effects. This study aimed to produce low-density polyethylene (LDPE) intravaginal rings with different drug compositions using the injection molding technique. Devices were manufactured using pure LDPE, LDPE with 20% fluorouracil (5-FU), LDPE with 20% copper sulfate (CuSO_4), and LDPE bifunctional devices containing 15% of each drug. The goal was to incorporate antimicrobial properties and controlled drug release technology into these devices. The devices were characterized regarding their thermal, physicochemical, and mechanical properties using techniques such as Differential Scanning Calorimetry (DSC), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), and Scanning Electron Microscopy (SEM) coupled with Energy-Dispersive Spectroscopy (EDS). Drug release tests were also performed on devices containing 20% fluorouracil. Preliminary results indicated the feasibility of producing these devices, with homogeneous drug dispersion within the polymer matrix and no apparent surface imperfections, as suggested by the qualitative analysis of the SEM images. DSC and FTIR analyses confirmed the presence of the drugs in the devices and demonstrated no negative interactions with the matrix. Mechanical flexion tests highlighted the influence of the drugs on the LDPE matrix, varying according to the type and proportion of the incorporated drug. Additionally, a continuous release profile, consistent with matrix systems, was observed over 42 days. This study demonstrates the feasibility of injection molding for producing intravaginal devices, emphasizing their potential for applications in women's health and the treatment and/or prevention of gynecological diseases caused by microbial agents.

Keywords: injection molding; controlled drug release systems; vaginal rings; women's health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Surgimento e estágios do câncer: a) iniciação; b) promoção e c) progressão.	19
Figura 2: Estimativa dos 10 tipos de câncer que mais acometeram homens e mulheres no Brasil em 2023.	20
Figura 3: Anatomia do sistema reprodutor feminino infectado com o papilomavírus humano (HPV) no colo do útero.	22
Figura 4: Comparação entre meios terapêuticos convencionais e direcionados.	24
Figura 5: Curvas hipotéticas de nível-tempo no sangue para diferentes sistemas de liberação de fármaco: 1 - liberação convencional; 2 - liberação sustentada; 3 - liberação retardada; 4 - liberação repetida; 5 - liberação prolongada; 6 - liberação controlada.	25
Figura 6: Exemplo de um modelo matricial com polímero inerte.	26
Figura 7: Exemplo de modelo matricial com polímero solúvel.	27
Figura 8: Evolução dos dispositivos de liberação de fármaco ao longo dos anos e perspectivas futuras.	28
Figura 9: Via vaginal de administração de medicamentos.	29
Figura 10: Anéis intravaginais atualmente aprovados pela FDA.	30
Figura 11: Comparação do diâmetro total e transversal de anéis intravaginais.	31
Figura 12: Estrutura química da 5-Fluorouracila (5-FU).	32
Figura 13: Mecanismo de ação do 5-FU.	33
Figura 14: Mecanismo de morte por contato do vírus com o cobre.	35
Figura 15: Exemplos de variados biomateriais e suas vias de liberação do fármaco para uso <i>in vivo</i>	36
Figura 16: Componentes principais de uma máquina injetora.	37
Figura 17: Representação das etapas de um ciclo de injeção.	38
Figura 18: Fluxograma da sequência experimental do trabalho.	40
Figura 19: Estrutura molecular do $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	42
Figura 20: Estufa de Secagem e Esterilização da marca <i>Solab</i> , modelo SL 100.	43
Figura 21: Diferença de coloração do CuSO_4 antes e depois da secagem.	44
Figura 22: Vista ortográfica do molde de injeção do anel intravaginal com dimensões expressas em milímetros.	45
Figura 23: Fresadora CNC de bancada em operação.	45

Figura 24: Molde de injeção, em alumínio, do anel intravaginal.....	46
Figura 25: Máquina de moldagem por injeção.	47
Figura 26: Equipamento de revestimento de superfície em ouro do LEBm.	49
Figura 27: Amostras para MEV antes (a) e depois (b) do processo de recobrimento em ouro.	49
Figura 28: Microscópio eletrônico de varredura localizado no CERMAT-UFSC.....	50
Figura 29: Espectrômetro de infravermelho do LEBm.....	51
Figura 30: Itens de preparação da pastilha de KBr para análise de amostras em pó.	52
Figura 31: a) Pastilha de KBr puro para background da análise; b) Pastilha de CuSO ₄ ; c) Pastilha de fluorouracila.	52
Figura 32: Espectrômetro com acessório de ATR com amostra genérica posicionada sobre o cristal.	53
Figura 33: Aparelho de DSC <i>Perkin-Elmer</i> 4000.....	54
Figura 34: Utensílios para preparação de amostras do ensaio de DSC: a) Painelas e tampas de alumínio para DSC e b) Prensa de selagem.	55
Figura 35: a) Equipamento dinâmico-mecânico DMA Q800, com a câmara fechada, usado no ensaio de flexão e b) Amostra de PEBD puro posicionada entre as garras do cantilever único no DMA.....	57
Figura 36: Equipamento Espectrofotômetro de UV-visível.....	58
Figura 37: a) Anéis vaginais sem a bucha de injeção e b) Corpos de provas 1, 2 e 3, seccionados para serem colocados no tubo de ensaio.	59
Figura 38: a) Corpos de prova nos tubos de ensaio e b) Tubos de ensaio imersos em meio líquido posicionados no banho maria digital.	59
Figura 39: Banho maria digital em operação.....	60
Figura 40: Anéis intravaginais produzidos via moldagem por injeção, onde: a) PEBD puro; b) PEBD + FU; c) PEBD + CuSO ₄ ; d) PEBD + FU + CuSO ₄	62
Figura 41: Diferença de coloração dos anéis intravaginais de PEBD + FU + CuSO ₄	63
Figura 42: MEV dos anéis intravaginais com aumento de 500x: a) PEBD puro; b) PEBD + FU; c) PEBD + CuSO ₄ ; d) PEBD + FU + CuSO ₄	64
Figura 43: MEV dos anéis intravaginais com aumento de 1000x: a) PEBD puro; b) PEBD + FU; c) PEBD + CuSO ₄ ; d) PEBD + FU + CuSO ₄	65

Figura 44: Análise de EDS do anel de PEBD + FU: (a) MEV; (b) EDS; (c) %peso e %atômica.....	65
Figura 45: Análise de EDS do anel de PEBD + CuSO ₄ : (a) MEV; (b) EDS; (c) %peso e %atômica.....	66
Figura 46: Análise de EDS do anel de PEBD + FU + CuSO ₄ : (a) MEV; (b) EDS; (c) %peso e %atômica.....	66
Figura 47: Espectros de FTIR para os materiais puros: anel intravaginal de PEBD; fluorouracila e sulfato de cobre pentahidratado.....	67
Figura 48: Espectros de FTIR das diferentes composições de anéis intravaginais de PEBD com fármaco incorporado.....	68
Figura 49: Termograma dos materiais puros: anel intravaginal de PE puro; FU pura e CuSO ₄ puro.	70
Figura 50: Termograma dos anéis intravaginais com fármaco: PEBD + FU, PEBD + CuSO ₄ e PEBD + FU + CuSO ₄	70
Figura 51: Curva de tensão versus deformação para os anéis intravaginais de diferentes composições.....	73
Figura 52: Curva de calibração do fármaco fluorouracil em meio PBS/etanol.	76
Figura 53: Curva de liberação da fluorouracila em polietileno de baixa densidade em função do tempo.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição dos anéis vaginais produzidos via moldagem por injeção e porcentagem de fármaco, em massa, de cada composição.	39
Tabela 2: Propriedades do PEBDL IC32 da Braskem.	41
Tabela 3: Parâmetros de corte para o desbaste e acabamento do molde de alumínio dos anéis intravaginais.	46
Tabela 4: Parâmetros de injeção dos anéis intravaginais de diferentes composições.	47
Tabela 5: Temperaturas iniciais e finais para o ciclo de aquecimento e resfriamento das análises de DSC.	56
Tabela 6: Temperatura de fusão e desvio padrão das diferentes composições de anéis intravaginais e fármacos puros.	71
Tabela 7: Entalpias de fusão das diferentes composições de anéis intravaginais, FU pura e CuSO ₄ puro.	72
Tabela 8: Valores de tensões à 1% e 5% de deformação e módulos de flexão dos anéis intravaginais de diferentes composições.	74
Tabela 9: Valores de tensões à 10% de deformação em diferentes composições de anéis intravaginais produzidos.	75

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1: Cálculo do grau de cristalinidade da amostra.	54
Equação 2: Cálculo da porcentagem de fármaco na amostra.....	54
Equação 3: Cálculo do módulo de flexão (E).	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imonodeficiência Adquirida
ASTM – American Society for Testing and Materials
ATR – Refletância Total Atenuada
CAD – Desenho Assistido por Computador
CCU – Câncer de Colo de Útero
CNC – Controle Numérico Computadorizado
DMA – Análise Dinâmico Mecânica
DNA – Áxido Desoxirribonucleico
DSC – Calorimetria Diferencial de Varredura
EDS – Espectroscopia de Energia Dispersiva
EVA – Etileno Vinil Acetado
FDA – Fedederal Drug Administration
FTIR – Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
FU – Flurouracila
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV – Papilomavírus Humano
IARC – Internacional Agency for Research on Cancer
INCA – Instituição Nacional de Câncer
IST – Infecções Sexualmente Transmissíveis
LEBm – Laboratório de Engenharia Biomecânica
MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura
NIMMA – Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva
ODM – Objetivo de Desenvolvimento do Milênio
ODS – Objetivo de Desenvolvimento Sustentável
OMS – Organização Mundial da Saúde
ONU – Organização das Nações Unidas
OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde
PAISM – Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher
PCL – Policaprolactona
PEBD – Polietileno de Baixa Densidade
PEBDL – Polietileno de Baixa Densidade Linear
PTFE – Politetrafluoretileno

PVC – Poliacetado de Vinila

RNA – Ácido Ribonucleico

SBCO – Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica

SLF – Sistema de Liberação de Fármaco

SUS – Sistema Único de Saúde

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS	17
1.1.1	Objetivo geral	17
1.1.2	Objetivos específicos	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1	SAÚDE FEMININA.....	18
2.2	CÂNCER.....	19
2.2.1	Câncer de colo de útero (CCU)	21
2.3	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	23
2.4	DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	27
2.4.1	Anéis intravaginais	29
2.5	FÁRMACOS.....	31
2.5.1	Fluorouracila (FU)	32
2.5.2	Íons de Cobre (Cu⁺²)	34
2.6	MATERIAIS POLIMÉRICOS E BIOMATERIAIS	35
2.7	MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE POLÍMEROS.....	37
3	MATERIAIS E MÉTODOS	39
3.1	SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL	39
3.2	MATERIAIS UTILIZADOS.....	40
3.2.1	Polietileno de baixa densidade (PEBD)	40
3.2.2	Fluorouracila (FU)	41
3.2.3	Sulfato de cobre (CuSO₄)	42
3.3	FABRICAÇÃO DO MOLDE DE INJEÇÃO E DOS ANÉIS INTRAVAGINAIS	44
3.3.1	Fresamento do molde de injeção em alumínio	44
3.3.2	Moldagem por injeção dos anéis intravaginais	46
3.4	ANÁLISES DE CARACTERIZAÇÃO DOS DISPOSITIVOS.....	48
3.4.1	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	48
3.4.2	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	51
3.4.3	Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC)	53
3.4.4	Ensaio mecânico de flexão	56

3.4.5	Ensaio de liberação de fármaco	58
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	61
4.1	PRODUÇÃO DOS ANÉIS INTRAVAGINAIS VIA MOLDAGEM POR INJEÇÃO.....	61
4.2	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	63
4.3	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	67
4.4	CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)	69
4.5	ENSAIO MECÂNICO DE FLEXÃO	73
4.6	ENSAIO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO	76
4.6.1	Curva de calibração da fluorouracila	76
4.6.2	Perfil de liberação da fluorouracila	77
5	CONCLUSÃO	78
5.1	FABRICAÇÃO E TESTES COM OS ANÉIS INTRAVAGINAIS.....	78
5.2	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	79

1 INTRODUÇÃO

A saúde feminina enfrenta desafios históricos e contemporâneos relacionados à prevenção e ao tratamento de doenças causadas por agentes microbianos, incluindo infecções e patologias como o câncer de colo do útero. A criação do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), em 1984, e o desenvolvimento do Sistema Único de Saúde (SUS) representaram avanços na atenção à saúde das mulheres no Brasil. Contudo, desigualdades no acesso a diagnósticos e tratamentos ainda persistem, particularmente em regiões de menor Índice de Desenvolvimento Humano (Traldi *et al.*, 2016; INCA, 2023).

Nesse contexto, inovações na área de dispositivos médicos têm se mostrado promissoras ao oferecer soluções para o tratamento localizado e controlado de doenças ginecológicas. Dispositivos intravaginais, como anéis intravaginais, destacam-se pela capacidade de liberar fármacos de maneira sustentada, proporcionando maior eficácia terapêutica e menor incidência de efeitos adversos em comparação a tratamentos sistêmicos. Como é o caso do anel intravaginal de dapivirina, aprovado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2021, para prevenção do HIV (Mesquita *et al.*, 2012). Essas tecnologias também atendem às metas globais, como o Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 (ODS #3), que visa assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas as pessoas com foco em saúde sexual e reprodutiva (ONU, 2015; OPAS, 2020).

O presente trabalho concentra-se no desenvolvimento de anéis intravaginais moldados por injeção, fabricados com polietileno de baixa densidade (PEBD) e incorporando fármacos como a fluorouracila (FU) e o sulfato de cobre (CuSO₄). Esses dispositivos foram projetados para combinar propriedades antimicrobianas e tecnologia de liberação controlada de fármacos voltados para o tratamento e a prevenção de doenças causadas por agentes microbianos (Longley; Harkin; Johnstone, 2003; Rani *et al.*, 2021). A pesquisa incluiu a investigação dos parâmetros de processamento, análises físico-químicas e caracterização estrutural a fim de assegurar a eficiência e a reprodutibilidade dos dispositivos.

Este estudo busca contribuir para o avanço da saúde feminina fornecendo uma base técnica para o desenvolvimento de dispositivos médicos mais acessíveis e eficazes. Assim, a estrutura do trabalho aborda uma revisão bibliográfica sobre

materiais e métodos utilizados, a descrição experimental detalhada, os resultados obtidos e as conclusões alcançadas no trabalho.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo geral produzir, via moldagem por injeção, anéis intravaginais de polietileno de baixa densidade (PEBD) com tecnologia de liberação controlada de fármacos para tratamento e prevenção de doenças femininas causadas por agentes microbianos. Dessa forma, foram estudadas as seguintes composições: PEBD com 20%, em massa, do fármaco fluorouracila (FU), PEBD com 20%, em massa, de sulfato de cobre (CuSO_4) e dispositivos bifármacos de PEBD com 15%, em massa, de cada um dos compostos.

1.1.2 Objetivos específicos

- Investigar as condições de fabricação do processo de moldagem por injeção a serem aplicados na produção dos dispositivos poliméricos com adição de fármacos;
- Analisar a morfologia, a dispersão das partículas de fármaco na matriz polimérica e a composição dos anéis intravaginais pela técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia por energia dispersiva (EDS) e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR);
- Avaliar o comportamento térmico das peças fabricadas através de caracterizações por calorimetria exploratória de varredura (DSC);
- Investigar o comportamento mecânico no ensaio de flexão dos dispositivos produzidos em diferentes composições;
- Analisar o perfil de liberação do fármaco fluorouracila (FU) contido nos dispositivos de PEBD com 20%, em massa, de FU.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 SAÚDE FEMININA

Abordar a temática “saúde feminina” exige um regaste histórico das décadas de luta e reivindicações pelos direitos das mulheres, impulsionadas especialmente pelo movimento feminista brasileiro dos anos de 1980. Nesse período, as mulheres lutaram não apenas pelo direito à saúde, mas também por seus direitos sexuais, reprodutivos, direito à segurança, autonomia e cidadania plena. Esse contexto ampliou a compreensão da saúde feminina que atualmente abrange um conjunto de cuidados específicos destinados a atender às necessidades biológicas e sociais das mulheres ao longo de toda a vida. A criação do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), em 1984, foi um marco fundamental nessa mudança, expandindo o enfoque do Ministério da Saúde de uma “área técnica materno-infantil” para uma “área técnica de saúde da mulher” (Souto; Moreira, 2021).

Outro marco importante para a saúde feminina, segundo o *Caderno de Atenção Básica: Saúde Sexual e Reprodutiva*, nº 26, de 2013, escrito pelo Ministério da Saúde, ocorreu em setembro de 2000, quando a Organização das Nações Unidas (ONU) realizou a Conferência do Milênio. A partir desse evento, foram estabelecidos os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), dos quais quatro dos oito objetivos abordavam diretamente a saúde sexual e reprodutiva. São eles:

- Promoção da igualdade entre os sexos e a autonomia das mulheres;
- Melhoria da saúde materna;
- Combate ao HIV/Aids, malária e outras doenças;
- Redução da mortalidade infantil.

Esses objetivos impulsionaram a criação de diversas políticas públicas voltadas à saúde da população feminina em esfera nacional e global. Em 1990, no Brasil, foi criado o SUS o qual garante o atendimento integral à saúde feminina. Ao se colocar o tema em pauta no cenário nacional, iniciou-se o levantamento, monitoramento e acompanhamento de dados voltados à saúde da mulher (Brasil, 2015). Essas políticas incluíram medidas de prevenção e tratamento de doenças de origem viral, como AIDS (HIV), câncer de colo de útero (HPV) e outras diversas infecções sexualmente transmissíveis (IST), que contribuíram para redução da mortalidade feminina e a melhora da qualidade de vida das mulheres no Brasil (Brasil, 2013).

Essa estrutura de políticas públicas e ações de saúde voltadas para a população feminina têm sido cruciais para abrir espaço a novas tecnologias com potencial para melhorar ainda mais a prevenção e o tratamento de doenças que afetam a saúde da mulher.

2.2 CÂNCER

De acordo com Ruddon (2007) e o Instituto Nacional de Câncer – INCA (2022), *câncer* é o crescimento desordenado e anormal de células por múltiplas mudanças na expressão gênica ocasionando proliferação celular desregulada, morte celular e, em alguns casos, metástase – evolução de uma população de células que podem invadir tecidos adjacentes do corpo ao se desprender do tumor principal e entrar na corrente sanguínea.

O termo *câncer* representa um conjunto de mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas as quais possuem características que as diferem entre si, como local do corpo em que inicia-se a alteração do DNA (mutação genética), velocidade de multiplicação celular e a capacidade de invadir tecidos e órgão vizinhos ou distantes (INCA, 2022). A Figura 1 ilustra os diferentes estágios dessa doença crônica: iniciação, promoção e progressão.



Fonte: Adaptado de INCA (2022).

Estimativas feitas no ano de 2022 pelo Observatório Mundial do Câncer da IARC (do inglês *International Agency for Research on Cancer*), com dados que abrangem 185 países, 10 tipos de câncer juntos foram responsáveis por cerca de dois terços dos novos casos e mortes em todo mundo (OPAS, 2024). A Figura 2 mostra a

relação dos 10 tipos de câncer para homens e mulheres estimados para 2023 e o número de casos para cada um deles.

Figura 2: Estimativa dos 10 tipos de câncer que mais acometeram homens e mulheres no Brasil em 2023.

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2023).

Fatores genéticos, comportamentais e alimentares como o sedentarismo, a obesidade, o tabagismo e o alto consumo de alimentos processados estão entre os principais fatores que contribuem no desenvolvimento de doenças, incluindo o câncer. Estes fatores de risco além de propiciarem o surgimento de doenças reduzem a qualidade de vida e o bem-estar da população. Assim, hábitos saudáveis como não fumar, ter uma alimentação adequada e saudável, praticar atividades físicas regularmente, evitar bebidas alcoólicas e evitar exposição a agentes cancerígenos no trabalho são práticas que auxiliam na prevenção da doença (Brasil, 2022).

Em relação aos tratamentos atuais da doença, um médico irá avaliar alguns critérios como o tipo de câncer, a localização do tumor, a condição clínica do paciente e a extensão da doença. De acordo com o Ministério da Saúde brasileiro (2023), as técnicas de tratamento são: cirurgia oncológica, transplante de medula óssea, radioterapias, quimioterapias ou o conjunto de duas ou mais técnicas.

- **Quimioterapia:** utiliza-se de medicamentos para destruir as células doentes do tumor, eles se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo (INCA, 2023).

- **Radioterapia:** utiliza-se de radiações ionizantes no local do tumor, como por exemplo os raios-x, que fornecem energia para destruir o tumor ou impedir que as células aumentem (INCA, 2023).
- **Imunoterapia:** tratamento oncológico que visa estimular o sistema imune e as células de defesa do paciente para combater o câncer. Dessa forma, o organismo é capaz de eliminar a doença de forma mais eficiente e com menos toxicidade (INCA, 2023).

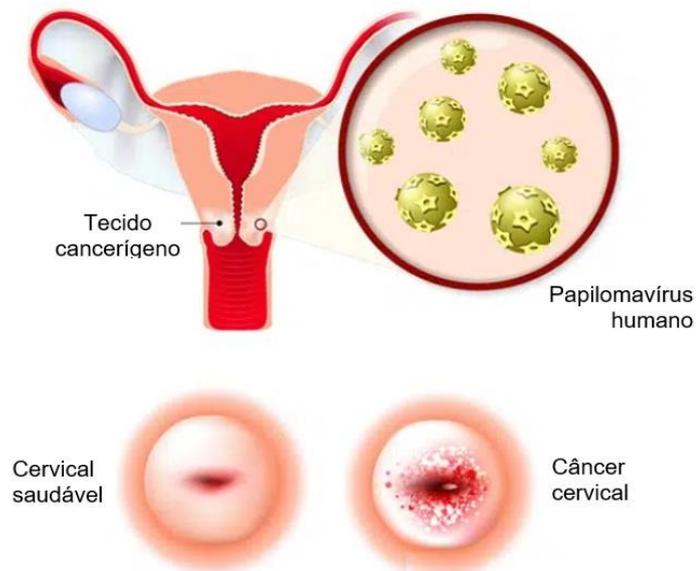
Para um tratamento adequado e eficaz no combate da doença é necessário um diagnóstico correto, visto que cada tipo de câncer requer tratamento específico. Além disso, diagnósticos precoces possuem maiores chances de um tratamento eficaz resultando em maior probabilidade de sobrevivência do paciente (OPAS, 2020).

2.2.1 Câncer de colo de útero (CCU)

O câncer de colo do útero (CCU), também chamado de câncer cervical, é um tumor maligno que se forma nas células do colo uterino, e está fortemente associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), especialmente pelos tipos oncogênicos, como o HPV-16 e o HPV-18, responsáveis por causar pelo menos 70% dos casos (OPAS, 2018). O HPV é um grupo de vírus muito comum transmitido principalmente pelo contato sexual, com mais de 100 subtipos divididos conforme o risco oncogênico: baixo risco e alto risco. Cerca de 14 tipos de HPV são considerados cancerígenos, ou seja, de alto risco, enquanto os de baixo risco são responsáveis por cerca de 90% das verrugas genitais (OPAS, 2020).

A Figura 3 ilustra a anatomia do sistema reprodutor feminino infectado pelo papilomavírus humano no colo do útero, originando células cancerígenas e tumor na região cervical.

Figura 3: Anatomia do sistema reprodutor feminino infectado com o papilomavírus humano (HPV) no colo do útero.



Fonte: The Woman's Clinic. Disponível no site: <https://twc-ms.com/pap-smear-overview-indications-preparation/>.

Em 2023, o câncer de colo do útero foi o terceiro tipo de câncer mais frequente entre as mulheres brasileiras, com 17.010 novos casos, representando cerca de 7% dos diagnósticos oncológicos, atrás apenas dos cânceres de mama (30,1%) e de cólon e reto (9,7%) (INCA, 2023). Em termos de mortalidade entre mulheres, 6% dos óbitos por câncer foram atribuídos ao câncer de colo do útero, atrás apenas dos óbitos por câncer de mama; traqueia, brônquios e pulmões; e câncer de cólon e reto (INCA, 2021). Em nível global, o CCU é o oitavo mais comum e a nona principal causa de morte por câncer, com mais de 661mil novos casos e mais de 348mil mortes (OPAS, 2024).

Segundo a *World Health Organization*, no documento de *Diretrizes para triagem e tratamento de lesões pré-cancerígenas cervicais para prevenção do câncer cervical* (2021), as alterações cervicais causadas pela infecção do HPV podem ser detectadas por meio do exame preventivo ginecológico, conhecido também como Papanicolau. Nesse exame, uma amostra do colo do útero é coletada em laboratório para identificar a presença do DNA viral.

Para a prevenção deste tipo de câncer, além das boas práticas mencionadas no item 2.2 deste trabalho, recomenda-se a vacinação contra o HPV em meninas, preferencialmente entre 9 a 13 anos de idade, antes de se tornarem sexualmente

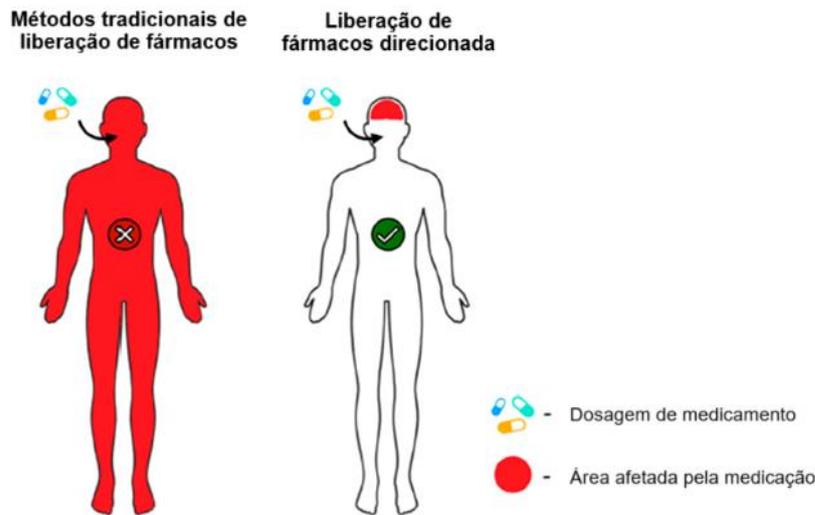
ativas, pois as vacinas são mais eficazes quando administradas antes da exposição ao vírus. Em alguns países, a vacinação também inclui meninos para prevenir cânceres genitais em ambos os sexos. No entanto, a vacinação não exclui a importância da triagem regular, pois o rastreamento detecta lesões pré-cancerosas com maior potencial de tratamento, evitando a progressão para o câncer. A detecção precoce do CCU melhora substancialmente as chances de cura (OPAS, 2024).

Vale ressaltar que, ao ser diagnosticada com CCU, a mulher submetida ao tratamento oncológico recomendado poderá entrar num estado de imunossupressão, isto é, redução no seu sistema imune como efeito colateral sistêmico do tratamento oncológico. Dessa forma, com a imunidade baixa, a paciente estará mais suscetível a contração de outras doenças de origem microbiana (SBCO, 2022).

2.3 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

De acordo com Jain (2016), um Sistema de Liberação de Fármacos (SLF) é uma formulação ou um dispositivo que otimiza a introdução de substâncias terapêuticas no corpo, controlando fatores como taxa, tempo e local de liberação do fármaco. Esses sistemas são fundamentais devido sua capacidade de realizar tratamentos em locais de difícil acesso por vias tradicionais, o que por sua vez reduz efeitos adversos e diminui a necessidade de doses frequentes, garantindo maior adesão ao tratamento (Noël, *et al.*, 2004). Historicamente, os SLFs evoluíram a partir da necessidade de melhorar a eficiência dos tratamentos farmacológicos, reduzindo os picos de concentração no sangue e evitando a toxicidade associada às altas doses iniciais de medicamentos (Jain, 2016). A Figura 4 traz uma comparação da área afetada pelo fármaco em meios terapêuticos convencionais e através da administração direcionada de fármacos.

Figura 4: Comparação entre meios terapêuticos convencionais e direcionados.



Fonte: Adaptado de Drabczyk *et al.* (2024)

Entre os principais tipos de SLFs, destacam-se os sistemas de liberação retardada, prolongada e controlada. Cada um possui suas vantagens e desvantagens e apresenta características específicas as quais impactam o tempo e a concentração plasmática do fármaco na corrente sanguínea (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

- **Liberação retardada:** nessa forma de dosagem, a liberação do fármaco não ocorre imediatamente após sua administração mas sim após um tempo determinado e conhecido. Após este tempo de retardo, a liberação acontece de maneira rápida, como é o caso dos comprimidos gastro-resistentes. Eles foram desenvolvidos para resistir aos sucos gástricos do estômago e liberar o fármaco imediatamente ao chegar no intestino (Noël *et al.*, 2004).

- **Liberação prolongada (ou sustentada):** é caracterizada pela liberação gradual do fármaco e a manutenção de sua concentração plasmática em níveis terapêuticos durante um prolongado período de tempo. Picos de liberação podem ocorrer devido a existências de camadas de fármaco, como exemplo medicamentos cardiovasculares, analgésicos e medicamentos antidiabéticos (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

- **Liberação controlada:** este sistema refere-se aos sistemas que liberam o fármaco a partir de um determinado tempo e em uma velocidade constante, de maneira a fornecer concentrações plasmáticas de fármaco que se mantém constantes e dentro da zona terapêutica ao longo do tempo (Aulton, 2017). Os implantes contraceptivos de levonorgestrel são exemplos de sistemas de liberação controlada,

uma vez que eles podem liberar hormônios de maneira lenta e controlada por até cinco anos (Finotti, 2015).

O sistema de liberação controlada oferece uma série de vantagens em relação aos métodos tradicionais. Diferente dos sistemas convencionais, em que os níveis plasmáticos de fármaco oscilam, podendo cair abaixo da zona terapêutica ou ultrapassá-la, atingindo níveis tóxicos, a liberação controlada mantém a concentração plasmática constante, garantindo eficácia por longos períodos (Klauss, 2010; Graham; Wood, 2018). Além disso, para atingir a concentração desejada, não são necessárias múltiplas dosagens diárias, como acontece na liberação convencional, o que favorece a adesão do paciente ao tratamento, aumenta a eficácia terapêutica e reduz significativamente a toxicidade (Hillery, Lloyd, Swarbrick *et al.*, 2001).

Na Figura 5 estão ilustradas as diferentes curvas hipotéticas que representam os perfis de liberação de fármaco e as variações de suas concentrações plasmáticas no sangue ao longo do tempo.

Figura 5: Curvas hipotéticas de nível-tempo no sangue para diferentes sistemas de liberação de fármaco: 1 - liberação convencional; 2 - liberação sustentada; 3 - liberação retardada; 4 - liberação repetida; 5 - liberação prolongada; 6 - liberação controlada.



Fonte: adaptado de VEIGA (1988) e Ansel *et al.* (2007).

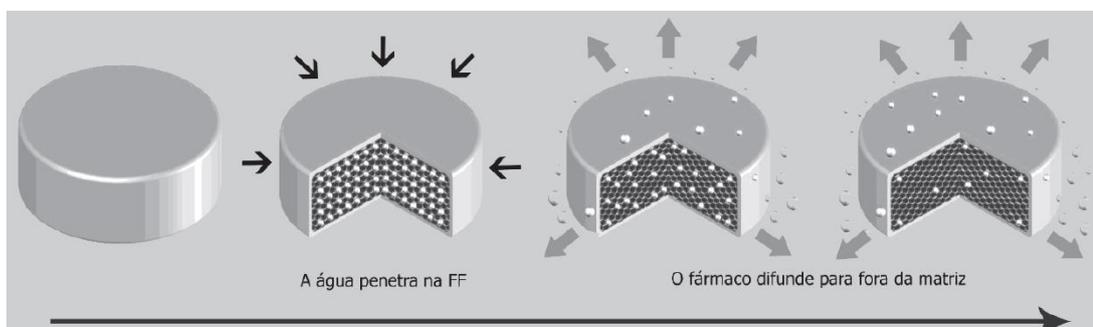
Além da classificação dos sistemas de acordo com seu perfil de liberação, os dispositivos implantáveis também podem ser classificados, de forma geral, em dois

grupos principais: implantes passivos e implantes ativos. O primeiro grupo inclui dois tipos: biodegradáveis e não-biodegradáveis. O segundo grupo, por sua vez, inclui: implantes ativados por gradientes de pressão osmótica e implantes por acionamentos eletromecânicos. Estes últimos, normalmente, são implantes metálicos (Stewart *et al.*, 2018) e, portanto, não serão foco dessa fundamentação teórica visto que o presente trabalho propôs o desenvolvimento de dispositivos poliméricos.

Os implantes passivos, sejam os de matrizes poliméricas solúveis (biodegradáveis) ou matrizes insolúveis (não biodegradáveis), geralmente dependem de difusão passiva como mecanismo de liberação de medicamentos (Stewart *et al.*, 2018) e podem ter modelo do implante do tipo matricial (monolítico) ou reservatório. As matrizes são “dispersões ou soluções de um fármaco em uma ou mais substâncias capazes de modular a sua liberação” (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007, p. 493). Parâmetros como: tipo e concentração de medicamento, geometria e propriedades da superfície do implante podem ser ajustadas a fim de controlar o perfil de liberação do fármaco (Stewart *et al.*, 2018).

- **Sistemas com polímeros insolúveis:** no modelo matricial, o fármaco é distribuído de maneira uniforme dentro de uma matriz polimérica sólida, permitindo que a liberação ocorra por meio do processo de difusão. No modelo de reservatório, o fármaco em estado compacto é envolvido por uma membrana polimérica permeável, cuja espessura e características de permeabilidade regulam a taxa de difusão do fármaco para o corpo (Rajgor; Patel; Bhaskar, 2011). A Figura 6 representa um modelo matricial com polímero insolúvel onde ocorre a difusão gradual do fármaco através das paredes da matriz.

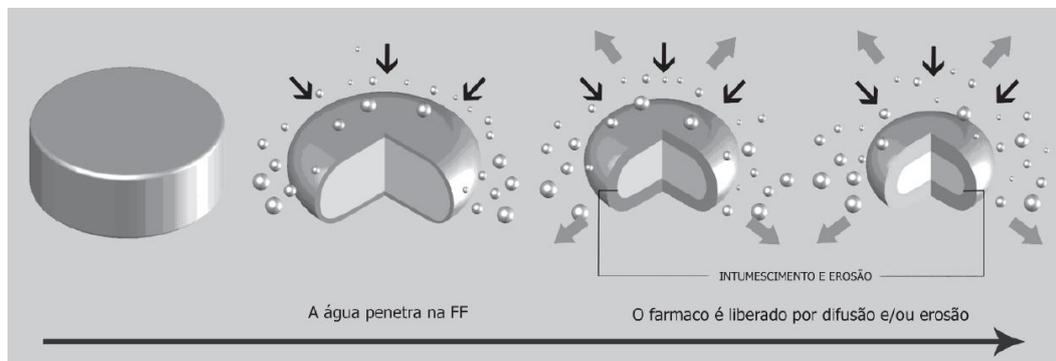
Figura 6: Exemplo de um modelo matricial com polímero inerte.



Fonte: Pezzini; Silva; Ferraz (2007).

- **Sistemas com polímeros biodegradáveis (solúveis):** no modelo matricial, o fármaco é incorporado em uma matriz polimérica sólida solúvel, sendo liberado à medida que o polímero se degrada por intumescimento, difusão ou erosão (química ou física). Já no modelo de reservatório, a membrana polimérica solúvel se degrada a taxas menores que a de liberação do fármaco, o que faz com que a substância ativa seja completamente liberada antes que o polímero se decomponha por completo e seja eliminado do organismo (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007). A Figura 7 apresenta um modelo matricial com polímero solúvel onde o fármaco é liberado ao mesmo tempo em que o polímero se degrada.

Figura 7: Exemplo de modelo matricial com polímero solúvel.



Fonte: Pezzini; Silva; Ferraz (2007).

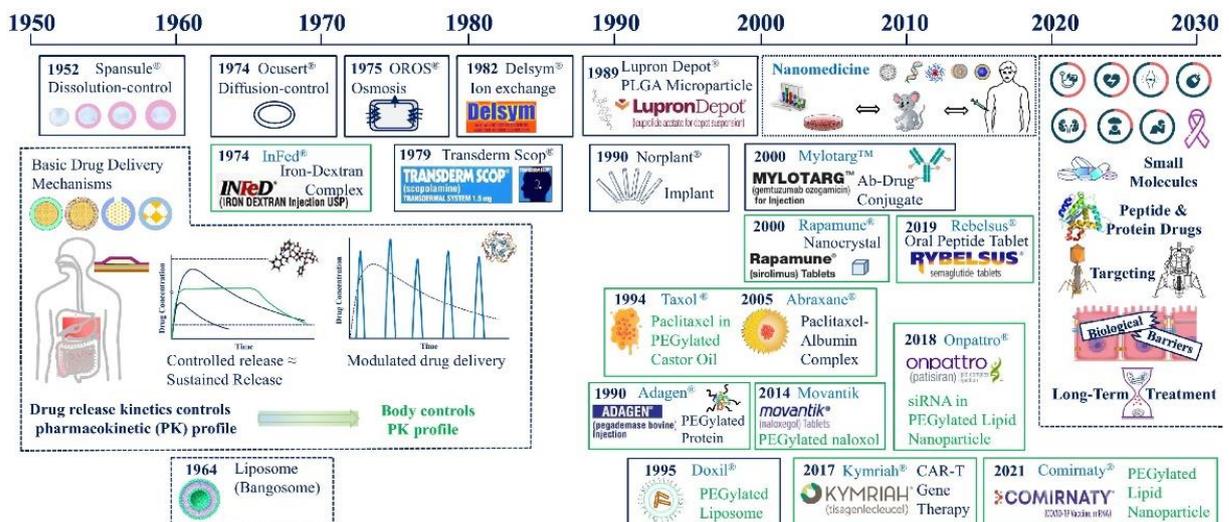
O sistema de liberação desenvolvido no presente trabalho é do tipo matricial com polímero insolúvel, conforme ilustrado na Figura 6. A taxa de liberação do fármaco irá depender de fatores como solubilidade e coeficiente de difusão do fármaco no polímero, percentual de fármaco incorporado e área superficial do anel (Externbrink *et al.*, 2017). Além disso, características como morfologia das partículas de fármaco, cristalinidade do polímero e presença de poros ou imperfeições na matriz também influenciam a cinética de liberação (Araújo, 2019).

2.4 DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Quanto aos dispositivos de liberação de fármaco, eles podem ser definidos como formulações projetadas para administrar medicamentos de forma controlada em áreas específicas do corpo. Esse método aumenta a eficiência terapêutica ao proporcionar uma ação localizada com menores doses do fármaco, reduzindo assim

os efeitos adversos (Azevedo, 2002). O primeiro produto comercial possuindo tais características foi lançado no mercado no início dos anos 50 e é conhecido como Spansules®. Ele é administrado por vias orais e foi projetado em formato de esferas com revestimentos solúveis de diferentes espessuras que, ao longo do tempo, vão se dissolvendo por difusão controlada liberando o agente terapêutico de forma prolongada (Park, H.; Otte; Park, K., 2021; Ratner *et al.*, 2004). Os avanços científicos e tecnológicos, associados ao desenvolvimento de materiais biocompatíveis, sobretudo polímeros, e à integração da nanotecnologia, têm impulsionado a criação de novos dispositivos com tecnologia de liberação controlada de fármacos ao longo dos últimos anos (Drabczyk, *et al.*, 2024). A Figura 8 apresenta a trajetória evolutiva dos dispositivos com tecnologia de liberação controlada de fármaco conforme a aprovação de medicamentos pela FDA (Food and Drugs Administration), agência reguladora dos Estados Unidos.

Figura 8: Evolução dos dispositivos de liberação de fármaco ao longo dos anos e perspectivas futuras.



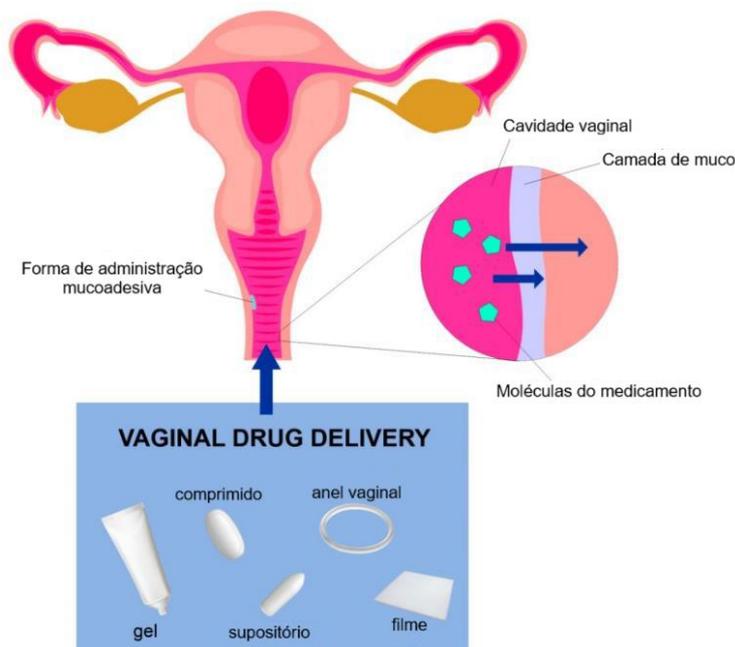
Fonte: Park, H.; Otte; Park, K. (2021).

Atualmente, os dispositivos de liberação controlada de fármacos têm sido aplicados em diversas áreas clínicas como: saúde feminina, oncologia, doenças oculares, dores crônicas, dentre outras (Kumar; Pillai, 2018 apud Stewart *et al.*, 2018). A evolução dos sistemas de liberação de fármacos (SLF), especialmente na área da saúde feminina, tem proporcionado avanços significativos na medicina ginecológica. Além de oferecer alternativas contraceptivas à pílula, esses dispositivos viabilizam

tratamentos de doenças causadas por agentes microbianos e a reposição hormonal via administração vaginal. Comparada a outras rotas, a via vaginal oferece benefícios como a diminuição da frequência de dosagem, redução da quantidade administrada e, conseqüentemente, menor incidência de efeitos colaterais (Osmalek *et al.*, 2021).

A Figura 9 apresenta um esquema da via vaginal como forma de administração de medicamento através de dispositivos com SLF como: dispositivos intrauterinos (DIUs), anéis vaginais, filmes poliméricos e outros implantes intravaginais.

Figura 9: Via vaginal de administração de medicamentos.



Fonte: Adaptado de Osmalek *et al.* (2021).

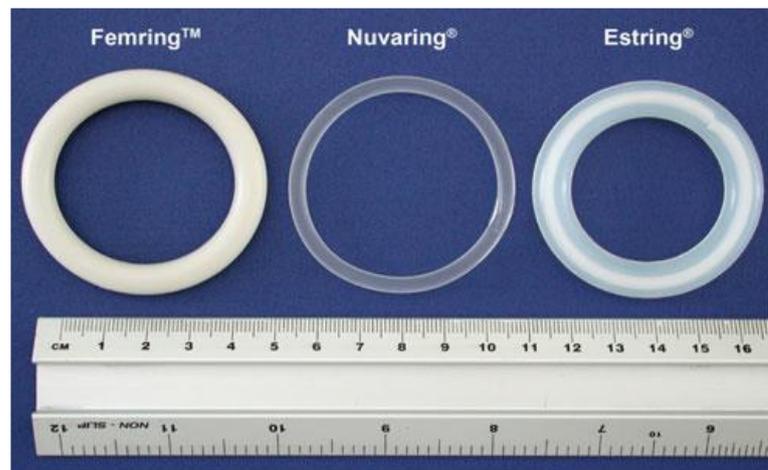
2.4.1 Anéis intravaginais

Os anéis intravaginais são dispositivos poliméricos flexíveis em formato de anel, projetados para a liberação controlada de medicamentos no ambiente vaginal. Os primeiros dispositivos comercializados e patenteados surgiram nos anos 70 com função contraceptiva. Desde então, esses dispositivos têm evoluído para atender múltiplas necessidades terapêuticas além da contracepção, como a reposição hormonal e a prevenção de infecções sexualmente transmissíveis (Friend, 2011; Zhao *et al.*, 2022). O anel vaginal contendo o antirretroviral dapivirina, inspirado nos métodos de contracepção feminina, foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos, em 2020, e começou a ser amplamente usado em países da África

Subsaariana onde as taxas de infecção pelo HIV são elevadas. Esse dispositivo representa uma tecnologia inovadora na prevenção de doenças em mulheres (Mesquita *et al.*, 2012; Boyd *et al.*, 2020)

Atualmente, são aprovados pela FDA os anéis intravaginais NuvaRing[®], Annovera[™] e Femring[™] (Figura 10), enquanto no Brasil o único anel comercializado para contracepção hormonal combinada é o NuvaRing[®]. Os dois primeiros dispositivos liberam estrogênio (etinilestradiol) e progestina (etonogestrel ou segesterona) para evitar a ovulação, enquanto o terceiro é usado para terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa. Os materiais poliméricos utilizados na fabricação dos anéis são os elastômeros de silicone e o copolímero de etileno-vilacetato (EVA) (Boyd *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2022).

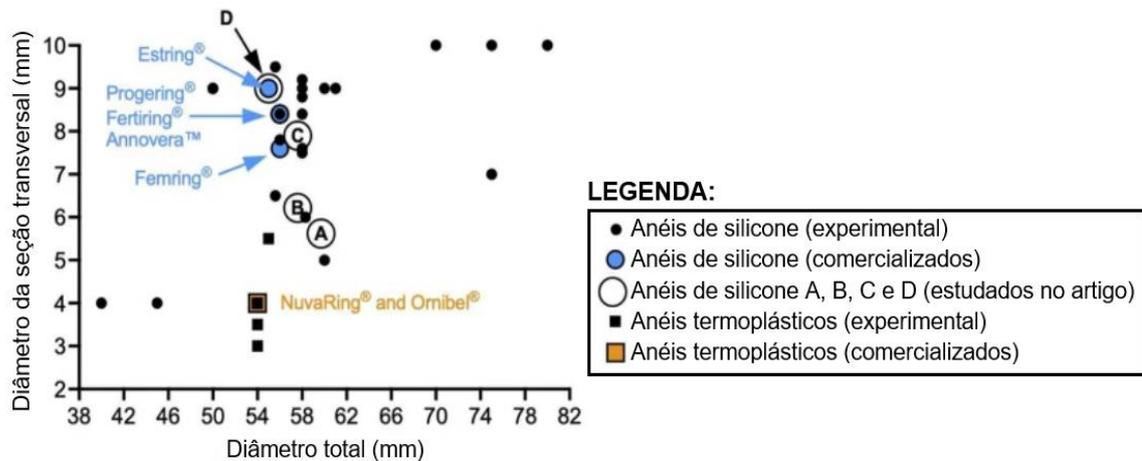
Figura 10: Anéis intravaginais atualmente aprovados pela FDA.



Fonte: Adaptado de Friend (2011).

Quando às dimensões para fabricação dos anéis intravaginais do presente trabalho, foi aplicada a metodologia de benchmarking para definir o tamanho (diâmetro total e seção transversal) dos dispositivos a serem produzidos. Na Figura 11, retirada do artigo de Zhao *et al.* (2022), observa-se um gráfico comparando o diâmetro total e transversal de modelos de anéis intravaginais disponíveis no mercado, testados anteriormente em clínicas, relatados na literatura científica e de patentes. Assim, definiu-se para este trabalho, as dimensões de diâmetro total de 54 mm e diâmetro da seção transversal de 4,2 mm, valores que assemelham os dispositivos do trabalho ao Nuvaring[®] e ao Ornibel, segundo o gráfico mostrado na Figura 11.

Figura 11: Comparação do diâmetro total e transversal de anéis intravaginais.



Fonte: Adaptado de Zhao *et al.* (2022).

Em relação às vantagens que os anéis intravaginais oferecem é possível citar: liberação controlada de medicamentos, o que permite doses consistentes e reduz a necessidade de administração diária; fácil inserção do dispositivo, a qual é realizada pelas próprias usuárias, dispensando auxílio médico nessa etapa; e a liberação localizada, o que minimiza efeitos colaterais sistêmicos, tornando-os adequados para tratamentos prolongados. Entretanto, para garantir sua eficácia, o dispositivo deve ser inserido corretamente e mantido pelo tempo recomendado, sem remoções frequentes, com uso de substâncias que possam comprometer sua integridade ou interação medicamentosa. Cuidados de higiene ao manusear o anel também são fundamentais para evitar infecções ou danos ao dispositivo que podem ocasionar a expulsão involuntária pelos músculos vaginais (Boyd *et al.*, 2020).

2.5 FÁRMACOS

Os fármacos são substâncias químicas utilizadas para prevenir, diagnosticar, tratar ou aliviar sintomas de doenças. Eles podem ser de origem natural ou sintética, e seu desenvolvimento requer uma compreensão profunda de suas interações com o organismo humano. Uma das principais preocupações no desenvolvimento de fármacos é sua biodisponibilidade, ou seja, a capacidade da substância de alcançar o local de ação no corpo de maneira eficaz e em concentrações adequadas (Bruton; Knollmann, 2018). Além disso, a formulação farmacêutica é crucial para determinar a

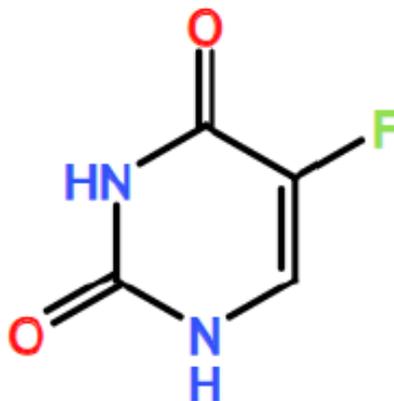
forma de administração, estabilidade e eficácia do fármaco, fatores essenciais para o sucesso terapêutico (Ansel; Allen; Popovich, 2011).

Nos últimos anos, os avanços em nanotecnologia e sistemas de liberação controlada têm ampliado o potencial dos fármacos por proporcionar tratamentos com níveis de medicamento sustentados ao longo do tempo. Essas tecnologias permitem uma entrega local de droga medicamentos, minimizando efeitos colaterais e otimizando os resultados terapêuticos (Ratner *et al.*, 2004). Os dispositivos poliméricos desenvolvidos no trabalho para prevenção e tratamento de doenças voltadas à saúde feminina irão conter os fármacos fluorouracila, aplicado no tratamento de diversos cânceres, e os íons de cobre, conhecido por seu potencial antiviral, antifúngico e antibacteriano.

2.5.1 Fluorouracila (FU)

A fluorouracila, fluorouracil, 5-fluorouracil ou FU (Figura 12) é um agente quimioterápico utilizado no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo câncer de colo do útero, colorretal, de mama e de cabeça e pescoço. O fármaco pertencente à classe dos antimetabólitos, inibindo a síntese de DNA e RNA de células cancerígenas, interferindo no metabolismo da timidina, essencial para a replicação celular (Longley; Harkin; Johnstone, 2003).

Figura 12: Estrutura química da 5-Fluorouracila (5-FU).

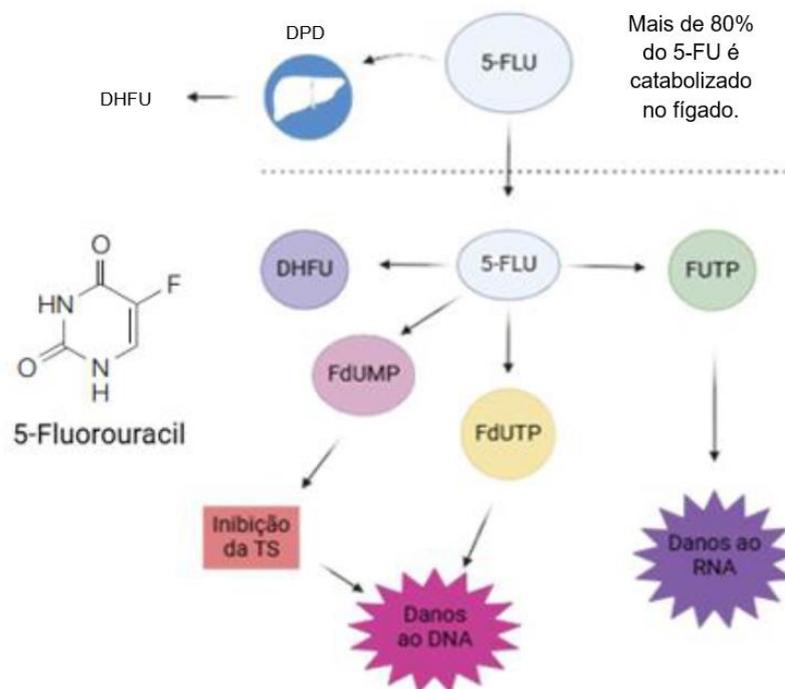


Fonte: Wada (2022).

O 5-FU é um derivado do uracil com a substituição de um átomo de hidrogênio pelo flúor na posição C-5, o que confere propriedades anticancerígenas ao composto.

Este fármaco entra rapidamente nas células por transporte facilitado, utilizando o mesmo mecanismo do uracil. Dentro da célula, o 5-FU é metabolizado em três principais derivados ativos: fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), fluorodesoxiuridina trifosfato (FdUTP) e fluorouridina trifosfato (FUTP), que atuam danificando ao DNA e ao RNA e, conseqüentemente, induzindo apoptose celular. A Figura 13 ilustra o mecanismo de ação detalhado do 5-FU no organismo (Longley; Harkin; Johnstone, 2003).

Figura 13: Mecanismo de ação do 5-FU.



Fonte: Batistella (2024).

Após a administração, cerca de 80% do 5-FU é inicialmente metabolizado no fígado, onde a enzima diidropirimidina desidrogenase converte o fármaco em diidrofluorouracila (DHFU). Dentro da célula, os metabólitos ativos desempenham funções distintas: o FdUMP liga-se ao sítio ativo da timidilato sintase, impedindo a ligação do seu substrato natural, o que bloqueia a síntese de timidilato necessário para a formação de DNA, resultando na interrupção da replicação e reparação celular. Por outro lado, o FdUTP é erroneamente incorporado ao DNA, causando quebras de fita que culminam na morte celular. Já o FUTP é incorporado ao RNA, prejudicando a transcrição e outros processos funcionais essenciais, o que leva à toxicidade ao nível do RNA em múltiplos sistemas celulares (Longley; Harkin; Johnstone, 2003).

O uso deste fármaco representa um método eficiente para inibir a proliferação celular de células tumorais. No entanto, essa forma de tratamento atinge também as células saudáveis, acarretando muitos efeitos adversos. Segundo Silva (2022), em uma revisão da literatura sobre o fármaco 5-fluorouracil, os efeitos citotóxicos deste fármaco estão relacionados, principalmente, ao trato gastrointestinal, sistema hematopoiético, sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema ocular e pele. Dessa forma, é essencial a determinação de estratégias farmacológicas para se reduzir os efeitos colaterais deletérios do tratamento com o 5-FU.

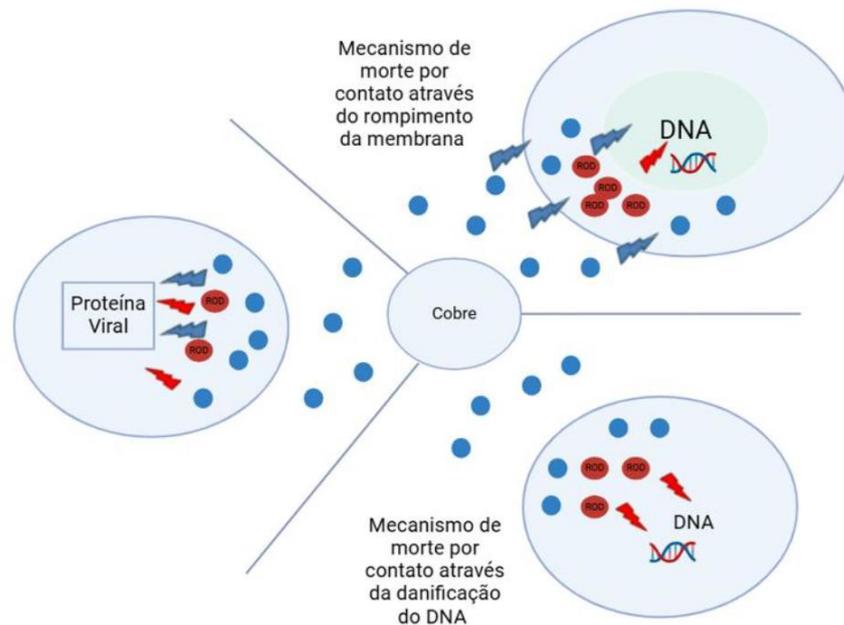
Dessa forma, além de seu uso tradicional em quimioterapia, avanços recentes vêm explorando a incorporação de 5-FU em sistemas de liberação controlada de fármaco, como nanopartículas e dispositivos implantáveis com ação local, para aumentar sua eficácia e reduzir efeitos colaterais sistêmicos. Esses sistemas permitem uma liberação localizada e sustentada do fármaco na região do tumor, representando assim uma alternativa em potencial para melhorar os resultados terapêuticos da área oncológica (Entezar-Almahdi *et al.*, 2020).

2.5.2 Íons de Cobre (Cu^{2+})

As propriedades antivirais do íon cobre (Cu^{2+}) são conhecidas há séculos. No Egito Antigo, por volta de 2.600 a.C., o cobre já era utilizado para esterilizar água e tratar feridas (Hassan *et al.*, 2014). Além disso, na Grécia Antiga, era prescrito para tratar ulcerações associadas a varizes, sendo o pó de óxido cúprico aplicado em feridas abertas para prevenir infecções (Konieczny; Rdzawski, 2012).

Sua utilização na medicina e seu uso como agente antimicrobiano se difundiu a partir do século XIX e, atualmente, os íons de cobre presentes, por exemplo, no sulfato de cobre (CuSO_4), continuam a se destacar como potentes agentes virucida, capazes de neutralizar uma ampla gama de vírus, incluindo os vírus da bronquite, poliovírus, HIV-1 e coronavírus (Rani *et al.*, 2021). O cobre também desempenha um papel crucial na geração de espécies de oxigênio reativo (ROS), uma vez que, superfícies contendo cobre, são capazes de destruir genomas virais e causar danos irreversíveis à morfologia do vírus (Warnes *et al.*, 2015). A Figura 14 representa um dos mecanismos de ação do cobre: a morte viral por contato.

Figura 14: Mecanismo de morte por contato do vírus com o cobre.



Fonte: Adaptado de Vincent *et al.* (2018).

Em termos de aplicações biomédicas, o potencial do cobre como ferramenta biocida continua a ser uma área promissora de pesquisa para a prevenção de infecções virais e bacterianas. Aplicações inovadoras vêm sendo exploradas, como a utilização do cobre em superfícies de ambientes hospitalares para reduzir infecções e a incorporação do cobre em fibras têxteis. Neste caso, objetiva-se produzir tecidos que, eventualmente, possam ser utilizados em roupas, lençóis e capas de travesseiros usados em hospitais, buscando reduzir os riscos de infecções por agentes microbianos que se alojam nessas superfícies. Todos estes exemplos destacam a relevância contínua desse metal na medicina moderna (Borkow; Gabbay, 2004).

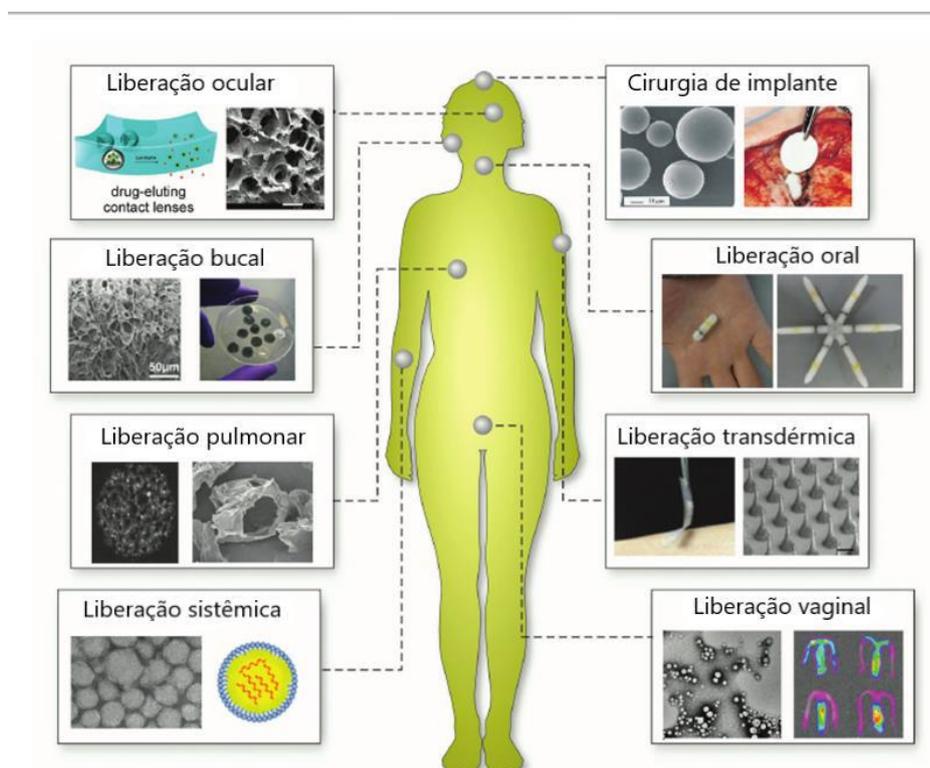
2.6 MATERIAIS POLIMÉRICOS E BIOMATERIAIS

Os polímeros são macromoléculas compostas por repetições de pequenas unidades químicas chamadas monômeros. Essas unidades se ligam através de ligações covalentes para formar cadeias longas e complexas, conferindo aos polímeros uma variedade de propriedades físicas e químicas. Essas características tornam os polímeros materiais altamente versáteis, com ampla aplicação em diversos setores, incluindo a área médica (Cowie; Arrighi, 2007).

Os polímeros podem ser classificados em duas categorias principais: naturais e sintéticos. Polímeros naturais são encontrados na natureza e incluem substâncias como a celulose, o colágeno, o DNA, e a quitina (Ratner *et al.*, 2004). Já os polímeros sintéticos são produzidos artificialmente através de reações chamadas de polimerização e incluem materiais como o polietileno (PE), o etileno-acetato de vinila (EVA) e o policloreto de vinila (PVC) e o politetrafluoretileno (PTFE) (Nair; Laurencin, 2007).

O grupo dos biomateriais têm sido estudados há muitos anos e uma definição atual do conceito é “qualquer material, natural ou artificial, que compreende a totalidade ou parte de uma estrutura viva ou de um dispositivo biomédico que desempenha, aumenta ou substitui uma função natural” (Enderle; Blanchard; Bronzino, 2005, p. 257). Atualmente, muitos tipos de biomateriais são utilizados na área médica, incluindo metais e suas ligas, cerâmicas, compósitos, vidros e polímeros, sendo esta última a classe mais utilizada (Ratner *et al.*, 2004). Na Figura 15 observam-se exemplos de biomateriais desenvolvidos para diferentes vias de administração de medicamentos para uso *in vivo*.

Figura 15: Exemplos de variados biomateriais e suas vias de liberação do fármaco para uso *in vivo*.



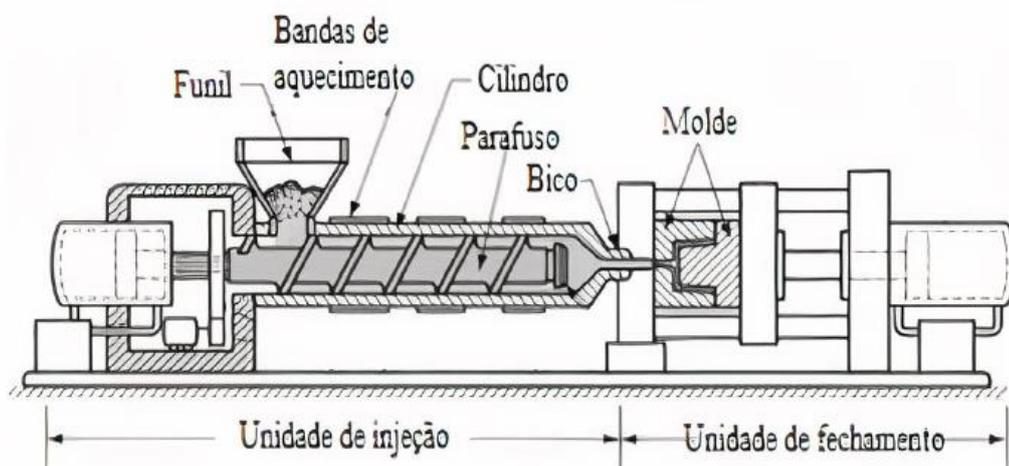
Fonte: Adaptado de Fenton *et al.* (2018).

Para que um polímero seja aplicado na área médica, ele deve seguir uma série de requisitos, além de que suas propriedades devem ser bem estudadas e conhecidas. A biocompatibilidade dos polímeros, isto é, a capacidade de interagir com sistemas biológicos sem provocar reações adversas, é um exemplo de uma das propriedades mais exploradas na medicina (Park; Lakes, 2007). Além disso, os polímeros podem ser projetados para apresentar características específicas, como alta flexibilidade, boa resistência mecânica e a capacidade de liberar medicamentos de forma controlada. Essas características tornam os polímeros ideais para uma ampla gama de aplicações biomédicas, desde próteses ortopédicas até sistemas de liberação de fármacos (Ratner *et al.*, 2004).

2.7 MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE POLÍMEROS

A moldagem por injeção de polímeros é um dos processos produtivos mais utilizados na indústria de materiais poliméricos atualmente devido a sua capacidade de produzir peças em massa com alta precisão e repetibilidade. Sua versatilidade permite a produção de peças com geometrias complexas e com alta eficiência de processo, sendo amplamente aplicado nos setores automotivo, eletrônico e, de maneira crescente, na área médica. A máquina de moldagem por injeção, chamada de injetora, possui três regiões básicas: a unidade de injeção, o molde e a unidade de fechamento (Rosato, Dominick; Rosato, Donald; Rosato, Marlene, 2000). Uma ilustração desta máquina pode ser observada na Figura 16.

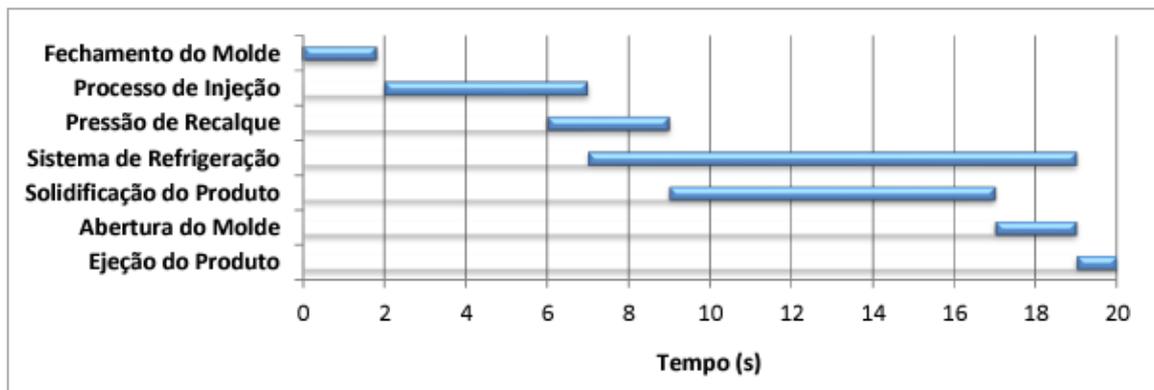
Figura 16: Componentes principais de uma máquina injetora.



Fonte: Fernandes *et al.* (2016).

O processo de moldagem por injeção é intermitente e ocorre em várias etapas que compõem o chamado “ciclo de injeção”. Inicialmente, o material polimérico triturado, ou em pellets, é alimentado através de um funil até o cilindro aquecido, que faz parte da unidade de injeção. Nesse ponto, o material é aquecido, homogeneizado e, sob pressão, extrudado através de um bico injetor, sendo direcionado para um molde que possui a geometria desejada para a peça, ou parte dela. A pressão de injeção é mantida até o preenchimento completo do molde e, posteriormente, aplica-se a pressão de recalque, a fim de minimizar a contração do material durante o resfriamento e evitar o refluxo do polímero fundido. O parafuso da unidade de injeção retornando à posição inicial e após o resfriamento e solidificação do polímero injetado, ocorre a abertura do molde e a remoção do produto para dar início a um novo ciclo de injeção (Rosato, Dominick; Rosato, Donald; Rosato, Marlene, 2000). A Figura 17 mostra as etapas de um ciclo de injeção genérico com tempo total por ciclo de 20 segundos.

Figura 17: Representação das etapas de um ciclo de injeção.



Fonte: Adaptada de Kazmer (2007).

A moldagem por injeção destaca-se como uma das técnicas mais relevantes no processamento de polímeros para a produção de implantes médicos. Esse processo produtivo é particularmente eficaz para fabricação de peças que exigem certa complexidade geométrica, desempenho mecânico aprimorado e precisão dimensional (Salmoria *et al.*, 2017).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo foram descritas as sequências experimentais para produção dos anéis intravaginais com fluorouracila, sulfato de cobre e o dispositivo multifármaco contendo ambos os compostos além do aparato experimental usado nos processos. Também são descritos e justificados os materiais e métodos utilizados no projeto, análises físico-químicas e mecânicas aplicadas nos dispositivos fabricados.

3.1 SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL

Primeiramente, o projeto dimensional do anel intravaginal foi desenvolvido pelo grupo de pesquisadores do NIMMA, o qual é composto por alunos da pós graduação, graduação e iniciação científica do curso de engenharia de materiais da UFSC. Em seguida, o design do anel foi projetado no software Solidworks® (com licença educacional fornecida pela UFSC) cujas dimensões foram baseadas em produtos comercializados.

Em sequência, o molde de alumínio do anel intravaginal foi fabricado no NIMMA para dar início à etapa de injeção dos protótipos. Os materiais escolhidos para produção dos dispositivos foram o polietileno de baixa densidade, os fármacos 5-fluorouracil e o sulfato de cobre pentahidratado. As composições de anéis produzidos via moldagem por injeção são mostradas na Tabela 1.

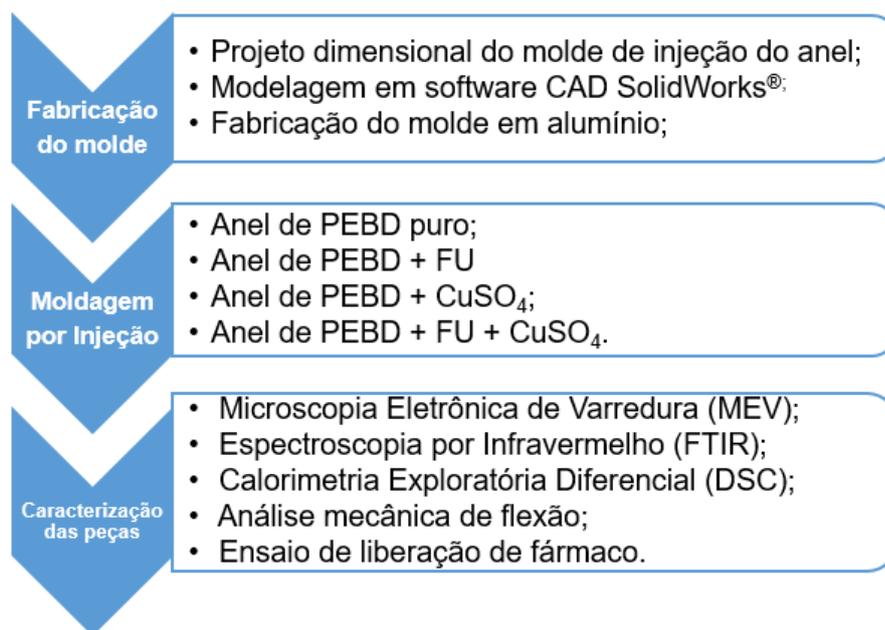
Tabela 1: Composição dos anéis vaginais produzidos via moldagem por injeção e porcentagem de fármaco, em massa, de cada composição.

COMPOSIÇÃO DAS AMOSTRAS	
POLÍMERO	FÁRMACO
PEBD	(polímero puro)
	20% de FU
	20% de CuSO ₄
	15% de FU + 15% de CuSO ₄
* As porcentagens de fármacos estão em massa [g].	

Fonte: a autora.

Por fim, foram feitas análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia por infravermelho (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e ensaios mecânicos de flexão. Além disso, realizou-se a análise de liberação de fármacos para os dispositivos de PEBD + 20%, em massa, de fluorouracila. O fluxograma da Figura 18 mostra a sequência experimental aplicada no trabalho, sendo que as etapas de fabricação do molde e moldagem por injeção dos anéis foi realizada em conjunto pelos pesquisadores do NIMMA.

Figura 18: Fluxograma da sequência experimental do trabalho.



Fonte: a autora (2024).

3.2 MATERIAIS UTILIZADOS

3.2.1 Polietileno de baixa densidade (PEBD)

O polímero utilizado no trabalho para produção dos anéis intravaginais foi o polietileno de baixa densidade linear (PEBDL) IC32, fabricado pela marca *Braskem*. De acordo com o fornecedor, as propriedades de controle do material são:

- Temperatura de fusão (T_f): 115 °C;
- Índice de fluidez: 29 g/cm³;
- Densidade: 0,924 g/cm³;
- Cristalinidade: 50 - 60%.

Demais propriedades do material podem ser observadas na Tabela 2, retirada do site do fornecedor.

Tabela 2: Propriedades do PEBDL IC32 da Braskem.

Propriedades de Placa ^a			
	Método ASTM	Unidades	Valores
Resistência à Tração no Escoamento	D 638	MPa	12
Resistência à Tração na Ruptura	D 638	MPa	10
Alongamento na Ruptura	D 638	%	250
Módulo de Flexão Secante a 1%	D 790	MPa	370
Resistência à Quebra sob Tensão Ambiental ^b	D 1693	h/F50	0,8
Resistência à Quebra sob Tensão Ambiental ^c	D 1693	h/F50	< 1,0
Temperatura de Amolecimento Vicat a 10 N	D 1525	°C	95
Temperatura de Fragilidade	D 746	°C	< -70
Rigidez por Flexão	D 747	MPa	320

(a) Placa moldada por compressão pelo Método ASTM D 4703.

(b) Condições: 10% Igepal, placa de 2 mm, com entalhe de 0,3 mm, 50°C.

(c) Condições: 100% Igepal, placa de 2 mm, com entalhe de 0,3 mm, 50°C.

Fonte: Braskem. Disponível no site: <https://www.braskem.com.br/>.

O polietileno de baixa densidade foi escolhido como o material de fabricação dos anéis intravaginais por suas propriedades, como boa processabilidade e propriedades mecânicas, como módulo de flexão, que se é aceitável aos tecidos moles onde o dispositivo está inserido. Além do seu custo acessível, ideal para a fase de prototipagem do trabalho, sua alta disponibilidade comercial e ampla aplicabilidade em projetos laboratoriais faz do PEBD uma escolha prática e econômica para dispositivos médicos em fases iniciais. Suas propriedades de flexibilidade, resistência mecânica e química, não toxicidade, biocompatibilidade garantem a segurança do material em aplicações médicas. As boas qualidades de moldagem e temperatura de processamento também foram levadas em consideração (Wada, 2022; Klecandová *et al.*, 2023).

3.2.2 Fluorouracila (FU)

Um dos fármacos utilizados no trabalho foi o 5-fluorouracil (5-FU), um agente antineoplásico fabricado pela empresa *Nantong Haiers Pharmaceutical Co. Ltd/China* e fornecido pela *Fagron SM Empreendimentos Farmacêuticos Ltda*. O composto foi fornecido na forma de pó com característica hidrofílica. De acordo com o fornecedor, algumas das propriedades do medicamento são:

- a) Temperatura de fusão (T_f): 290,52 ° C;
- b) Peso molecular: 130,08 g/mol;
- c) Solubilidade em água: 12,2 mg/ml.

A fluorouracila foi escolhida como material de trabalho pois, assim como citado no item 2.3.1, ela é um agente quimioterápico amplamente utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer por inibir a síntese de DNA e RNA de células cancerígenas.

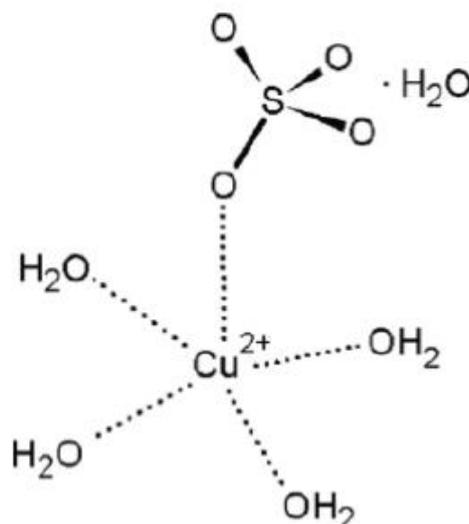
3.2.3 Sulfato de cobre (CuSO_4)

O composto Sulfato de Cobre II Pentahidratado P.A., de fórmula molecular $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, é da marca Neon e possui as seguintes características:

- a) Temperatura de fusão (T_f): 110 ° C;
- b) Peso molecular: 249,69 g/mol;
- c) Morfologia: cristais de colocação azul escuro.

Este composto foi escolhido para o desenvolvimento de anéis intravaginais devido a sua capacidade de liberar íons de cobre (Cu^{2+}) os quais apresentam propriedades antimicrobianas, conforme mencionado no item 2.3.2 deste trabalho, atuando contra vírus, bactérias e fungos por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (Ivanova *et al.*, 2024). A estrutura molecular do fármaco é representada na Figura 19.

Figura 19: Estrutura molecular do $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.



Fonte: Silva; Pinto (2020)

3.2.3.1 Secagem do Sulfato de Cobre

O Sulfato de Cobre (CuSO_4), ou Sulfato Cúprico, utilizado no trabalho estava na forma pentahidratada ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e possui a característica de ser higroscópico, o que significa que ele tem a capacidade de absorver e reter a água presente no ambiente. Isso ocorre pois suas moléculas possuem ligações que atraem fortemente moléculas de água (León; Baltazar, 2013). Essa propriedade pode causar interferências negativas no processamento das peças injetadas caso o composto não seja seco antes do processo de moldagem. Isso ocorre pois a água presente na estrutura da molécula, com o aumento de temperatura, pode evaporar e formar gases no interior do canhão de injeção que dificultam a saída de material pelo bico extrusor. Sendo assim, o sulfato de cobre pentahidratado foi secado em uma Estufa de Secagem e Esterilização, da marca *Solab*, modelo *SL 100*, presente no NIMMA, à temperatura de $70\text{ }^\circ\text{C}$ por 8 horas. A estufa utilizada no processo de secagem está representada na Figura 10.

Figura 20: Estufa de Secagem e Esterilização da marca *Solab*, modelo *SL 100*.



Fonte: a autora (2024).

A Figura 21 retrata a diferença de coloração antes e após o processo de secagem do sulfato de cobre pentahidratado.

Figura 21: Diferença de coloração do CuSO_4 antes e depois da secagem.



Fonte: a autora (2024).

Após o processo de secagem, o CuSO_4 foi diretamente levado à máquina injetora para iniciar o processo de moldagem por injeção dos anéis intravaginais de PEBD + 20% de CuSO_4 e PEBD + 15% de FU + 15% de CuSO_4 .

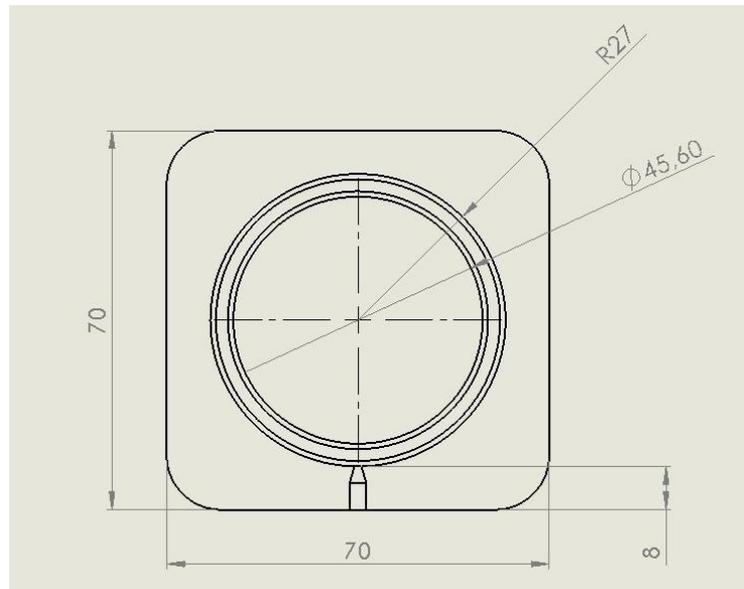
3.3 FABRICAÇÃO DO MOLDE DE INJEÇÃO E DOS ANÉIS INTRAVAGINAIS

Nesta sessão são apresentados os equipamentos utilizados para a produção do molde de injeção, dos anéis intravaginais e os parâmetros aplicados nos processos.

3.3.1 Fresamento do molde de injeção em alumínio

Conforme mencionado no item “sequência experimental”, anteriormente à fabricação dos anéis via moldagem por injeção, o molde das peças foi projetado no software Solidworks®, com dimensões em milímetros, mostradas na vista ortográfica da Figura 22. Assim como explicado no item 2.4.1, o molde foi projeto baseado em modelos de anéis intravaginais atualmente comercializados e foi produzido em alumínio pelo grupo de estudantes pesquisadores do Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva da UFSC.

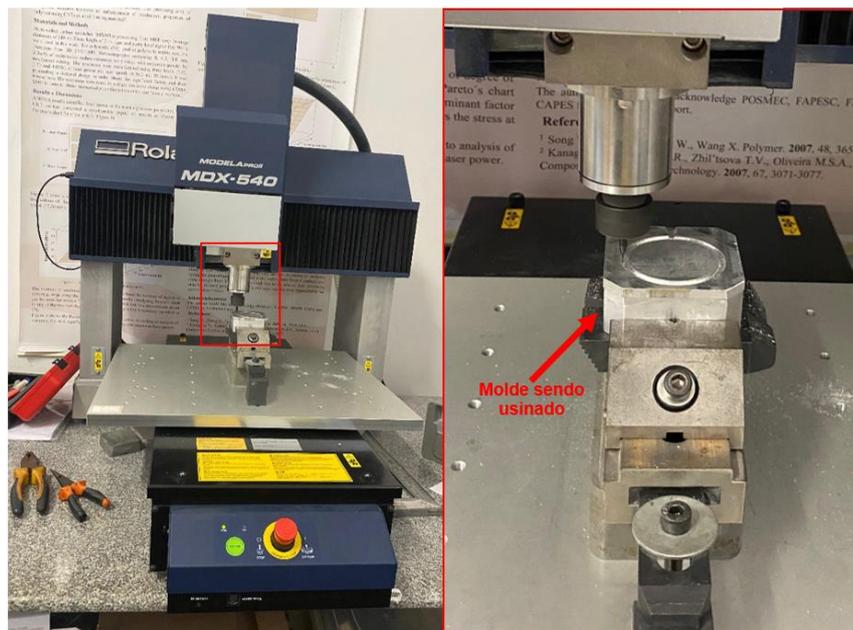
Figura 22: Vista ortográfica do molde de injeção do anel intravaginal com dimensões expressas em milímetros.



Fonte: a autora (2024).

A Figura 23 mostra a fresadora CNC de bancada, da marca *Roland* e modelo MODELA MDX-540, realizando o processo de usinagem da cavidade do molde em alumínio dos anéis vaginais utilizados no trabalho.

Figura 23: Fresadora CNC de bancada em operação.



Fonte: a autora (2024).

A Tabela 3 mostra os parâmetros de corte utilizados nos processos de desbaste e acabamento do molde de alumínio. Os mesmos foram baseados no trabalho de Garcia (2014). Na Figura 24, é possível observar o molde dos anéis intravaginais pronto após os processos de usinagem.

Tabela 3: Parâmetros de corte para o desbaste e acabamento do molde de alumínio dos anéis intravaginais.

PARÂMETROS	DESBASTE	ACABAMENTO
Velocidade de corte [mm/min]	720	120
R.P.M. do cabeçote [r.p.m.]	12.000	12.000
Profundidade de corte axial [μm]	40	30
Profundidade de corte radial [μm]	250	30
Ferramenta	E2*	E2*

* Ferramenta com topo esférico de diâmetro igual a 2 mm.

Fonte: a autora.

Figura 24: Molde de injeção, em alumínio, do anel intravaginal.



Fonte: a autora (2024).

3.3.2 Moldagem por injeção dos anéis intravaginais

O processo produtivo escolhido para fabricação dos anéis vaginais foi a moldagem por injeção devido à versatilidade deste processo que permite a produção

em larga escala de peças com geometrias complexas e de forma eficiência. A máquina injetora utilizada no projeto está localizada no NIMMA, é do modelo *Allrounder 270S 250-70*, da marca alemã *Arburg*, e está representada na Figura 25.

Figura 25: Máquina de moldagem por injeção.



Fonte: a autora (2024).

A Tabela 4 apresenta os parâmetros utilizados para injeção das peças produzidas de diferentes composições. Todos os dispositivos da pesquisa foram fabricados com os mesmos parâmetros de injeção os quais foram baseados em trabalhos desenvolvidos no NIMMA: Garcia (2014), Salmoria e Sibilia (2017) e Wada (2022). Entretanto, alguns ajustes foram necessários para produção dos anéis intravaginais deste trabalho visto que os materiais desta pesquisa foram diferentes em relação aos trabalhos anteriores do laboratório.

Tabela 4: Parâmetros de injeção dos anéis intravaginais de diferentes composições.

(continua)

Parâmetros de Injeção	
Volume de dosagem	5,100 cm ³
Volume de comutação	1,000 cm ³
Velocidade de injeção	15 cm ³ /s

(conclusão)

Parâmetros de Injeção	
Velocidade de dosagem	90 mm/s
Pressão de injeção	850 bar
Pressão de recalque	200 bar
Força para manter o molde fechado	200 kN
Tempo de resfriamento	45 s
	160 °C
Temperaturas no canhão	170 °C
(Zonas 1, 2, 3 e 4)	180 °C
	190 °C

Fonte: a autora.

3.4 ANÁLISES DE CARACTERIZAÇÃO DOS DISPOSITIVOS

Nesta sessão, estão descritos os equipamentos empregados nos ensaios de caracterizações físico-químicas e mecânicas das peças produzidas bem como as técnicas de preparação de amostras e os parâmetros utilizados nas análises. Observou-se que, na etapa de produção dos anéis intravaginais, os fármacos ficaram heterogeneamente distribuídos ao longo do processo de produção, de forma que as amostras fabricadas no meio do processo apresentaram, visualmente, maior concentração aparente de medicamento. Por isso, a seleção das peças para realização dos ensaios foi feita de forma aleatória, porém dentro do conjunto de dispositivos com maior teor visual de fármaco.

3.4.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Anteriormente à análise de MEV, as amostras selecionadas para o ensaio foram seccionadas e submetidas ao processo de recobrimento em ouro no LEBm. O equipamento utilizado no processo foi da marca *Denton Vacuum*, modelo Desk-V, mostrado na Figura 26.

Figura 26: Equipamento de revestimento de superfície em ouro do LEBm.



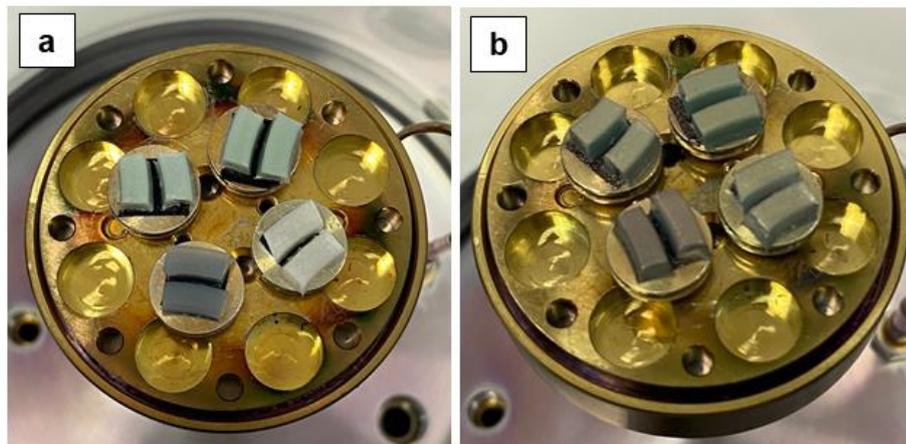
Fonte: a autora (2024).

Os parâmetros aplicados no processo de recobrimento das amostras foram:

- Tempo total de recobrimento: 60 segundos;
- Corrente elétrica: 40 mA.

Na Figura 27 observa-se as amostras posicionadas no suporte antes (27a) e depois (27b) de serem submetidas ao processo o recobrimento em ouro.

Figura 27: Amostras para MEV antes (a) e depois (b) do processo de recobrimento em ouro.



Fonte: a autora (2024).

O recobrimento com um material metálico de alta condutividade elétrica, como o ouro, é aplicado para melhorar a qualidade das imagens obtidas no MEV e a

confiabilidade dos resultados. A camada fina de ouro, com espessura geralmente entre 10 e 20 nm, dissipa o acúmulo de cargas elétricas na superfície da amostra causado pela interação com o feixe de elétrons emitidos pelo MEV, facilitando a visualização da amostra ensaiada. Além disso, a alta densidade de elétrons do ouro intensifica a geração de elétrons secundários, melhorando o contraste e a resolução das imagens obtidas. A inércia química do elemento também auxilia a preservar as características da amostra durante a análise (Goldstein, 2003).

A análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi realizada no laboratório CERMAT-UFSC para todas as combinações polímero-fármaco de anéis intravaginais produzidos via moldagem por injeção. Um protótipo de cada composição foi selecionado de forma aleatória e duas regiões diferentes de cada um deles foi seccionado e colado no suporte de ensaio com a parte superior do anel voltada para cima, conforme mostra a Figura 27. O equipamento utilizado na análise é da marca japonesa *HITACHI*, modelo *TM3030* (Figura 28), com voltagem de aceleração de 5kV e 15kV e magnificação 30x a 30.000x. Também realizou-se a caracterização química pela técnica de espectroscopia de energia dispersiva (EDS) para identificar as partículas de fármaco.

Figura 28: Microscópio eletrônico de varredura localizado no CERMAT-UFSC.



Fonte: a autora (2024).

A técnica de microscopia eletrônica de varredura foi aplicada para caracterizar as superfícies em nível microscópico das amostras produzidas, avaliando a distribuição, morfologia e tamanho das partículas de fármacos incorporadas na matriz

polimérica. Além disso, a análise permitiu identificar possíveis imperfeições, como bolhas ou irregularidades decorrentes do processo produtivo, através na análise qualitativa de imagens com magnificação de 200x, 500x e 1000x.

3.4.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) é baseada na absorção da radiação eletromagnética e no espalhamento Raman, explorando as frequências vibracionais específicas das ligações químicas, determinadas pela natureza das ligações e pelas massas atômicas envolvidas. Essas frequências podem ser correlacionadas a grupos funcionais conhecidos, permitindo a caracterização da estrutura molecular (Canevarolo, 2017). Além disso, a análise das bandas vibracionais detectadas possibilita identificar interações polímero-fármaco ou alterações estruturais na matriz do material.

A análise de FTIR seguiu os padrões ASTM E1252 e foi feita no espectrômetro de infravermelho FTIR/NIR Frontier da *PerkinElmer*[®], localizado no Laboratório de Engenharia Biomecânica da UFSC (Figura 29). O equipamento foi configurado para realizar o ensaio com 32 varreduras da superfície, na faixa entre 4000 e 400 cm^{-1} . Para execução do ensaio e tratamento dos dados utilizou-se o software *Spectrum Quant*, da empresa *PerkinElmer*[®]. A análise foi realizada em triplicata tanto para os fármacos puros quanto para as demais composições polímero-fármaco.

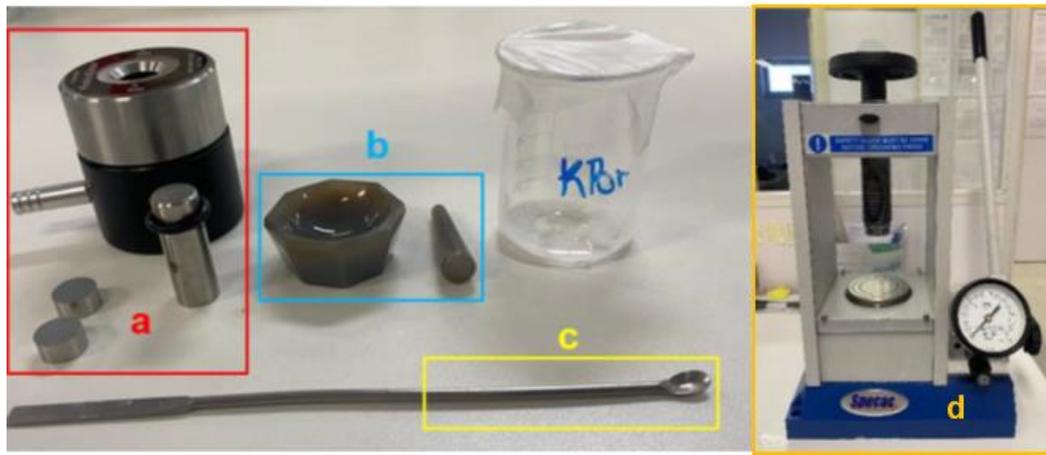
Figura 29: Espectrômetro de infravermelho do LEBm.



Fonte: a autora (2024).

O método de preparação dos materiais ensaiados dependeu da morfologia das amostras, que variaram entre pó, peça sólida e lâminas finas. No caso de amostras em pó, como a fluorouracila e sulfato de cobre, foi feita uma pastilha com brometo de potássio (KBr) com adição do pó submetido ao ensaio. Para isso, utilizou-se os utensílios mostrados na Figura 30: conjunto pastilhador (a), gral e pistol de ágata (b), espátula (c) e prensa manual (d).

Figura 30: Itens de preparação da pastilha de KBr para análise de amostras em pó.



Fonte: a autora (2024).

Como resultado da preparação de amostras em pó, obtiveram-se pastilhas de KBr com o pó da amostra a ser ensaiada, conforme representa a Figura 31. Para dar início a análise, uma pastilha de KBr puro foi utilizada para efetuar o background da análise e, posteriormente, as amostras prontas foram posicionadas num suporte de pastilhas, mostrado na Figura 31(a) e 31(b), e submetidas ao ensaio.

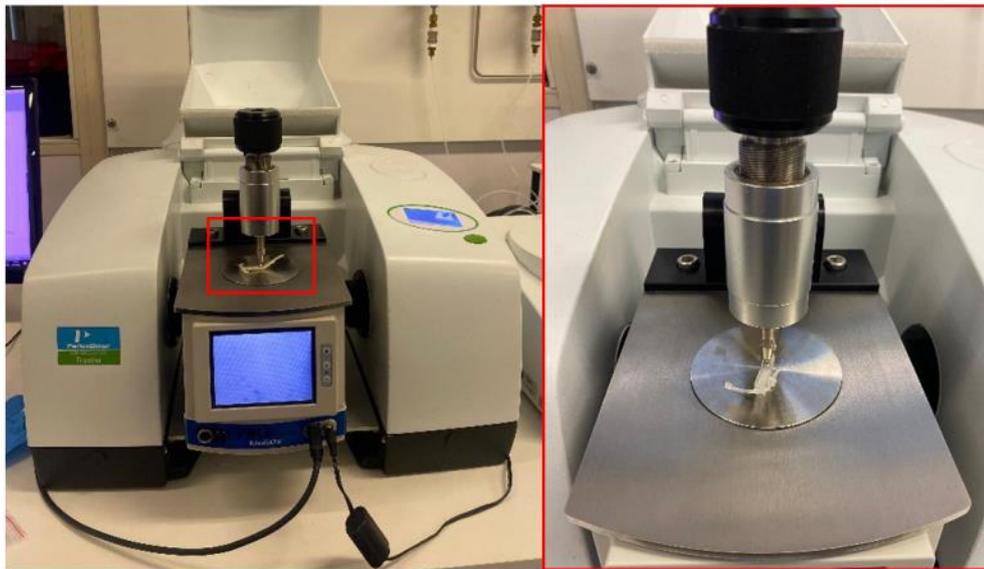
Figura 31: a) Pastilha de KBr puro para background da análise; b) Pastilha de CuSO_4 ; c) Pastilha de fluorouracila.



Fonte: a autora (2024).

Outra técnica utilizada para obtenção dos espectros foi a Refletância Total Atenuada (ATR), amplamente utilizada para amostras sólidas e filmes, como é o caso das amostras de anéis intravaginais produzidos via moldagem por injeção. Comparada com o método das pastilhas de KBr sua execução é mais rápida e prática, pois não requer preparo extenso das amostras visto que a espessura do objeto sólido a ser analisado pode variar numa faixa de 100 μm a 10 mm. Na Figura 32, observa-se o equipamento com o acessório ATR, onde uma amostra genérica está posicionado sobre um cristal. O ensaio se inicia quando a luz infravermelha é emitida por uma fonte, passa pelo cristal e interage com a amostra gerando um espectro específico devido à absorção da luz em diferentes frequências (Canevarolo, 2017).

Figura 32: Espectrômetro com acessório de ATR com amostra genérica posicionada sobre o cristal.



Fonte: a autora (2024).

3.4.3 Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC)

O ensaio de calorimetria diferencial de varredura (DSC) foi empregado para verificar as temperaturas transições, cristalinidade, quantidade de fármaco presente e a influência da presença dos mesmos no comportamento térmico das amostras. Os testes foram realizados no Laboratório de Engenharia Biomecânica - UFSC, seguindo os padrões da norma ASTM D3418-201, e o equipamento utilizado foi o *Perkin-Elmer* 6000 (Figura 33).

Figura 33: Aparelho de DSC *Perkin-Elmer* 4000.



Fonte: a autora (2024).

A cristalinidade (X_c) é uma medida que caracteriza a proporção da parte cristalina de um polímero semicristalino. O grau de cristalinidade, expresso em porcentagem, foi calculado pela razão entre a entalpia de fusão do PEBD (ΔH_1) da amostra e o valor teórico de ΔH para um polietileno 100% cristalino ($\Delta H_{f0} = 293 \text{ J/g}$), de acordo com Li *et al.* (2019) e a Equação 1.

Equação 1: Cálculo do grau de cristalinidade da amostra.

$$X_c = 100 \cdot (\Delta H_1 / \Delta H_{f0})$$

Onde:

X_c = grau de cristalinidade [%];

ΔH_1 = entalpia de fusão do polímero da amostra [J/g];

ΔH_{f0} = entalpia de fusão do polímero 100% cristalino [J/g].

A porcentagem de fármaco presente nos dispositivos de PEBD, sejam eles monofármaco ou bifármaco, foi calculada pela relação entre a entalpia de fusão do fármaco na amostra (ΔH_{fa}) e a entalpia de fusão do fármaco puro (ΔH_{f0}), conforme a Equação 2, adaptada de Ghizoni (2019).

Equação 2: Cálculo da porcentagem de fármaco na amostra.

$$\%F = 100 \cdot (\Delta H_{fa} / \Delta H_{f0})$$

Onde:

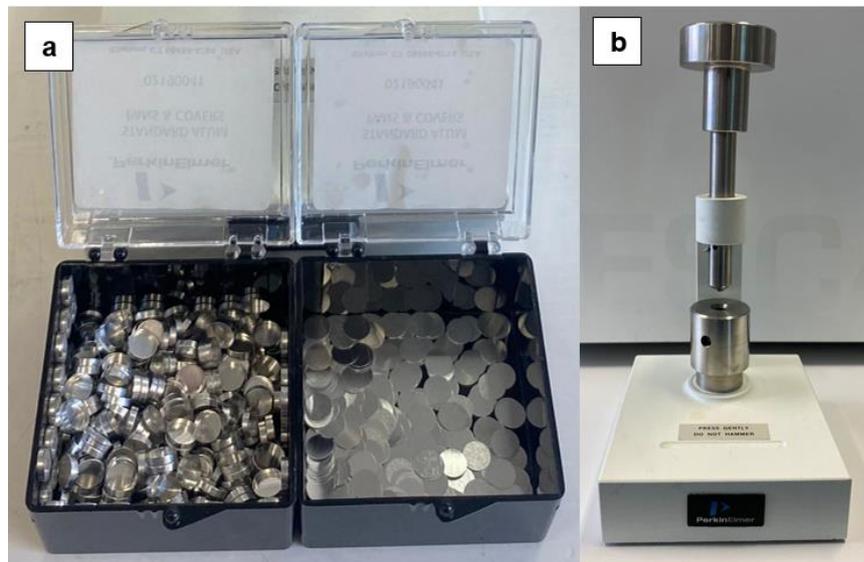
$\%F$ = percentual de fármaco na amostra;

ΔH_{fa} = entalpia de fusão do fármaco na amostra [J/g];

ΔH_{f0} = entalpia de fusão do fármaco puro [J/g].

Para preparação dos corpos de provas submetidos ao ensaio, uma fração entre 0,005 g e 0,009 g das amostras foi cortada, colocada em uma panela de alumínio da *Perkin-Elmer* e fechada com a tampa (Figura 34a), também de alumínio, utilizando a prensa de selagem (Figura 34b). A análise foi realizada em triplicata tanto para os fármacos puros quanto para as demais composições polímero/fármaco.

Figura 34: Utensílios para preparação de amostras do ensaio de DSC: a) Painéis e tampas de alumínio para DSC e b) Prensa de selagem.



Fonte: a autora (2024).

Os ensaios foram realizados em atmosfera dinâmica de gás nitrogênio, com vazão de gás constante de 20 ± 2 ml/min e taxa de aquecimento/resfriamento de 10 °C/min. Para todas as composições foi realizado um ciclo de aquecimento e um de resfriamento, com a adição de uma etapa de isoterma de 1 minuto nas temperaturas iniciais e finais de cada ciclo. Na Tabela 5, observam-se os parâmetros de temperatura, em graus Célsius, aplicados em cada uma das análises.

Tabela 5: Temperaturas iniciais e finais para o ciclo de aquecimento e resfriamento das análises de DSC.

COMPOSIÇÃO	*T _i aquecimento	*T _f aquecimento	*T _i resfriamento	*T _f resfriamento
FU pura	30 °C	310 °C	310 °C	30 °C
CuSO ₄ puro	20 °C	300 °C	300 °C	20 °C
PEBD puro	20 °C	300 °C	300 °C	20 °C
PEBD + FU	20 °C	310 °C	310 °C	20 °C
PEBD + CuSO ₄	20 °C	320 °C	320 °C	20 °C
PEBD + FU + CuSO ₄	20 °C	320 °C	320 °C	20 °C

* T_i: temperatura inicial e T_f: temperatura final

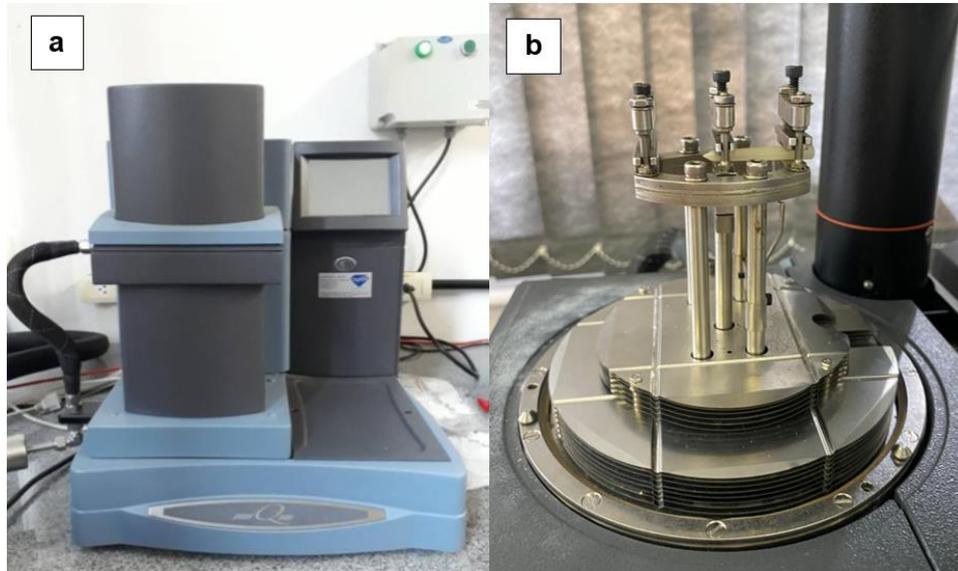
Fonte: a autora.

3.4.4 Ensaio mecânico de flexão

Os anéis intravaginais fabricados nas diferentes composições: PEBD sem adição de fármacos, PEBD com 20% de fluorouracila, PEBD com 20% de sulfato de cobre e PEBD com 15% de cada um dos fármacos, foram avaliados mecanicamente sob flexão. A garra utilizada no ensaio foi do tipo cantilever único, no equipamento dinâmico-mecânica DMA, modelo Q800, da marca *TA Instruments* (Figura 35a), localizado no laboratório NIMMA - UFSC.

Os ensaios seguiram os seguintes parâmetros: a força aplicada foi aumentando progressivamente até atingir 18 N, a uma taxa de 2 N/min. Para um melhor controle dos resultados, todos os ensaios foram realizados em câmara fechada com temperatura de 25 °C ± 5 °C. A região dos dispositivos ensaiados foi a bucha de injeção, com diâmetro médio do cilindro de 4,10 mm, fixadas entre uma garra fixa e outra móvel do equipamento (Figura 35b). Cada composição foi ensaiada em triplicata.

Figura 35: a) Equipamento dinâmico-mecânico DMA Q800, com a câmara fechada, usado no ensaio de flexão e b) Amostra de PEBD puro posicionada entre as garras do cantilever único no DMA.



Fonte: a autora (2024).

O objetivo do ensaio foi gerar gráficos de tensão (MPa) versus deformação para calcular o módulo de flexão (E), parâmetro que indica a rigidez do material, calculado segundo a Equação 3 (Wada, 2022). Dessa forma, buscou-se observar a influência da adição de partículas de fármaco na matriz polimérica. Os valores de tensão para 1% e 5% de deformação foram utilizados para calcular o módulo de flexão, já as tensões à 10% de deformação e seus respectivos desvios padrões foram analisados para fins comparativos.

Equação 3: Cálculo do módulo de flexão (E).

$$E = \frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon}$$

Onde,

σ = tensão [MPa];

ε = deformação.

3.4.5 Ensaio de liberação de fármaco

Este ensaio teve como objetivo analisar o perfil de liberação dos dispositivos de PEBD + 20% de fluorouracila enquanto sistemas de liberação de fármaco. Por conta da limitação de tempo para realização deste trabalho (um semestre), apenas essa composição foi selecionada para o ensaio de liberação. Então, quantificou-se a porcentagem de fluorouracila liberada ao longo de 42 dias através da medição dos valores de absorbância no comprimento de onda de 266 nm. Foi utilizado o equipamento Espectrofotômetro de UV-visível, modelo UV-5200, da marca *Global Trade Technology* (Figura 36), localizado no LEBm. Para as análises, foi usada uma cubeta de quartzo com duas faces polidas, capacidade de 3,5 ml e caminho óptico de 10 mm.

Figura 36: Equipamento Espectrofotômetro de UV-visível.

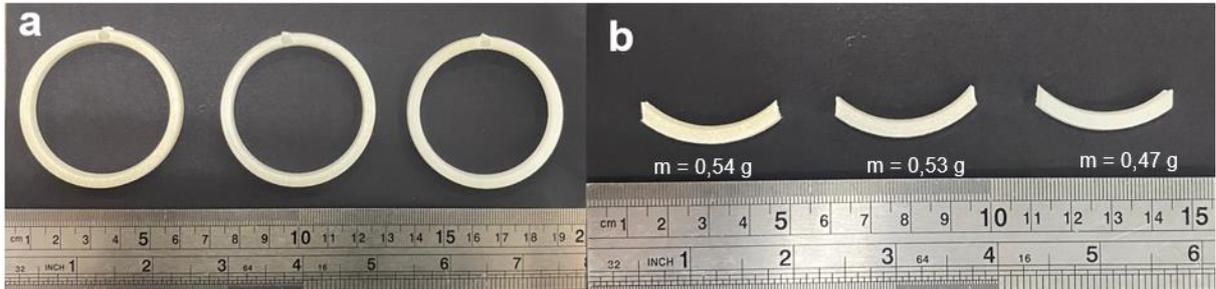


Fonte: a autora (2024).

De acordo com Externbrink *et al.* (2017) o teste de liberação de fármacos deve ser realizado em condições que refletem a liberação *in vivo* no que diz respeito à escala de tempo. A realização do ensaio em condições reais de tempo é indispensável para obter uma compreensão mecanicista do processo de liberação e para prever o desempenho *in vivo*. Sendo assim, para a análise, três amostras de anéis intravaginais de PEBD com 20%, em massa, de fluorouracila foram selecionadas aleatoriamente, seccionadas (Figura 37), submersas em 10 mL de solução de PBS

(do inglês, *phosphate buffered saline*) e etanol (80:20), com pH = 7,4, e colocadas em tubos de ensaio. As massas de cada corpo de prova estão ilustradas na Figura 37(b).

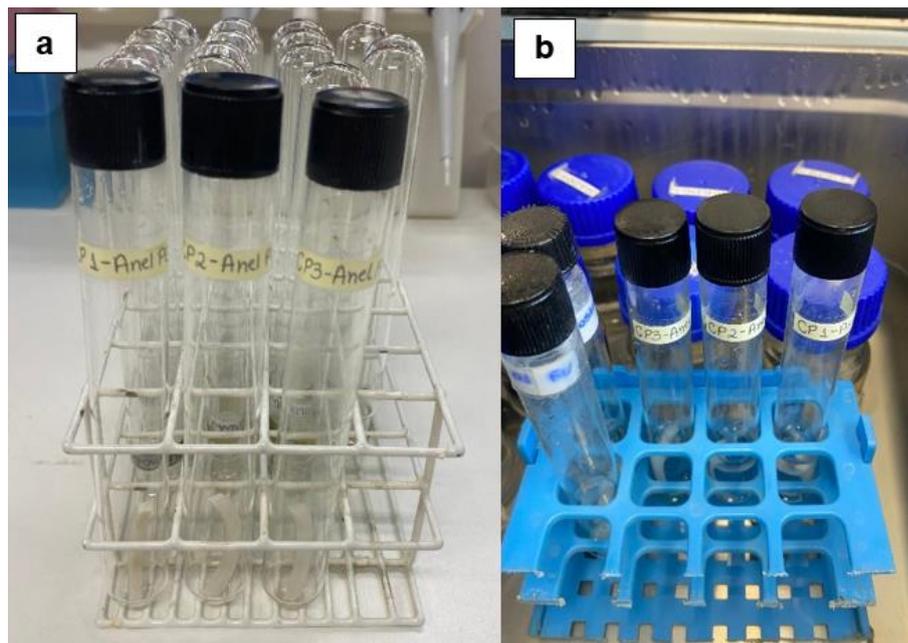
Figura 37: a) Anéis vaginais sem a bucha de injeção e b) Corpos de provas 1, 2 e 3, seccionados para serem colocados no tubo de ensaio.



Fonte: a autora (2024).

Durante 42 dias os tubos de ensaio contendo os corpos de prova (Figura 38) ficaram em banho maria com água deionizada à temperatura de $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$, no equipamento Banho Maria Digital da marca *SolidSteel* (Figura 39), localizado no LEBm. As temperaturas do banho também objetivaram simular as condições do corpo humano as quais os dispositivos estarão expostos quando utilizados.

Figura 38: a) Corpos de prova nos tubos de ensaio e b) Tubos de ensaio imersos em meio líquido posicionados no banho maria digital.



Fonte: a autora (2024).

Figura 39: Banho maria digital em operação.



Fonte: a autora (2024).

O ensaio de liberação foi conduzido por um período de 42 dias, sendo que o meio líquido contido nos tubos de ensaio foi coletado três vezes por semana, para as primeiras duas semanas, e duas vezes por semana até completar o tempo total de ensaio. A medição do valor de absorbância foi feita na faixa de comprimento de onda de 266 nm, valor correspondente ao pico de absorção para o fármaco fluorouracil (Wada, 2022). Em seguida, o valor da absorbância de cada corpo de prova foi registrado para se obter um gráfico da porcentagem de fluorouracila liberada em relação ao tempo.

3.4.5.1 *Determinação da curva de calibração da fluorouracila*

Anteriormente à etapa de leitura dos valores de absorbância pelo Espectrofotômetro de UV-visível, determinou-se a curva de calibração do fármaco fluorouracila. Essa etapa foi feita utilizando o espectrofotômetro de UV-visível, no comprimento de onda de 266 nm, característico do fármaco, para estabelecer uma correlação entre concentrações conhecidas e a absorbância medida. As soluções padrão foram preparadas a partir de uma solução mãe de 0,05 mg/mL, obtida pela dissolução de 5mg de fluorouracila em 100 ml de PBS/etanol (80:20), com diluições para concentrações de 0,005 a 0,0001 mg/mL.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta sessão, serão analisados e discutidos os resultados obtidos na produção dos anéis intravaginais das diferentes composições propostas nos objetivos específicos deste trabalho, bem como os ensaios de caracterização e liberação de fármaco realizados.

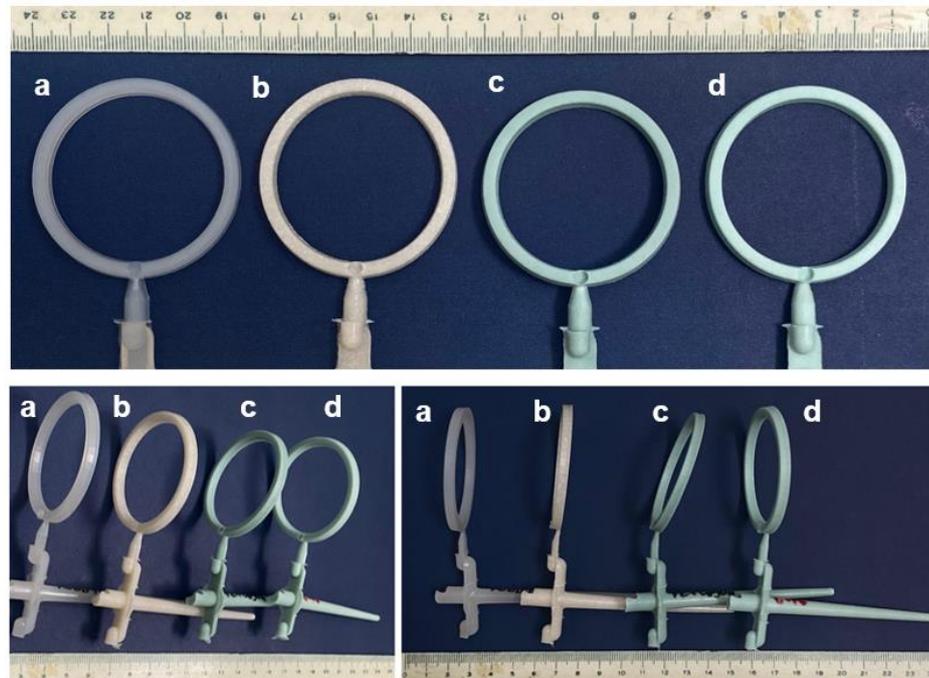
4.1 PRODUÇÃO DOS ANÉIS INTRAVAGINAIS VIA MOLDAGEM POR INJEÇÃO

Os parâmetros de injeção utilizados para a produção das diferentes composições de anéis intravaginais estão descritos na Tabela 3. Eles foram definidos com base em estudos anteriores conduzidos no laboratório NIMMA, incluindo trabalhos de Garcia (2014), Salmoria e Sibilía (2017) e Wada (2022). Apesar das condições de processamento terem sido mantidas as mesmas para as quatro composições de dispositivos produzidos (PEBD puro, PEBD + FU, PEBD + CuSO₄ e PEBD + FU + CuSO₄), ajustes iniciais foram necessários devido à adição de diferentes fármacos ao polímero.

A principal alteração dos parâmetros do processo ocorreu na pressão inicial de carregamento do canhão de injeção pelo material a ser injetado. Devido às variações de viscosidade introduzidas pelos fármacos, foi necessário ajustar a pressão de carregamento para tentar proporcionar a homogeneidade na mistura física entre a matriz polimérica e as partículas dos compostos. Observou-se que composições com maior percentual de fármaco — 20% em massa para formulações com um único fármaco e 30% em massa para dispositivos multifármacos — necessitaram pressões de carregamento mais elevadas.

Após o carregamento adequado do material, as condições de pressão de injeção foram padronizadas em 850 bar, conforme destacado na Tabela 4. Durante o processamento, as temperaturas das zonas de injeção foram cuidadosamente controladas para permanecerem abaixo das temperaturas de degradação do PEBD, da fluorouracila e do sulfato de cobre para preservar as propriedades físico-químicas dos materiais. Na Figura 40 observa-se uma amostra de anel intravaginal, com a bucha de injeção, para cada uma dessas composições produzidas nesta etapa do projeto.

Figura 40: Anéis intravaginais produzidos via moldagem por injeção, onde: a) PEBD puro; b) PEBD + FU; c) PEBD + CuSO₄; d) PEBD + FU + CuSO₄.



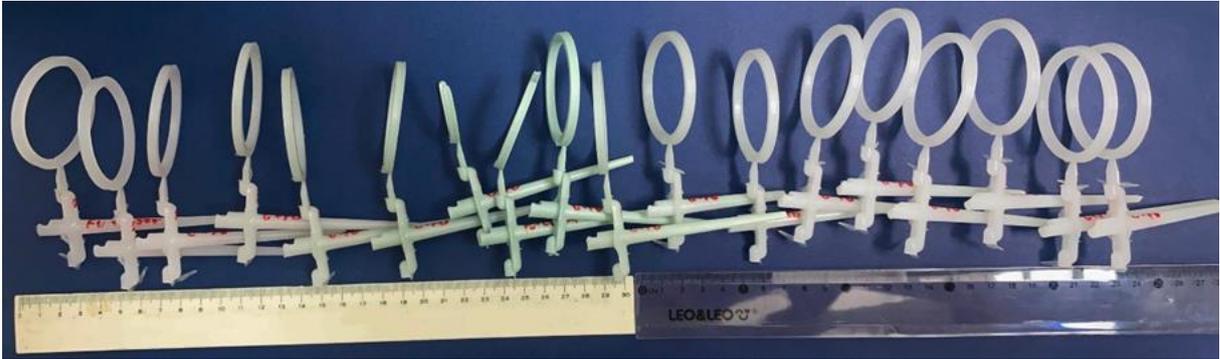
Fonte: a autora (2024).

Não houve dificuldades em produzir os dispositivos com e sem fármaco incorporado, isto é, todas as composições propostas nos objetivos deste trabalho foram fabricadas. Contudo, durante o processamento dos anéis intravaginais contendo um ou mais fármacos, observou-se uma distribuição não homogênea dos compostos entre as amostras. No início do processo de injeção, as primeiras e as últimas peças fabricadas aparentavam conter menor concentração de fármacos em comparação às peças fabricadas no meio do ciclo. Essa análise foi realizada de forma visual com base nas diferenças de coloração entre os dispositivos. Anéis com maior presença de fluorouracila apresentaram tonalidade esbranquiçada, enquanto aqueles com maior concentração aparente de sulfato de cobre exibiram coloração azulada mais intensa.

A Figura 41 mostra os dispositivos de PEBD + 15% de fluorouracila + 15% de CuSO₄ em ordem sequencial de produção, sendo o primeiro anel o da esquerda para a direita. A diferença de tonalidade percebida entre as peças fabricadas ao longo do processo, reflete a falta de homogeneidade na distribuição dos fármacos. Devido ao tempo disponível para esta pesquisa, limitado a um semestre, não foi realizado um

estudo aprofundado para otimização dos parâmetros de fabricação. Este tópico de pesquisa foi sugerido no item 5.2 deste trabalho.

Figura 41: Diferença de coloração dos anéis intravaginais de PEBD + FU + CuSO₄.



Fonte: a autora (2024).

A distribuição não homogênea dos fármacos pode ser atribuída a uma combinação de fatores, como a sedimentação das partículas de fluorouracila e sulfato de cobre devido à diferença de densidade, acúmulo de partículas sólidas (fármacos) em áreas específicas causado pelo fluxo laminar no canhão de injeção e variações térmicas que afetam a dispersão e mobilidade das partículas. Além disso, o design do sistema de injeção com zonas de restrição ou cavidades que podem acentuar o problema.

Essa análise da distribuição dos fármacos nos anéis intravaginais produzidos é relevante pois a heterogeneidade da distribuição pode afetar negativamente os ensaios de liberação, gerando resultados não representativos e dificultando a obtenção do perfil de liberação dos dispositivos (Castro, 2018). A variação nas concentrações também pode comprometer a eficácia do tratamento por causar uma liberação inferior ou superior à faixa terapêutica.

4.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

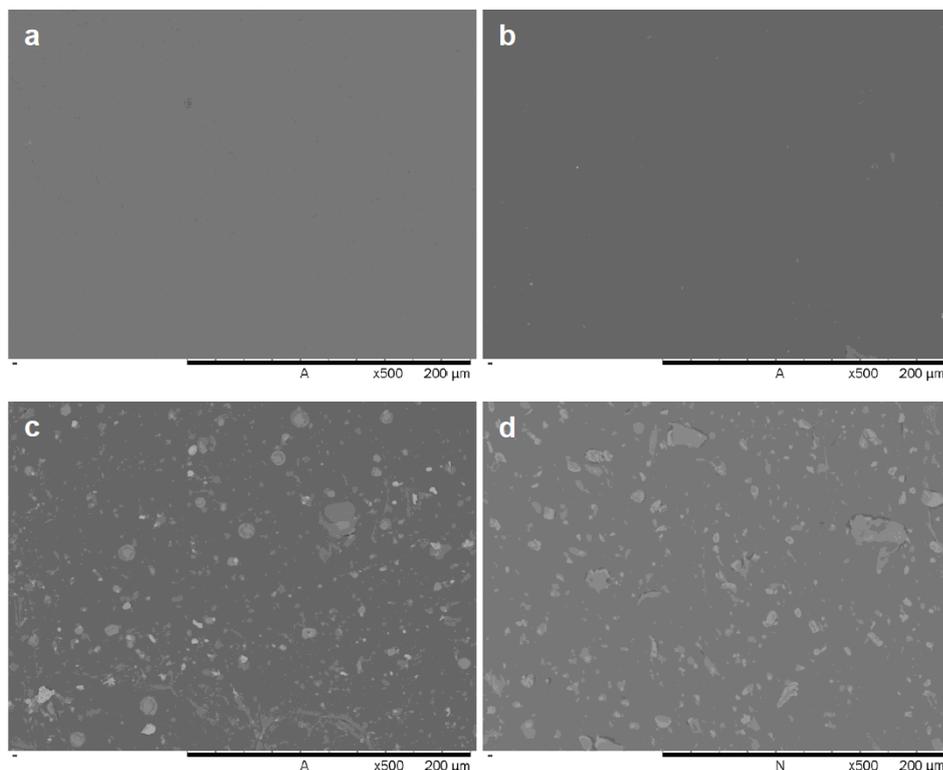
Conforme descrito no item 3.4.1, a técnica de microscopia eletrônica de varredura foi aplicada para caracterizar, em nível microscópico, as superfícies das amostras produzidas, a dispersão e a morfologia dos fármacos na matriz polimérica.

Na Figuras 42(a) e 43(a), as amostras de PEBD puro, com magnificação de 500x e 1000x, respectivamente, observam-se superfícies sem imperfeições

provenientes do processo. Já as Figuras 42(b) e 43(b) que mostram as microscopias do anel de PEBD com adição de 20% de fluorouracila, nota-se que não foi possível medir diretamente as partículas do fármaco porém, foi possível observar a diferença visual entre as superfícies das amostras sem fármacos (Figura 43a) e as superfícies das amostras com fluorouracila (Figura 43b). A análise de composição química por espectroscopia por dispersão de energia (EDS) reforçou essa observação. A dificuldade em medir os elementos químicos presentes na fluorouracila pode ser atribuída à proximidade dos pesos atômicos do flúor (F) e nitrogênio (N) - elementos da molécula de FU, com o carbono (C) – elemento que compõe a matriz de PEBD. Assim, as análises de EDS das amostras contendo este fármaco mostraram apenas sinais do carbono e do oxigênio, característicos da matriz polimérica (Figura 44).

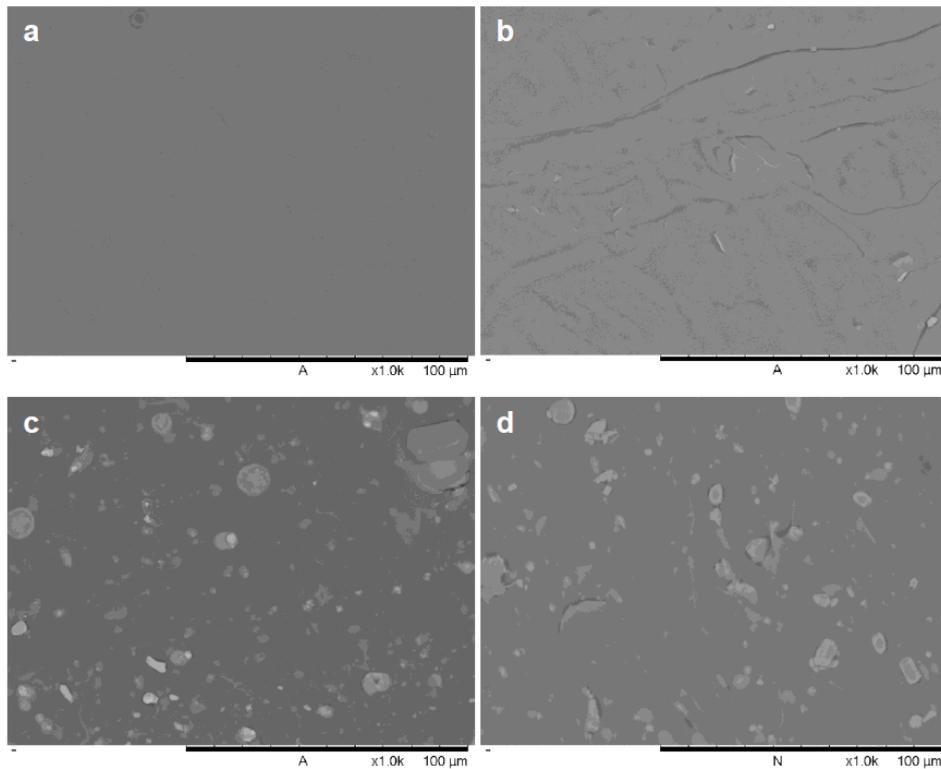
Já na Figura 42 e 43 (c) e (d), os anéis de PEBD + CuSO₄ e PEBD + FU + CuSO₄, respectivamente, apresentaram uma boa dispersão das partículas de CuSO₄ na matriz polimérica. Com a análise de EDS dessas partículas observam-se os sinais dos elementos enxofre (S) e/ou cobre (Cu) (Figuras 45 e 46) comprovando a presença do fármaco no dispositivo.

Figura 42: MEV dos anéis intravaginais com aumento de 500x: a) PEBD puro; b) PEBD + FU; c) PEBD + CuSO₄; d) PEBD + FU + CuSO₄.



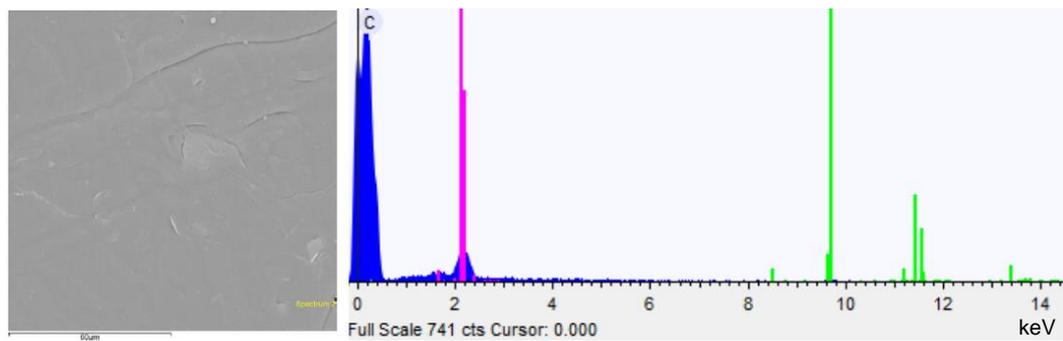
Fonte: a autora (2024).

Figura 43: MEV dos anéis intravaginais com aumento de 1000x: a) PEBD puro; b) PEBD + FU; c) PEBD + CuSO₄; d) PEBD + FU + CuSO₄.



Fonte: a autora (2024).

Figura 44: Análise de EDS do anel de PEBD + FU: (a) MEV; (b) EDS; (c) %peso e %atômica.



(a)

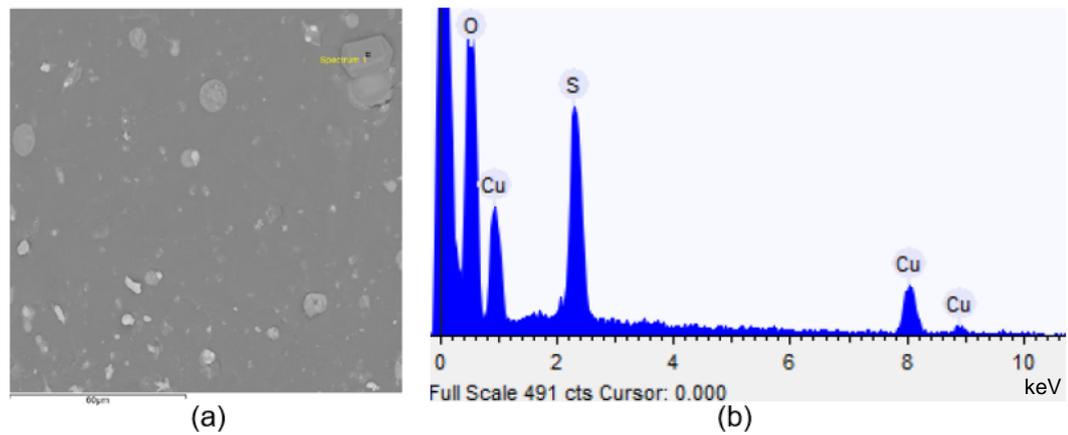
(b)

Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	27,292	33,333
Oxigênio	72,708	66,667

(c)

Fonte: a autora (2024).

Figura 45: Análise de EDS do anel de PEBD + CuSO₄: (a) MEV; (b) EDS; (c) %peso e %atômica.

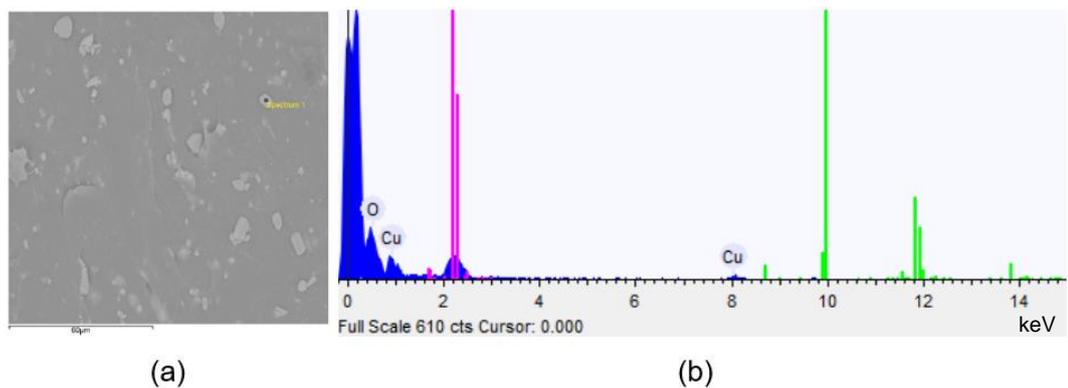


Elemento	% Peso	% Atômica
Enxofre	21,730	17,553
Cobre	36,541	14,895
Oxigênio	41,729	67,553

(c)

Fonte: a autora (2024).

Figura 46: Análise de EDS do anel de PEBD + FU + CuSO₄: (a) MEV; (b) EDS; (c) %peso e %atômica.



Elemento	% Peso	% Atômica
Cobre	79,885	50,000
Oxigênio	20,115	50,000

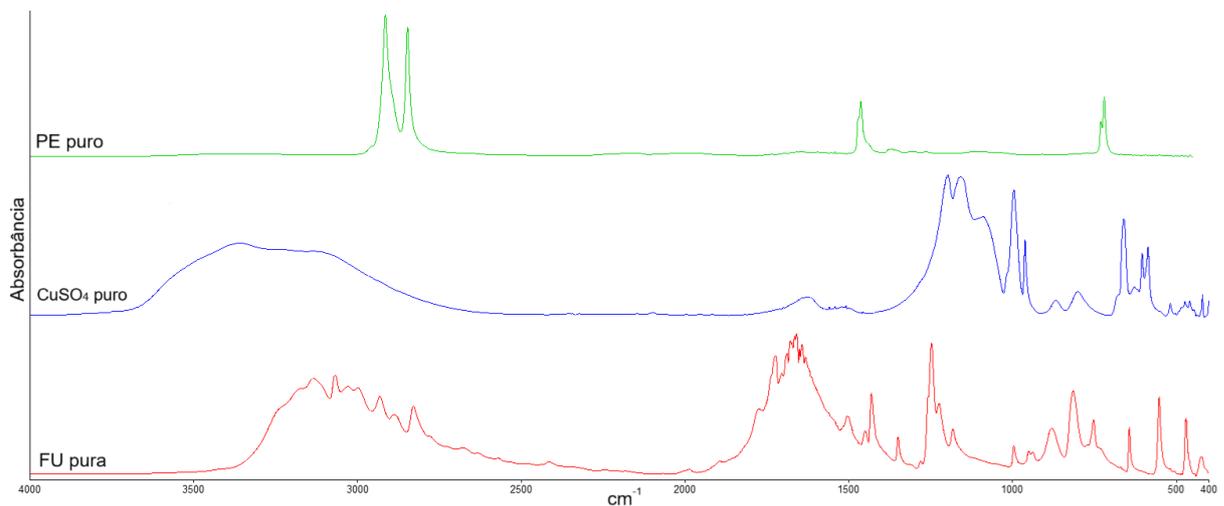
(c)

Fonte: a autora (2024).

4.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, conforme descrito no item 3.4.2, foi realizada para caracterizar a estrutura molecular das amostras identificando as bandas vibracionais absorvidas na região do infravermelho. A Figura 47 apresenta os espectros obtidos para os materiais puros: o anel intravaginal de PEBD sem fármaco incorporado; fluorouracila e sulfato de cobre pentahidratado.

Figura 47: Espectros de FTIR para os materiais puros: anel intravaginal de PEBD; fluorouracila e sulfato de cobre pentahidratado.



Fonte: a autora (2024).

É possível analisar no espectro da amostra de PEBD, mostrado em verde, sinais na faixa de 2950 e 2850 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos simétricos e assimétricos dos grupos C-H₂. Os sinais na faixa de 1350 e 1450 cm^{-1} correspondentes às deformações angulares e o sinal localizado em 720 cm^{-1} é correspondente à vibração angular assimétrica do grupo C-H₂ (Wada, 2022).

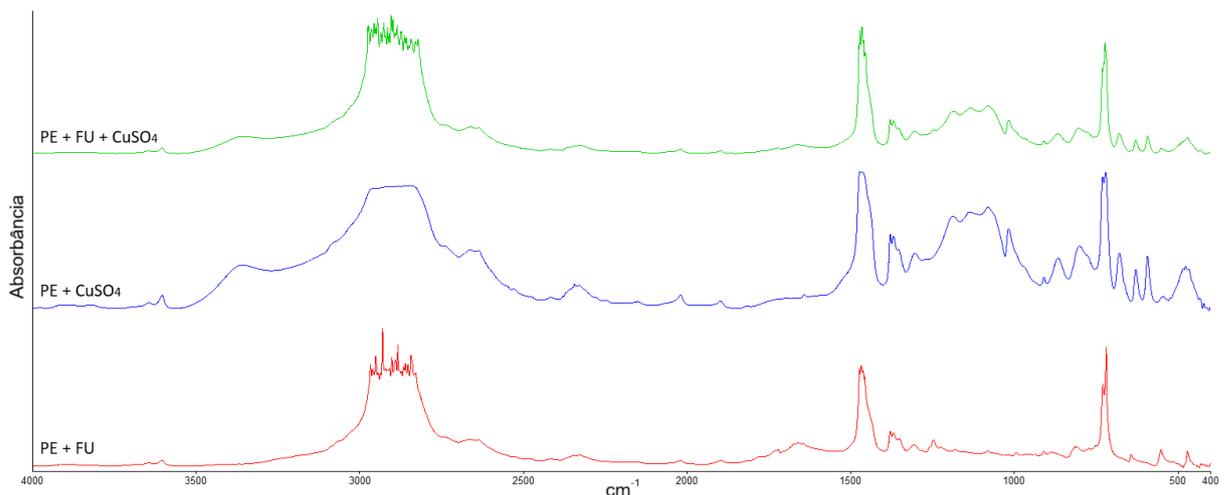
No espectro do sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$), representado em azul na Figura 47, foram identificadas bandas características do grupo sulfato (SO_4^{2-}) e das moléculas de água de hidratação. As vibrações associadas à água incluem uma banda larga em 3122 cm^{-1} , atribuída ao estiramento O-H, e uma banda em 1630 cm^{-1} , relacionada à deformação angular do grupo H-O-H (Santhoshi *et al.*,

2024). As vibrações grupo sulfato incluem estiramento assimétrico, relacionado à vibração da banda de S-O, entre 1196 cm^{-1} a 1159 cm^{-1} (Ventura *et al.*, 2013). Já o pico em 996 cm^{-1} representa o estiramento simétrico das ligações S-O. O pico em 603 cm^{-1} representa o estiramento Cu-O, indicando a interação entre o átomo de cobre e o oxigênio (Santhoshi *et al.*, 2024).

Para o espectro do fármaco fluorouracil, representado em vermelho, identificou-se diversas bandas em variados números de ondas. As bandas na faixa entre 3200 e 3000 cm^{-1} se referem aos estiramentos do grupo -NH e -OH. Os picos em 2930 cm^{-1} e 2830 cm^{-1} são atribuídos a vibrações assimétricas do grupo C-H (Melnikova *et al.*, 2023). O pico em 1723 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo C=O, o pico presente em 1686 cm^{-1} corresponde ao estiramento dos grupos C=C e o pico em 1430 cm^{-1} que é referente ao estiramento da ligação N-H. O pico presente em 1246 cm^{-1} corresponde às vibrações de estiramento -CF enquanto picos em região de vibrações menores como em 642 cm^{-1} e 551 cm^{-1} estão relacionados às deformações das ligações N-H (Almeida *et al.*, 2017).

A Figura 48 mostra os espectros obtidos para os anéis intravaginais de PEBD com a incorporação dos fármacos fluorouracil e sulfato de cobre pentahidratado.

Figura 48: Espectros de FTIR das diferentes composições de anéis intravaginais de PEBD com fármaco incorporado.



Fonte: a autora (2024).

Nos espectros dos anéis intravaginais de PEBD com fármacos incorporados (Figura 48), comparados aos espectros do polímero puro na Figura 47, foram

identificadas bandas características na faixa de 2950 e 2850 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos simétricos e assimétricos dos grupos C-H₂ da matriz polimérica. Os picos em 1470 cm^{-1} e em 720 cm^{-1} , referentes às deformações angulares e vibrações angulares do grupo C-H₂, também são características da matriz de polietileno de baixa densidade (Wada, 2022).

A comprovação do sulfato de cobre pentahidratado no anel monofármaco e bifármaco pode ser comprovada pela banda na região de 1187 cm^{-1} e 1080 cm^{-1} relacionadas à vibração da banda de S-O e o pico em 628 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação Cu-O (Ventura *et al.*, 2013; Santhoshi *et al.*, 2024).

Já para o fármaco fluorouracil presente tanto no anel de PEBD + 20% de FU, representado em vermelho, quanto no anel bifármaco, representado em verde na Figura 48, sua presença é confirmada pelas bandas características entre 2968 e 2830 cm^{-1} , atribuídas aos estiramentos da ligação =C-H do FU, e em 1600 cm^{-1} , correspondente ao estiramento C=O (Krishnakumar; Sundaresan; Natarajan, 1994; Almeida *et al.*, 2017; Melnikova *et al.*, 2023). A presença simultânea das bandas características do polímero e dos fármacos sugerem compatibilidade com a matriz.

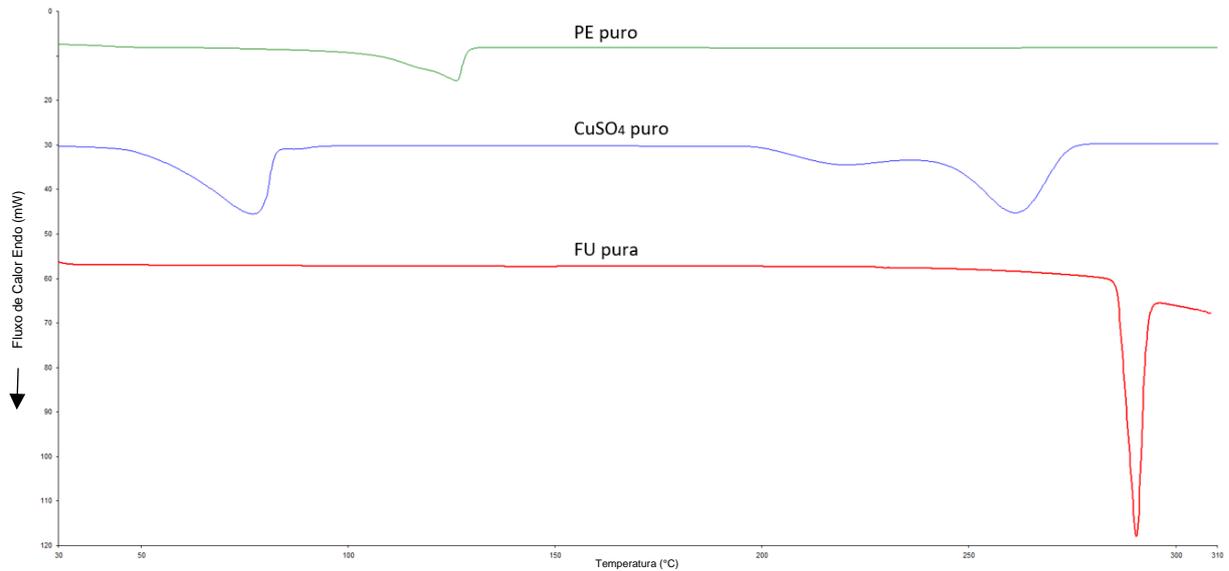
4.4 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)

A calorimetria diferencial de varredura, conforme citado no item 3.4.3, objetivou verificar as temperaturas transições, cristalinidade e a influência da presença dos fármacos no comportamento térmico das amostras. De acordo com Canevarolo, (2017, p. 243), a fusão é uma transição endotérmica de primeira ordem a qual é característica de polímeros semicristalinos, como o PEBD. Essa transição ocorre sempre em uma faixa de temperatura, devido à distribuição de tamanho das regiões cristalinas presentes nas macromoléculas. A temperatura na qual desaparece totalmente a cristalinidade é referida como ponto de fusão do polímero e corresponde, aproximadamente, ao máximo do pico de fusão na curva DSC

Na Figura 49 observa-se as curvas de DSC para os materiais puros: o anel intravaginal de PEBD sem adição de fármaco; a fluorouracila e o sulfato de cobre pentahidratado. Já na Figura 50, as curvas de DSC apresentadas são referentes aos anéis intravaginais com fármaco incorporado: PEBD + 20% de FU, PEBD + 20% de CuSO₄ e PEBD + 15% de FU + 15% de CuSO₄. Os picos observados referentes ao ciclo de aquecimento estão relacionados a eventos endotérmicos, como a temperatura

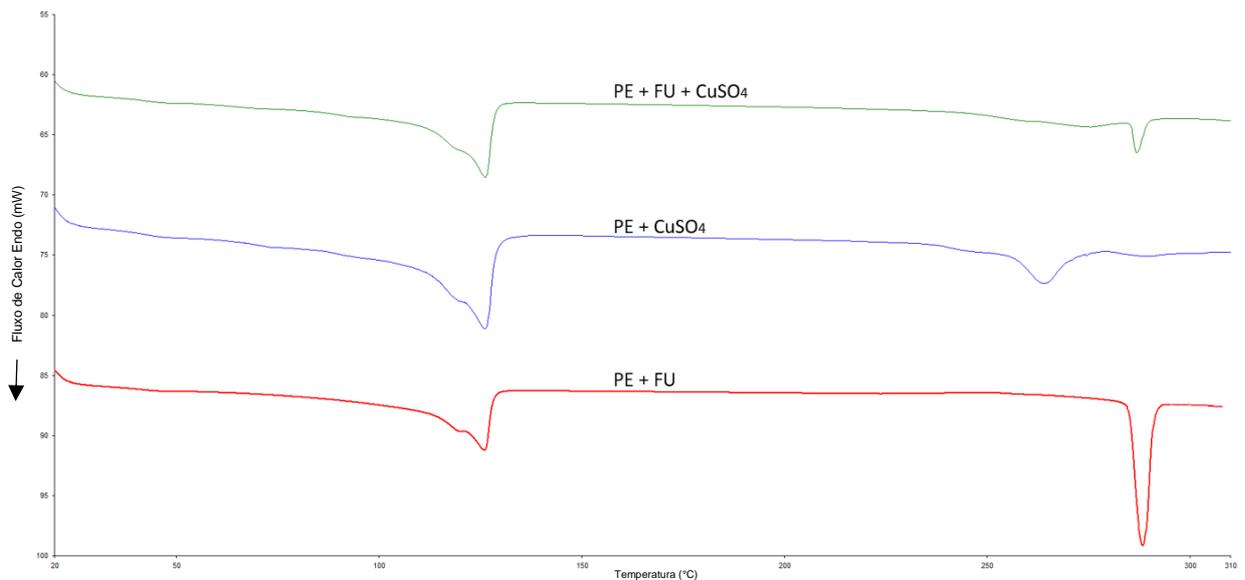
de fusão cuja a área contida sob os picos está relacionada com a massa das amostras e à entalpia de fusão (ΔH), expressado em [J/g].

Figura 49: Termograma dos materiais puros: anel intravaginal de PE puro; FU pura e CuSO_4 puro.



Fonte: a autora (2024).

Figura 50: Termograma dos anéis intravaginais com fármaco: PEBD + FU, PEBD + CuSO_4 e PEBD + FU + CuSO_4 .



Fonte: a autora (2024).

Na Tabela 6, observam-se os valores das temperaturas de fusão cristalina (T_f) e os desvios padrão para as diferentes composições de anéis intravaginais fabricadas e os fármacos puros. O índice “1” refere-se aos valores do polímero PEBD, o índice “2” refere-se ao sulfato de cobre e, por fim, o índice “3” está relacionado ao fármaco fluorouracila. Os valores de temperatura de fusão foram calculados através da média aritmética simples dos três corpos de provas ensaiados para cada uma das composições.

Tabela 6: Temperatura de fusão e desvio padrão das diferentes composições de anéis intravaginais e fármacos puros.

Material	T _{f1} (°C)	Desvio padrão	T _{f2} (°C)	Desvio padrão	T _{f3} (°C)	Desvio padrão
PEBD puro	126,07	0,45	-	-	-	-
FU pura	-	-	-	-	290,33	0,12
CuSO ₄ puro	-	-	261,07	0,13	-	-
PEBD + FU	126,07	0,31	-	-	288,22	0,66
PEBD + CuSO ₄	125,83	0,36	261,72	1,85	-	-
PEBD + FU + CuSO ₄	126,18	0,28	261,39	0,33	286,74	286,74

Fonte: a autora.

As análises de DSC mostraram que a temperatura média de fusão (T_f) para o PEBD puro foi de 126 °C e para a fluorouracila foi de 290,33 °C. Para o sulfato de cobre pentahidratado, a curva de DSC apresentou dois eventos endotérmicos principais: o primeiro, em aproximadamente 73 °C, correspondente à desidratação inicial de uma molécula de água e o segundo em torno de 261 °C, correspondente à fusão do composto (Lavrenyuk *et al.*, 2016). Considerando as temperaturas de fusão obtidas para os materiais puros e para os anéis intravaginais com a incorporação de medicamento, picos em 288 °C \pm 2 °C (FU) e 261 °C (CuSO₄), confirma-se a presença dos fármacos nos dispositivos. Observou-se também que não houve mudanças significativas nas T_f dos materiais quando comparados os valores dos materiais puros e dos dispositivos fabricados, indicando que não ocorreram interações químicas entre os compostos.

A Tabela 7 mostra os valores das entalpias de fusão (ΔH) e os respectivos valores de desvios padrão, o grau de cristalinidade (X_c) e a porcentagem real de fármaco para cada uma das composições de anéis ensaiadas. Os índices utilizados seguem os mesmos da Tabela 6 e os valores de entalpia foram calculados através da média aritmética simples dos três corpos de provas ensaiados para cada uma das composições.

Tabela 7: Entalpias de fusão das diferentes composições de anéis intravaginais, FU pura e CuSO_4 puro.

Material	ΔH_1 (J/g)	Desvio padrão	ΔH_2 (J/g)	Desvio padrão	ΔH_3 (J/g)	Desvio padrão	X_c %	% real de fármaco
PEBD puro	94,01	3,61	-	-	-	-	33,09	0%
FU pura	-	-	-	-	181,07	3,61	-	100%
CuSO_4 puro	-	-	362,18	0,17	-	-	-	100%
PEBD + FU	74,81	12,41	-	-	57,87	12,95	25,53	31,96%
PEBD + CuSO_4	81,59	5,84	76,96	6,30	-	-	27,85	21,25%
PEBD + FU + CuSO_4	76,14	12,38	23,88	2,83	12,62	4,41	25,99	6,97% de FU e 6,59% de CuSO_4

Fonte: a autora.

Com os valores de entalpia obtidos foi possível calcular a porcentagem cristalina do polímero e a porcentagem real dos fármacos presentes nos dispositivos fabricados. A cristalinidade do polímero, conforme mostram os termogramas e a Tabela 7, sofre leve redução com a adição dos fármacos visto que o valor de X_c , reduz de 33,09% (PEBD puro) para 25,53% (PEBD + FU), 27,85% (PEBD + CuSO_4) e 25,99% (dispositivo bifármaco). Um menor grau de cristalinidade e de empacotamento molecular implica em uma matriz mais amorfa, facilitando assim a difusão e a liberação do fármaco para o meio (Zhu, 2002).

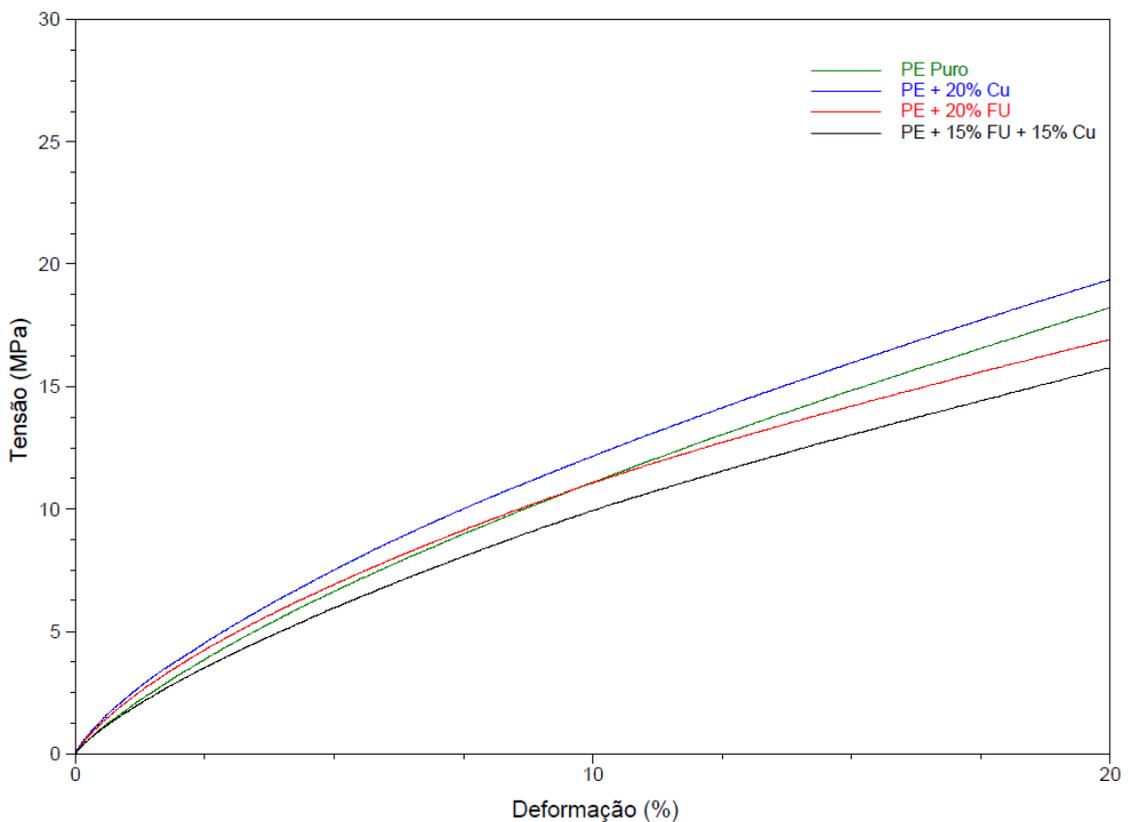
Em relação à porcentagem real de fármaco nos dispositivos, obtiveram-se os valores aproximados de 32% (anel de PEBD + FU), 21% (PEBD + CuSO_4) e 13,6% (7% de FU e 6,6% de CuSO_4) para o dispositivo bifármaco. A variação em relação ao valor teórico (20% para os anéis monofármacos e 30% para os bifármacos) reflete a falta de homogeneidade na dispersão dos fármacos durante o processamento de

moldagem por injeção dos dispositivos, conforme discutido no item 4.1 e ilustrado na Figura 41.

4.5 ENSAIO MECÂNICO DE FLEXÃO

Conforme mencionado no item 3.4.4, este ensaio objetivou avaliar o comportamento das amostras sob flexão para determinar o módulo de flexão e a tensão referente à deformação no regime plástico pré-definida em 1% e 5%. Segundo Boyd *et al.* (2020), os anéis intravaginais requerem características mecânicas específicas: devem ser flexíveis para serem confortáveis, facilmente inseridos, removidos e para evitar danos à mucosa vaginal. Porém, eles devem ser robustos o suficiente para evitar expulsões indesejadas devidos às contrações vaginais. A Figura 51 mostra o resultado dos ensaios de flexão para as diferentes composições de anéis intravaginais.

Figura 51: Curva de tensão versus deformação para os anéis intravaginais de diferentes composições.



Fonte: a autora (2024).

A partir dos resultados da curva tensão versus deformação foi possível calcular os valores do módulo de flexão (E), ou módulo elástico, de cada composição. A Tabela 8 mostra os valores de tensão (σ) para 1% e 5% de deformação (ϵ), seus respectivos desvios padrão, além dos módulos de flexão calculados para cada uma das composições de anéis intravaginais.

Tabela 8: Valores de tensões à 1% e 5% de deformação e módulos de flexão dos anéis intravaginais de diferentes composições.

Composição	σ em 1% de ϵ (MPa)	Desvio padrão para σ em 1%	σ em 5% de ϵ (MPa)	Desvio padrão para σ em 5%	Módulo de flexão (Mpa)
PEBD puro	1,71	0,29	7,27	3,73	137,96
PEBD + 20% FU	2,40	0,41	7,49	3,88	127,75
PEBD + 20% CuSO₄	2,47	0,41	8,15	4,19	141,63
PEBD + 15% FU + 15% CuSO₄	1,77	0,12	5,86	0,37	101,83

Fonte: a autora.

Com a análise preliminar dos valores obtidos para o módulo de flexão das diferentes composições de anéis, observa-se que as amostras de PEBD puro apresentam um módulo de flexão de 137,96 MPa, valor intermediário em relação às amostras monofármacos. Os anéis de PEBD + 20% de FU apresentaram um módulo de 127,75 MPa, demonstrando uma redução de 7,40% na rigidez do dispositivo em comparação ao polímero puro. Por outro lado, os dispositivos de PEBD + 20% de CuSO₄ apresentaram maior módulo de flexão, calculado em 141,63 MPa, indicando 2,66% de aumento na rigidez. Entretanto, ao considerar os valores de desvios padrão calculados, estatisticamente, pode-se dizer que não há diferença nos módulos de flexão dessas composições.

Já para os anéis bifármacos (PEBD + 15% de FU + 15% de CuSO₄), com valor teórico total de 30% de fármacos, o módulo de flexão foi de 101,83 MPa, ou seja, 26,19% de redução em relação ao módulo do polímero puro. Estatisticamente, os baixos valores de desvios padrão (0,12 para deformação em 1% e 0,37 para 5% de deformação) indicam a redução do módulo elástico para esta composição. Esse resultado pode estar relacionado ao menor percentual real de fármacos presentes na composição, de 13,6%, conforme indicado pelos resultados de DSC (Tabelas 6 e 7).

De forma geral, módulos de flexão mais elevados estão associados à maior rigidez do material, sua capacidade de resistir a deformações elásticas sob carga. Por outro lado, menores módulos de flexão indicam uma menor rigidez, resultando em maior deformação para a mesma magnitude de carga aplicada (Rodrigues, 2018). Esses resultados ressaltam a influência dos fármacos nas propriedades mecânicas do PEBD, demonstrando variações significativas de acordo com o tipo e a proporção dos compostos adicionados à matriz.

Para fins comparativos entre menores e maiores valores de deformação, a Tabela 9 apresenta a média dos valores de tensões, em MPa, para induzir uma deformação de 10% nas amostras ensaiadas. Os desvios padrão de cada composição também foram calculados.

Tabela 9: Valores de tensões à 10% de deformação em diferentes composições de anéis intravaginais produzidos.

Composição	Tensão em 10% de deformação (MPa)	Desvio padrão
PEBD puro	12,14	1,73
PEBD + 20% FU	11,91	1,98
PEBD + 20% CuSO₄	13,26	1,79
PEBD + 15% FU + 15% CuSO₄	9,62	0,67

Fonte: a autora.

O comparativo entre os valores médios de tensões para deformações menores (1% e 5%) em relação às tensões obtidas em maiores deformações (10%), demonstra o impacto da adição de fármacos nas propriedades mecânicas do PEBD. Para o PEBD puro, a tensão observada em 10% de deformação foi de 12,14 MPa. A incorporação de 20% de fluorouracila resultou em valor semelhante, de 11,91 MPa, indicando que este fármaco não alterou significativamente a resistência à flexão do material.

Já a adição de 20% de sulfato de cobre, assim como para as deformações menores, aumentou a tensão média para 13,26 MPa, sugerindo mais uma vez que o fármaco inorgânico contribuiu para maior rigidez do material, possivelmente devido à interação entre as partículas inorgânicas do fármaco e a estrutura do polietileno.

Porém, estatisticamente, os valores de desvios padrão para os anéis monofármacos sugerem também que não há diferença nos valores dos módulos elásticos. Para o dispositivo bifármaco, entretanto, assim como ocorreu em menores deformações, os dispositivos apresentaram menores valores de tensão (9,62 MPa) para atingir a deformação de 10% e baixo valor de desvio padrão (0,67).

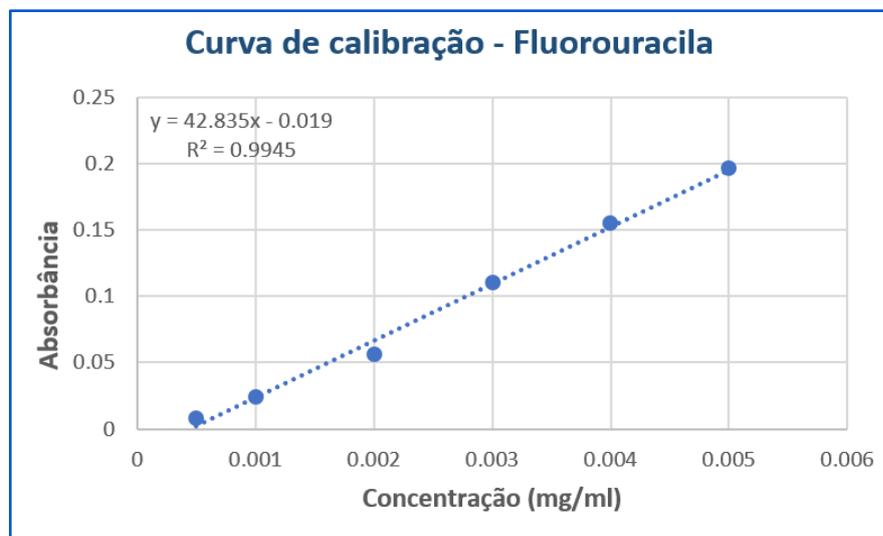
4.6 ENSAIO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

4.6.1 Curva de calibração da fluorouracila

Conforme mencionado no item 3.4.5.1, a curva de calibração do fármaco fluorouracila foi determinada anteriormente ao ensaio de liberação de fármaco utilizando o espectrofotômetro de UV-visível, no comprimento de onda de 266 nm. Ao analisar diferentes concentrações de FU no meio PBS/etanol (80:20), foi possível determinar o coeficiente para a equação da reta R^2 , o qual é um indicativo da linearidade do método desenvolvido. Para que um método possa ser utilizado numa análise espectrofotométrica a linearidade dever ser próxima a 1 (Wada, 2022).

A equação de reta obtida foi $y = 42,835x - 0,019$ e o coeficiente R^2 foi igual a 0,9945, considerado satisfatório para o método utilizado. A Figura 52 mostra a curva resultante da calibração para a fluorouracila em meio PBS/etanol.

Figura 52: Curva de calibração do fármaco fluorouracil em meio PBS/etanol.

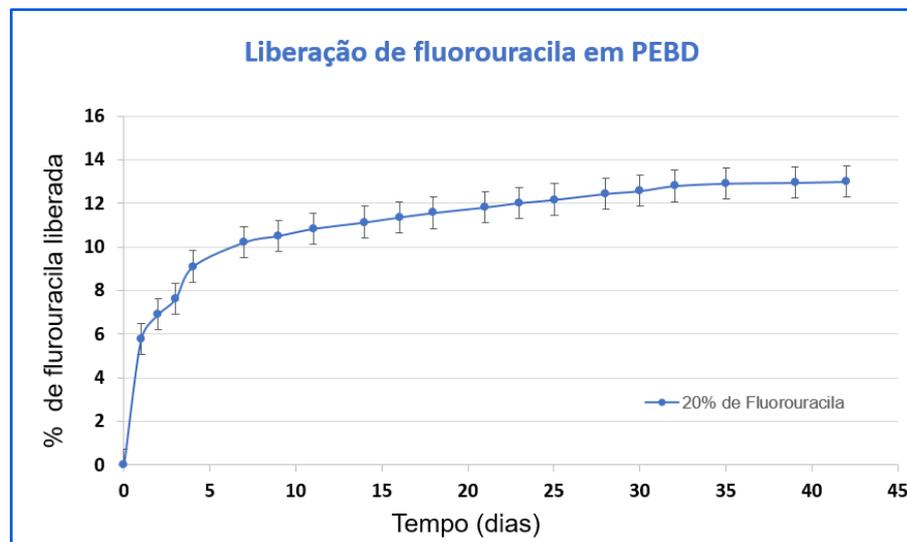


Fonte: a autora (2024).

4.6.2 Perfil de liberação da fluorouracila

A análise de liberação de fármaco para o anel intravaginal de PEBD com adição de 20%, em massa, de fluorouracila seguiu o método descrito no item 3.4.5 deste trabalho, com o objetivo simular as condições reais de aplicação do dispositivo. Na Figura 53, observa-se o perfil de liberação do anel de PEBD + FU analisando o percentual de fármaco acumulado ao longo de 42 dias de ensaio.

Figura 53: Curva de liberação da fluorouracila em polietileno de baixa densidade em função do tempo.



Fonte: a autora (2024).

O sistema de liberação desenvolvido neste trabalho é do tipo matricial com polímero insolúvel, conforme ilustrado na Figura 6. Nesse sistema, o fármaco é homogeneamente disperso ou dissolvido na matriz polimérica, e sua liberação ocorre por difusão através do polímero. A taxa de liberação depende de fatores como solubilidade e coeficiente de difusão do fármaco no polímero, percentual de fármaco incorporado e área superficial do anel (Externbrink *et al.*, 2017). Além disso, características como a morfologia das partículas de fármaco, a cristalinidade do polímero e a presença de poros ou imperfeições na matriz também influenciam a cinética de liberação (Araújo, 2019).

Nota-se que, nos primeiros sete dias de ensaio, ocorreu uma maior liberação do fármaco, fenômeno conhecido como *burst release*. Após esse período, houve uma redução gradual indicada pela estabilização da taxa de liberação. A curva obtida

demonstra que o dispositivo de PEBD + FU liberou o fármaco continuamente ao longo de 42 dias. Esses resultados são satisfatórios, considerando que os anéis intravaginais disponíveis no mercado são utilizados entre 21 e 28 dias. Isso evidencia o potencial do dispositivo desenvolvido para aplicações prolongadas no tratamento e/ou prevenção localizada contra agentes microbianos.

5 CONCLUSÃO

5.1 FABRICAÇÃO E TESTES COM OS ANÉIS INTRAVAGINAIS

O presente trabalho teve como objetivo a produção, via moldagem por injeção, de anéis intravaginais de polietileno de baixa densidade (PEBD) contendo diferentes composições: 20% de fluorouracila (FU), 20% de sulfato de cobre (CuSO_4), e uma combinação bifármaco com 15% de cada composto. O objetivo foi alcançado com êxito, comprovando a viabilidade da técnica de fabricação e a integração dos fármacos na matriz polimérica para todas as composições propostas. Observou-se que os parâmetros de processamento precisam ser estudados de forma aprofundada a fim de garantir a homogeneidade do processo.

As análises de caracterização dos dispositivos demonstraram propriedades físico-químicas, térmicas e mecânicas com grande potencial para a aplicação pretendida. A análise de MEV indicou ausência de imperfeições para o PEBD puro, em análises qualitativas. Juntamente com a técnica de EDS foi possível comprovar também a presença de sulfato de cobre nos dispositivos contendo o composto, enquanto as partículas de FU não foram visualizadas diretamente por esta técnica devido à semelhança química com a matriz polimérica.

Pelas análises de FTIR, as bandas características dos grupos funcionais dos fármacos e do PEBD foram identificadas, confirmando a presença e a integridade química dos materiais após o processamento. A análise térmica por DSC revelou a estabilidade dos materiais durante o processamento, sem evidência de degradação térmica dos fármacos. Além disso, a análise indicou as temperaturas de fusão do polímero e dos fármacos, reafirmando a composição formulada.

Os ensaios mecânicos de flexão demonstraram que o sulfato de cobre aumentou em 2,66% a rigidez do PEBD, enquanto a adição de fluorouracila gerou redução de 7,40% do módulo de flexão dos dispositivos comparando com o módulo

de flexão dos anéis sem adição de fármacos. Porém, levando em conta os valores de desvio padrão calculados, estatisticamente, pode-se dizer que não há diferença nos módulos de flexão dessas composições. Já para a composição de anel bifármaco com adição teórica de 15% de FU e 15% de CuSO_4 , obteve-se uma redução de 26,19% do módulo elástico. Essa variação foi atribuída à diferença entre os valores reais (30%) e teóricos de fármacos (13,6%) incorporados na matriz polimérica.

No ensaio de liberação, o anel contendo 20% de fluorouracila apresentou liberação contínua por 42 dias, com um comportamento inicial de *burst release* nos primeiros sete dias, seguido por uma taxa constante e controlada. Esses resultados reforçam o potencial do dispositivo para tratamentos prolongados e localizados de doenças ginecológicas causadas por agentes microbianos.

A execução deste trabalho demonstrou a viabilidade da moldagem por injeção na produção de dispositivos intravaginais, destacando as propriedades físico-químicas e mecânicas adequadas, aliadas à tecnologia de liberação controlada de fármacos. Embora tenha sido observada uma dispersão heterogênea dos compostos ao longo da fabricação das peças, os resultados alcançados demonstram o potencial desses dispositivos para aplicações antimicrobianas inovadoras voltadas à saúde feminina.

5.2 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Ao longo do desenvolvimento do presente trabalho foram observados alguns pontos em potencial para continuação da pesquisa, tais como:

- Estudar métodos alternativos eficazes para homogeneizar o polímero e o(s) fármaco(s) no processo de moldagem por injeção;
- Investigar outras composições polímero/fármaco e diferentes porcentagens de medicamento incorporado;
- Realizar ensaios *in vitro* e, posteriormente, *in vivo*, a fim de avaliar a interação dos fármacos utilizados na pesquisa com agentes microbianos.

REFERÊNCIAS

ALLEN, Loyd V.; ANSEL, Howard C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. Tenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014.

ALMEIDA, Michell O. *et al.* Study on molecular structure, spectroscopic properties (FTIR and UV–Vis), NBO, QAIM, HOMO-LUMO energies and docking studies of 5-fluorouracil, a substance used to treat cancer. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 184, p. 169-176, 2017.

ARAÚJO, Bruno Martinho. **Novas formas farmacêuticas: uso de sistemas poliméricos nanoparticulados na vetorização de fármacos**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) – Instituto Adolfo Lutz, São Paulo-SP, 2019.

AULTON, M; TAYLOR, K. **Aulton delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro - RJ - Brasil: Elsevier, 2017.

AZEVEDO, M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**. 2002. Monografia – Universidade Federal de Campinas, Campinas-SP, 2002.

BORKOW, Gadi; GABBAY, Jeffrey. Putting copper into action: copper-impregnated products with potent biocidal activities. **The FASEB Journal**, v. 18, n. 14, p. 1728–1730, 2004.

BOYD, Peter *et al.* The ins and outs of drug-releasing vaginal rings: a literature review of expulsions and removals. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 17, n. 11, p. 1519–1540, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Monitoramento e acompanhamento da política nacional de atenção à saúde da mulher (PNAISM) e do plano nacional de políticas para as mulheres (PNPM)**. 2015. Brasília, Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/politicas-para-mulheres/arquivo/central-de-conteudos/publicacoes/publicacoes/2015/pnaism/pnpm-versaoweb.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Saúde de A à Z. Câncer. Tratamento**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer/tratamento>. Acesso em: 12 nov. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção. **Saúde Sexual e Saúde Reprodutiva**. 2013. Brasília, Ministério da Saúde Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_sexual_saude_reprodutiva.pdf. Acesso em: 04 nov. 2024.

BRUNTON, L.; KNOLLMANN, C. **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13th ed. New York, N.Y. McGraw-Hill Education LLC., 2018.

CANEVAROLO Jr. S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. Artiliber, ed. 3. 2017.

CASTRO, F. **Formulação e caracterização de sistemas de liberação controlada e vetorizada a partir de P3HB e P3(HB-co-HH_x)**. 2018. Dissertação (mestrado em Engenharia e Ciências dos Materiais) - Universidade Estadual do Norte Fluminense – UENF, Campos dos Goytacazes – RJ, 2018.

COWIE, J. M. G; ARRIGHI, V. **Polymers: chemistry and physics of modern materials**. 3. ed. New York: CRC Press, 2007. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed051pA550>. Acesso em: 27 set. 2024.

DRABCZYK, A. *et al.* Biomaterials in Drug Delivery: Advancements in Cancer and Diverse Therapies - Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 6, p. 3126, 2024.

ENDERLE, John D.; BRONZINO, Joseph D.; BLANCHARD, Susan M. (Orgs.). **Introduction to biomedical engineering**. 2nd ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press, 2005.

ENTEZAR-ALMAHDI, E. *et al.* Recent Advances in Designing 5-Fluorouracil Delivery Systems: A Stepping Stone in the Safe Treatment of Colorectal Cancer. **International Journal of Nanomedicine**, v. Volume 15, p. 5445–5458, 2020.

EXTERNBRINK, A. *et al.* Development and evaluation of accelerated drug release testing methods for a matrix-type intravaginal ring. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 110, p. 1–12, 2017.

FINOTTI, M. **Manual de Anticoncepção**, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), São Paulo: 2015 (pag. 60). Disponível em: <https://central3.to.gov.br/arquivo/494569/>.

FRIEND, David R. Intravaginal rings: controlled release systems for contraception and prevention of transmission of sexually transmitted infections. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 1, n. 3, p. 185–193, 2011.

GARCÍA, A. F. G. **Estudo de viabilidade da moldagem por injeção de stents polimericos de PEBD e PCL com fármaco**. 2014. Dissertação (mestrado em Engenharia Mecânica) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2014.

GHIZONI, Gabriel Bussolo. **Manufatura aditiva por extrusão de material aplicada em dispositivos com liberação controlada de fármaco para tratamentos de câncer**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/214839>. Acesso em: 23 nov. 2024.

GOLDSTEIN, Joseph I. *et al.* **Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis**. 3 ed. Boston, MA: Springer US, 2003. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-0215-9>. Acesso em: 13 nov. 2024.

GRAHAM, B.; Wood, A. “**Polymeric inserts and implants for the controlled release of drugs**,” *Macromol. Mater.*, vol. 10, no. December, pp. 181–214, 2018.

HASSAN, Iman A. *et al.* Antimicrobial activity of copper and copper(I) oxide thin films deposited via aerosol-assisted CVD. **J. Mater. Chem. B**, v. 2, n. 19, p. 2855–2860, 2014.

HILLERY, Anya M.; LLOYD, Andrew W.; SWARBRICK, James. **Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists**. London: Taylor & Francis, 2001.

INCA. **Câncer do colo do útero**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-uterio>. Acesso em: 13 nov. 2024.

INCA. **Como se comportam as células cancerosas?** 2022. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/como-se-comportam-as-celulas-cancerosas>. Acesso em: 12 nov. 2024.

INCA. **Como surge o câncer?** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 12: nov. 2024.

INCA. **Estatísticas de câncer**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 13 nov. 2024.

INCA. **O que é câncer?** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 12 nov. 2024.

IVANOVA, Iliana A. *et al.* Copper and Copper Nanoparticles Applications and Their Role against Infections: A Minireview. **Processes**, v. 12, n. 2, p. 352, 2024.

JAIN, K. *Drug Delivery System*. Springer New York, 2016.

KLAUSS, P. **Desenvolvimento de dispositivos poliméricos implantáveis para a liberação de fármaco fabricados por sinterização seletiva a laser**. 2010. Tese (doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2010.

KLECANDOVÁ, L. *et al.* Antibacterial and Biocompatible Polyethylene Composites with Hybrid Clay Nanofillers. **Materials**, v. 16, n. 14, p. 5179, 2023.

KONIECZNY, J.; RDZAWSKI, Z. Antibacterial properties of copper and its alloys. **Antibacterial properties of copper and its alloys**, 56. ed. p. 53–60, 2012.

KRISHNAKUMAR, V.; SUNDARESAN, N.; NATARAJAN, A. Fourier transform infrared and laser Raman spectral analysis of 5-fluorouracil. **Asian Journal of Physics**, v.3, n. 3, p. 167-169, 1994.

KUMAR, H.; PILLAI, A. Three-dimensional drugs: A new era in the pharmaceutical development. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 49, n. 6, p. 417, 2018.

LAVRENYUK, H. *et al.* A new flame retardant on the basis of diethylenetriamine copper(II) sulfate complex for combustibility suppressing of epoxy-amine composites. **Fire Safety Journal**, v. 80, p. 30–37, 2016.

LEÓN, Luis Gustavo; BALTAZAR, Julio César. **Cinética de cristalización de sulfato de cobre a partir de chatarra en un reactor batch**. 2013. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Engenharia Química) – Universidad Nacional del Centro del Peru, Huancayo, 2013.

LI, Dawei; Z. *et al.* Effect of Crystallinity of Polyethylene with Different Densities on Breakdown Strength and Conductance Property. **Materials**, v. 12, n. 11, p. 1746, 2019.

LONGLEY, Daniel B.; HARKIN, D. Paul; JOHNSTON, Patrick G. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. **Nature Reviews Cancer**, v. 3, n. 5, p. 330–338, 2003.

MELNIKOVA, N. *et al.* Design and Study of Nanoceria Modified by 5-Fluorouracil for Gel and Polymer Dermal Film Preparation. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1082, 2023.

MESQUITA, P. M. M. *et al.* Intravaginal ring delivery of tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV and herpes simplex virus infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 7, p. 1730–1738, 2012.

NAIR, Lakshmi S.; LAURENCIN, Cato T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progress in Polymer Science**, v. 32, n. 8–9, p. 762–798, 2007.

NOËL, F; NEVES, C; GRAM, Regina; *et al.* Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada. **Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada**, 16. ed. p. 7–8, 2004.

ONU Brasil. Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3: assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/ods3>. Acesso em: 25 nov. 2024.

OPAS. **Carga global de câncer aumenta em meio à crescente necessidade de serviços**. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-cancer-aumenta-em-meio-crescente-necessidade-servicos>. Acesso em: 12 nov. 2024.

OPAS. **Vacina contra papilomavírus humano (HPV)**. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/vacina-contra-virus-do-papiloma-humano-hpv>. Acesso em: 13 nov. 2024.

OSMAŁEK, T. *et al.* Recent Advances in Polymer-Based Vaginal Drug Delivery Systems. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 6, p. 884, 2021.

PARK, Haesun; OTTE, Andrew; PARK, Kinam. Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond. **Journal of Controlled Release**, v. 342, p. 53–65, 2022.

PARK, J.; LAKES, S. **Biomaterials: an introduction**. 3rd ed. New York: Springer, 2007.

PEZZINI, Bianca Ramos; SILVA, Marcos Antônio Segatto; FERRAZ, Humberto Gomes. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, 2007. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000400002&lng=pt&nrm=iso&tling=pt. Acesso em: 27 set. 2024.

RAJGOR, N; BHASKAR, Vh; PATEL, M. Implantable drug delivery systems: An overview. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 91, 2011.

RANI, I. *et al.* Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. **Nutrition Research**, v. 92, p. 109–128, 2021.

RATNER, B. D. *et al.* **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. 2nd ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press, 2004.

RODRIGUES, Marinele T. **Estudo de propriedades de propileno puro e reciclado**. 2018. Dissertação (mestrado em Engenharia Metalúrgica) - Universidade Federal Fluminense, Volta Redonda-RJ, 2018. Disponível em:

https://patrimonio.uff.br/wp-content/uploads/sites/182/2021/06/Marinele-Tolentino-Rodrigues_versão-final.pdf. Acesso em: 03 jan. 2025.

ROSATO, Dominick V.; ROSATO, Donald V.; ROSATO, Marlene G. (Orgs.). **Injection molding handbook**. Softcover reprint of the hardcover 3. ed. New York: Springer, 2000.

RUDDON, Raymond W. **Cancer biology**. Oxford University Press, 2007.

SALMORIA, Gean V.; SIBILIA, Francesca; GINDRI, Izabelle M.; *et al.* Ibuprofen-loaded PCL meshes manufactured using rapid tooling for ocular orbital repair. **Polymer Testing**, v. 62, p. 33–40, 2017.

SANTHOSHI, P. M. *et al.* Optimizing optical and antimicrobial properties of europium-doped copper sulphate pentahydrate crystal via unidirectional growth and characterization. **Journal of Molecular Structure**, v.1295, parte 2, 2024, 136767, ISSN 0022-2860. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136767>. Acesso em: 29 nov. 2024.

SBCO. **Infecções em pacientes oncológicos**. 2022. Disponível em: <https://sbco.org.br/infeccoes-em-pacientes-oncologicos>. Acesso em: 20 dez. 2024.

SILVA, Mariana Conceição. 5-fluorouracil: uma revisão da literatura. **Arquivos do Mudi**, v. 26, n. 2, p. 112–125, 2022. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/63239>. Acesso em: 22 de dez. 2024.

SOUTO, K.; MOREIRA, R. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: protagonismo do movimento de mulheres. **Saúde em Debate**, v. 45, n. 130, p. 832–846, 2021.

TRALDI, Maria Cristina et al. Demora no diagnóstico de câncer de mama de mulheres atendidas no Sistema Público de Saúde. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, p. 185-191, 2016.

STEWART, Sarah A. et al. Implantable Polymeric Drug Delivery Devices: Classification, Manufacture, Materials, and Clinical Applications. **Polymers**, v. 10, n. 12, p. 1379, 2018.

VENTURA, G. et al. FTIR transmission spectroscopy of sideronatrite, a sodium-iron hydrous sulfate. **Mineralogical Magazine**, v. 77, n. 4, p. 499–507, 2013.

WADA, Cristiane. **Moldagem por injeção de implantes com nanocarreadores de fármacos para tratamentos de câncer**. 2022. Tese (doutorado em Ciências e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/247348>. Acesso em: 25 jul. 2024.

WARNES, Sarah L. et al. Human Coronavirus 229E Remains Infectious on Common Touch Surface Materials. **mBio**, v. 6, n. 6, p. e01697-15, 2015.

WHO. **Câncer cervical**. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Acesso em: 13 nov. 2024.

WHO. **Guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention**. 2 ed. Organização Mundial de Saúde. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Acesso em: 13 nov. 2024.

ZHAO, X. et al. Color, Scent and Size: Exploring Women's Preferences Around Design Characteristics of Drug-Releasing Vaginal Rings. **AIDS and Behavior**, v. 26, n. 9, p. 2954–2968, 2022.

ZHU, Y. **Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-melt extrusion**. 2002. Tese (doutorado em Farmácia) - Faculty of the Graduate School of the University of Texas, Austin-TX, 2002. Disponível em: <http://hdl.handle.net/2152/1092>. Acesso em: 03 jan. 2025.