



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS FLORIANÓPOLIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE  
MATERIAIS

TAUANA BATISTELLA

IMPRESSÃO 3D E MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE DISPOSITIVOS  
INTRAUTERINOS E INTRAVAGINAIS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS ANTIVIRAIS APLICADOS A SAÚDE FEMININA

Florianópolis  
2025

TAUANA BATISTELLA

IMPRESSÃO 3D E MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE DISPOSITIVOS  
INTRAUTERINOS E INTRAVAGINAIS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS ANTIVIRAIS APLICADOS A SAÚDE FEMININA

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Ciência e Engenharia de Materiais. Área de polímeros.

Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria.

Florianópolis

2025

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

Batistella, Tauana  
IMPRESSÃO 3D E MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE DISPOSITIVOS  
INTRAUTERINOS E INTRAVAGINAIS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS ANTIVIRAIS APLICADOS A SAÚDE FEMININA : IMPRESSÃO  
3D E MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS E  
INTRAVAGINAIS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS  
ANTIVIRAIS APLICADOS A SAÚDE FEMININA / Tauana Batistella  
; orientador, Gean Vitor Salmoria, 2025.  
84 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em  
Ciência e Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. Impressão 3D.  
3. Liberação de fármacos. 4. Saúde Feminina. 5. Moldagem  
por injeção. I. Salmoria, Gean Vitor. II. Universidade  
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em  
Ciência e Engenharia de Materiais. III. Título.

Tauana Batistella

IMPRESSÃO 3D E MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE DISPOSITIVOS  
INTRAUTERINOS E INTRAVAGINAIS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS ANTIVIRAIS APLICADOS A SAÚDE FEMININA

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em onze de junho de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

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

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

Prof. Fernando Lafratta, Dr.  
Universidade do Estado de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Ciência e Engenharia de Materiais.

Insira neste espaço a  
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a  
assinatura digital

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.  
Orientador(a)

Florianópolis, 2025.

Dedico este trabalho aos meus familiares e amigos.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero expressar, em primeiro lugar, minha mais profunda gratidão à minha família, pelo apoio incondicional às minhas escolhas e pelo amor imenso e constante que sempre me acompanhou ao longo da vida. Sem vocês, nada disso faria sentido.

À Universidade Federal de Santa Catarina e a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Engenharia de Materiais, meu sincero agradecimento por contribuírem de maneira tão significativa para a minha formação acadêmica e pessoal.

Ao meu orientador, professor Gean Vitor Salmoria, Dr. Ing., e ao Dr. Gustavo Ferrari, assim como às queridas mestras Loise Silveira da Silva e Maria Johann Fensterseifer, registro meu especial agradecimento, não apenas pela orientação competente, mas também pela paciência, generosidade e inspiração que tornaram possível a realização deste trabalho.

Aos colegas e amigos do Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva (NIMMA) e do Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm), obrigada por cada ensinamento, por cada troca e, sobretudo, pelo apoio constante durante todas as etapas deste percurso.

Aos meus colegas de laboratório, agradeço pela amizade sincera, pela parceria e por estarem sempre prontos a ajudar, tornando os dias de trabalho mais leves e cheios de aprendizado.

Estendo minha gratidão a todos os laboratórios que gentilmente disponibilizaram seus equipamentos, possibilitando que este trabalho se concretizasse, e a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para minha formação acadêmica.

Por fim, a todos os meus amigos e colegas de curso, que foram presença essencial nesta caminhada, obrigada por tornarem a minha vida acadêmica mais leve, alegre e significativa, mesmo diante das dificuldades que surgiram pelo caminho.

“Nunca se esqueça que basta uma crise política, econômica ou religiosa para que os direitos das mulheres sejam questionados.”

(BEAUVOIR, 1994)

## RESUMO

Nas últimas décadas, o eixo da saúde da mulher obteve mais atenção e investimentos significativos, resultando em redução da mortalidade feminina no Brasil. Em 2004, com a implementação do Programa Nacional de Assistência Integral à Saúde, foram estabelecidos programas abrangentes para prevenção de doenças de origem viral como AIDS (HIV) e câncer do colo do útero (HPV) e, que também englobaram questões de direitos sexuais e reprodutivos. Com isto, o desenvolvimento de novas tecnologias voltadas a saúde feminina demonstra-se essencial.

O presente trabalho apresenta o desenvolvimento de dispositivos intrauterinos (DIU) e anéis vaginais com liberação controlada de fármacos fabricados por impressão 3D e moldagem por injeção, visando a prevenção de doenças ginecológicas de origem viral como AIDS causada pelo vírus HIV e principalmente, o câncer de colo de útero causado por HPV, além de outras doenças causadas por microrganismos como bactérias e fungos. Os dispositivos fabricados por impressão 3D foram preparados com o polímero EVA e com 10% de fármaco (sulfato de cobre, sulfadiazina de prata e fluorouracila). Posteriormente, foram fabricados dispositivos bifármacos, com 8% de sulfato de cobre e 8% sulfadiazina de prata, e 8% de sulfato de cobre e 8% de Fluorouracila. Dispositivos fabricados por moldagem por injeção foram preparados com o polímero PELBD e com 20% de fármaco (sulfato de cobre, sulfadiazina de prata e fluorouracila). Foram também fabricados dispositivos bifármacos, com 15% de sulfato de cobre e 15% de sulfadiazina de prata, e 15% de sulfato de cobre e 15% de Fluorouracil. Os dispositivos foram caracterizados por análises de MEV, FTIR, DSC e ensaios de flexão. Ensaios de liberação in vitro demonstraram perfis de liberação bifásica. Uma fase inicial de liberação rápida, eficaz para tratamentos profiláticos contra infecção em fase inicial. E uma segunda fase de liberação lenta e sustentada, adequada para aplicações terapêuticas de longa duração.

**Palavras-chave:** Impressão 3D, Moldagem por Injeção, Dispositivos Intrauterinos, Liberação de fármacos, Doenças virais, Saúde feminina.

## ABSTRACT

In recent decades, women's health has received more attention and significant investment, resulting in a reduction in female mortality in Brazil. In 2004, with the implementation of the National Comprehensive Health Care Program, comprehensive programs were established to prevent diseases of viral origin, such as AIDS (HIV) and cervical cancer (HPV), which also encompassed issues of sexual and reproductive rights. Therefore, the development of new technologies aimed at women's health has proven to be essential. This paper presents the development of intrauterine devices (IUDs) and vaginal rings with controlled drug release manufactured by 3D printing and injection molding, aiming at the prevention of gynecological diseases of viral origin, such as AIDS caused by the HIV virus and, mainly, cervical cancer caused by HPV, in addition to other diseases caused by microorganisms such as bacteria and fungi. The devices manufactured by 3D printing were prepared with EVA polymer and 10% drug (copper sulfate, silver sulfadiazine and fluorouracil). Subsequently, biphasic devices were manufactured with 8% copper sulfate and 8% silver sulfadiazine, and 8% copper sulfate and 8% fluorouracil. Devices manufactured by injection molding were prepared with LLDPE polymer and 20% drug (copper sulfate, silver sulfadiazine and fluorouracil). Biphasic devices were also manufactured with 15% copper sulfate and 15% silver sulfadiazine, and 15% copper sulfate and 15% fluorouracil. The devices were characterized by SEM, FTIR, DSC and bending tests. In vitro release tests demonstrated biphasic release profiles. An initial rapid release phase, effective for prophylactic treatments against early-stage infection. And a second slow and sustained release phase, suitable for long-term therapeutic applications.

**Keywords:** 3D Printing, Injection Molding, Intrauterine devices, Drug delivery, Viral diseases, Women's health.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do vírus. Adaptado de Korsman, 2014. ....	6
Figura 2 - Vírus do HPV e etapas do câncer de colo de útero. Fonte: Adaptado de SRAVANI et al., 2022. ....	7
Figura 3 – Representação das células cancerígenas do colo do útero amadurando, proliferando anormalmente e apresentando atipia. Fonte: Adaptado de SRAVANI et al., 2022. ....	8
Figura 4 - Estimativa dos tipos de câncer no Brasil para o ano de 2023. Fonte: INCA, 2023. ....	10
Figura 5 - Anatomia saudável colo do útero e o tecido canceroso apresentando estágios da doença. Fonte: Adaptado de SRAVANI et al., 2022. ....	11
Figura 6 - Comportamento dos sistemas de liberação do fármaco de forma convencional, controlada e prolongada. Fonte: RODRIGUES; SILVA (2005). ....	13
Figura 7 - Sistemas de administração intravaginal. ....	17
Figura 8 - Linha do tempo das propriedades biológicas da sulfadiazina de prata. Fonte: Adaptado de DE MENEZES PEREIRA et al., 2023. Criado em BioRender. ....	18
Figura 9 - As atividades antivirais das nanopartículas de prata. Fonte: SALLEH et al., 2023. Criado em BioRender. ....	19
Figura 10 - Mecanismos de morte por contato do cobre. Fonte: Adaptado de Vincent et al. 2018. ....	21
Figura 11 - Mecanismos pelos quais os íons cobre auxiliam na morte de bactérias. Fonte: Grass et al. 2011. ....	22
Figura 12 - Mecanismo de ação da 5-FU (adaptado de LONGLEY et al, 2003). Criado em BioRender. ....	23
Figura 13 - Produtos comerciais de entrega de medicamentos usando EVA. Fonte: SCHNEIDER ET A, 2017. ....	25
Figura 14 - Representação de uma extrusora de rosca simples e seus diversos componentes. Fonte: BENK COMPANY, 2019. ....	26
Figura 15 - Classificação ASTM das principais tecnologias 3D. Fonte: TRENFIELD ET AL., 2019. ....	27
Figura 16 - Detalhes do cabeçote de extrusão do processo FFF. Fonte: CASAGRANDE, 2013. ....	28

Figura 17 - Partes da máquina injetora. Fonte: FERNANDES, et al. (2016). .....	29
Figura 18 - Fluxograma das etapas do projeto. ....	30
Figura 19 - Esquema representativo da mistura entre fármaco e polímero para processamento. ....	32
Figura 20 – Extrusora de bancada. Fonte: Carvalho Rodrigues, 2022. ....	33
Figura 21 – Impressora, modelos e dimensões dos Dispositivos Intrauterino. ....	34
Figura 22 – Máquina de moldagem por injeção Arburg. ....	35
Figura 23 - Molde metálicos, A) DIU e B) Anel Intravaginal. ....	35
Figura 24 - Área selecionada para o MEV dos DIU's e Anéis. ....	39
Figura 25 - Curva de calibração para o sulfato de cobre. ....	41
Figura 26 - Curva de calibração da Sulfadiazina de Prata. ....	42
Figura 27 - Curva de calibração da Fluorouracila. ....	43
Figura 28 - DIU's fabricados por impressão 3D: EVA A), EVA + 10% CuSO <sub>4</sub> B), EVA + 10%SDAg C), EVA + 10% FLU D), EVA + 8% CuSO <sub>4</sub> + 8% SDAg E) e EVA + 8% CuSO <sub>4</sub> + 8% FLU F). ....	44
Figura 29 – MEV das partículas dos fármacos com aumento de 500x. CuSO <sub>4</sub> A), FLU B) e SDAg C). ....	45
Figura 30 - Imagens MEV com aumento de 100x dos DIU's EVA A), EVA + 10% CuSO <sub>4</sub> B), EVA + 10% FLU C), EVA + 10% SDAg D), EVA + 8% CuSO <sub>4</sub> + 8% SDAg E) e EVA + 8% CuSO <sub>4</sub> + 8% FLU F). ....	46
Figura 31 - Imagens MEV com aumento de 500x dos DIU's, EVA + 10% CuSO <sub>4</sub> A), EVA + 10% FLU B), EVA + 10% SDAg C), EVA + 8% CuSO <sub>4</sub> + 8% SDAg D) e EVA + 8% CuSO <sub>4</sub> + 8% FLU E). ....	47
Figura 32 - EDS dos DIU's, EVA + 10% CuSO <sub>4</sub> A), EVA + 10% FLU B), EVA + 10% SDAg C), EVA + 8% CuSO <sub>4</sub> + 8% FLU D) e EVA + 8% CuSO <sub>4</sub> + 8% SDAg E). ....	48
Figura 33 - Curvas DSC dos dispositivos de EVA e fármacos impressos. ....	49
Figura 34 - Espectro FTIR dos dispositivos de EVA e suas diferentes composições. ....	51
Figura 35 - Curvas de tensão versus deformação dos comportamentos das amostras de EVA + fármacos. ....	52
Figura 36 - Gráfico de liberação do DIU de EVA + 10% CuSO <sub>4</sub> . ....	53
Figura 37 - Gráfico de liberação do DIU de EVA + 10% SDAg. ....	54
Figura 38 - Gráfico de liberação do DIU de EVA + 10% FLU. ....	55

Figura 39 - DIU's via moldagem por injeção, PELBD Puro A), PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 20% FLU D), PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU E) e PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% SDAg F).	55
Figura 40 - Imagens MEV com aumento de 100x dos DIU's PELBD A), PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> B), PELBD + 20% FLU C) PELBD + 20% SDAg D), PELBD + 15%CuSO <sub>4</sub> + 15% SDAg E) e PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU F).	57
Figura 41 - Imagens MEV com aumento de 500x dos DIU's PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> A), PELBD + 20% FLU B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 15%CuSO <sub>4</sub> + 15% SDAg D) e PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU E).	58
Figura 42 – EDS dos DIU's PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> A), PELBD + 20% FLU B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 15%CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU D) e PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% SDAg E).	59
Figura 43 - Curvas DSC dos DIU's de PELBD e fármacos.	60
Figura 44 - Espectro FTIR dos dispositivos de PLEBD e suas diferentes composições.	62
Figura 45 - Curvas de tensão versus deformação dos comportamentos dos DIU's de PELBD + fármacos.	63
Figura 46 - Gráfico de liberação do DIU de PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> .	65
Figura 47 - Gráfico de liberação do DIU de PELBD + 20% SDAg.	65
Figura 48 - Gráfico de liberação do DIU de PELBD + 20% FLU.	66
Figura 49 - Anéis intravaginais via moldagem por injeção, PELBD Puro A), PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 20% FLU D), PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU E), PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% SDAg F).	67
Figura 50 - Imagens MEV com aumento de 100x dos anéis PELBD A), PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> B), PELBD + 20% FLU C), PELBD + 20% SDAg D), PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% SDAg E) e PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU F).	68
Figura 51 - Imagens MEV com aumento de 500x dos anéis, PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> A), PELBD + 20% FLU B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% SDAg D) e PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU E).	69
Figura 52 - EDS dos anéis, PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> A), PELBD + 20% FLU B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU D) e PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% SDAg E).	70
Figura 53 - Curvas DSC dos anéis de PELBD e fármacos.	71
Figura 54 - Espectro FTIR dos anéis de PELBD e suas diferentes composições.	73

Figura 55 - Curvas de tensão versus deformação dos comportamentos dos anéis de PELBD + fármacos.....	74
Figura 56 - Gráfico de liberação do Anel de PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub> . ....	75
Figura 57 - Gráfico de liberação do Anel de PELBD + 20% SDAg.....	76
Figura 58 - Gráfico de liberação do Anel de PELBD + 20% FLU. ....	77

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Formulações comerciais de administração intravaginal. ....	17
Tabela 2 – Concentrações utilizados para fabricação de DIU via impressão 3D .....	31
Tabela 3 - Concentrações utilizados para fabricação de DIU e Anel Intravaginal via injeção .....	31
Tabela 4 - Especificações dos polímeros utilizados .....	31
Tabela 5 - Especificações dos fármacos .....	31
Tabela 6 - Parâmetros da fabricação de filamentos. ....	33
Tabela 7 - Parâmetros utilizados para impressão 3D para todos filamentos de EVA. ....	34
Tabela 8 - Parâmetros para injeção de Polietileno linear de baixa densidade .....	36
Tabela 9 - Espectro de Infravermelho para identificação dos fármacos e polímeros. ....	38
Tabela 10 - Dados do comportamento térmico dos fármacos baseados nos resultados de DSC.....	49
Tabela 11 - Dados do comportamento térmico do polímero + fármacos puros. ....	50
Tabela 12 - Dados do comportamento térmico do DIU's multifármacos. ....	50
Tabela 13 - Valores das tensões à 5% e 10% de deformação obtidos das amostras de EVA + fármacos. ....	52
Tabela 14 – Dados do comportamento térmico dos fármacos baseados nos resultados de DSC.....	60
Tabela 15 - Dados do comportamento térmico dos DIUs com fármaco. ....	61
Tabela 16 - Dados do comportamento térmico do DIU's bifármacos. ....	61
Tabela 17 - Valores das tensões à 5% e 10% de deformação obtidos das amostras de DIU's de PELBD + fármacos. ....	64
Tabela 18 - Dados do comportamento térmico dos fármacos baseados nos resultados de DSC.....	71
Tabela 19 - Dados do comportamento térmico do polímero + fármacos puros. ....	71
Tabela 20 - Dados do comportamento térmico do DIU's multifármacos. ....	72
Tabela 21 - Valores das tensões à 5% e 10% de deformação obtidos das amostras de anéis de PELBD + fármacos. ....	74

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>4</b>
3.1	SAÚDE FEMININA.....	4
3.2	VÍRUS E O IMPACTO NA SAÚDE DA MULHER .....	4
<b>3.2.1</b>	<b>Arquitetura Viral</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2.2</b>	<b>O Vírus do Papiloma Humano</b> .....	<b>6</b>
<b>3.2.3</b>	<b>Do Vírus ao Câncer</b> .....	<b>8</b>
<b>3.2.4</b>	<b>Câncer de Colo de Útero</b> .....	<b>10</b>
3.3	DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO .....	12
<b>3.3.1</b>	<b>TERAPIAS VAGINAIS: DIU, ANÉL E FÁRMACOS</b> .....	<b>16</b>
3.4	FÁRMACOS ANTIVIRAIS E QUIMIOTERÁPICOS NA LUTA CONTRA DOENÇAS.....	17
<b>3.4.1</b>	<b>Sulfadiazina de Prata</b> .....	<b>17</b>
<b>3.4.2</b>	<b>Íons Cobre</b> .....	<b>19</b>
<b>3.4.3</b>	<b>Fluorouracila</b> .....	<b>22</b>
3.5	BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS.....	24
<b>3.5.1</b>	<b>Etileno-Acetato de Vinila</b> .....	<b>25</b>
<b>3.5.2</b>	<b>Polietileno Linear de Baixa Densidade</b> .....	<b>26</b>
3.6	PROCESSOS DE FABRICAÇÃO .....	26
<b>3.6.1</b>	<b>Fabricação de Filamentos via Extrusão</b> .....	<b>26</b>
<b>3.6.2</b>	<b>Impressão 3D</b> .....	<b>27</b>
<b>3.6.3</b>	<b>Fabricação por Filamento Fundido (FFF)</b> .....	<b>27</b>
<b>3.6.4</b>	<b>Moldagem por Injeção</b> .....	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E METODOS</b> .....	<b>30</b>
4.1	MATERIAIS UTILIZADOS.....	31
<b>4.1.1</b>	<b>Fabricação dos Filamentos</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Impressão dos Dispositivos Intrauterinos</b> .....	<b>33</b>
<b>4.1.3</b>	<b>Injeção dos Dispositivos Intrauterinos</b> .....	<b>34</b>
4.2	CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS DISPOSITIVOS E FILAMENTOS .....	36
<b>4.2.1</b>	<b>Calorimetria explanatória diferencial (DSC)</b> .....	<b>36</b>

4.2.2	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	38
4.2.3	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	39
4.2.4	Ensaio Dinâmico-Mecânico	39
4.3	ENSAIOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO	40
4.3.1	Sulfato de Cobre	40
4.3.2	Sulfadiazina de Prata	41
4.3.3	Fluorouracil	42
4.3.4	Bifármacos	43
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>44</b>
5.1	CARACTERIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS FABRICADOS POR IMPRESSÃO 3D	44
5.1.1	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	44
5.1.2	Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	48
5.1.3	Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	50
5.1.4	Ensaio de Flexão	51
5.1.5	Ensaio de Liberação de Fármaco	53
5.2	CARACTERIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS MOLDADOS POR INJEÇÃO	55
5.2.1	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	56
5.2.2	Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	59
5.2.3	Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	61
5.2.4	Ensaio de Flexão	62
5.2.5	Ensaio de Liberação de Fármaco	64
5.3	CARACTERIZAÇÃO ANEIS INTRAVAGINAIS MOLDADOS POR INJEÇÃO	66
5.3.1	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	67
5.3.2	Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	70
5.3.3	Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	72
5.3.4	Ensaio de Flexão	73
5.3.5	Ensaio de Liberação de Fármaco	75
6	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>78</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>80</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A atenção à saúde da mulher, bem como o atendimento à mulher na história das políticas de saúde no Brasil e no mundo foi sempre reduzida (BRASIL, 1984). A luta das mulheres pela conquista de visibilidade teve um importante papel, pois até a década de 70, a saúde da mulher era tomada como objeto das políticas públicas de saúde apenas em sua dimensão procriativa. Em 1984 no Brasil foi criado o PAISM (Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher), resultado da convergência de interesses e concepções do movimento sanitário e do movimento feminista. Irradiando-se dentro da rede de serviços de saúde como um novo pensar e agir sobre a questão da saúde da mulher, e visando a incorporação dela como sujeito ativo no cuidado da sua saúde simbolizou acontecimento histórico nas políticas públicas do Brasil (COELHO et al., 2019).

Após a implementação da Constituição em 1988 e do SUS na década de 90, ações voltadas para patologias como cânceres de colo e útero encontram-se ainda em desenvolvimento. Quanto ao acesso ao diagnóstico e tratamento, estudos mostram que são completamente relativos, ou seja, não são acessíveis de forma igualitária à todas as mulheres. Estão intimamente relacionados com a região na qual a mulher reside, e ainda assim sofrem interferência de fatores como a condição social (TRALDI et al., 2016). Estes fatores são de grande relevância, visto que em países com baixo e médio Índice de Desenvolvimento Humano o câncer do colo do útero é mais incidente nas mulheres que residem nos mesmos (INCA, 2023).

A adoção dessa nova abordagem e o reconhecimento da saúde da mulher em vários aspectos, no meio social, possibilitaram a criação da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher posteriormente em 2004 (COELHO et al., 2019). O direito à saúde para o público feminino é hoje considerado direito inerente à cidadania, sendo o Estado seu principal provedor, uma vez que é dele a responsabilidade de promover o bem-estar social. O desenvolvimento de uma assistência de caráter integral é um atributo indispensável, uma vez que a mulher tem especificidade própria, assim como características e necessidades específicas, que não são apenas biológicas (COSTA, GONÇALVES, 2019).

Dentro dos programas de saúde da mulher encontram-se informações relacionadas a prevenção de contágio com o HPV (papiloma vírus humano, causador de câncer de útero), tratamentos para cânceres para doenças sexualmente transmissíveis. Em relação ao tratamento dos diversos tipos de câncer que acometem mulheres, estão as cirurgias, quimioterapias e radioterapias. Estes tratamentos são invasivos e acarretam diversos efeitos colaterais (OPAS, 2020). Com o intuito de colaborar com a ampliação da área da saúde feminina, o desenvolvimento de novas tecnologias para tratamento de cânceres e infecções que afetam mulheres torna-se atrativo. Tecnologias e inovações na saúde podem conferir um tratamento mais adequado, pontual e digno para mulheres de diversas idades e meio social.

A crescente preocupação com os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais, como a quimioterapia e os medicamentos para infecções virais e bacterianas, impulsionou a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes. Nesse contexto, os dispositivos implantáveis de liberação de fármacos (IDDD - "implantable drug delivery devices") surgem como uma solução promissora.

Esses dispositivos oferecem vantagens distintas em relação aos métodos tradicionais de administração oral e parenteral. Ao permitirem a administração direta do medicamento no local específico da doença, eles possibilitam uma redução significativa na dose necessária, o que, por sua vez, minimiza os efeitos adversos. Além disso, sua capacidade de liberar o medicamento de forma controlada e prolongada reduz a necessidade de uma rotina rigorosa de administração, aliviando o ônus do tratamento para os pacientes. O uso de dispositivos intrauterinos com fármacos antivirais e antimicrobianos pode auxiliar em muito a prevenção e o tratamento de doenças ginecológicas causadas por vírus, uma vez que atua diretamente contra os vírus e ainda contra outros microrganismos que podem diminuir a capacidade imunológica natural de pacientes frente à ação viral.

O presente trabalho apresenta o desenvolvimento de dispositivos intrauterinos (DIU) e anéis intravaginais com liberação controlada de fármacos fabricados por impressão 3D por fabricação por fusão de filamentos (FFF) e por moldagem por injeção visando a prevenção de doenças ginecológicas de origem viral como AIDS causada pelo vírus HIV e principalmente, o câncer de colo de útero causado por HPV, além de outras doenças causadas por microrganismos como bactérias e fungos.

## 2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver dispositivos intrauterinos (DIUs) e intravaginais com liberação controlada de fármacos fabricados por impressão 3D ou moldagem por injeção visando a prevenção de doenças ginecológicas de origem viral como AIDS causada pelo vírus HIV e principalmente, o câncer de colo de útero causado por HPV, além de outras doenças causadas por microrganismos como bactérias e fungos.

Como objetivos específicos deste trabalho, podem ser apontados:

- Selecionar os materiais e os fármacos a serem utilizados na fabricação dos dispositivos com liberação dos medicamentos antivirais;
- Otimizar a extrusão de filamentos poliméricos misturados com os fármacos para a utilização em equipamento de impressão 3D do tipo fabricação por fusão de filamentos (FFF);
- Investigar a impressão 3D por Fabricação por Fusão de Filamentos dispositivos poliméricos com fármacos antivirais;
- Investigar a moldagem por injeção de dispositivos intrauterinos e intravaginais com misturas de polímero e fármacos antivirais bem como aprimorar as quantidades de fármaco a serem utilizados;
- Analisar por microscopia eletrônica (MEV), espectroscopia de infravermelho (FTIR), calorimetria (DSC) e ensaios mecânicos de flexão as características estruturais, físico-químicas e mecânicas dos dispositivos com fármacos antivirais fabricados por FFF e moldagem por injeção;
- Analisar o perfil da liberação dos fármacos contidos nos dispositivos e a potencialidade destes em tratamentos a curto e longo tempo visando prevenção com tratamento profilático e tratamentos infecciosos.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 SAÚDE FEMININA**

Os primeiros passos institucionais dessa trajetória de seis décadas começaram, simbolicamente, em 1960, onde os movimentos pelos direitos civis e pelos direitos das mulheres deram origem ao movimento pela saúde das mulheres, que também chamou a atenção para as desigualdades na pesquisa e na assistência médica. Na década de 70 uma diretriz publicada pela Federal Drug Administration (FDA) impedia mulheres com potencial para engravidar de participar de ensaios clínicos de fase I e II por causa do risco de gravidez e subsequente risco de danos ao feto. Apenas em 1993 a FDA reverteu a política e então suspendeu a proibição de mulheres com potencial para engravidar na fase inicial de pesquisas em ensaios clínicos.

No Brasil, em 1983 a normatização do Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM) rompeu com o termo 'materno infantil' e passou a usar termo 'integralidade'. Institucionalmente, modificou-se também a estrutura do Ministério da Saúde, em que a área técnica materno-infantil se tornou área técnica de saúde da mulher. Em resposta, o programa passou a trabalhar os direitos reprodutivos, o direito à concepção e à contracepção com assistência, segurança e autonomia, como decisão da mulher sobre quando, como e quantos filhos deseja ou não ter (SOUTO, MOREIRA, 2021).

Esses movimentos foram de extrema importância para fomentar os direitos a saúde para as mulheres. Através das políticas de saúde pública foi possível realizar levantamentos sobre doenças que acometem mulheres assim como protocolos para prevenção das mesmas.

#### **3.2 VÍRUS E O IMPACTO NA SAÚDE DA MULHER**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), dentre as doenças infecciosas que afligem o ser humano, cerca de 60% são de etiologia viral. Recentemente, com a pandemia da SARS-CoV-2, vírus da família dos coronavírus que, ao infectar humanos, causa a doença chamada Covid-19, toda população tomou maior conhecimento sobre o potencial dos vírus. Ainda que este panorama seja novo

para uma grande maioria, alguns já sobreviviam diante do pavor viral anunciado há mais de 40 anos. Todos grupos sociais que foram historicamente excluídos de direitos básicos, como mulheres e dissidentes sexuais, que se viram na iminência de contrair o HIV, herpes ou HPV, ou que passaram a vida lidando com o medo da morte devido à AIDS ou câncer de colo do útero, especialmente as já infectadas, têm conhecimento e experiência direta com as condições virais.

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) alertou que a resistência antimicrobiana (RAM) representa uma ameaça significativa aos ganhos alcançados pelos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio e compromete os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. A RAM ocorre quando microrganismos, como bactérias, fungos, vírus e parasitas, desenvolvem resistência após exposição a antimicrobianos, como antibióticos, antifúngicos, antivirais, antimaláricos ou anti-helmínticos.

### **3.2.1 Arquitetura Viral**

Existem muitas controvérsias na comunidade científica a respeito do vírus ser ou não um ser vivo. Apesar de terem a capacidade de se replicar, os vírus não possuem um aparato enzimático suficiente para a replicação, necessitando, assim, da maquinaria celular para completar o seu ciclo replicativo, o que o torna um parasita intracelular obrigatório. Sua fragilidade aparente, por ser estritamente dependente da célula, é descartada pela capacidade de controle e redirecionamento do metabolismo celular para o seu próprio benefício. Apesar da baixa complexidade estrutural, pode causar grandes danos a célula hospedeira, mesmo apresentando morfologicamente apenas o material genético, um capsídeo e, em alguns vírus, um envelope

É possível definir vírus como um arranjo molecular, constituído por proteínas e ácido nucleico, eventualmente com um envelope lipídico; a função deste aparato é levar a informação genética a salvo para dentro da próxima célula a ser infectada. A Figura 1 apresenta detalhadamente a estrutura do vírus.

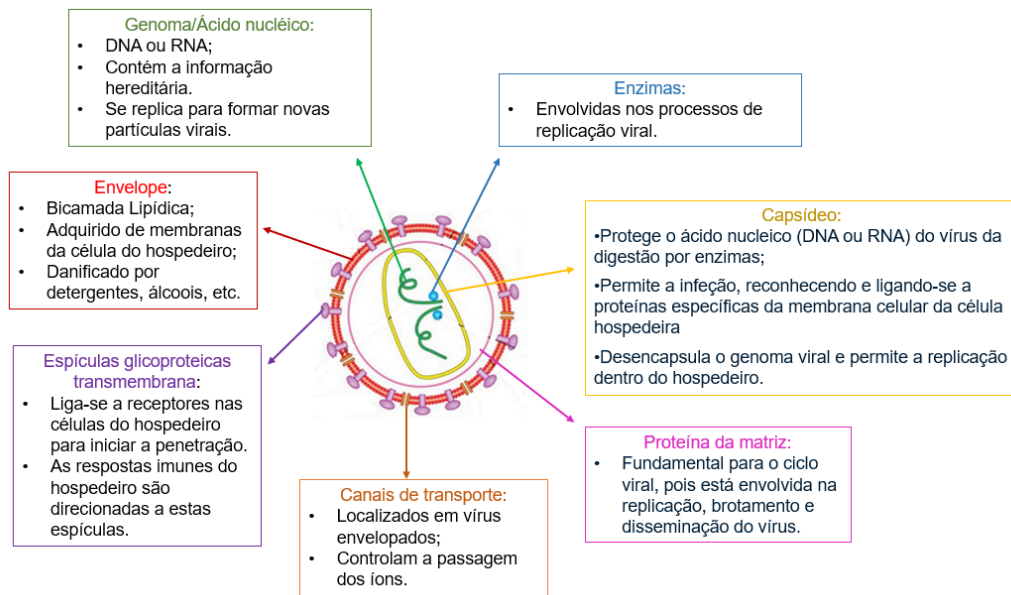


Figura 1 - Estrutura do vírus. Adaptado de Korsman, 2014.

### 3.2.2 O Vírus do Papiloma Humano

O papilomavírus humano (HPV) é a infecção viral mais comum do trato reprodutivo. A maioria das mulheres e homens sexualmente ativos será infectada em algum momento de suas vidas e algumas pessoas podem apresentar infecções recorrentes. Existem muitos tipos de HPV e a maioria deles não causa problemas. As infecções geralmente desaparecem sem qualquer intervenção, dentro de alguns meses após a aquisição, e cerca de 90% desaparecem no período de dois anos. Uma pequena proporção de infecções com alguns tipos específicos de HPV pode persistir e progredir para um câncer (OMS, 2023).

O HPV é um vírus de DNA e a principal causa do câncer cervical (BURD, 2003). O HPV tipo 16 causa cerca de 70% dos casos de câncer cervical, e a maioria das infecções são causadas quando o epitélio cervical e intravaginal entra contato com o vírus (GEORGESCU et al., 2018). A Figura 2 apresenta a estrutura do vírus HPV e as lesões causadas pelo vírus levando ao câncer de colo de útero.

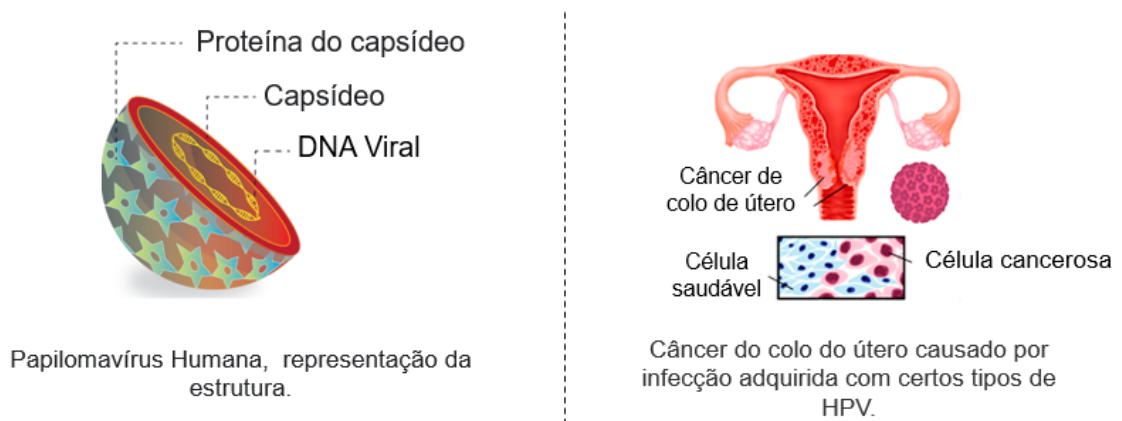


Figura 2 - Vírus do HPV e etapas do câncer de colo de útero. Fonte: Adaptado de SRAVANI et al., 2022.

O câncer do colo do útero é a doença mais frequentemente relacionada ao HPV. Quase todos os casos de câncer do colo do útero podem ser atribuídos à infecção pelo HPV. Os tipos de HPV que não causam câncer (especialmente 6 e 11) podem causar verrugas genitais e papilomatose respiratória (doença caracterizada pelo aparecimento de tumores nas vias respiratórias, que vão do nariz e da boca até os pulmões). Embora essas condições sejam raramente fatais, o número de recidivas pode ser considerável. As verrugas genitais são muito comuns, altamente infecciosas e afetam a vida sexual (OPAS 2018).

A Figura 3 apresenta a ação das células cancerígenas causadas pelo vírus HPV. O epitélio e células basais é a fonte de origem da infecção pelo HPV, e à medida que a infecção progride, o genoma viral é incorporado na célula hospedeira, resultando na perturbação dos tecidos epiteliais maduros levando à formação e desenvolvimento de epitélio anormal (lesões) (BALASUBRAMANIAM, 2019). As lesões tornam o epitélio espesso e preenchido à medida que o processo neoplásico continua. Como prossegue, o câncer se espalha para o ambiente saudável circundante epitélio e tecidos (LEI et al., 2018).

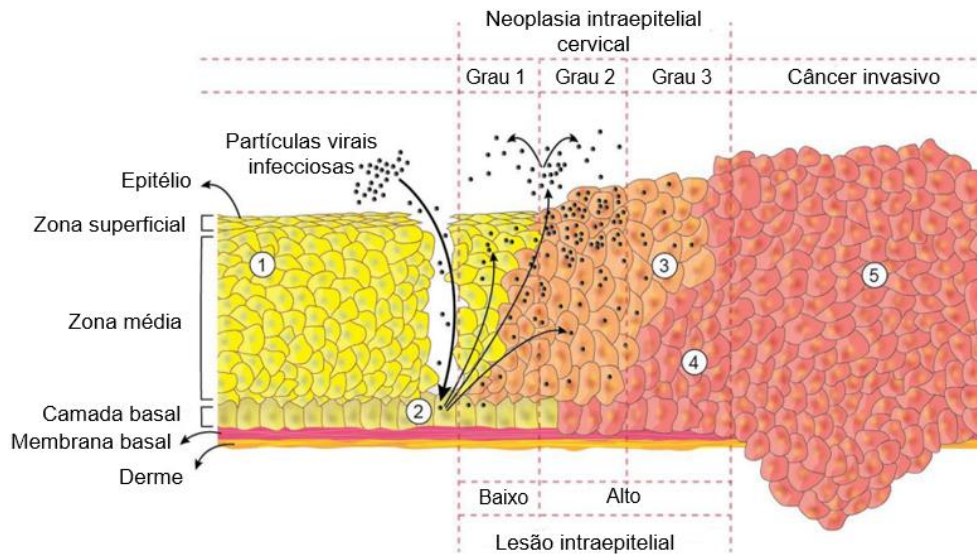


Figura 3 – Representação das células cancerígenas do colo do útero amadurecendo, proliferando anormalmente e apresentando atipia. Fonte: Adaptado de SRAVANI et al., 2022.

A invasão do HPV ocorre no epitélio escamoso cervical, particularmente na camada basal. As partículas virais são retidas na forma de epissemas na camada basal, onde o número de vírus aumenta através da diferenciação de células epiteliais. Como a resposta inicial à infecção aguda do HPV é mediada pelo peptídeo antimicrobiano que produz células epiteliais e células assassinas naturais da mucosa, a maioria dos pacientes apresenta sintomas leves durante o estágio inicial da infecção pelo HPV, como o desenvolvimento de verrugas genitais, no entanto, a infecção por HPV de alto risco pode escapar do sistema imunológico adaptativo e inato do corpo (PANDEY et al., 2021).

### 3.2.3 Do Vírus ao Câncer

Câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo. Uma característica que define o câncer é a rápida criação de células anormais que crescem além de seus limites habituais e podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, processo referido como metástase, sendo esta a principal causa de morte por câncer. O câncer surge da transformação de células normais em células tumorais em um processo de vários estágios, que geralmente progredem de uma lesão pré-cancerosa para tumores malignos (OPAS, 2020).

A nível global, uma em cada seis mortes são relacionadas à doença. Os cânceres causados por infecções, tais como hepatite e papilomavírus humano (HPV), são responsáveis por aproximadamente 22% das mortes pela doença em países de baixa e média renda. O envelhecimento é outro fator fundamental para o desenvolvimento do câncer. A incidência do câncer aumenta drasticamente com a idade, provavelmente devido a uma acumulação de riscos para cânceres específicos. A acumulação do risco total é combinada com a tendência de que os mecanismos de reparação celular sejam menos eficazes à medida em que a pessoa envelhece (OPAS, 2020).

Para o tratamento, o diagnóstico correto do câncer é essencial, porque cada tipo da doença precisa de um tratamento específico, que pode abarcar uma ou mais modalidades, tais como cirurgia, radioterapia ou quimioterapia (OPAS, 2020).

- Quimioterapia: utiliza medicamentos para combater o câncer. Estes medicamentos 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 se espalhem. Estes medicamentos podem ser administrados por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal (espinha dorsal) e tópica (INCA, 2023).
- Radioterapia: é um tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes (raios-x, por exemplo), que são um tipo de energia para destruir as células do tumor ou impedir que elas se multipliquem (INCA, 2023).

Determinar os objetivos do tratamento e dos cuidados paliativos é um passo importante e os serviços de saúde devem estar integrados e centrados nas pessoas. O objetivo principal é curar o câncer ou prolongar a vida do paciente de forma considerável. Outro objetivo importante é melhorar a qualidade de vida do paciente por meio de cuidados paliativos e apoio psicológico (OPAS, 2020). A Figura 4 apresenta a estimativa dos tipos de câncer em relação ao sexo para o ano de 2023 no Brasil.

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.

Figura 4 - Estimativa dos tipos de câncer no Brasil para o ano de 2023. Fonte: INCA, 2023.

A prevenção do câncer e a garantia do cuidado integral ao paciente com câncer, visando à diminuição da morbimortalidade causada por essa doença, é um dos princípios gerais da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer (BRASIL, 2017).

### 3.2.4 Câncer de Colo de Útero

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), o câncer do colo do útero é a principal causa de morte entre mulheres na América Latina e no Caribe. Apesar de ser altamente evitável, a doença mata 35,7 mil mulheres a cada ano nas Américas - a maioria (80%) desses casos ocorre na América Latina e no Caribe. As taxas de mortalidade três vezes mais altas na América Latina e no Caribe do que na América do Norte destacam as desigualdades existentes em termos de renda, gênero e acesso aos serviços de saúde na Região. Se as tendências atuais continuarem, estima-se que as mortes por câncer do colo do útero nas Américas aumentem para mais de 51,5 mil em 2030 devido ao crescimento da população e aos ganhos na expectativa de vida; 89% dessas mortes ocorrerão na América Latina e no Caribe (OPAS, 2023).

No Brasil o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres (INCA, 2023). A prevalência das altas taxas de mortalidade por câncer do colo uterino levou o Instituto Nacional do Câncer (INCA), por solicitação do Ministério da Saúde a elaborar um projeto-piloto denominado como “Viva Mulher”, voltado para as mulheres com idade entre 35 e 49 anos.

Segundo o material informativo “A mulher e o câncer do colo de útero” elaborado pela INCA e FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz), o câncer do colo do útero, também chamado de câncer cervical, é causado pela infecção persistente por alguns tipos oncogênicos do Papilomavírus Humano – HPV. A infecção genital por esse vírus é muito frequente e, na maioria das vezes, não causa doença. Em alguns casos, ocorrem alterações celulares que podem evoluir para o câncer. Essas alterações podem ser descobertas no exame preventivo ginecológico (conhecido também como Papanicolau), e são curáveis na quase totalidade dos casos. A Figura 5 apresenta a anatomia cervical e alguns estágios do desenvolvimento do câncer de colo de útero após a infecção e evolução do vírus HPV.

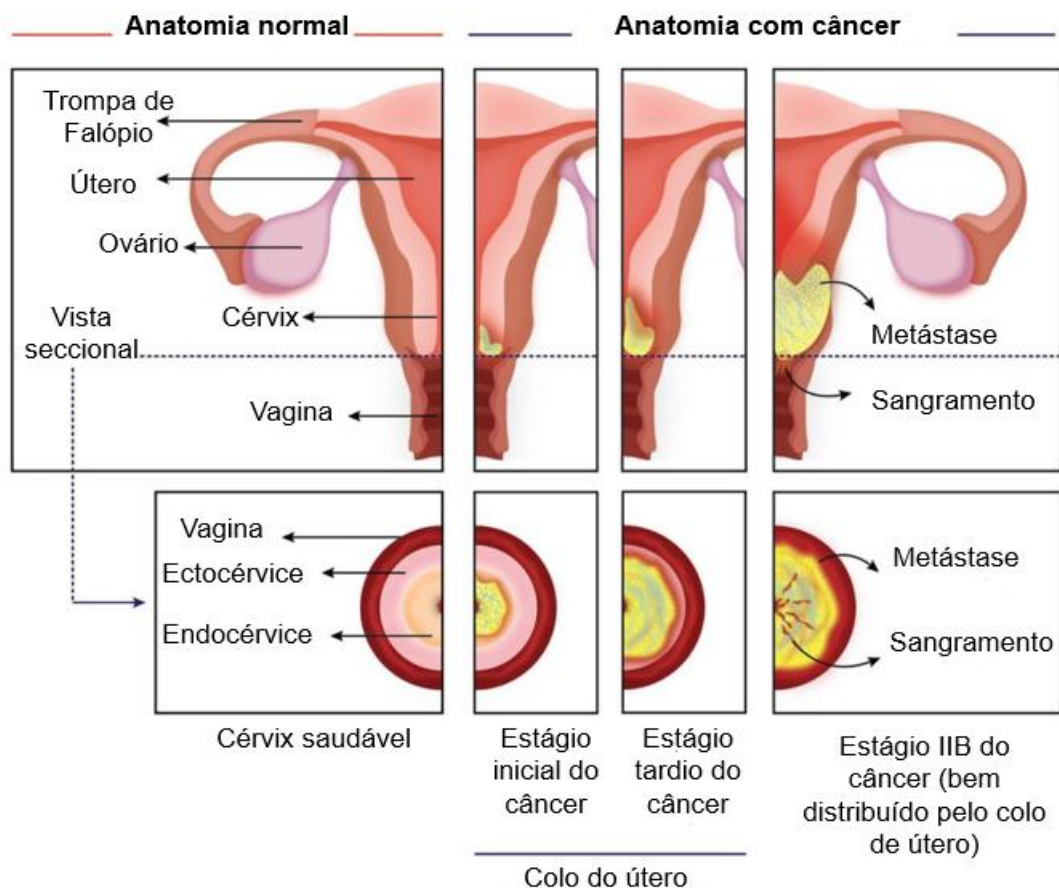


Figura 5 - Anatomia saudável colo do útero e o tecido canceroso apresentando estágios da doença.  
Fonte: Adaptado de SRAVANI et al., 2022.

O tratamento do câncer de colo de útero é mais efetivo quando a doença é diagnosticada na fase inicial, antes do aparecimento dos sintomas clínicos. Esse fato justifica a importância de estratégias para a detecção precoce desse tipo de câncer e de suas lesões precursoras. De acordo com a OMS, quando o rastreamento apresenta

boa cobertura e é realizado dentro dos padrões de qualidade, modifica efetivamente as taxas de incidência e mortalidade por esse tipo de câncer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

No caso de confirmação de câncer, o tipo de tratamento dependerá do estadiamento da doença (estágio de evolução), tamanho do tumor e fatores pessoais, como idade da paciente e desejo de ainda ter filhos. Entre os tratamentos para o câncer do colo do útero estão a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia (INCA, 2023). Nesse sentido, o temor aumenta frente aos possíveis efeitos colaterais advindos do tratamento do câncer de colo de útero decorrentes da radioterapia. Dentre estes estão as radiodermites pela hipersensibilidade dos tecidos, alterações como diarreia, disúria, amenorreia com aparecimento de sintomas de menopausa entre outros (DE LIMA GARCIA, 2010).

Considerada neoplasia prevenível, este câncer é curável quando diagnosticado precocemente, já que a evolução das lesões precursoras até um processo invasivo (o câncer propriamente dito) acontece em um período entre 10 a 20 anos. Quando já evoluído para o câncer, as opções de tratamento são a cirurgia e a radioterapia, associada ou não à quimioterapia. Porém, os efeitos secundários e morbidade causadas por essas terapias frequentemente afetam a vida sexual das mulheres, mesmo após vários anos de tratamento (CORRÊA et al., 2016).

### **3.3 DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO**

As tecnologias de entrega de medicamentos são classificadas de acordo com a via da qual um fármaco é administrado no corpo. Na via enteral incluem-se a administração por via oral, sublingual e retal. A via parenteral refere-se às vias intravenosa, intramuscular e a injeção subcutânea (DEL VALLE; GALÁN; CARBONELL, 2009). O fármaco administrado pela via parenteral é injetado dentro do organismo e é preferida quando a absorção rápida é necessária; mas a aceitabilidade desta via é geralmente negativa por parte do paciente, que a associa à dor e ao fato de ser pouco prática. A via enteral representa o meio mais simples, conveniente e seguro de administrar um fármaco, porém apresenta como desvantagens o início relativamente lento do efeito, a degradação de certos fármacos pelas enzimas do trato gastrointestinal e as possibilidades de absorção irregular (AULTON, 2005).

As formas farmacêuticas de liberação modificada ou não convencional apresentam uma modificação da taxa ou do local onde a substância ativa é liberada. Diferentes formas farmacêuticas possuem uma gama de modelos de liberação, sendo que os principais tipos incluem a liberação retardada, liberação prolongada e liberação controlada (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002), apresentadas abaixo:

- **Retardada:** a liberação da substância ativa é retardada por um período de tempo determinado, após o qual a liberação é quase imediata (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). Por exemplo, comprimidos com revestimento entérico e cápsulas de liberação pulsátil (AULTON, 2005).
- **Prolongada:** indica que o fármaco é disponibilizado para absorção por um período de tempo mais prolongado do que a partir de uma forma farmacêutica convencional (AULTON, 2005). De modo a manter a atividade terapêutica e reduzir efeitos tóxicos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).
- **Controlada:** refere-se às formas farmacêuticas que liberam o fármaco em uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas que permanecem invariáveis com o tempo (AULTON, 2005).

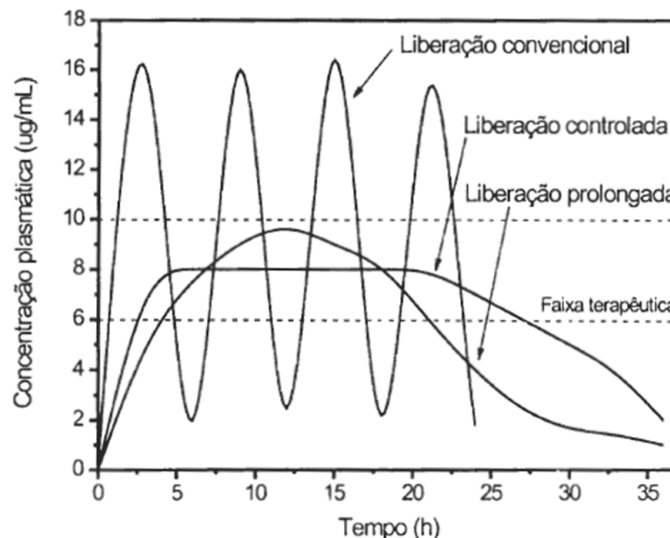


Figura 6 - Comportamento dos sistemas de liberação do fármaco de forma convencional, controlada e prolongada. Fonte: RODRIGUES; SILVA (2005).

Na Figura 6, é possível visualizar o gráfico da concentração plasmática em função do tempo, demonstrando os diferentes sistemas de liberação. No método convencional, cada dose administrada resulta em uma rápida absorção do fármaco, ocasionando picos de concentração plasmática que podem levar a níveis tóxicos. Adicionalmente, a necessidade de múltiplas administrações diárias pode afetar a adesão ao tratamento, constituindo uma desvantagem significativa.

Por outro lado, na liberação controlada, a curva permanece dentro da faixa terapêutica desejada, permitindo uma liberação gradual e controlada do fármaco ao longo do tempo. Esse método não só otimiza a eficácia do tratamento, mas também reduz a ocorrência de efeitos colaterais indesejados, minimizando o risco de toxicidade.

Dispositivos para liberação controlada de fármacos funcionam através da liberação sustentada do medicamento, que geralmente são administradas via oral, e permitem a liberação de uma quantidade considerável do medicamento no organismo em um primeiro momento e, conforme a cápsula vai se dissolvendo, o fármaco é liberado lentamente, por períodos mais extensos que os dispositivos comuns (FENTON et al., 2018).

A tecnologia de liberação de fármacos representa uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da saúde humana. Os sistemas de liberação, frequentemente descritos como “drug delivery systems”, oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros sistemas de liberação convencional. De fato, os trabalhos aplicados a este tipo de sistema de liberação modificada de fármacos fornecem os seguintes benefícios:

- Maior eficácia terapêutica, devido a liberação ocorrer de acordo com as necessidades clínicas e farmacocinéticas do fármaco;
- Natureza e composição variada dos veículos para transporte;
- Administração segura e conveniente (menor número de doses);
- Direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas;

Tratamentos complexos, demorados e com efeitos colaterais severos diminuem a adesão dos pacientes ao tratamento, levando a baixas taxas de cura,

reincidência e/ou agravamento da doença. No caso dos tratamentos utilizados para o câncer do colo de útero, eles impactam negativamente na qualidade de vida das mulheres, uma vez que causam mal estar físico, emocional, alteram a autoimagem corporal, além de acarretarem no surgimento de diversas complicações ginecológicas, que podem levar, dentre outras coisas, à alteração da função sexual, um dos meios pelo qual se mede a qualidade de vida. Dentre as complicações ginecológicas, o surgimento de fístulas, a diminuição da rugosidade da vagina, a diminuição da lubrificação, a estenose intravaginal, a dispareunia e infertilidade, geralmente surgem após o tratamento do câncer em decorrência das radiações ionizantes, advindas da radioterapia, usadas para destruir ou inibir o crescimento das células anormais que formam o tumor (BEDELL et al., 2016).

A vagina é uma parte essencial do sistema reprodutor feminino e oferece muitos benefícios potenciais em relação à administração convencional de medicamentos, incluindo uma grande área de superfície para absorção do medicamento, atividade enzimática relativamente baixa, evitando efeitos de primeira passagem e facilidade de administração. A cavidade da mucosa intravaginal é uma via eficaz para a administração de agentes terapêuticos destinados tanto à administração local como sistêmica. Até o momento, apenas um número limitado de estudos in vivo sobre novos DDS vaginais foi relatado. Além disso, a cinética de liberação do medicamento em ambientes vaginais variados também não é bem compreendida (SALA, 2019).

As características mais vantajosas desta via de administração de medicamentos incluem a facilidade de administração e a possibilidade de redução da exposição sistêmica ao medicamento. Neste último caso, entretanto, há diversas exceções, pois os fármacos hidrofóbicos de baixo peso molecular são geralmente bem absorvidos e capazes de atingir níveis sistêmicos terapêuticos. Além disso, evitar o efeito hepático de primeira passagem das moléculas ativas absorvidas ao nível intravaginal constitui outro atributo valioso, uma vez que concentrações sanguíneas semelhantes podem muitas vezes ser obtidas com apenas uma fração das doses orais que de outra forma seriam necessárias (DAS NEVES et al., 2015).

Atualmente, as formulações vaginais à base de películas e anéis estão a atrair grande atenção, nomeadamente na área dos microbicidas vaginais. Os anéis, em

particular, oferecem características vantajosas em relação às formas farmacêuticas mais tradicionais, como a possibilidade de fornecer liberação prolongada (semanas a meses) de um ou vários medicamentos, evitar vazamentos de medicamentos associados a produtos semissólidos ou liquefeitos e aumentar a estabilidade do medicamento (DAS NEVES et al., 2015).

Nesse contexto, o desenvolvimento de biomateriais e dispositivos pode desempenhar um papel crucial ao complementar esforços para enfrentar esse desafio global. Essas inovações não apenas oferecem novas abordagens terapêuticas e preventivas, mas também têm potencial para ser economicamente viáveis e impactar positivamente comunidades em todo o mundo.

### **3.3.1 TERAPIAS VAGINAIS: DIU, ANÉL E FÁRMACOS**

A administração intravaginal de diversos medicamentos é amplamente documentada, e sua importância é consolidada na prática médica contemporânea. Com os avanços recentes nas áreas de engenharia, nanotecnologia farmacêutica e medicina, observa-se um interesse crescente no uso potencial de diferentes dispositivos para a entrega de moléculas farmacologicamente ativas, tanto antigas quanto novas, com fins terapêuticos ou profiláticos.

A vagina é um órgão fibromuscular em forma de S, altamente vascularizado, cuja anatomia e fisiologia desempenham um papel essencial de suporte na administração de medicamentos. A parede intravaginal é composta de células epiteliais, que são cobertas pela camada mucosa. A superfície mucosa atua como uma barreira física impedindo a entrada de patógenos em potencial e também ajuda na absorção de medicamentos, hidratando o trato genital e lubrificando o trato genital inferior.

Os sistemas clássicos de administração intravaginal são usados para tratar infecções vaginais e como contraceptivos. Eles desempenham papéis cruciais na maximização da eficácia do medicamento em doses mais baixas, reduzindo o risco de efeitos colaterais. Existem muitos sistemas, classificados com base em sua existência como formulações líquidas, semilíquidas ou sólidas, como anéis vaginais, emulsões, géis, cremes, pomadas, comprimidos, conforme mostrado na Figura 7.



Figura 7 - Sistemas de administração intravaginal.

A Tabela 1 apresenta formulações comerciais de administração pela vagina, em comparação com a dosagem de cada farmacoterapia indicada na bula de cada medicamento. As formulações diferem em sua química, modo de aplicação e ações em um grau considerável.

Tabela 1 - Formulações comerciais de administração intravaginal.

Denominação comercial	Farmacoterapia	Intenção de Uso	Forma da dosagem	Dosagem da embalagem
Gino Dermazine®	Sulfadiazina de Prata	Antimicrobiano	Pomada	0,33 mg
Lacto-Vagin®	Tirotricina	Antimicrobiano	Líquido	0,25 mg
Albocresil®	Policresuleno	Antimicrobiano	Óvulo	90 mg
Mirena®	Levonorgestrel	Contraceptivo	DIU	54 mg
Optima® Tcu 380A	Cobre	Contraceptivo	DIU	70 mg

### 3.4 FÁRMACOS ANTIVIRAIS E QUIMIOTERÁPICOS NA LUTA CONTRA DOENÇAS

#### 3.4.1 Sulfadiazina de Prata

A sulfadiazina de prata é um agente terapêutico que possui propriedades antibacterianas e antifúngicas. Sua ação acontece quando a substância interage com fluidos corporais contendo cloreto de sódio, causando a liberação lenta de íons de prata. A sulfadiazina de prata está na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A prata, um dos metais nativos e perdendo apenas para o ouro em sua estabilidade entre os metais da antiguidade, forneceu vários agentes terapêuticos que

têm sido empregados desde o início da história registrada. Esses agentes vão desde o próprio metal, seus sais e complexos com proteínas e outras macromoléculas até a mais recente, a sulfadiazina de prata (AgSD) (DE MENEZES PEREIRA et al., 2023). A Figura 8 apresenta uma linha do tempo de compreensão das propriedades biológicas da sulfadiazina de prata, dando início à pesquisa sobre o uso dos mais diversos complexos metálicos de sulfonamidas na medicina (DE MENEZES PEREIRA et al., 2023).

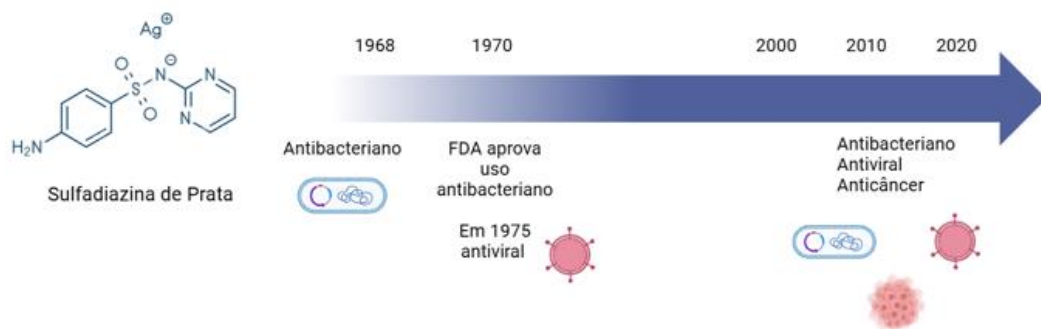


Figura 8 - Linha do tempo das propriedades biológicas da sulfadiazina de prata. Fonte: Adaptado de DE MENEZES PEREIRA et al., 2023. Criado em BioRender.

Os íons de prata catalisam a formação de ligações dissulfeto, levando a mudanças estruturais de proteínas e inativando enzimas contendo tiol. Os íons de prata também interferem na replicação e transcrição de bactérias e vírus ao intercalar o DNA (SALLEH et al., 2020). A prata tem uma tendência acentuada para adsorver às superfícies e a atividade bactericida é reduzida na presença de fosfatos, cloretos, sulfetos e água dura. A atividade aumenta à medida que a temperatura aumenta e depende do pH, aumentando com o aumento do pH. Nos últimos anos as nanopartículas de prata (AgNPs) provaram ter efeito oligodinâmico devido às suas grandes áreas superficiais com capacidade de se ligar a biomoléculas bacterianas, capacidade de penetrar nas células, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres, e atuar como moduladores em vias de transdução de sinal de microrganismos (PRASHER et al., 2018). A Figura 9 apresenta um diagrama explicativo sobre o mecanismo de ação do AgNP em relação a um vírus.

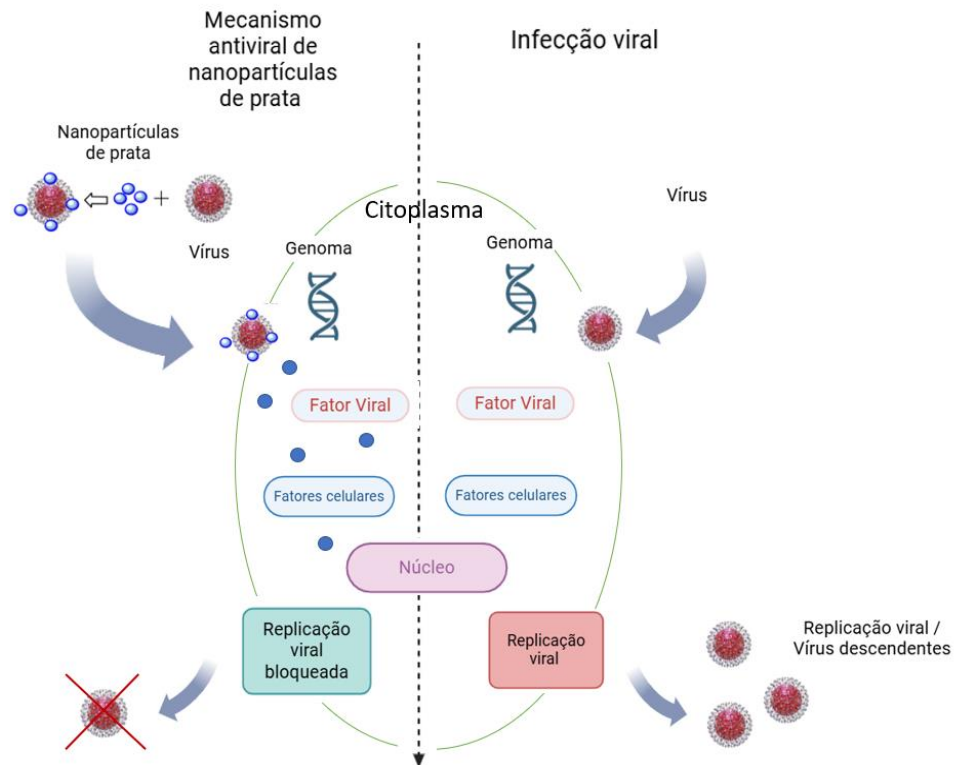


Figura 9 - As atividades antivirais das nanopartículas de prata. Fonte: SALLEH et al., 2023. Criado em BioRender.

Geralmente, os AgNPs causam a morte celular ao bloquear a replicação das partículas virais ou interagindo com a camada proteica do vírus, bloqueando sua capacidade de infectar as células hospedeiras (JAIN et al., 2021). Vários estudos na última década concentraram-se no estudo dos efeitos inibitórios das AgNPs em múltiplas cepas de vírus, como herpes simplex vírus (HU et al., 2019) vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ELECHIGUERRA et al., 2005), vírus da hepatite B e outros.

### 3.4.2 Íons Cobre

As propriedades antivirais do íon cobre II ( $\text{Cu}^{2+}$ ) são conhecidas a séculos, sendo que as primeiras propriedades antibacterianas foram registradas em textos médicos do Egito entre 2.200 e 2.600 aC, onde o cobre foi usado para água esterilização e tratamento de feridas (HASSAN et al., 2014). O cobre era uma medicina importante na Grécia antiga, devido à sua fácil disponibilidade e aspectos medicinais. Ele foi prescrito para o tratamento de ulcerações associadas a varizes. O pó seco de óxido cúprico e sulfato de cobre eram misturados e borrifados em feridas abertas para prevenir infecções (KONIECZNY, RDZAWSKI, 2012).

O cobre e suas ligas são comprovadamente agentes virucidas eficientes (BALASUBRAMANIAM et al., 2021). O cobre exibe potentes propriedades virucidas e por isso é conhecido por neutralizar uma ampla gama de vírus infecciosos, como o vírus da bronquite, poliovírus, vírus influenza, HIV tipo 1 e outros (RANI, 2021). Os principais mecanismos pelos quais o Cu causa a inativação de patógenos ainda são incertos, entretanto, alguns dos mecanismos propostos para atividade antiviral relacionada ao Cu podem levar danos irreversíveis à membrana viral e material genômico do vírus (RANI, 2021).

O Cu e suas superfícies de liga garantem a inativação irreversível do coronavírus humano 229E a 21°C, causando a geração de ROS (espécies reativas ao oxigênio), que em última análise, destroem os genomas virais bem como sua morfologia (WARNES et al., 2015). Quando um vírus é exposto à superfície do cobre, o ácido nucleico viral degrada-se como resultado da intervenção de íons de cobre (IAKOVIDIS et al., 2011). O coronavírus 229E é um dos coronavírus humanos e são distribuídos globalmente, responsáveis por resfriados comuns (LIM et al., 2016). Karlström e Levine (1991) mostraram que os íons Cu-(II) inibem a resposta viral do HIV-1 protease de maneira rápida e irreversível, o que é importante para a replicação viral. Isso significa que como a protease de HIV-1 é uma enzima fundamental para que o vírus se replique, a inibição dela pode ser útil no controle da doença. Fujimori et al. (2012) mostraram que nanopartículas de cobre exercem atividade antiviral no vírus influenza A por degradação de proteínas virais. A Figura 10 apresenta um esquema representativo dos mecanismos de ação do cobre.

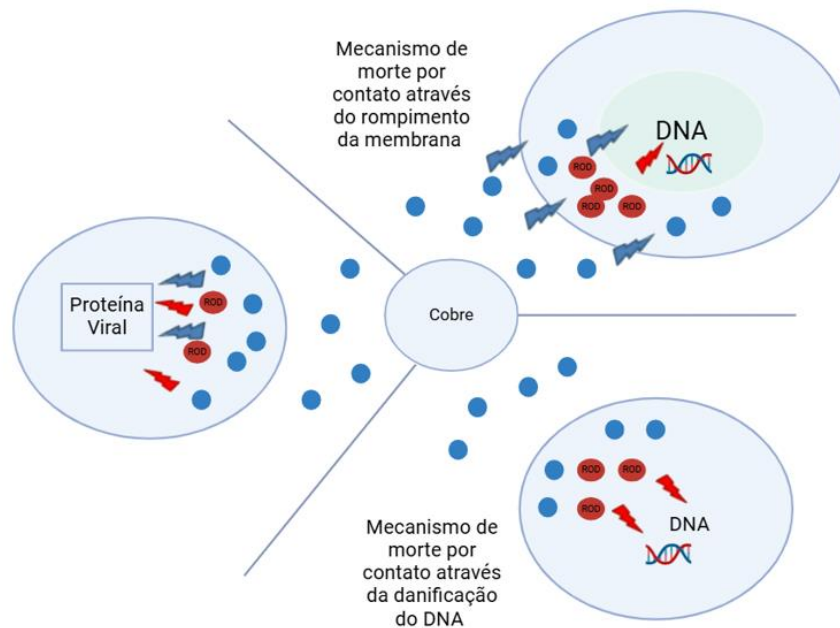


Figura 10 - Mecanismos de morte por contato do cobre. Fonte: Adaptado de Vincent et al. 2018.

Observações de Grass et al. (2011) e Warnes et al. (2015) sugeriram que o mecanismo de morte do vírus envolve a “entrada” de íons de cobre na célula, destruindo seu DNA e restringindo seus processos de metabolismo, respiração e reprodução. O termo “assassinato por contato” foi cunhado por Grass et al. (2011) em que grandes quantidades de íons de cobre são captadas pelas bactérias presentes na superfície, causando danos às células. Após isso, a membrana celular se rompe induzindo a perda do conteúdo citoplasmático presente no interior da célula.

A Figura 11 apresenta a interação do cobre com bactérias, onde (A) representa o cobre se dissolvendo na superfície e causa danos às células. (B) ocorre rupturas da membrana celular devido ao cobre e outros fenômenos de estresse, levando à perda do potencial da membrana e do conteúdo citoplasmático, em (C) os íons de cobre induzem a geração de espécies reativas de oxigênio, que causam mais danos celulares, e em (D) o DNA genômico e plasmídeo fica degradado.

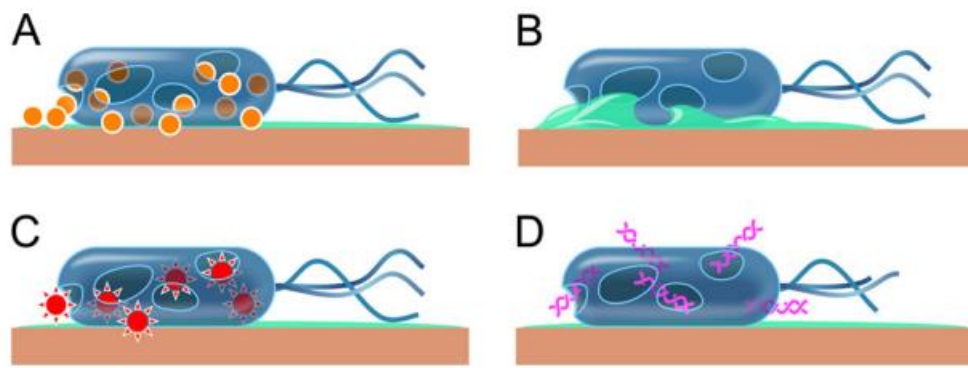


Figura 11 - Mecanismos pelos quais os íons cobre auxiliam na morte de bactérias. Fonte: Grass et al. 2011.

O cobre apresenta promissoras soluções para a prevenção de infecções bacterianas e virais, destacando-se como uma potencial ferramenta na saúde pública. Estudos aprofundados dos mecanismos de homeostase celular do cobre são essenciais para impulsionar o desenvolvimento de novas tecnologias aplicadas à saúde.

### 3.4.3 Fluorouracila

O 5-Fluorouracila (5-FU) é um agente quimioterápico amplamente utilizado, foi comprovado ser eficaz em uma série de cânceres, incluindo câncer colorretal e de mama. O 5-FU é um análogo do uracil com um átomo de flúor na posição C-5 no lugar do hidrogênio. Entra rapidamente na célula usando o mesmo mecanismo de transporte facilitado como o uracil. O 5-FU é convertido intracelularmente a vários metabólitos ativos: fluorodeoxiuridina monofosfato (FdUMP), fluorodeoxiuridina trifosfato (FdUTP) e trifosfato de fluorouridina (FUTP), e estes metabólitos podem levar à apoptose celular, danificando o DNA e o RNA. A Figura 12 apresenta o mecanismo de ação da 5-FLU no organismo.

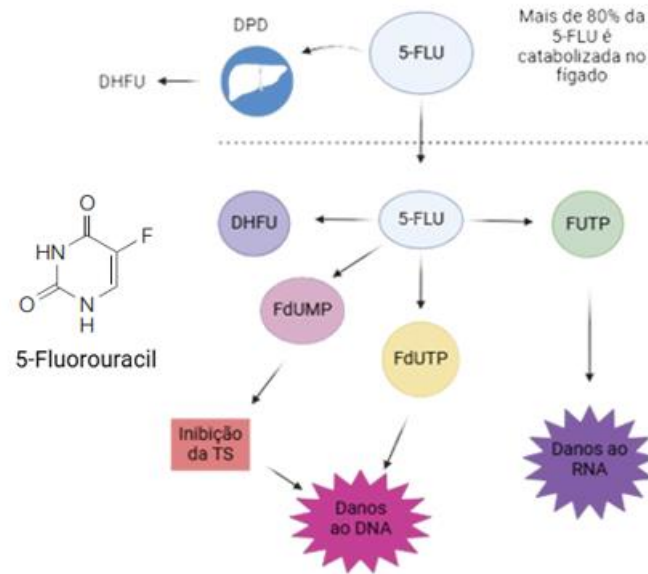


Figura 12 - Mecanismo de ação da 5-FU (adaptado de LONGLEY et al, 2003). Criado em BioRender.

Estudos do mecanismo de ação da 5-FU revelaram que 80% da 5-FU administrada é primeiramente catabolizada no fígado, onde uma enzima converte a 5-FU em diidrofluorouracila (DHFU). No interior da célula, a 5-FU é também convertida nos metabólitos fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), fluorodesoxiuridina trifosfato (FdUTP) e fluorouridina trifosfato (FUTP). O metabólito FdUMP se liga ao sítio ativo da enzima timidilato sintase impedindo a ligação do substrato normal, inibindo então a formação de novo timidilato; com isso, tem-se a interrupção da síntese e reparação do DNA, o que resulta em morte celular. O metabólito FdUTP pode ser incorporado erroneamente ao DNA, levando à quebra da fita e resultando assim na morte celular. Já o metabólito FUTP pode ser amplamente incorporado ao RNA, alterando seu processo e funcionamento normais, apresentando toxicidade ao RNA em diferentes níveis (LONGLEY et al, 2003).

O uso de fármacos para inibir a proliferação celular de células tumorais é um método eficiente. No entanto, os tratamentos atuais atingem também as células saudáveis o que acarreta muitos efeitos adversos. Neste contexto, o 5-fluorouracil (5-FU), um dos agentes antineoplásicos mais utilizados é um composto barato e eficiente para cânceres sólidos. Dada à amplitude do uso deste fármaco, estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de avaliar seus mecanismos de ação e efeitos. Desta

forma busca-se ajustar as doses com a finalidade de encontrar um equilíbrio entre para o benefício terapêutico (SILVA, 2022).

A 5-Fluorouracila possui também ação antiviral e antibacteriana devido sua interferência na integridade de DNAs e RNAs. A 5-FU pode ser metabolizada em 5-fluorouridina-trifosfato, que pode ser usada como substrato para RNA polimerases dependentes de RNA viral. Isso resulta na incorporação de mutações no RNA viral, o acúmulo de mutações pode levar à perda da infectividade do vírus, em um processo conhecido como mutagênese letal. Estudos recentes com o vírus da febre aftosa indicam que o FU pode atuar tanto como inibidor quanto como mutagênico durante a replicação do vírus da febre aftosa (AGUDO, ARIAS E DOMINGO 2009).

### **3.5 BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS**

O termo biomaterial vem sendo definido de diferentes formas por diferentes autores ao longo dos últimos anos. Biomateriais podem ser definidos como dispositivos que entram em contato com sistemas biológicos (incluindo fluidos biológicos), com aplicações diagnósticas, vacinais, cirúrgicas ou terapêuticas, podendo ser constituídos de compostos de origem sintética ou natural, assim como de materiais naturais quimicamente modificados, tanto na forma de sólidos quanto de géis, pastas ou mesmo líquidos, não sendo necessariamente fabricados, como válvulas cardíacas de porcos e retalhos de pele humana tratados para uso como implantes (PIRES et al., 2015).

O potencial para uso de polímeros em sistemas de administração controlada de medicamentos é reconhecido há muito tempo. Desde o seu aparecimento na literatura, uma ampla gama de polímeros degradáveis e não degradáveis foi demonstrada em dispositivos de administração de medicamentos (SCHNEIDER et al., 2017).

Copolímeros termoplásticos de etileno-acetato de vinila (EVA) ganharam destaque devido à sua ampla aplicabilidade, longas escalas de tempo de liberação sustentada e características inflamatórias altamente favoráveis. Conseqüentemente, o sucesso do EVA nestes esforços iniciais levou ao desenvolvimento de muitos sistemas de distribuição de medicamentos, bem como a uma série de aplicações comerciais conforme Figura 13.

Trade name	Manufacturer	Active ingredient	Indication/application
NuvaRing®	Organon/Merck & Co	Etonogestrel/ethinylestradiol	Contraceptive intravaginal ring
Progestesert®	Alza	Progesterone	Contraceptive intrauterine device
Implanon®	Organon/Merck & Co	Etonogestrel	Contraceptive implant
Nexplanon®/Im-planon NXT®	Merck & Co	Etonogestrel	Contraceptive implant
Probuphine®	Braeburn	Buprenorphine	Opioid addiction
Ocusert®	Alza	Pilocarpine	Glaucoma
Vitrasert®	pSividia/Bausch & Lomb	Ganciclovir	CMV retinitis
Iluvien®	pSividia/Alimera Sciences	Fluocinolone acetonide	Chronic DME
Cypher®	Cordis/J & J	Sirolimus	Vascular restenosis
Bravo Matrix®	Surmodics	Varies	Stent coatings, intravitreal implants
Actisite®	Alza/J & J	Tetracycline	Periodontitis

Figura 13 - Produtos comerciais de entrega de medicamentos usando EVA. Fonte: SCHNEIDER ET A, 2017.

### 3.5.1 Etileno-Acetato de Vinila

O etileno-acetato de vinila (EVA) é um copolímero termoplástico transparente de etileno e vinil monômeros de acetato (VA) nos quais as unidades VA são distribuídas aleatoriamente por toda a estrutura do polímero de etileno. O valor de VA comumente disponível é entre 1 e 40% em peso no EVA, sendo que a cristalinidade e a temperatura de fusão diminuem com o aumento da concentração de VA, levando a um polímero quase amorfo com um ponto de fusão de aproximadamente 45 à 55°C a 40% de VA (SCHNEIDER et al., 2017). O EVA é aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para contato indireto e está na lista de ingredientes inativos para produtos não medicamentosos aprovados em muitas categorias (CRF, 2013). Ele é comumente fabricado também é completamente livre de resíduos de catalisador contendo metal.

Uma aplicação comercial importante de um DIU baseado em EVA é o Progestasert. Ele libera progesterona de uma plataforma intrauterina em forma de T por 1 ano. A plataforma é uma membrana EVA que controla a taxa de liberação de progesterona de um reservatório de óleo de silicone. A principal vantagem de um DIU de EVA em comparação com as formas farmacêuticas orais existentes é a minimização dos níveis séricos do medicamento e dos efeitos colaterais hormonais, e a substituição anual da dosagem (SCHNEIDER et al., 2017).

### 3.5.2 Polietileno Linear de Baixa Densidade

O polietileno linear de baixa densidade (PELBD) é um polímero também utilizado em aplicações biomédicas, é estável, inerte, não tóxico e não se degrada quando inserido em sistemas biológicos. Polietileno de baixa densidade é um polímero parcialmente cristalino (50 – 60%), cuja temperatura de fusão ( $T_m$ ) está na região de 110 a 115 °C (COUTINHO et al., 2003). Seus usos na área médica incluem odontologia, stents plásticos para o tratamento de estruturas biliares malignas, micro suturas usadas em ginecologia, dispositivos intra-uterinos anticoncepcionais, tiras em aumento de mama e implantes ortopédicos (AMERICAN COLLEGE OF TOXICOLOGY, 2007).

## 3.6 PROCESSOS DE FABRICAÇÃO

### 3.6.1 Fabricação de Filamentos via Extrusão

O processo de extrusão tem sido um dos mais utilizados na manufatura de polímeros. A gama de produtos é imensa sendo os principais produtos contínuos como tubos, monofilamentos, perfis, filmes, e também material granulado, diversas misturas como polímeros e fármacos.

A extrusão pode ser definida como um processo de modelagem de materiais para produzir um produto por forçar o material através de um orifício ou ferramental chamada matriz. De forma resumida, uma extrusora se comporta como uma bomba que gera um polímero fundido, com pressão e temperatura uniformes para o molde (GILES; M.; WAGNER, 2004). A Figura 14 apresenta um esquema de funcionamento e os componentes de uma extrusora.

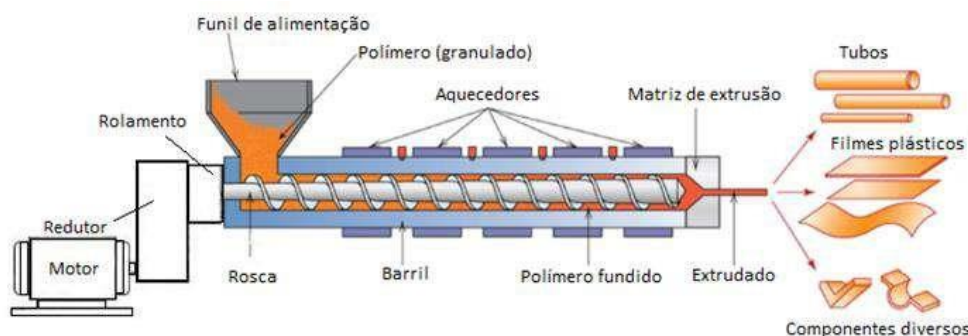


Figura 14 - Representação de uma extrusora de rosca simples e seus diversos componentes. Fonte: BENK COMPANY, 2019.

### 3.6.2 Impressão 3D

Existem várias tecnologias 3D, que são classificadas em sete categorias pela Sociedade Americana de Testes e Materiais (ASTM) com base nos processos aditivos envolvidos. Os estágios iniciais de preparação do objeto para impressão são indiferenciados, o que envolve o design do objeto usando software de design auxiliado por computador (CAD) ou técnicas de imagem, seguido da exportação dos modelos desenvolvidos para arquivo STL. Isso representa a geometria da superfície do objeto desejado, que é tesselado em conjuntos de facetas triangulares orientadas, fornecendo dados de coordenadas de cada posição de vértice. O arquivo STL é importado para o software 'slicer', onde o modelo digital 3D se converte em instruções de impressão através de muitas camadas horizontais planas, calculando o tempo e a quantidade de material exigido pela impressora, ou seja, código geométrico ou arquivo de código (AL-LITANI et al., 2023). A Figura 15 apresenta um resumo dos sete tipos de impressão.

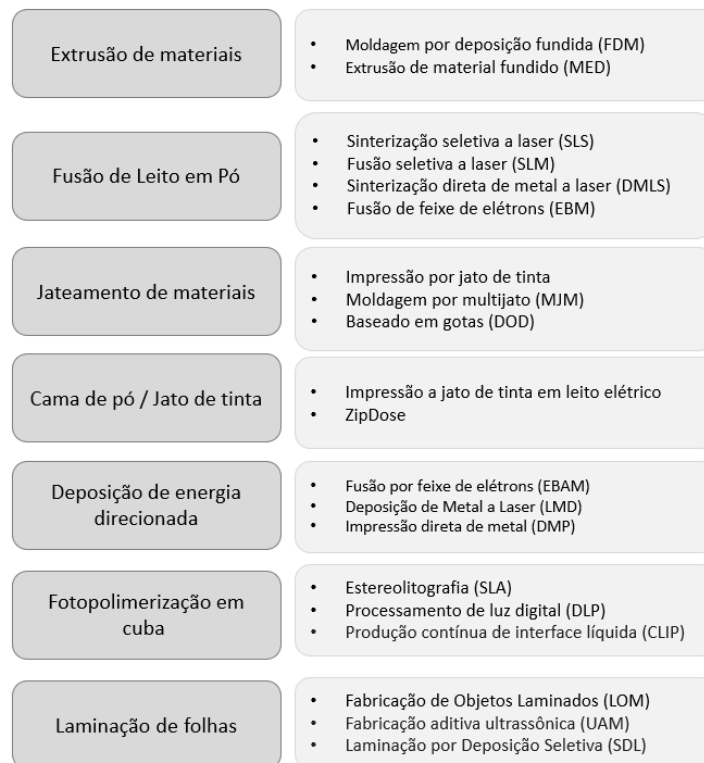


Figura 15 - Classificação ASTM das principais tecnologias 3D. Fonte: TRENFIELD ET AL., 2019.

### 3.6.3 Fabricação por Filamento Fundido (FFF)

Esse processo também é conhecido como Modelagem por Fusão e Deposição (FDM). Neste processo, um filamento de polímero termoplástico é

introduzido na impressora por meio de um mecanismo de rolos. O material passa então por uma câmara de aquecimento que funde o polímero. A parte sólida do filamento atua como um êmbolo que empurra a massa fundida através de um bocal de impressão (bico extrusor). Esse bocal de impressão se movimenta no plano x-y horizontal, depositando o material em uma superfície de construção, onde ele se solidifica. O próprio bocal, ou mesmo a superfície de construção, se movimenta na direção z vertical, permitindo a construção do objeto em 3 dimensões. Algumas impressoras 3D de tecnologia FFF possuem mais de um bocal de impressão, permitindo que diferentes materiais possam ser impressos em uma mesma peça, podendo inclusive um deles ser utilizado como material de suporte para a construção de parte da peça, sendo removido posteriormente do produto final (SANCHEZ, 2018). A Figura 16 o esquema de deposição de filamento fundido na mesa de impressão.

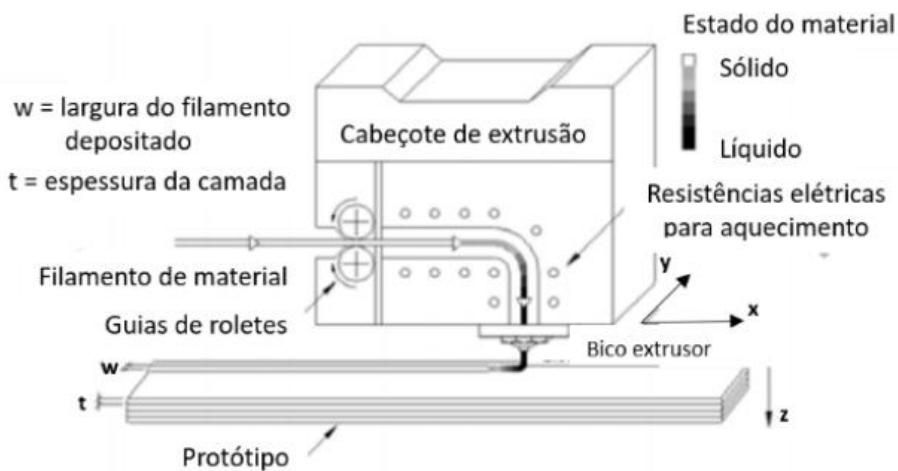


Figura 16 - Detalhes do cabeçote de extrusão do processo FFF. Fonte: CASAGRANDE, 2013.

#### 3.6.4 Moldagem por Injeção

A moldagem por injeção é uma das técnicas de processamento polimérico mais importantes para a área de implantes médicos. O foco principal é a produção de peças com complexidade geométrica, performance mecânica, conformidade dimensional e biocompatibilidade (SALMORIA, 2017). O processo de injeção de termoplásticos consiste na fusão do material na forma de grãos pellets por meio de um cilindro aquecido por resistências. A Figura 17 indica os segmentos de uma máquina injetora.

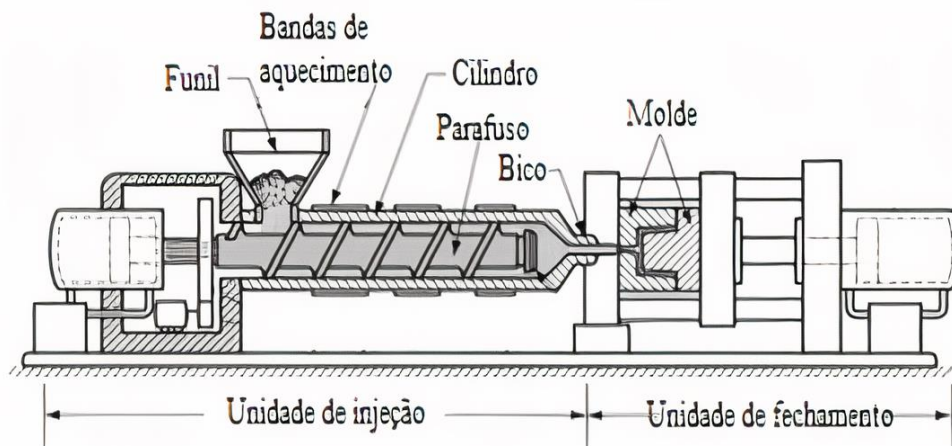


Figura 17 - Partes da máquina injetora. Fonte: FERNANDES, et al. (2016).

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

## 4 MATERIAIS E METODOS

Neste capítulo são descritas as sequências experimentais para os dispositivos desenvolvidos. Foram produzidos dispositivos intrauterinos através de impressão 3D, bem como DIU's e Anéis Vaginais através do processo de moldagem por injeção. A Figura 18 apresenta um fluxograma de etapas desenvolvidas.

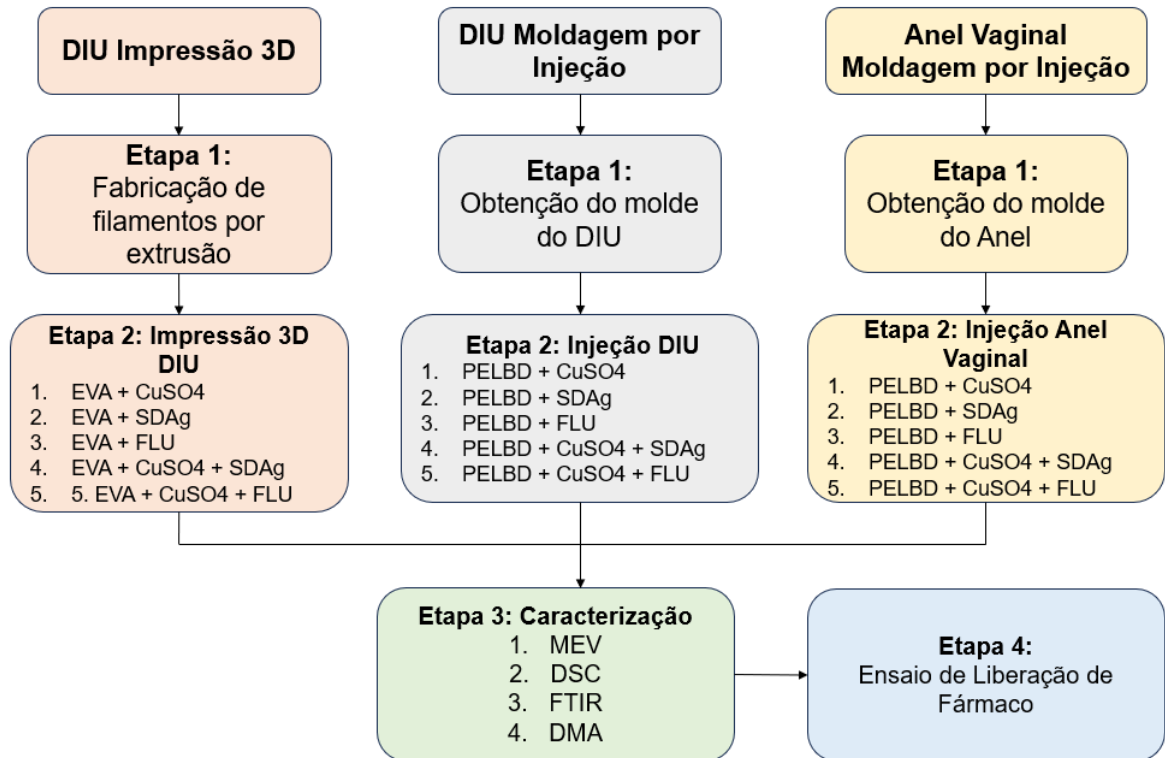


Figura 18 - Fluxograma das etapas do projeto.

As Tabelas 2 e 3 apresentam os volumes de polímeros e fármacos utilizados na constituição das misturas para a fabricação dos filamentos e amostras para impressão 3D e injeção. As dosagens foram ajustadas através dos experimentos realizados no Laboratório NIMMA, em parceria com colaboradores do laboratório, afim de garantir a capacidade de processabilidade da mistura.

O Sulfato de Cobre é o fármaco utilizado para os dispositivos multifármacos reforçando assim seu potencial antiviral. Pesquisas demonstram o cobre como um material antimicrobiano e antiviral. De acordo com Govind, 2021, o cobre e suas ligas são prospectivos materiais no combate ao vírus covid-19 e várias pandemias microbianas, devido ao seu excelente potencial antiviral como propriedades

antimicrobianas. Mesmo que estudos tenham comprovado que o cobre e suas ligas apresentam propriedades antivirais, esta área de pesquisa requer mais atenção.

Tabela 2 – Concentrações utilizados para fabricação de DIU via impressão 3D

<b>IMPRESSÃO 3D</b>	
<b>Polímero</b>	<b>Fármaco</b>
EVA (45g)	10% Sulfato de Cobre
	10% Sulfadiazina de Prata
	10% Fluorouracil
	8% Sulfato de Cobre + 8% Sulfadiazina de Prata
	8% Sulfato de Cobre + 8% Fluorouracil

Fonte: Autora.

Tabela 3 - Concentrações utilizados para fabricação de DIU e Anel Intravaginal via injeção

<b>INJEÇÃO</b>	
<b>Polímero</b>	<b>Fármaco</b>
PEBD (45g)	20% Sulfato de Cobre
	20% Sulfadiazina de Prata
	20% Fluorouracil
	15% Sulfato de Cobre + 15% Sulfadiazina de Prata
	15% Sulfato de Cobre + 15% Fluorouracil

Fonte: Autora.

#### 4.1 MATERIAIS UTILIZADOS

Tabela 4 apresenta as especificações dos polímeros utilizados para o trabalho. O EVA foi utilizado para fabricação de filamentos e amostras através da impressão 3D e o PEBD foi utilizado para fabricação das amostras através do processo de injeção.

Tabela 4 - Especificações dos polímeros utilizados

<b>Materiais</b>	<b>Fornecedor</b>	<b>Temperatura de fusão</b>	<b>Índice de Fluidiez (190 °C/2.16 kg)</b>	<b>Densidade</b>
EVA 1241	Celanese	95 °C	10 g/10 min	0,932 g/cm <sup>3</sup>
PEBD IC 32	Braskem	115°C	29 g/10 min	0,924 g/cm <sup>3</sup>

Fonte: Autora

Tabela 5 apresenta as informações sobre os fármacos que foram utilizados. As especificações foram retiradas dos documentos técnicos de cada fármaco.

Tabela 5 - Especificações dos fármacos

<b>Fármaco</b>	<b>Temperatura de fusão</b>
Sulfato de Cobre	110°C
Sulfadiazina de Prata	285°C
Fluorouracil	285°C

Fonte: Autora

O Sulfato de Cobre Penta hidratado é um composto higroscópico, necessitando de um processo de secagem em estufa a 100°C por 8h antes de iniciar os processos de fabricação. Visando melhorar a homogeneidade das misturas de fármacos e polímero, dispensando a presença de umidade e bolhas nos filamentos e favorecendo a processabilidade das misturas, pois a presença de umidade interfere no processo de fabricação via extrusão e moldagem por injeção.

Todas misturas entre polímeros e fármacos foram realizadas fisicamente, com agitação manual e dispensadas dentro do funil de dosagem da extrusora e da injetora, conforme apresentado na Figura 19.

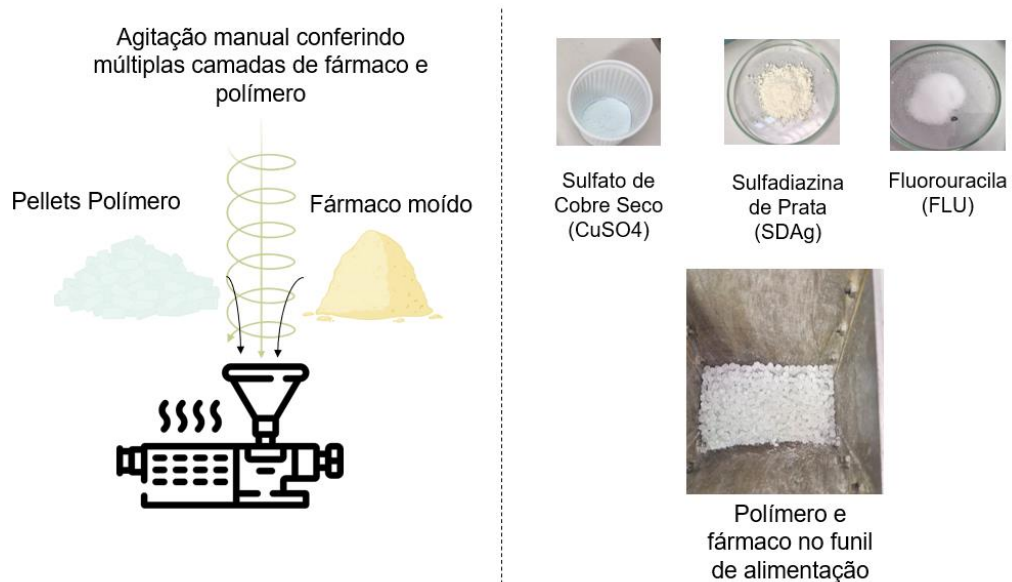


Figura 19 - Esquema representativo da mistura entre fármaco e polímero para processamento.

#### 4.1.1 Fabricação dos Filamentos

Os filamentos foram fabricados utilizando a extrusora de bancada de rosca única modelo Filmaq3D CV da Filmaq®, com uma matriz de 1,75 mm e que possui um sistema de resfriamento e tração do filamento automatizado. A Tabela 6 apresenta os parâmetros da fabricação dos filamentos de EVA com os diferentes fármacos e a Figura 20, o sistema de extrusora de bancada utilizada.

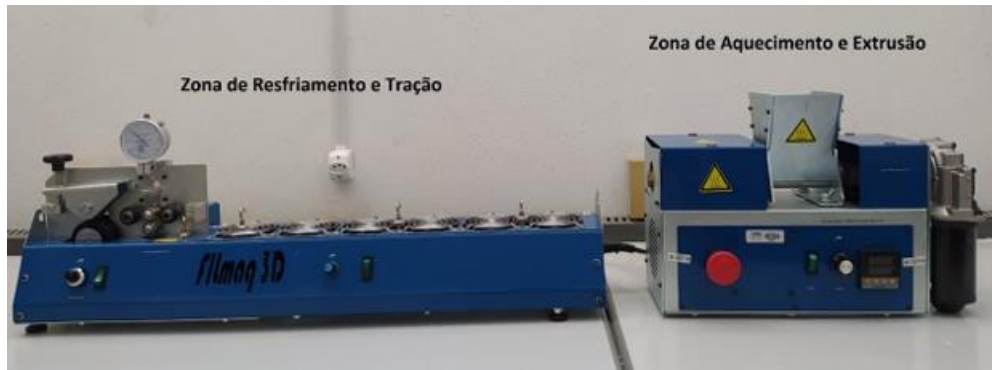


Figura 20 – Extrusora de bancada. Fonte: Carvalho Rodrigues, 2022.

Tabela 6 - Parâmetros da fabricação de filamentos.

Filamentos	Temperatura de extrusão (°C)	Diâmetro médio (mm)	Desvio Padrão
EVA	145	1,50	0,05
EVA+CuSO4	145	1,54	0,10
EVA+SDAg	145	1,49	0,12
EVA+FLU	145	1,49	0,13
EVA+CuSO4+SDAg	145	1,36	0,04
EVA+CuSO4+FLU	145	1,52	0,06

Fonte: Autora.

A combinação entre a velocidade de rotação da rosca da extrusora com a velocidade de tração do filamento no sistema de resfriamento é determinante para a homogeneidade do material extrudado. Para todos os filamentos a velocidade de extrusão foi ajustada de acordo com o do diâmetro, alterando a velocidade de rotação da rosca de acordo com a variação no diâmetro do filamento com auxílio de um paquímetro para monitorar as variações.

#### 4.1.2 Impressão dos Dispositivos Intrauterinos

A impressão dos dispositivos realizou-se na impressora modelo S3 do fabricante Sethi3D em que o filamento é tracionado diretamente na região o bico extrusor o que facilita a impressão de filamentos flexíveis. O protótipo utilizado foi projetado através do software Solidworks, baseado em dispositivos convencionais (GHIZONI, 2019). A geometria final e suas respectivas dimensões podem ser observadas na Figura 21.

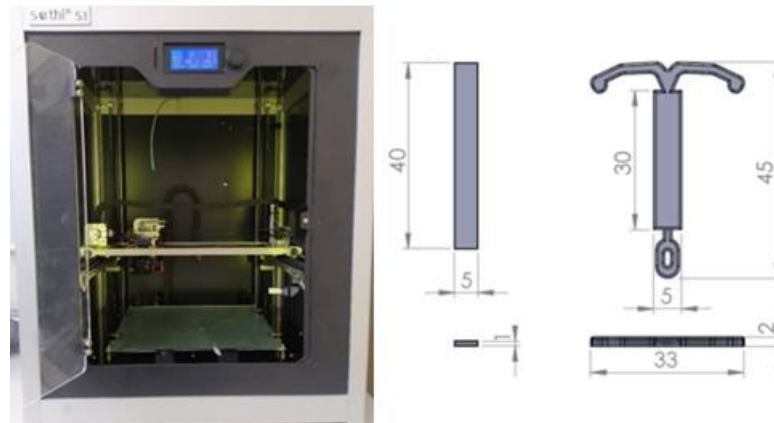


Figura 21 – Impressora, modelos e dimensões dos Dispositivos Intrauterino.

A Tabela 7 apresenta os parâmetros utilizados para a impressão de todas as amostras de EVA e fármaco.

Tabela 7 - Parâmetros utilizados para impressão 3D para todos filamentos de EVA.

<b>Diâmetro do bico</b>	0,4 mm / 0,8 mm
<b>Espessura de camada</b>	0,25 mm
<b>Temperatura de extrusão</b>	195 °C
<b>Temperatura da mesa</b>	30°C
<b>Velocidade de impressão</b>	2,5 mm/s
<b>Velocidade de percurso</b>	10 mm/s
<b>Tempo estimado</b>	40 min
<b>Filamento necessário</b>	505 mm

Fonte: Autora

Este modelo de impressora é compatível com filamentos rígidos e flexíveis, utilizando como padrão filamentos com diâmetro de 1,75 mm. No entanto, após ajustes realizados no sistema, observou-se um desempenho superior ao utilizar filamentos com diâmetro de 1,50. Notou-se que variações para valores ligeiramente abaixo de 1,50 mm causavam menos impacto no processo de impressão do que variações acima de 1,75 mm, as quais frequentemente resultavam no travamento do filamento no sistema de tração, comprometendo a qualidade da impressão, visto que havia a presença de particulado de fármaco. Para a impressão dos dispositivos multifármacos foi necessário a mudança do bico da impressora de 0,4 mm para 0,8 mm, por conta do maior carregamento das partículas.

#### 4.1.3 Injeção dos Dispositivos Intrauterinos

A máquina de moldagem por injeção Arburg 270S 250-70 utilizada para a produção de DIU e Anel Intravaginal pertence ao laboratório de núcleo de inovação

em moldagem e manufatura aditiva (NIMMA -UFSC). A Figura 22 apresenta a máquina injetora utilizada e a Figura 23 os moldes utilizados para a injeção dos dispositivos. Os moldes utilizados foram projetados por Cristiane Mayumi Wada em 2019, e Gustavo Ferrari em 2024 nas dependências do Laboratório NIMMA.



Figura 22 – Máquina de moldagem por injeção Arburg.

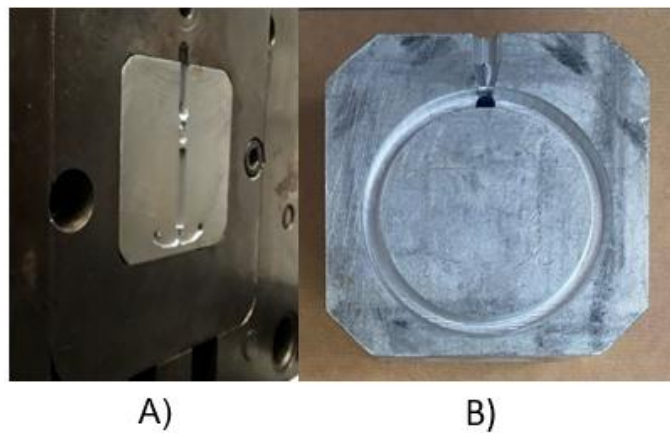


Figura 23 - Molde metálicos, A) DIU e B) Anel Intravaginal.

A Tabela 8 apresenta os parâmetros utilizados para a injeção de polietileno linear de baixa densidade para fabricação de DIU e Anel Intravaginal.

Tabela 8 - Parâmetros para injeção de Polietileno linear de baixa densidade

<b>Parâmetro</b>	<b>PELBD</b>
Pressão de injeção (bar)	850
Velocidade de injeção (cm <sup>3</sup> /s)	15
Volume de comutação (cm <sup>3</sup> )	1,000
Volume dosificação (cm <sup>3</sup> )	4,100 (DIU) e 5,100 (Anel)
Pressão de recalque (bar)	200
Tempo de recalque (s)	2
Força para manter o molde fechado (kN)	200
Tempo de resfriamento (s)	60
Temperaturas no canhão (°C)	Zona 1: 160 Zona 2: 170 Zona 3: 180 Zona 4: 190

Fonte: Autora

Os parâmetros citados na Tabela 8 foram utilizados para a injeção de todos os dispositivos, tanto com a presença de somente um fármaco como com a presença de dois fármacos. Porém, para a injeção dos dispositivos contendo dois fármacos, antes de iniciar o processo foi necessário realizar um ajuste na pressão de injeção, afim que ocorresse o carregamento do material ao molde. Finalizado essa etapa de carregamento, a pressão retornou as condições iniciais para assim injetar os dispositivos multifármacos.

## **4.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS DISPOSITIVOS E FILAMENTOS**

A caracterização das amostras foi realizada a partir das diferentes técnicas descritas nessa seção, para as amostras impressas e injetadas, a fim de verificar os efeitos de processamento e da adição de fármaco em seu comportamento térmico, estrutura química, desempenho mecânico, além de avaliar o perfil de liberação para cada composição fabricada.

### **4.2.1 Calorimetria explanatória diferencial (DSC)**

As análises de DSC foram utilizadas para verificar as temperaturas de transições, cristalinidade e a influência da presença de fármaco no comportamento térmico das amostras. Os ensaios foram realizados pelo Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC, seguindo os padrões da norma ASTM D3418-201.

Para as amostras de EVA foi realizado um ciclo de aquecimento partindo de -40 °C até 280 °C, seguido de um ciclo de resfriamento de 280 °C até -40 °C, ambos

com taxa de 10 °C/min e fluxo de nitrogênio de 20 ml/min. Para o PELBD foi realizado um ciclo de aquecimento de 20 à 300 °C à taxa de 10 °C/min.

Além da possibilidade de determinar as temperaturas de transições também foi possível obter uma estimativa da cristalinidade do material e as quantidades das substâncias em uma mistura. A cristalinidade pode ser determinada relacionando a entalpia de fusão do material semicristalino ( $\Delta H_m$ ) com a entalpia de fusão do mesmo material caso fosse 100% cristalino. O grau de cristalinidade pode ser obtido utilizando a equação 1:

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

Onde:

$X_c$  = grau de cristalinidade

$\Delta H_m$  = entalpia de fusão da amostra

$\Delta H_{m0}$  = entalpia de fusão do polímero

Para o cálculo da porcentagem de cristalinidade ( $\chi_c$ ), considera-se que o copolímero de EVA é composto de uma porção totalmente amorfa, referente ao comonômero de acetato de vinila (VA), e outra cristalina, composta pelo etileno, conforme metodologia descrita por Brogly et al. (1997). Sendo assim, ela pode ser calculada através da Equação 1 utilizando a variação de entalpia no pico endotérmico de fusão obtido nas análises ( $\Delta H_f$ ) e comparando com a entalpia de fusão padrão do polietileno totalmente cristalino ( $\Delta H_{f0} = 293 \text{ J/g}$ ). A mesma equação foi utilizada para calcular a porcentagem de cristalinidade ( $\chi_c$ ) do PELBD.

Já a quantidade de uma substância em uma mistura pode ser estimada relacionando a entalpia de fusão da substância na mistura ( $\Delta H_{ms}$ ) com a entalpia de fusão de uma amostra composta apenas pela substância ( $\Delta H_{mp}$ ). Portanto, a quantidade de cada substância em uma mistura pode ser obtida utilizando a seguinte equação 2:

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

Sendo,

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

$\Delta H_{ms}$  = entalpia de fusão da substância;

$\Delta H_{mp}$  = entalpia de fusão da substância pura.

#### 4.2.2 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de FTIR explora o fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibração particulares, as quais correspondem aos níveis de energia da molécula (níveis vibracionais). Desta forma é possível identificar as frequências vibracionais presentes em uma amostra e relaciona-las à energia de ligação de grupos moleculares já conhecidos.

Para caracterizar as composições dos polímeros puros, fármaco, e de suas interações, foi utilizado um espectrômetro de infravermelho pertencente ao Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm). O equipamento foi utilizado explorando-se a técnica de refletância total atenuada com varredura da superfície na faixa entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Os grupos funcionais característicos de cada polímero foram identificados e verificado possíveis alterações decorrentes da degradação. A Tabela 9 apresenta as principais bandas para identificação dos fármacos e polímeros que serão discutidos no capítulo 5 deste trabalho.

Tabela 9 - Espectro de Infravermelho para identificação dos fármacos e polímeros.

Material	Comprimento de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Grupos Funcionais
<b>CuSO<sub>4</sub></b>	3200 – 3600 1600 – 1500 1195 – 1080 675 – 593	O-H H-O-H Estiramento assimétrico SO <sub>4</sub> Flexão assimétrica SO <sub>4</sub>
<b>FLU</b>	3200 -3000 1800 – 1600 1400 – 1000 900 – 700 600 - 400	Estiramento -NH C=O -CF Deformação N-H Vibrações no anel
<b>SDAg</b>	3400 – 3300 1600 – 1640 1350 – 1150 900 – 700 500 - 400	N-H C=N S=O Sulfonamida Flexão da Sulfonamida Ag-O
<b>EVA</b>	2900 – 2800 1700 – 1600 1400 720	-CH <sub>2</sub> - C=O Flexão angular CH <sub>2</sub> Rocking CH <sub>2</sub>
<b>PELBD</b>	2900 – 2800 1400 720	-CH <sub>2</sub> - Flexão angular CH <sub>2</sub> Rocking CH <sub>2</sub>

Fonte: Autora.

#### 4.2.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análises das amostras de EVA e PELBD foram realizadas utilizando o microscópico eletrônico de varredura na superfície e nas seções transversais de amostras de DIU's e Anéis Vaginais para cada uma das composições estudadas, a fim de verificar a dispersão do fármaco e a qualidade dos dispositivos impressos. As análises foram realizadas pelo Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm). Realizou-se a análise do formato e distribuição das partículas dos fármacos, e também a caracterização química pela técnica de espectroscopia de energia dispersiva (EDS) para identificar as partículas dos fármacos.

Além disso, as imagens apresentadas são Backscattered Electrons (BSE) pois fornecem informações sobre a composição e distribuição dos elementos na amostra, baseando-se na interação dos elétrons retro-espalhados. O contraste depende do número atômico, sendo que elementos com o maior número atômico aparecerão mais brilhantes na imagem. As imagens foram realizadas em uma área específica dos dispositivos intrauterinos e dos anéis vaginais, conforme apresentado na Figura 24.

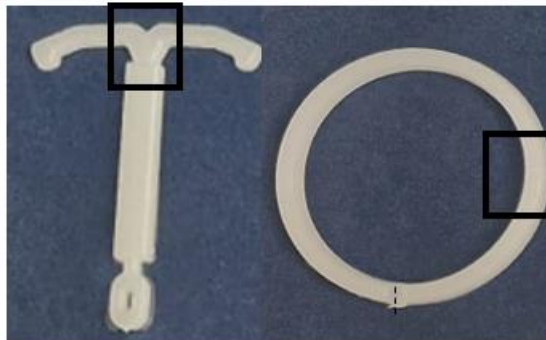


Figura 24 - Área selecionada para o MEV dos DIU's e Anéis.

#### 4.2.4 Ensaio Dinâmico-Mecânico

As amostras fabricadas com os polímeros EVA e PELBD carregadas com os fármacos foram avaliadas mecanicamente sob flexão com a garra tipo cantilever único, no equipamento de análise dinâmico-mecânica DMA Q800 da TA Instruments, no laboratório NIMMA da UFSC à temperatura de 30°C.

### **4.3 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO**

O ensaio de liberação de fármaco nas amostras foi realizado para verificar o perfil de liberação em relação ao tempo, ou seja, a capacidade de liberação do fármaco na matriz polimérica quando em contato com uma solução similar ao local do corpo humano onde o dispositivo será utilizado. Assim, é possível mensurar as porcentagens de liberação do fármaco em relação aos dias a qual o dispositivo estará presente no corpo. Através deste ensaio é possível verificar as características de cinética de liberação, como o fármaco se comporta perante a matriz polimérica. Os ensaios serão realizados para cada concentração de fármaco fabricada.

Foram adotadas diferentes abordagens analíticas para os dispositivos, em função da solubilidade de cada fármaco e tempo de ensaio, com variações nos dias de ensaio de acordo com a produção de cada dispositivo, apresentadas a seguir. Todos os ensaios de liberação de fármaco foram realizados no Laboratório de Biomecânica da UFSC (LEBm) com espectrofotômetro UV-visível modelo UV-5200 da Global trade technology.

#### **4.3.1 Sulfato de Cobre**

Para a quantificação do cobre presente nas amostras foi utilizado o método de condutividade, utilizando um medidor de condutividade modelo DIST4 Hanna. Para a realização do ensaio, três corpos de prova foram colocados em frascos com 40 mL de água destilada. Foram realizadas coletas diariamente por quatro dias, onde foi retirado todo o líquido dos frascos e novamente preenchido com a solução tampão. Posteriormente esse período, as amostras foram coletas uma vez na semana. Cada amostra foi mantida em um banho a uma temperatura de  $37^{\circ} \pm 0.5$  °C. A Figura 25 apresenta a curva de calibração.

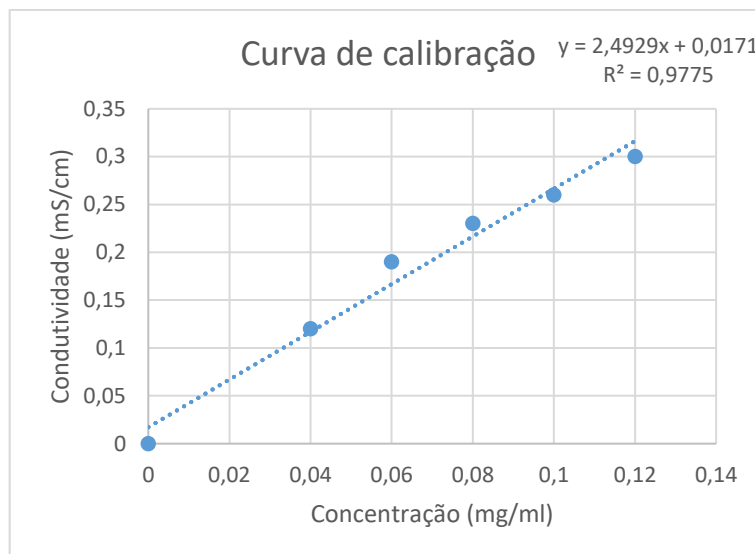


Figura 25 - Curva de calibração para o sulfato de cobre.

#### 4.3.2 Sulfadiazina de Prata

A sulfadiazina de prata é um agente bacteriostático tópico da classe das sulfonamidas. Ela diferencia-se das outras sulfonamidas por ser insolúvel em água destilada, éter etílico, acetona, etanol, metanol, é ligeiramente solúvel em hidróxido de amônio 50 VN e solúvel em hidróxido de amônio concentrado.

Para a realização do ensaio, três corpos de prova foram colocados em frascos junto a uma solução de água destilada e hidróxido de amônia 30%. A solução foi preparada através de uma solução mãe (10 mL de hidróxido de amônia diluídos em 100 mL de água destilada), onde 15 mL da solução mãe foram diluídos em 35 mL de água destilada. A preparação foi adaptada de Ahmed et al., 2023. Cada amostra contendo 10 mL de solução foi mantida em um banho a uma temperatura de  $37^{\circ} \pm 0.5$  °C.

Foram realizadas coletas diariamente por quatro dias, onde foi retirado todo o líquido dos frascos e novamente preenchido com a solução tampão. Posteriormente esse período, as amostras foram coletas uma vez na semana. Após as coletas as amostras foram analisadas no espectrofotômetro UV-visível para a leitura da absorbância o comprimento de onda utilizado o comprimento de onda de 240 nm. A Figura 26 apresenta a curva de calibração das amostras contendo o fármaco sulfadiazina de prata.

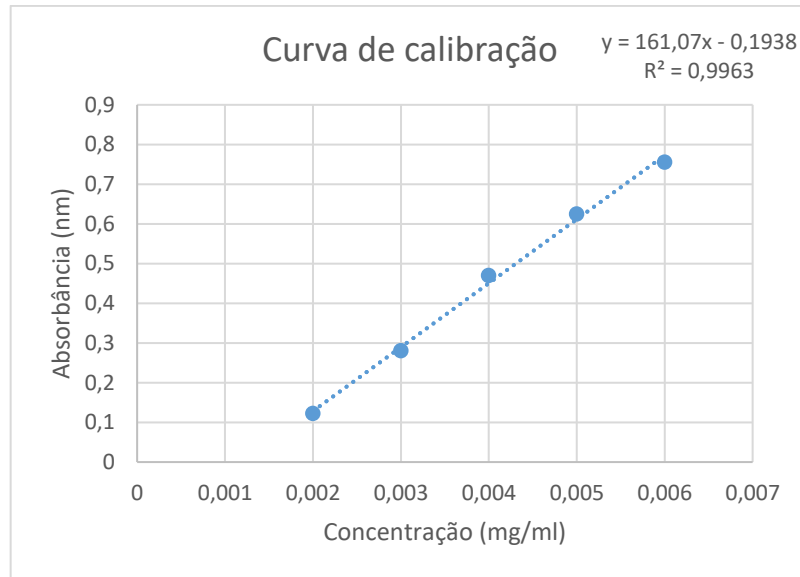


Figura 26 - Curva de calibração da Sulfadiazina de Prata.

### 4.3.3 Fluorouracil

Para a realização do ensaio de liberação de fluorouracil, três corpos de prova foram colocados em frascos junto a uma solução tampão PBS e etanol (80:20) e mantidos a uma temperatura de  $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Periodicamente foi retirado todo o líquido dos frascos e novamente preenchido com a solução tampão. Após as coletas as amostras foram analisadas no espectrofotômetro UV-visível para a leitura da absorbância o comprimento de onda utilizado para a 5-fluorouracila foi 266 nm de acordo com a varredura e a literatura essas são as absorbâncias máximas. A Figura 27 apresenta a curva de calibração para as amostras contendo o fármaco FLU.

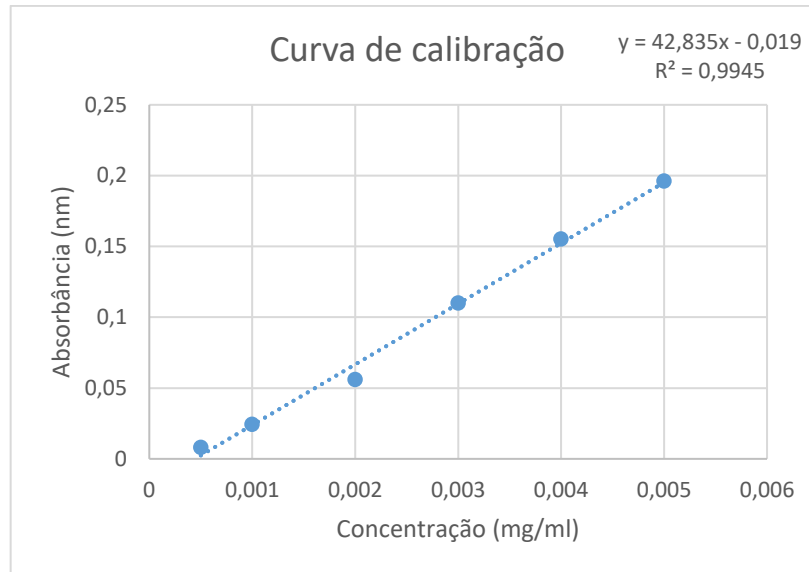


Figura 27 - Curva de calibração da Fluorouracila.

#### 4.3.4 Bifármacos

- Sulfato de Cobre ( $\text{CuSO}_4$ ) e Sulfadiazina de Prata (SDAg)

Para o ensaio de liberação, três corpos de prova foram colocados em frascos juntos a solução mãe de Hidróxido de Amônia (30%) e água destilada. Posteriormente esse período, as amostras foram coletas uma vez na semana. Foram realizadas coletas diariamente por quatro dias, e posteriormente, as coletas foram realizadas semanalmente, onde foi retirado todo o líquido dos frascos e novamente preenchido com a solução tampão. Após as coletas, as amostras foram primeiramente analisadas no espectrofotômetro UV-visível para a leitura da absorbância o comprimento de onda utilizado o comprimento de onda de 240 nm para quantificação da SDAg, e posteriormente, coletado uma alíquota e adicionado EDTA para quantificação por UV do sulfato de cobre.

- Sulfato de Sobre ( $\text{CuSO}_4$ ) e Fluororuracila (FLU)

Para o ensaio de liberação, três corpos de prova foram colocados em frascos juntos a água destilada. Posteriormente esse período, as amostras foram coletas uma vez na semana. Foram realizadas coletas diariamente por quatro dias, e posteriormente, as coletas foram realizadas semanalmente, onde foi retirado todo o líquido dos frascos e novamente preenchido com a solução tampão. Após as coletas, as amostras foram primeiramente analisadas no espectrofotômetro UV-visível para a leitura da absorbância o comprimento de onda utilizado o comprimento de onda de

266 nm para quantificação da FLU, e posteriormente, coletado uma alíquota e adicionado EDTA para quantificação por UV do sulfato de cobre.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo apresenta-se os resultados e discussões sobre as propriedades dos DIUs fabricados por impressão 3D, e DIUs e Anel Intravaginal fabricados através da moldagem por injeção.

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS FABRICADOS POR IMPRESSÃO 3D

A Figura 28 apresenta imagens dos dispositivos intrauterinos fabricados por impressão 3D. Nas imagens, percebe-se que os dispositivos fabricados com apenas um fármaco (Figura 28 A, B e C) possuem melhor acabamento superficial, principalmente nos contornos e extremidades. Como representação desse comportamento, destaca-se o preenchimento das camadas além da presença de fiapos (stringing) nos dispositivos bifármacos (E e F). Esse episódio ocorre por conta desses dispositivos conterem maiores concentrações de fármacos, o que compromete a fluidez do polímero fundido a partir do filamento composto.

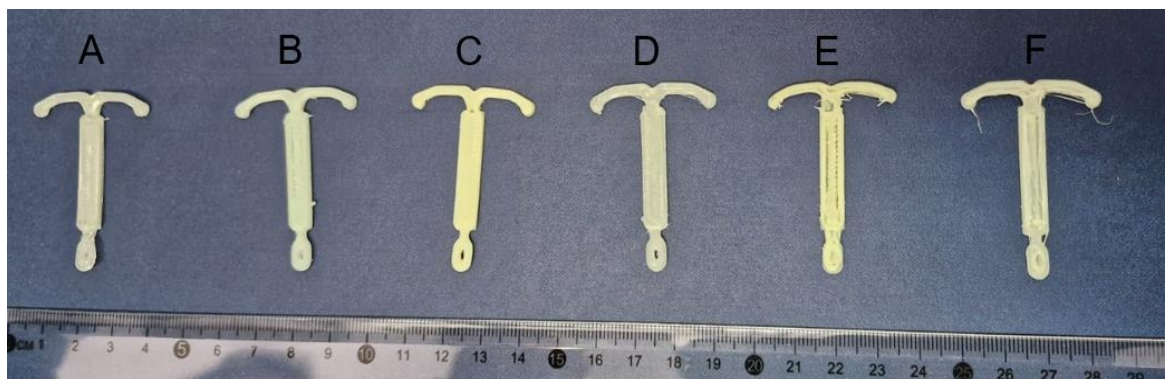


Figura 28 - DIU's fabricados por impressão 3D: EVA A), EVA + 10% CuSO<sub>4</sub> B), EVA + 10%SDAg C), EVA + 10% FLU D), EVA + 8% CuSO<sub>4</sub> + 8% SDAg E) e EVA + 8% CuSO<sub>4</sub> + 8% FLU F).

#### 5.1.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Como o principal objetivo das análises do MEV foi observar a incorporação e dispersão do fármaco na matriz polimérica. Pra isso, primeiramente foram feitas imagens dos fármacos, observados na Figura 29. A morfologia do CuSO<sub>4</sub> apresentou

partículas irregulares e agregadas, com aspecto rugoso e estrutura porosa. A presença de aglomerados pode ser atribuída à higroscopicidade do sulfato de cobre. Para a FLU, a morfologia mostra cristais com superfície suave, lamelar e bem definida, característica de compostos altamente cristalinos. A SDAg apresentou aglomerados de partículas finas, com morfologia irregular e a alta rugosidade superficial.

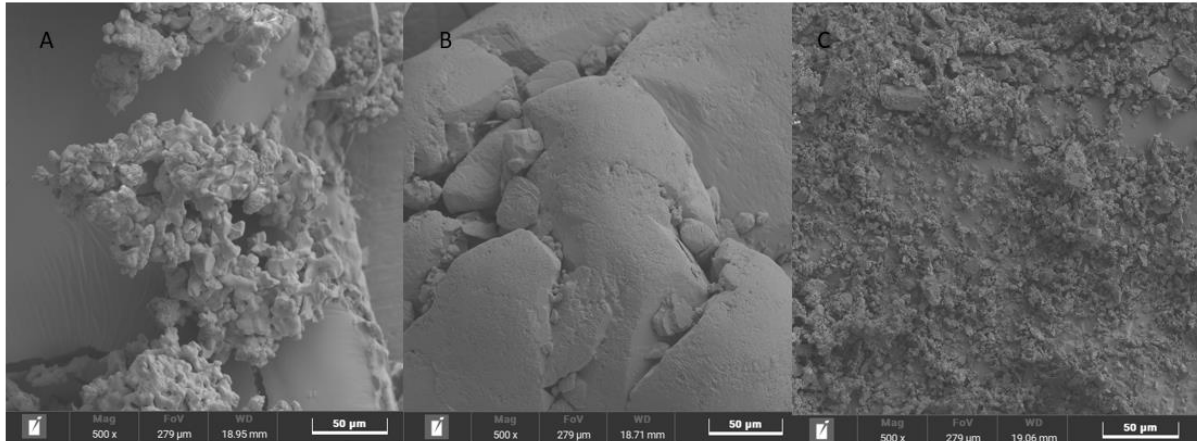


Figura 29 – MEV das partículas dos fármacos com aumento de 500x. CuSO4 A), FLU B) e SDAg C).

Em relação a morfologia dos DIU's impressos, a Figura 30 apresenta as imagens com aumento de 100 vezes, sendo que a primeira imagem (Figura 30 A) apresenta o DIU de EVA puro. O efeito BSE foi usado para identificação de partículas com alto número atômico (como Cu, Ag e F), que aparecem mais brilhantes em contraste à matriz polimérica (mais escura). As composições com bifármacos (Figura 30 E e F) evidenciam homogeneidades e irregularidades na matriz polimérica.

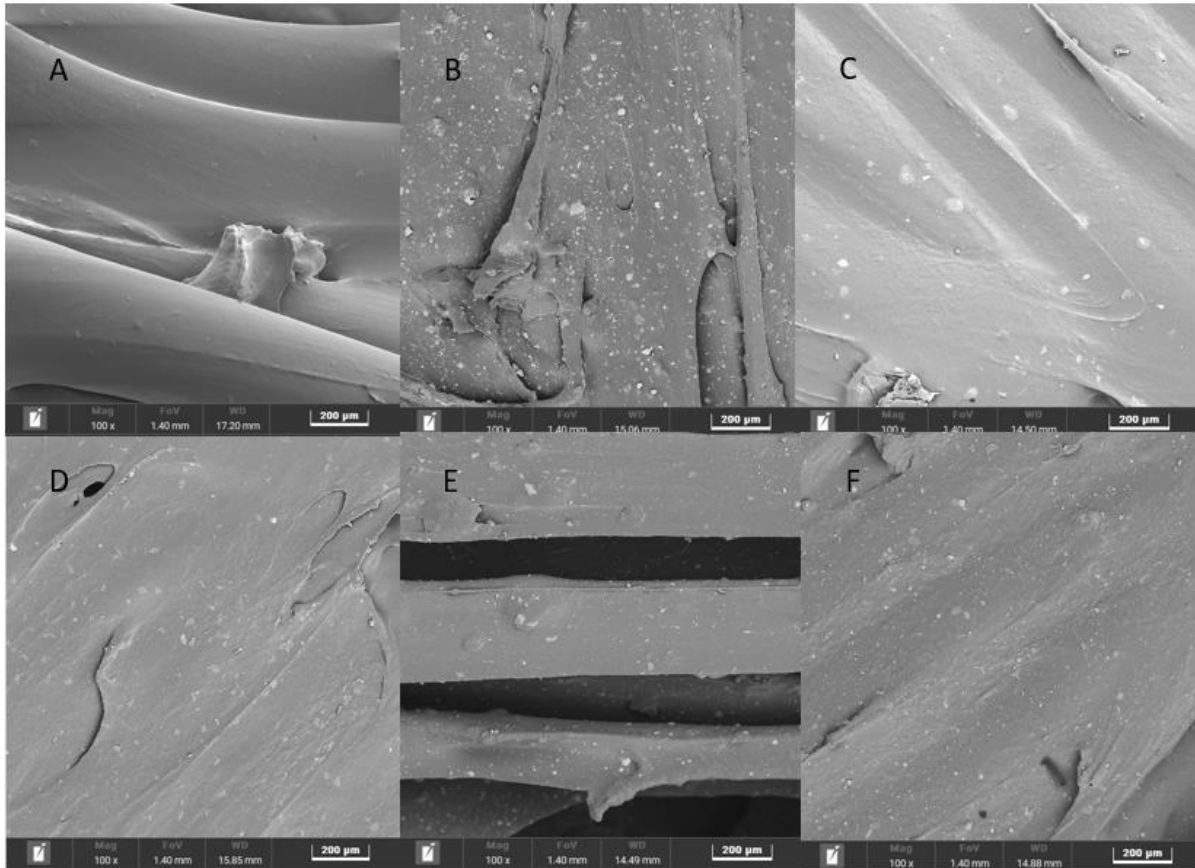


Figura 30 - Imagens MEV com aumento de 100x dos DIU's EVA A), EVA + 10% CuSO<sub>4</sub> B), EVA + 10% FLU C), EVA + 10% SDAg D), EVA + 8% CuSO<sub>4</sub> + 8% SDAg E) e EVA + 8% CuSO<sub>4</sub> + 8% FLU F).

A ampliação de 500x permite melhor análise da morfologia, tamanho e dispersão das partículas de fármacos na matriz polimérica, que está apresentada na Figura 31. A análise com 500x confirma as tendências observadas a 100x, mas revela com mais clareza defeitos superficiais e heterogeneidade na incorporação de fármacos, especialmente em amostras bifármacos (Figura 31 D e F). Os melhores resultados morfológicos estão nas amostras com FLU isolado (Figura 31 B), indicando maior compatibilidade com a matriz EVA.

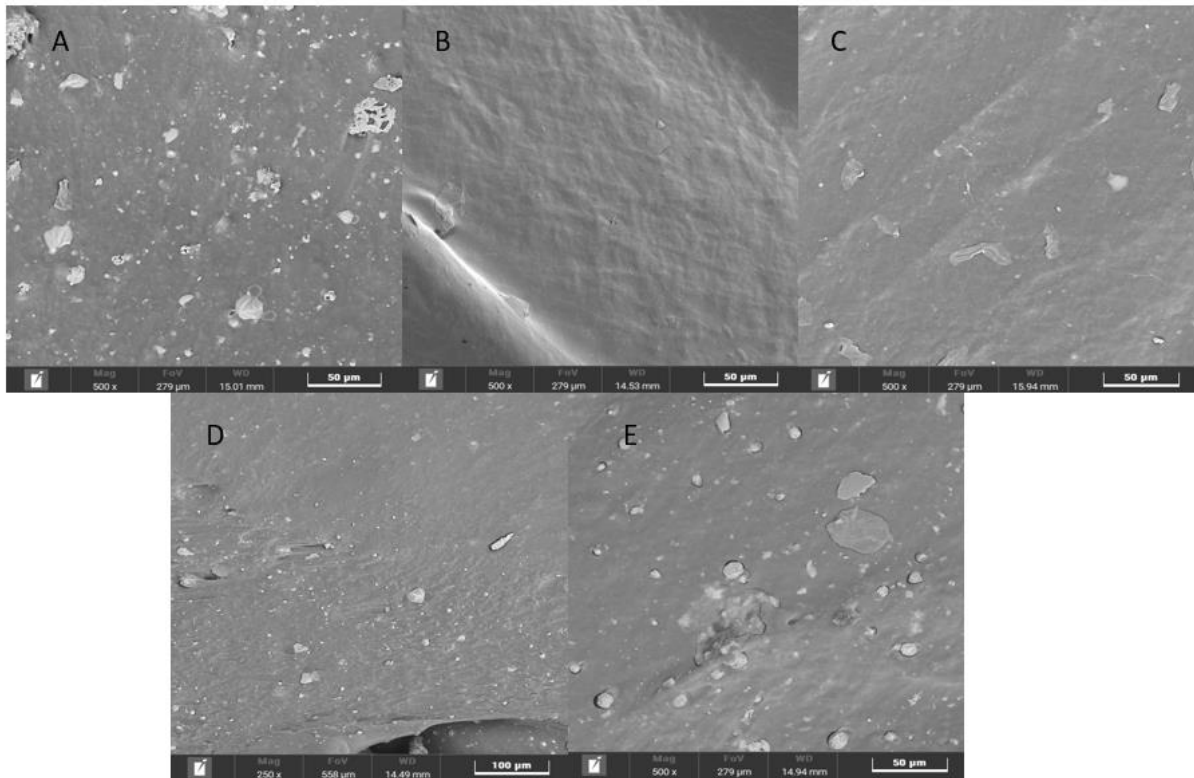


Figura 31 - Imagens MEV com aumento de 500x dos DIU's, EVA + 10% CuSO<sub>4</sub> A), EVA + 10% FLU B), EVA + 10% SDAg C), EVA + 8% CuSO<sub>4</sub> + 8% SDAg D) e EVA + 8% CuSO<sub>4</sub> + 8% FLU E).

A Figura 32 apresenta a análise por EDS tem como foco confirmar a presença elementar dos fármacos incorporados à matriz polimérica. A presença de Cu confirma o CuSO<sub>4</sub> na matriz e a intensidade do pico sugere boa concentração superficial, em concordância com as imagens BSE. A presença de flúor confirma a fluorouracila, com pico relativamente baixo, o que condiz com a boa dispersão e menor aglomeração observada nas imagens. A presença de prata (Ag) comprova a incorporação da sulfadiazina de prata, o pico é claro, mas isolado, condizente com partículas pouco numerosas. Para o bifármaco contendo cobre e fluorouracila, o espectro mostra presença de ambos os elementos característicos (Cu e F), com o pico de Cu mais intenso que o de F, sugerindo maior concentração superficial ou aglomeração do CuSO<sub>4</sub>. Por fim, o espectro com múltiplos elementos (Cu e Ag) confirmam o carregamento bifármaco, com picos que se sobrepõem com ruído maior, possivelmente pela presença de diferentes tamanhos e formas de partículas na região analisada.

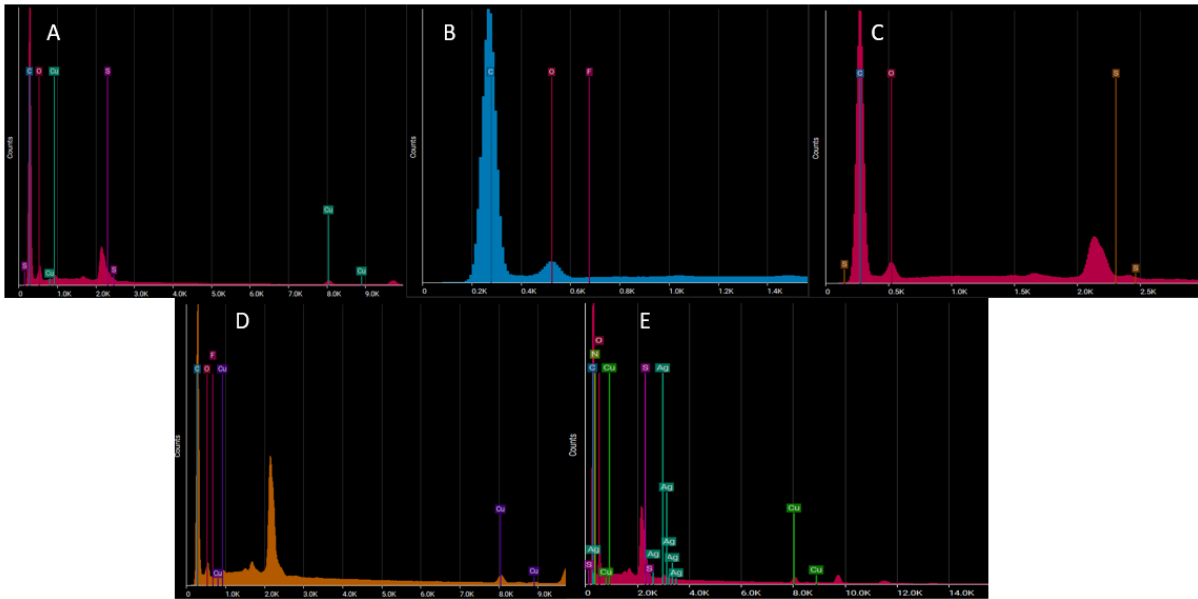


Figura 32 - EDS dos DIU's, EVA + 10% CuSO<sub>4</sub> A), EVA + 10% FLU B), EVA + 10% SDAg C), EVA + 8% CuSO<sub>4</sub> + 8% FLU D) e EVA + 8% CuSO<sub>4</sub> + 8% SDAg E).

### 5.1.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

O copolímero de EVA possui morfologia complexa que em geral consiste em uma fase cristalina, onde estão as unidades de polietileno, uma região de interface onde estão presentes segmentos de etileno e acetato de vinila, e uma região amorfa complexa que consiste em segmentos não cristalizados de etileno e acetato de vinila. Entretanto, devido à complexidade deste mecanismo, a literatura cita que dependendo da porcentagem de acetato de vinila essas estruturas podem estar mais ou menos presentes no material (ALMEIDA et al., 2011; YAMAKI; PRADO; ATVARS, 2002). No caso do EVA utilizado neste trabalho, que contém 12% de acetato de vinila, e os dados indicam que a incorporação dos fármacos CuSO<sub>4</sub>, SDAg e FLU no polímero EVA alteram a estrutura cristalina do material, reduzindo a cristalinidade e modificando levemente a temperatura de fusão do sistema. A sulfadiazina de prata não apresenta transição térmica clara, podendo então sugerir uma dispersão amorfa.

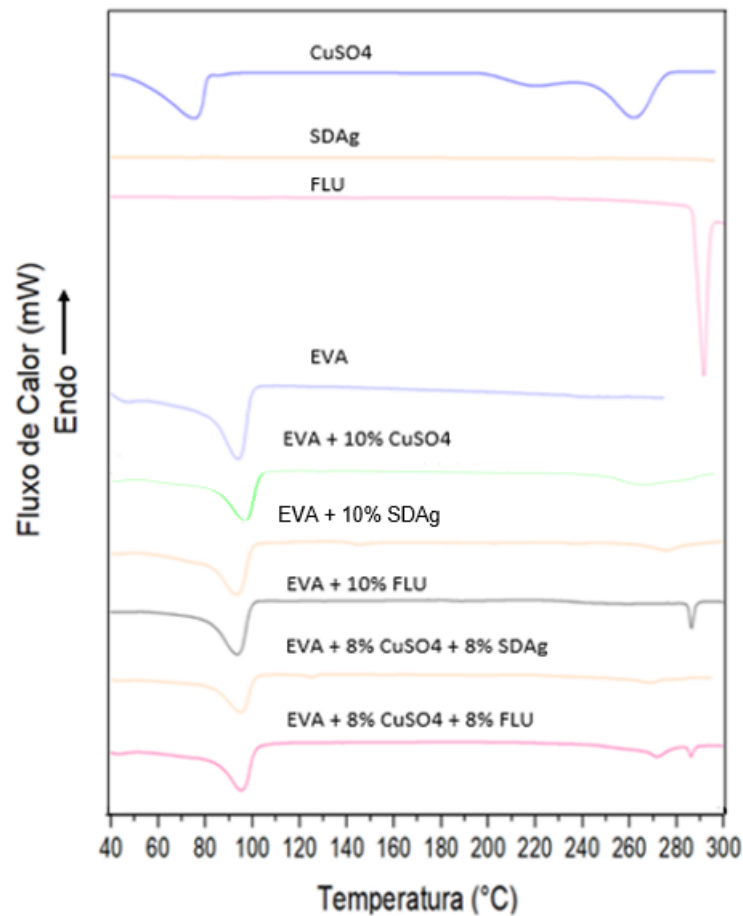


Figura 33 - Curvas DSC dos dispositivos de EVA e fármacos impressos.

As Tabelas 10, 11 e 12 apresentam os resultados obtidos utilizando a técnica DSC, onde é possível observar que os picos dos fármacos em temperaturas mais altas (CuSO<sub>4</sub> em torno de 260 °C, FLU próximo de 290 °C), sendo ausente para SDAg, sugerindo comportamento amorfo ou baixa concentração detectável. A sobreposição dos picos nos sistemas multifármacos indica compatibilidade térmica, porém a intensidade das transições relacionadas aos fármacos é reduzida, apontando baixa eficiência de incorporação dos fármacos.

Tabela 10 - Dados do comportamento térmico dos fármacos baseados nos resultados de DSC.

Material	T <sub>m</sub> (°C)	ΔH (J/g)	X <sub>c</sub> %	% efetivo de fármaco
<b>CuSO<sub>4</sub></b>	261,07	362,18	-	100%
<b>SDAg</b>	-	-	-	100%
<b>FLU</b>	290,33	181,07	-	100%

Fonte: Autor.

Tabela 11 - Dados do comportamento térmico do polímero + fármacos puros.

Material	T <sub>m</sub> (°C) EVA	T <sub>m</sub> (°C) fármaco	ΔH (J/g) EVA	ΔH (J/g) fármaco	X <sub>c</sub> %	% efetivo de fármaco
EVA	96,98	-	108,84	-	37,14	-
EVA+10% CuSO <sub>4</sub>	101,83	252,5	38,51	18,79	13,14	6,41
EVA+10% SDAg	96,20	275,91	97,79	7,22	32,83	2,46
EVA +10% FLU	97,34	287,19	94,90	3,92	32,38	1,33

Fonte: Autor.

Tabela 12 - Dados do comportamento térmico do DIU's multifármacos.

	EVA+8%CuSO <sub>4</sub> +8%SDAg	EVA+8%CuSO <sub>4</sub> +8%FLU
T <sub>m</sub> EVA	98,66	102,83
T <sub>m</sub> CuSO <sub>4</sub>	273,33	270
T <sub>m</sub> SDAg	-	-
T <sub>m</sub> FLU	-	291
ΔH EVA	41,84	55,02
ΔH CuSO <sub>4</sub>	7,43	2,73
ΔH SDAg	-	-
ΔH FLU	-	3,14
X <sub>c</sub> %	33,67	18,77
% efetivo de fármaco	2,53 de CuSO <sub>4</sub>	0,93 de CuSO <sub>4</sub>

Fonte: Autor.

### 5.1.3 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

A Figura 34 apresenta o comparativo do espectro entre os fármacos puros e os DIU's desenvolvidos com cada percentual de fármaco. Como apresentado no capítulo 4, onde é especificado na Tabela 9 os principais comprimentos de ondas para identificação de cada grupo, podemos observar a presença de cada fármaco nos dispositivos intrauterinos fabricados por impressão 3D.

Para o EVA, destacaram-se as bandas em 2850, 1380 e 720 cm<sup>-1</sup>, atribuídas às vibrações de estiramento, flexão e "rocking" C-H do grupo metileno e em 1750 e 1100 cm<sup>-1</sup> ligação C=O e C-O, comuns às cadeias alifáticas do polietileno.

A presença do CuSO<sub>4</sub> pode ser observada somente na banda entre 1450, 1100 e 800 cm<sup>-1</sup>, representando o estiramento do grupo SO<sub>4</sub> (HABER, 1977). A FLU é identificada pelas bandas características das ligações N-H, C=O e C-F (3000, 1600

e  $700\text{ cm}^{-1}$ ), espectros de sulfadiazina de prata apresentam os sinais de ligações S=O ( $1600$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$ ), vibrações de anel aromático em ligações C=C ( $600\text{ cm}^{-1}$ ).

Para os bifármacos, ambos os fármacos são detectados. Bandas sobrepostas dificultam a análise quantitativa, mas confirmam presença qualitativa, e as intensidades são mais moderadas, o que pode indicar dispersão parcial ou efeito da diluição.

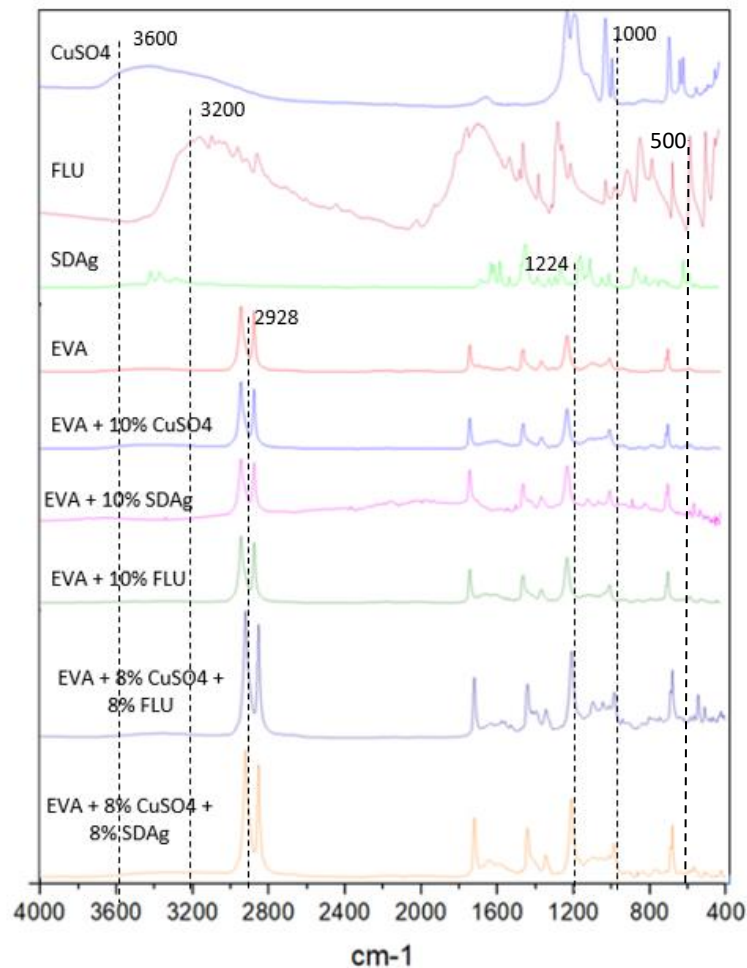


Figura 34 - Espectro FTIR dos dispositivos de EVA e suas diferentes composições.

#### 5.1.4 Ensaio de Flexão

Os ensaios mecânicos foram realizados para verificar o comportamento das amostras sob flexão, determinando o módulo de flexão e a tensão em diferentes deformações. A Figura 35 apresenta as curvas e a Tabela 13 os valores de tensão a 10% de deformação e o módulo de flexão. Formulações com fármacos isolados aumentam a rigidez dos dispositivos, potencialmente favorecendo a inserção do DIU,

mas precisam de equilíbrio para não comprometer o conforto. Formulações multifármacos, embora promissoras farmacologicamente, afetam o módulo elástico, exigindo ainda ajustes no processamento.

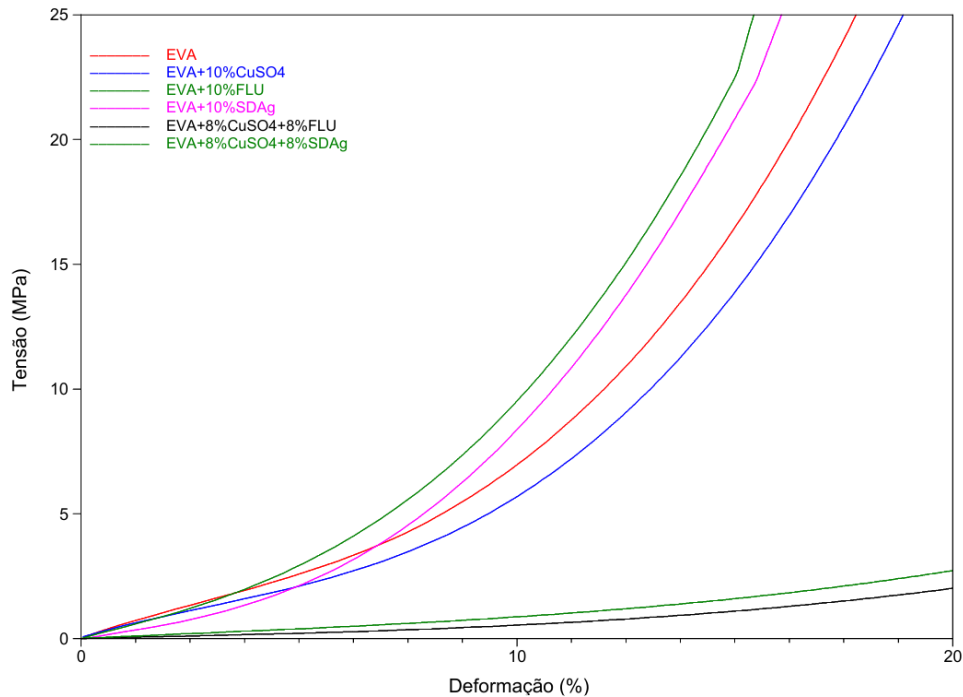


Figura 35 - Curvas de tensão versus deformação dos comportamentos das amostras de EVA + fármacos.

Tabela 13 - Valores das tensões à 5% e 10% de deformação obtidos das amostras de EVA + fármacos.

Composição	$\sigma$ em 5% de $\epsilon$ (MPa)	Desvio Padrão	$\sigma$ em 10% de $\epsilon$ (MPa)	Desvio Padrão	Módulo de Flexão (MPa)
<b>EVA</b>	2,01	0,64	5,92	2,00	58,94
<b>EVA + 10% CuSO4</b>	3,10	0,97	7,66	2,28	76,30
<b>EVA + 10% FLU</b>	3,05	1,56	9,56	4,06	95,72
<b>EVA + 10% SDAg</b>	4,02	2,60	12,23	3,88	116,92
<b>EVA + 8% CuSO4 + 8% FLU</b>	0,23	0,11	0,54	0,23	5,32
<b>EVA + 8% CuSO4 + 8% SDAg</b>	0,25	0,09	0,67	0,17	6,59

### 5.1.5 Ensaio de Liberação de Fármaco

- **Sulfato de Cobre**

A curva apresentada na Figura 36 mostra um aumento gradual da liberação do CuSO<sub>4</sub> ao longo de 35 dias, com uma elevação mais acentuada nos primeiros dias (“burst release”) seguida por uma estabilização do ritmo de liberação. As barras de erro indicam a variabilidade dos dados em cada ponto de medição.

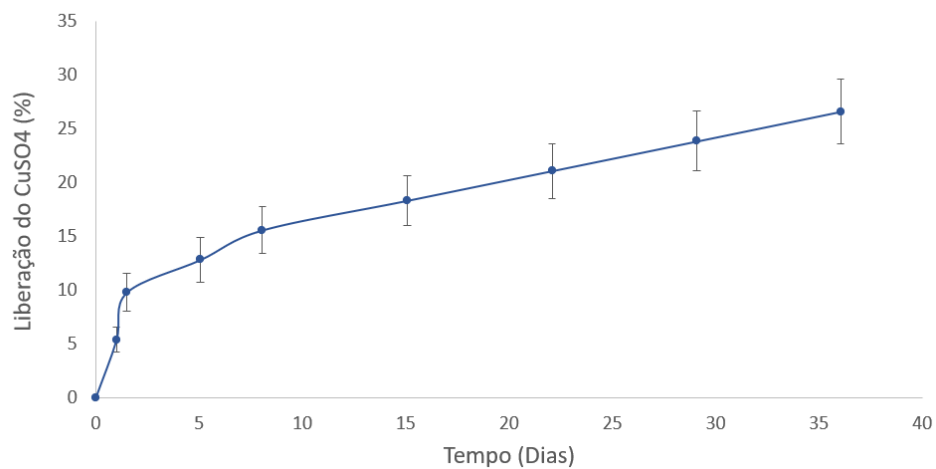


Figura 36 - Gráfico de liberação do DIU de EVA + 10% CuSO<sub>4</sub>.

Nos primeiros dias ocorre uma liberação rápida de CuSO<sub>4</sub>, atingindo cerca de 15% em menos de uma semana. A partir de então, a taxa de liberação continua crescendo de forma constante e gradual até alcançar aproximadamente 26% ao redor dos 35 dias. O padrão é característico de uma liberação controlada, onde há uma fase inicial de liberação rápida, seguida por uma liberação mais lenta e contínua, isso ocorre possivelmente pela maior presença de partículas de fármaco na superfície dos dispositivos impressos em 3D.

- **Sulfadiazina de Prata**

O gráfico apresentado na Figura 37 mostra que nos primeiros 20 dias, há uma liberação relativamente rápida da SDAg, atingindo aproximadamente 1,0%. Entre 20 e 80 dias, a liberação continua, mas de forma mais gradual, alcançando em torno de 2,0%. Após 80 dias, o sistema entra em um patamar de estabilidade, com a liberação

se aproximando de 2,5% aos 140 dias. As barras de erro são significativamente grandes, principalmente após 20 dias, indicando uma alta variabilidade, isso é observado pela diferença na quantidade de fármaco em cada dispositivo impresso, ou seja, a homogeneidade das matrizes.

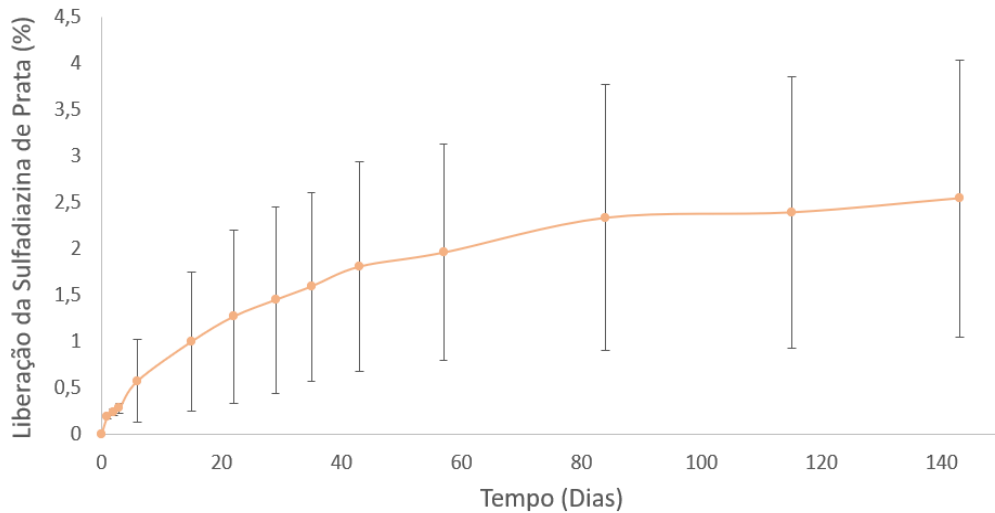


Figura 37 - Gráfico de liberação do DIU de EVA + 10% SDAg.

- **Fluorouracil**

A Figura 38 apresenta o gráfico de liberação de fluorouracil, com uma liberação inicial rápida nos primeiros 5 dias que já alcança cerca de 4%. Depois, a curva continua crescendo de forma gradual e constante até o final (7% aos 55 dias). Na fase inicial, com uma liberação rápida, típica de sistemas com burst release, provavelmente devido à quantidade de fármaco presente na superfície. Já na fase intermediária a liberação se mantém constante, sugerindo que após a liberação inicial o sistema passa a operar via mecanismo controlado, provavelmente por difusão, representando então a homogeneidade do fármaco na matriz polimérica.

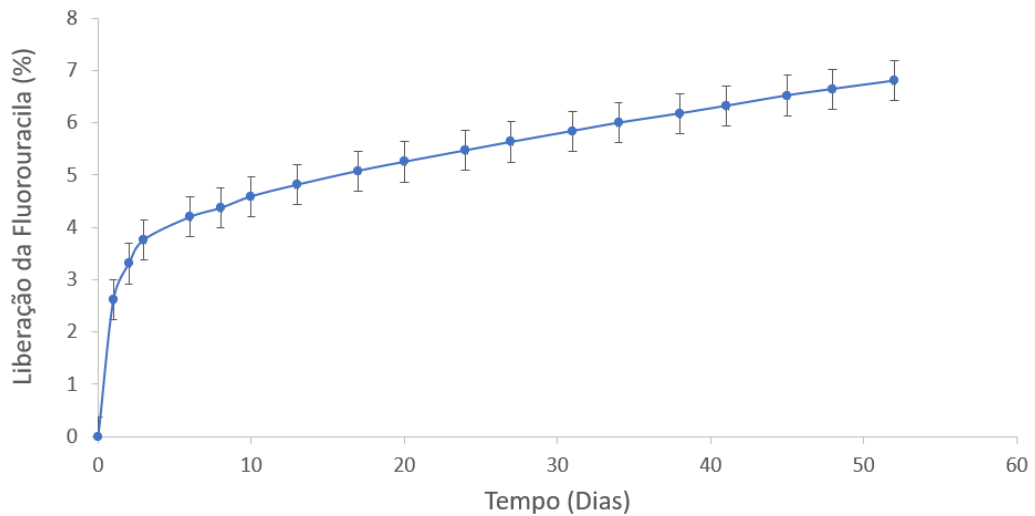


Figura 38 - Gráfico de liberação do DIU de EVA + 10% FLU.

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS MOLDADOS POR INJEÇÃO

A Figura 39 apresenta imagens dos dispositivos intrauterinos fabricados a partir da moldagem por injeção. Através da comparação, percebe-se que o acabamento geral das peças apresenta boa conformidade dimensional e integridade estrutural, porém observa-se variações no acabamento superficial.

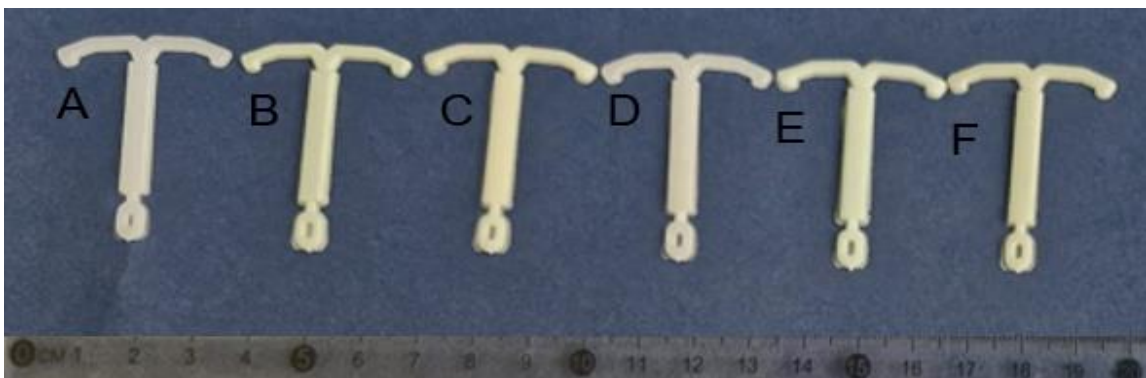


Figura 39 - DIU's via moldagem por injeção, PELBD Puro A), PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub> B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 20% FLU D), PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% FLU E) e PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% SDAg F).

### 5.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A Figura 40 apresenta imagens dos dispositivos intrauterinos fabricados por moldagem por injeção. Para o dispositivo de PELBD (A), a estrutura superficial é uniforme e lisa, sem a presença visível de partículas ou heterogeneidades. O aspecto é típico de polímeros moldados por injeção sem aditivos, com mínima rugosidade superficial. Já a presença do sulfato de cobre (B), modificou significativamente a morfologia da superfície do DIU fabricado, evidenciada por aumento na rugosidade e presença de aglomerados ou partículas dispersas na matriz. Essa distribuição pode afetar tanto a liberação do íon metálico quanto propriedades mecânicas.

O dispositivo contendo fluorouracila (Figura 40 C) exibe algumas partículas discretas em sua superfície, indicando incorporação relativamente homogênea do fármaco. A superfície do DIU de sulfadiazina de prata (Figura 40 D) é mais heterogênea e rugosa, com múltiplos pontos de aglomeração. Isso é pode ser característico da dispersão de nanopartículas ou sais metálicos, que tendem a formar clusters (ZHU, et. al, 2019). Em relação aos multifármacos, a complexidade superficial é acentuada, com áreas de acúmulo e possível coalescência entre as fases dos fármacos.

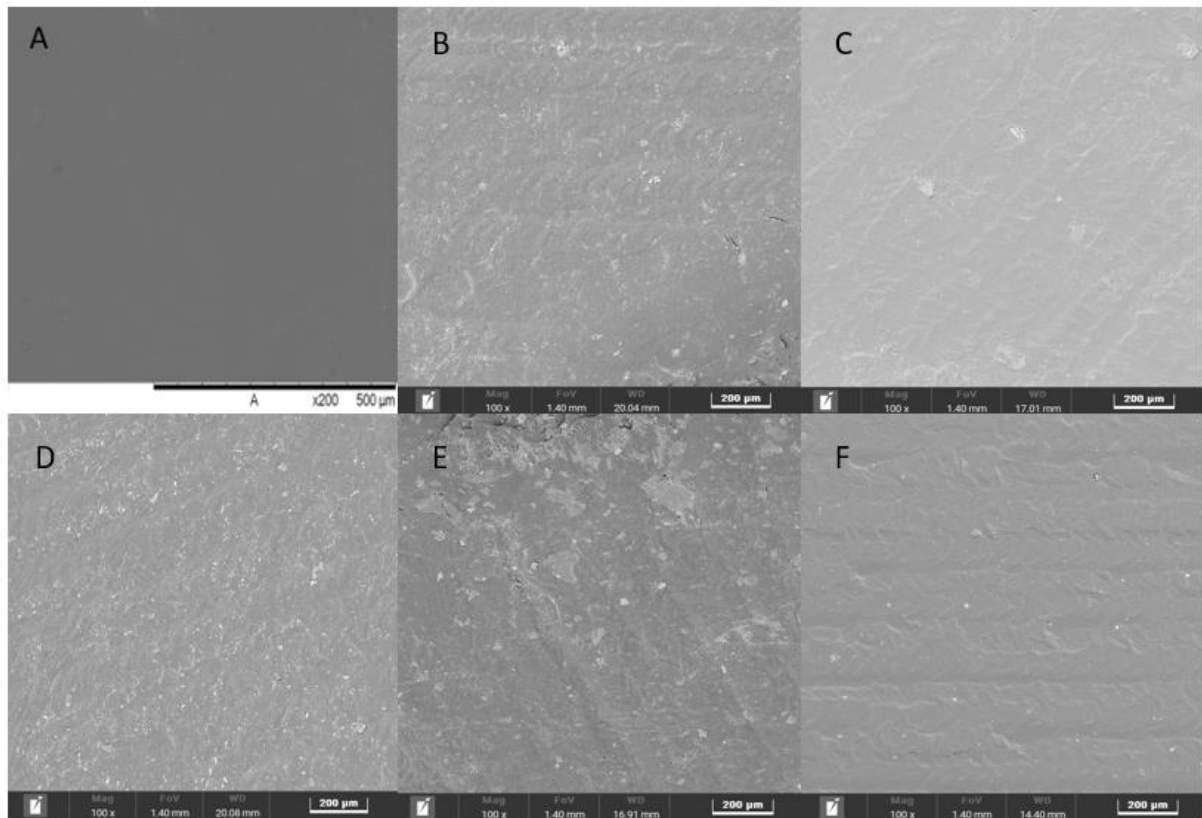


Figura 40 - Imagens MEV com aumento de 100x dos DIU's PELBD A), PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub> B), PELBD + 20% FLU C) PELBD + 20% SDAg D), PELBD + 15%CuSO<sub>4</sub> + 15% SDAg E) e PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% FLU F).

A Figura 41 apresenta imagens de MEV mostrando as morfologias dos dispositivos com aumento de 500x. A superfície do CuSO<sub>4</sub> (Figura 41 A) apresenta a presença de fissuras e algumas linhas superficiais. Não há grandes acúmulos visíveis de partículas, mas se percebe uma textura rugosa e o CuSO<sub>4</sub> está aparentemente bem disperso na matriz. A superfície do DIU com fluoracila (Figura 40 B), mostra cavidades, possivelmente relacionada a aglomeração de fármaco.

As imagens MEV do DIU com sulfadiazina de prata (Figura 40 C) mostra áreas claras associadas a presença das partículas de prata. As imagens MEV dos DIUs bifármacos (Figura 40 D e E) apresentam uma boa dispersão das partículas dos fármacos

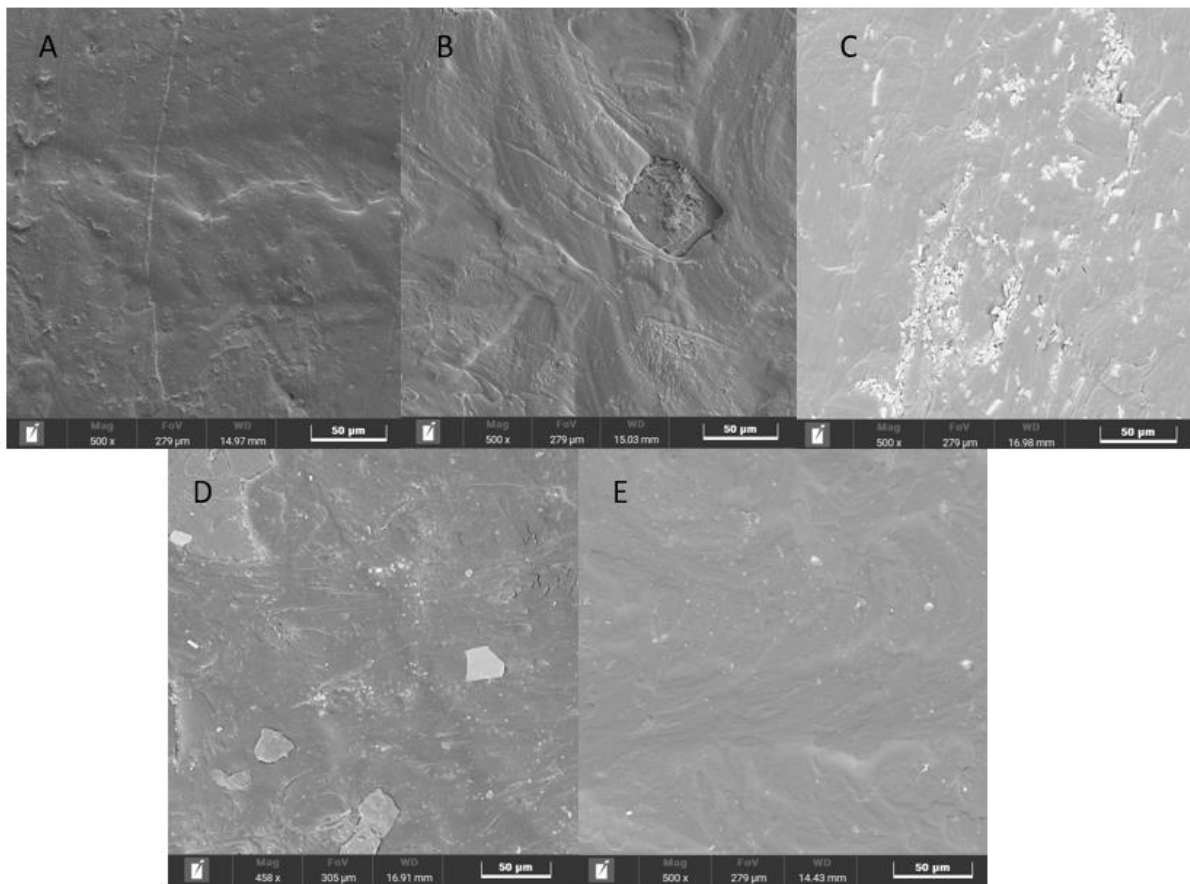


Figura 41 - Imagens MEV com aumento de 500x dos DIU's PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub> A), PELBD + 20% FLU B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 15%CuSO<sub>4</sub> + 15% SDAg D) e PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% FLU E).

A Figura 42 apresenta as análises de EDS dos dispositivos fabricados por moldagem por injeção, onde a presença de elementos químicos (F, Cu, S e Ag) pertencentes a formulação dos fármacos utilizados foi detectada confirmando a presença dos mesmos na composição dos DIUs.

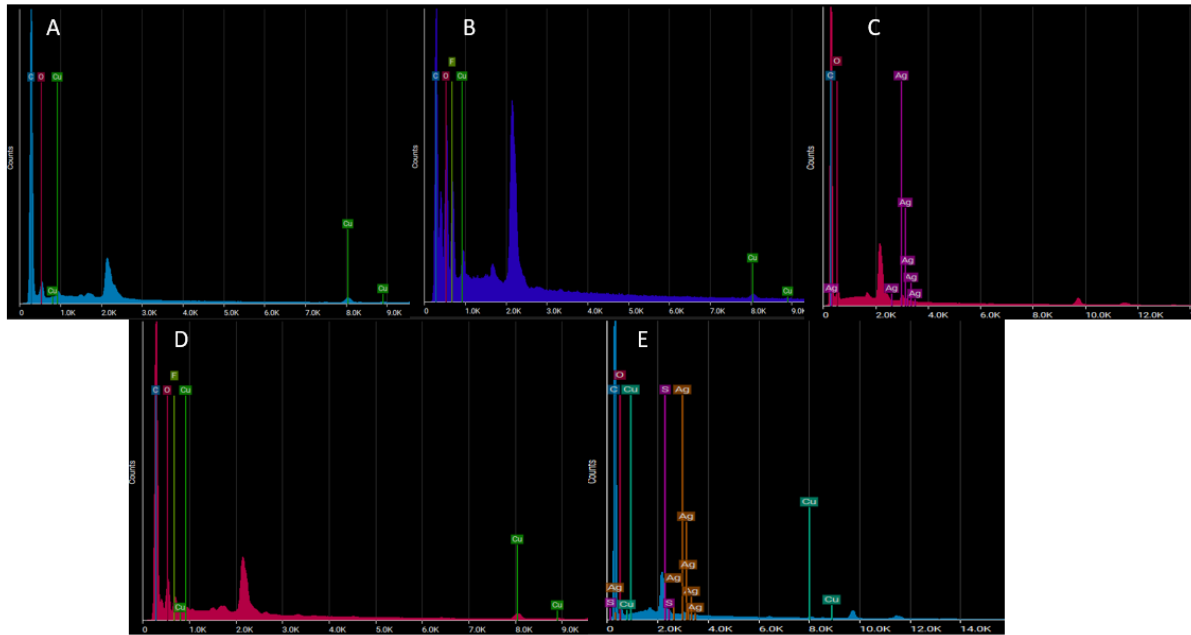


Figura 42 – EDS dos DIU's PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub> A), PELBD + 20% FLU B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 15%CuSO<sub>4</sub> + 15% FLU D) e PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% SDAg E).

### 5.2.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

A Figura 43 apresenta os termogramas de DSC para os fármacos puros, o PELBD e os DIUs com as diferentes composições de fármacos. A presença dos fármacos modificou a temperatura de fusão ( $T_m$ ) do PELBD. A presença do CuSO<sub>4</sub> elevou a  $T_m$  das misturas para valores próximos a 134 °C. A presença da SDAg e da FLU também promoveram elevação na  $T_m$  do PELBD. Observou-se uma inesperada redução da fração cristalina efetiva dos fármacos incorporados, com valores reais de fármaco cristalino inferiores a 4%, sugerindo que parte dos fármacos se encontram molecularmente dispersos na matriz.

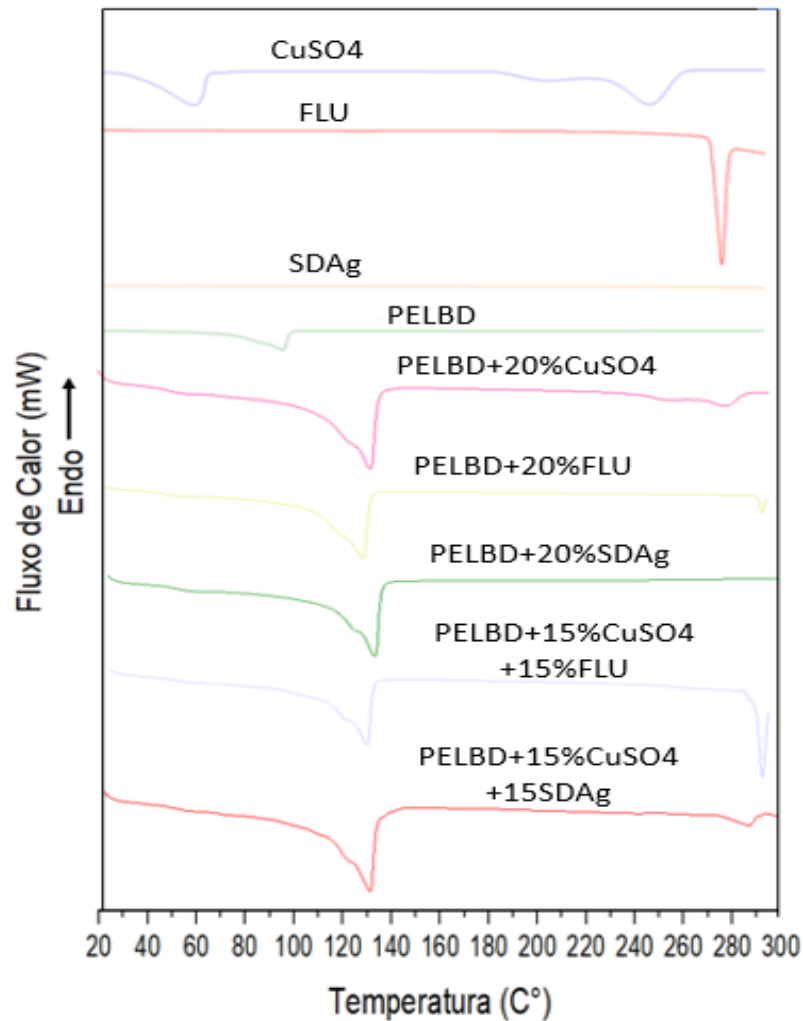


Figura 43 - Curvas DSC dos DIU's de PELBD e fármacos.

As Tabelas 14, 15 e 16 apresentam os valores obtidos por calorimetria DSC. Comparando os sistemas monofármacos (Tabela 16) com os bifármacos (Tabela 17), observa-se que a incorporação simultânea de múltiplos agentes provocou uma redução na cristalinidade do polímero e na temperatura de fusão dos fármacos. A sulfadiazina de prata não apresentou transições térmicas nas análises de DSC.

Tabela 14 – Dados do comportamento térmico dos fármacos baseados nos resultados de DSC.

Material	T <sub>m</sub> (°C)	ΔH (J/g)	X <sub>c</sub> %	% efetivo de fármaco
<b>CuSO<sub>4</sub></b>	261,07	362,18	-	100%
<b>SDAg</b>	-	-	-	100%
<b>FLU</b>	290,33	181,07	-	100%

Fonte: Autora.

Tabela 15 - Dados do comportamento térmico dos DIUs com fármaco.

Material	T <sub>m</sub> (°C) PELBD	T <sub>m</sub> (°C) fármaco	ΔH (J/g) PELBD	ΔH (J/g) fármaco	X <sub>c</sub> %	% efetivo de fármaco
PELBD	96,98	-	108,84	-	37,14	-
PELBD+20% CuSO <sub>4</sub>	134	275,66	123,80	9,37	42,25	3,19
PELBD+20% SDAg	132,50	-	89,91	-	30,66	-
PELBD +20% FLU	133,43	300	88,84	2,03	30,32	0,70

Fonte: Autora.

Tabela 16 - Dados do comportamento térmico do DIU's bifármacos.

	EVA+15%CuSO <sub>4</sub> +15%SDAg	EVA+15%CuSO <sub>4</sub> +15%FLU
T <sub>m</sub> PELBD	132,30	132,60
T <sub>m</sub> CuSO <sub>4</sub>	292,50	-
T <sub>m</sub> SDAg	-	-
T <sub>m</sub> FLU	-	299,66
ΔH PELBD	91,28	83,90
ΔH CuSO <sub>4</sub>	6,65	-
ΔH SDAg	-	-
ΔH FLU	-	14,94
X <sub>c</sub> %	31,15	28,63
% efetivo de fármaco	2,26 CuSO <sub>4</sub>	5,10 FLU

Fonte: Autora.

### 5.2.3 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

Os espectros de FTIR dos DIUs de PELBD e suas diferentes formulações estão apresentados na Figura 44 e demonstraram a presença de bandas características tanto do polímero quanto dos fármacos incorporados. Para o PELBD, destacaram-se as bandas em de 2850, 1380 e 720 cm<sup>-1</sup>, atribuídas às vibrações de estiramento, flexão e “rocking” C–H do grupo metileno, comuns às cadeias alifáticas do polietileno.

Os espectros dos fármacos puros apresentaram bandas típicas. Espectros de CuSO<sub>4</sub> com ligações S=O e S-O (1450, 1100, 800 cm<sup>-1</sup>) e absorção em 3600 cm<sup>-1</sup> (ligada à presença de água de cristalização). Espectros de sulfadiazina de prata apresentam os sinais de ligações S=O (1600 e 1100 cm<sup>-1</sup>), vibrações de anel aromático em ligações C=C (600 cm<sup>-1</sup>). Os espectros de fluoracila apresentaram as

principais bandas características das ligações N-H, C=O e C-F ( $3000$ ,  $1600$  e  $700$   $\text{cm}^{-1}$ ).

Nas formulações multifármacos, observou-se a manutenção das bandas principais de cada constituinte, contudo, verificou-se uma redução na intensidade e alargamento de algumas bandas, especialmente as de maior intensidade dos fármacos, sugerindo uma pequena interação física entre o polímero e os ativos, possivelmente via dispersão dos mesmos.

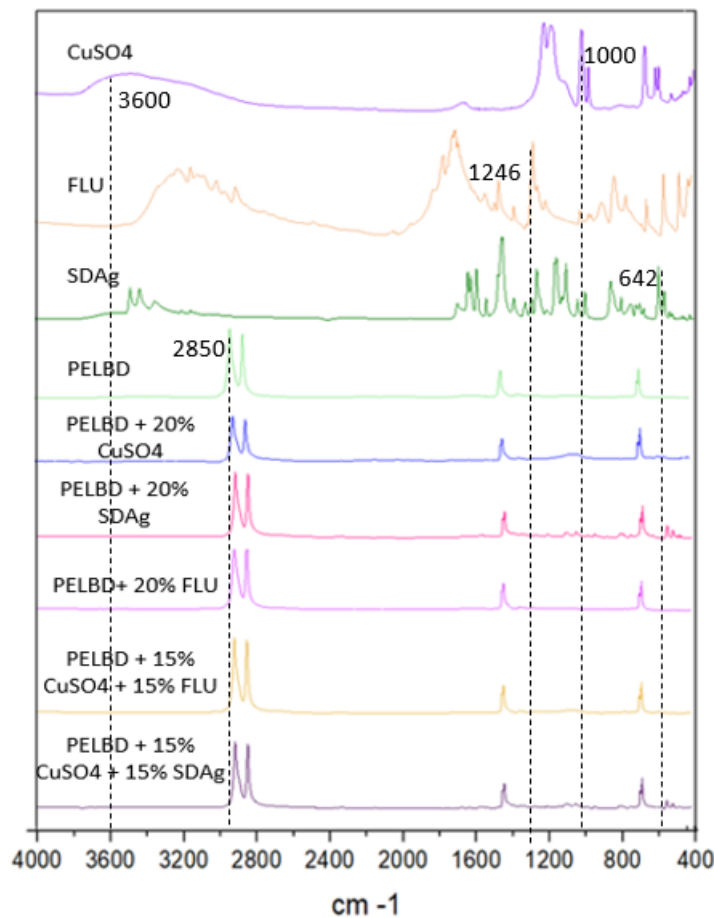


Figura 44 - Espectro FTIR dos dispositivos de PELBD e suas diferentes composições.

#### 5.2.4 Ensaio de Flexão

As curvas de tensão x deformação obtidas nos ensaios de flexão (Figura 45) dos DIUs com formulações de PELBD com diferentes fármacos indicaram que a incorporação dos fármacos promoveu alterações nas propriedades mecânicas do material.

De acordo com os dados obtidos no ensaio de flexão (Tabela 18), a amostra de PELBD puro apresentou tensão de 1,80 MPa a 5% de deformação e 3,20 MPa a 10%, com um módulo de flexão de 31,44 MPa. A adição de CuSO<sub>4</sub> (20%) promoveu um aumento na resistência, com tensão de 2,11 MPa a 5% e 3,95 MPa a 10%, e elevação no módulo de flexão para 38,95 MPa.

A formulação com 20% de FLU apresentou propriedades sob flexão superiores, atingindo 2,47 MPa a 5% e 4,02 MPa a 10%, com um módulo de 40,05 MPa, indicando aumento significativo na rigidez do dispositivo. A adição de 20% de SDAg também resultou em incremento das propriedades sob flexão, com valores de 2,32 MPa (5%) e 4,16 MPa (10%), e o maior módulo de flexão (41,40 MPa) entre as formulações testadas, diminuindo muito a flexibilidade do dispositivo.

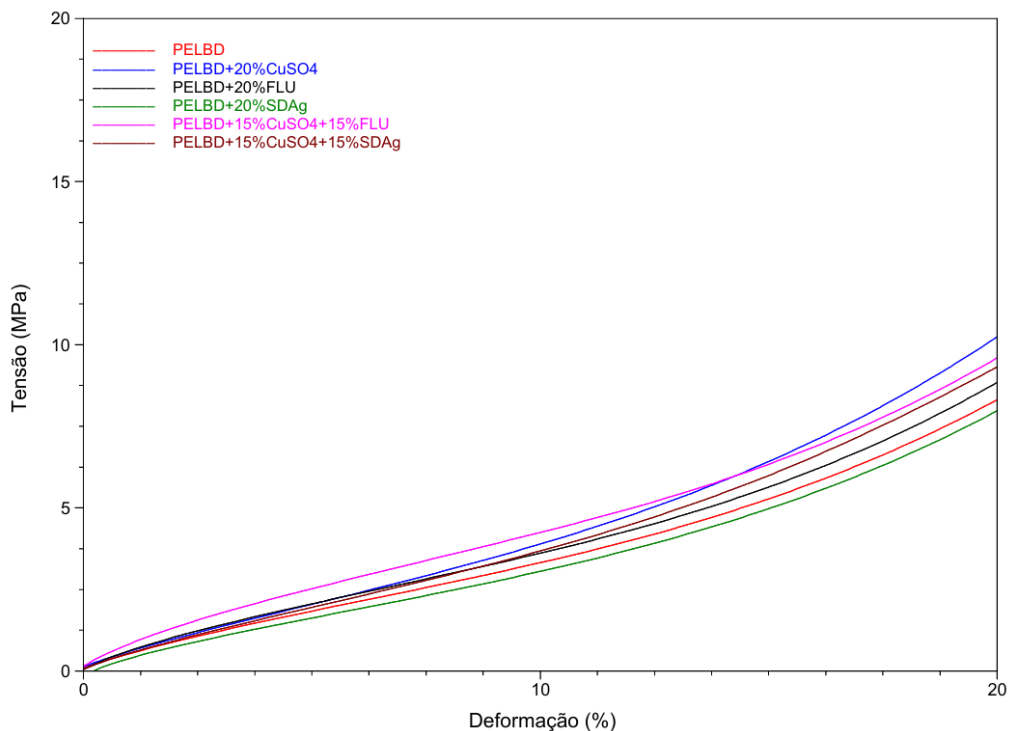


Figura 45 - Curvas de tensão versus deformação dos comportamentos dos DIU's de PELBD + fármacos.

Tabela 17 - Valores das tensões à 5% e 10% de deformação obtidos das amostras de DIU's de PELBD + fármacos.

Composição	$\sigma$ em 5% de $\epsilon$ (MPa)	Desvio Padrão	$\sigma$ em 10% de $\epsilon$ (MPa)	Desvio Padrão	Módulo de Flexão (MPa)
PELBD	1,80	0,32	3,20	0,52	31,44
PELBD + 20% CuSO <sub>4</sub>	2,11	0,17	3,95	0,23	38,95
PELBD + 20% FLU	2,47	0,27	4,02	0,30	40,05
PELBD + 20 %SDAg	2,32	0,48	4,16	0,79	41,40
PELBD + 15% CuSO <sub>4</sub> + 15% FLU	1,98	0,34	3,75	0,37	36,99
PELBD + 15%CuSO <sub>4</sub> + 15%SDAg	2,15	0,13	4,00	0,21	30,40

Fonte: Autora.

### 5.2.5 Ensaio de Liberação de Fármaco

- **Sulfato de Cobre**

O perfil de liberação do CuSO<sub>4</sub> incorporado ao DIU à base de PELBD com 20% de carga foi monitorado ao longo de 21 dias, como apresentado na Figura 46. Observou-se uma liberação inicial rápida, com aproximadamente 10% de CuSO<sub>4</sub> liberado nos primeiros 3 dias, indicando um comportamento típico de “burst release”, associado à difusão de fármaco superficial e próximo à interface polímero-meio. Após esse período inicial, o perfil de liberação apresentou uma taxa mais gradual, atingindo cerca de 16% ao redor do 15º dia, e aproximadamente 18% ao final de 21 dias. Esse comportamento sugere que, após a liberação inicial, o fármaco remanescente encontra-se mais entranhado na matriz polimérica, sendo sua difusão controlada pelas características físico-químicas do polímero e pela interação matriz-fármaco.

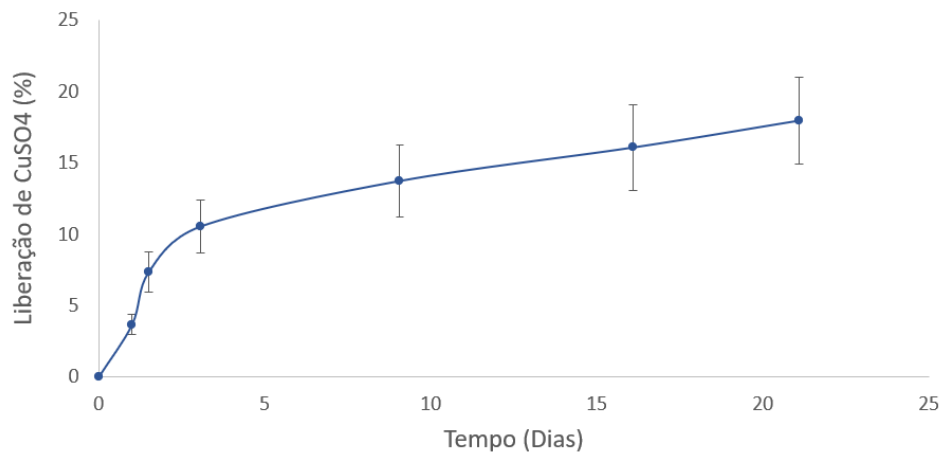


Figura 46 - Gráfico de liberação do DIU de PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub>.

- **Sulfadiazina de Prata**

A liberação da SDAG foi avaliada por um período estendido de 56 dias, conforme Figura 47. Nos primeiros 5 dias, foi verificada uma liberação inicial rápida, atingindo aproximadamente 0,12% da carga total de SDAG. Essa liberação inicial expressiva pode ser atribuída à difusão do fármaco localizado próximo à superfície do material. Após essa fase inicial, a liberação ocorreu de forma gradual e contínua, com o sistema atingindo cerca de 0,21% ao redor de 30 dias e chegando a aproximadamente 0,28% após 54 dias. Este comportamento demonstra a capacidade do sistema polimérico de promover uma liberação sustentada ao longo do tempo.

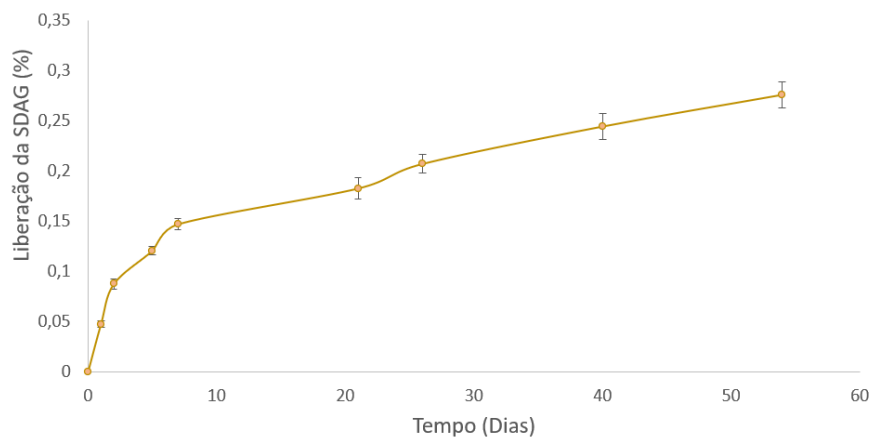


Figura 47 - Gráfico de liberação do DIU de PELBD + 20% SDAG.

- **Fluorouracil**

O perfil de liberação da FLU foi monitorado ao longo de 51 dias. Na fase inicial, correspondente aos primeiros 3 dias, houve uma liberação rápida e significativa, alcançando cerca de 0,94% da carga total de FLU. Após essa liberação inicial, observou-se uma fase de liberação sustentada, com valores próximos de 1,10% mantidos ao longo dos 51 dias. A cinética de liberação foi caracterizada por uma plateau precoce, indicando que a maior parte do fármaco disponível para difusão foi liberada rapidamente. Além disso, os erros experimentais associados aos pontos de liberação foram relativamente elevados, especialmente nos primeiros dias, sugerindo variabilidade no processo de difusão inicial, possivelmente relacionada à heterogeneidade na dispersão do FLU, como observado no MEV, devido aos pontos de acúmulo do fármaco na matriz.

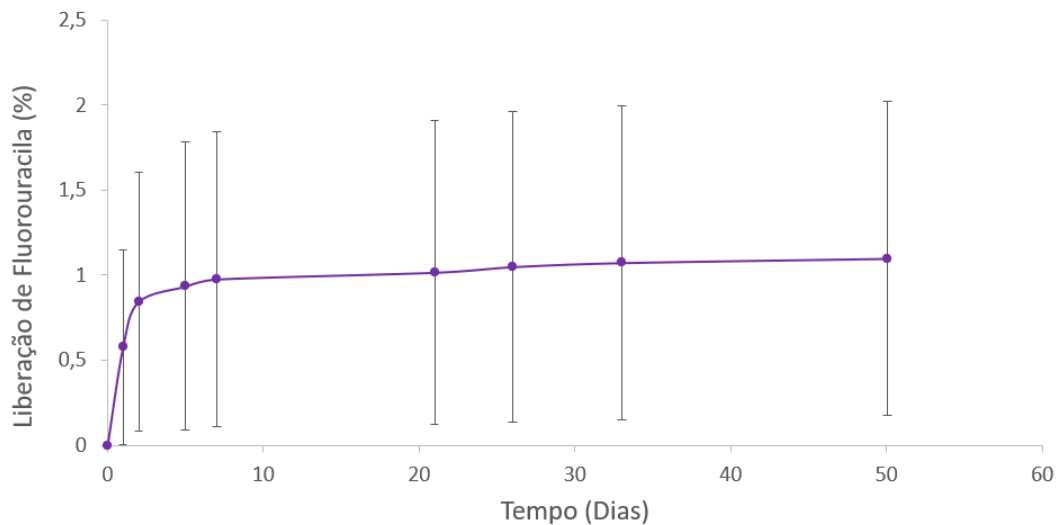


Figura 48 - Gráfico de liberação do DIU de PELBD + 20% FLU.

### 5.3 CARACTERIZAÇÃO ANEIS INTRAVAGINAIS MOLDADOS POR INJEÇÃO

A Figura 49 apresenta todas as composições de anéis intravaginais fabricados pelo processo de moldagem por injeção. A confecção dos anéis foi realizada com parâmetros controlados de pressão e temperatura, assegurando a uniformidade dimensional e boa integridade superficial. Observa-se uma variação cromática entre os diferentes sistemas, decorrente da presença e da natureza dos fármacos

incorporados, especialmente perceptível nos sistemas contendo  $\text{CuSO}_4$  (tonalidade esverdeada) e SDAg (tonalidade amarelada).

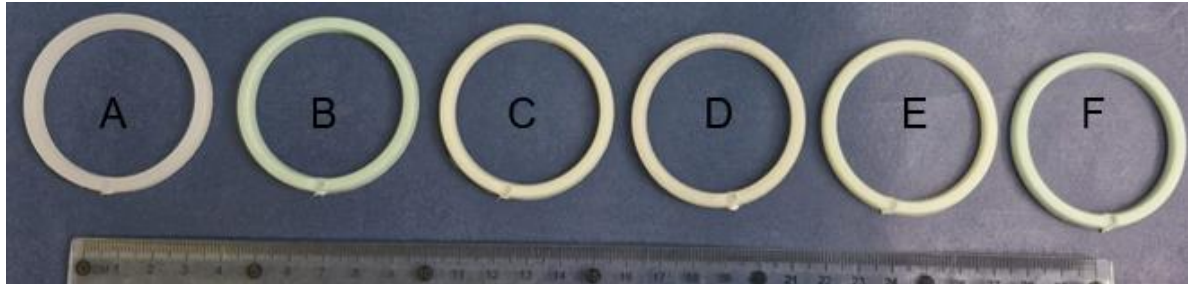


Figura 49 - Anéis intravaginais via moldagem por injeção, PELBD Puro A), PELBD + 20%  $\text{CuSO}_4$  B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 20% FLU D), PELBD + 15%  $\text{CuSO}_4$  + 15% FLU E), PELBD + 15%  $\text{CuSO}_4$  + 15% SDAg F).

### 5.3.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A Figura 50 apresenta as micrografias obtidas por MEV, com aumento de 100x, das superfícies dos anéis intravaginais moldados. A amostra de PELBD puro (A) apresentou uma superfície homogênea e lisa. Com a adição de  $\text{CuSO}_4$  (B), observa-se uma superfície rugosa e heterogênea, caracterizada pela presença de alguns aglomerados e partículas não dispersas. De modo semelhante, a amostra contendo FLU (C) também apresentou alterações morfológicas, com formação de trilhas e feições superficiais alongadas. A formulação com SDAg (D) evidenciou uma superfície altamente irregular, com múltiplas fraturas e falhas superficiais.

As amostras com mistura de fármacos (Figura 50 E e F) demonstraram comportamentos morfológicos distintos. O sistema PELBD + 15%  $\text{CuSO}_4$  + 15% FLU (Figura 50 E) revelou uma superfície bastante rugosa, com presença expressiva de aglomerados e poros, podendo influenciar a liberação do fármaco. Por outro lado, o sistema PELBD + 15%  $\text{CuSO}_4$  + 15% SDAg (F) exibiu uma morfologia relativamente mais uniforme, porém ainda marcada por poucas imperfeições superficiais irregulares e microfissuras, características associadas à heterogeneidade composicional.

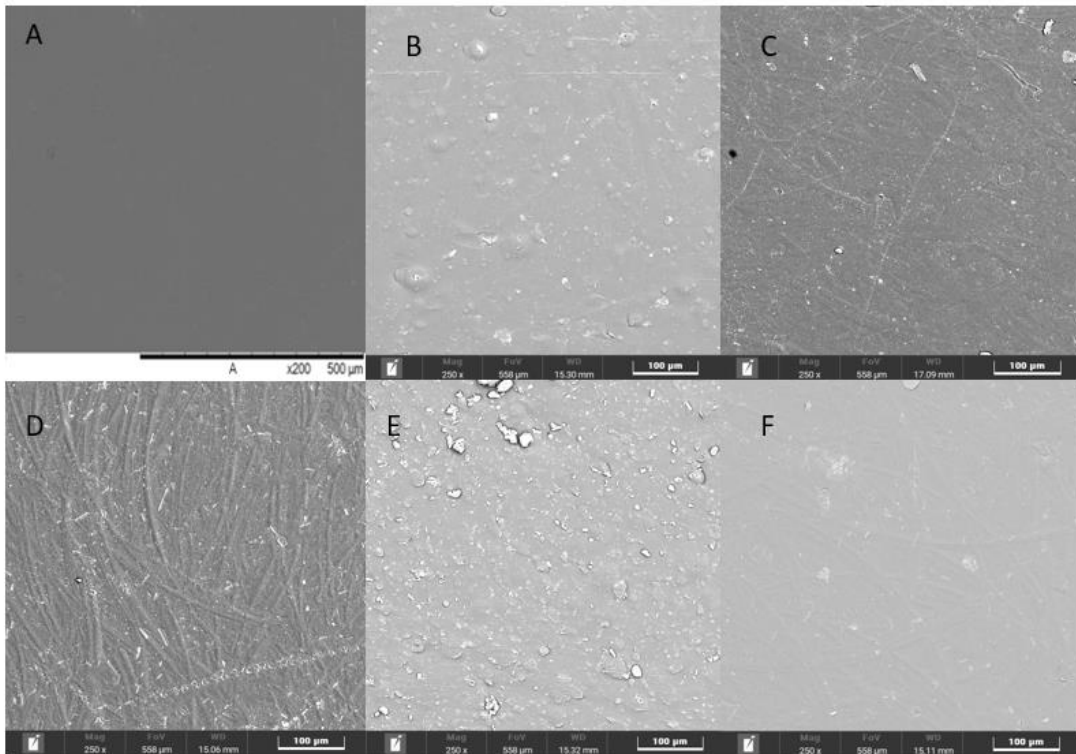


Figura 50 - Imagens MEV com aumento de 100x dos anéis PELBD A), PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub> B), PELBD + 20% FLU C), PELBD + 20% SDAg D), PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% SDAg E) e PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% FLU F).

A Figura 51 apresenta micrografias obtidas por MEV com aumento de 500x, permitindo uma análise mais detalhada das características superficiais dos anéis. Na amostra com 20% CuSO<sub>4</sub> (A), observa-se uma superfície com intensa presença de aglomerados e cavidades irregulares, indicando uma distribuição heterogênea do fármaco na matriz polimérica. A formulação com 20% de FLU (B) apresenta uma superfície relativamente mais homogênea, porém com a presença de depressões e marcas circulares. No caso de PELBD + 20% SDAg (C), a superfície evidencia feições lineares pronunciadas, como trilhas e sulcos, que podem estar associadas a processos de tensão de cisalhamento durante a moldagem. Amostras contendo mistura de fármacos mostraram comportamentos morfológicos distintos, a formulação PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% FLU (D) apresentou uma superfície altamente rugosa, com numerosos aglomerados esféricos e cavidades profundas, sugerindo heterogeneidade entre os fármacos. Já a formulação PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% SDAg (E) revelou uma superfície caracterizada por estruturas fibrilares e orientadas, intercaladas por áreas de porosidade moderada.

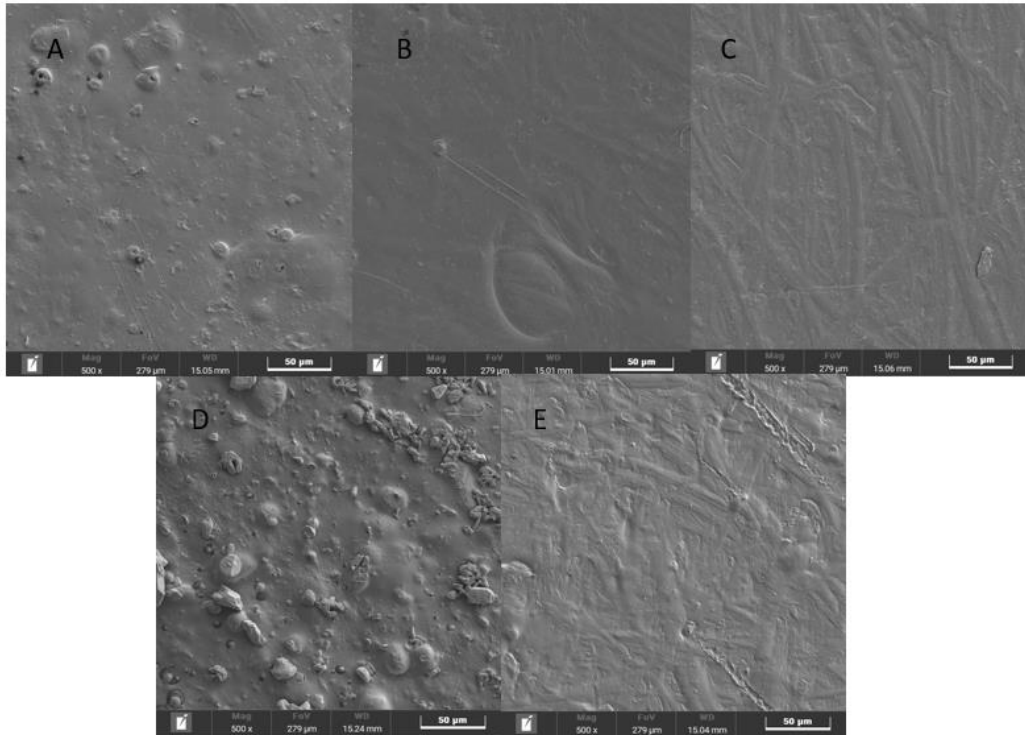


Figura 51 - Imagens MEV com aumento de 500x dos anéis, PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub> A), PELBD + 20% FLU B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% SDAg D) e PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% FLU E).

A Figura 52 apresenta análises de EDS dos anéis intravaginais onde a presença dos elementos químicos (Ag, Cu e F como indicado na figura) pertencentes as formulações dos fármacos, foram detectados nas amostras, validando a incorporação química pretendida).

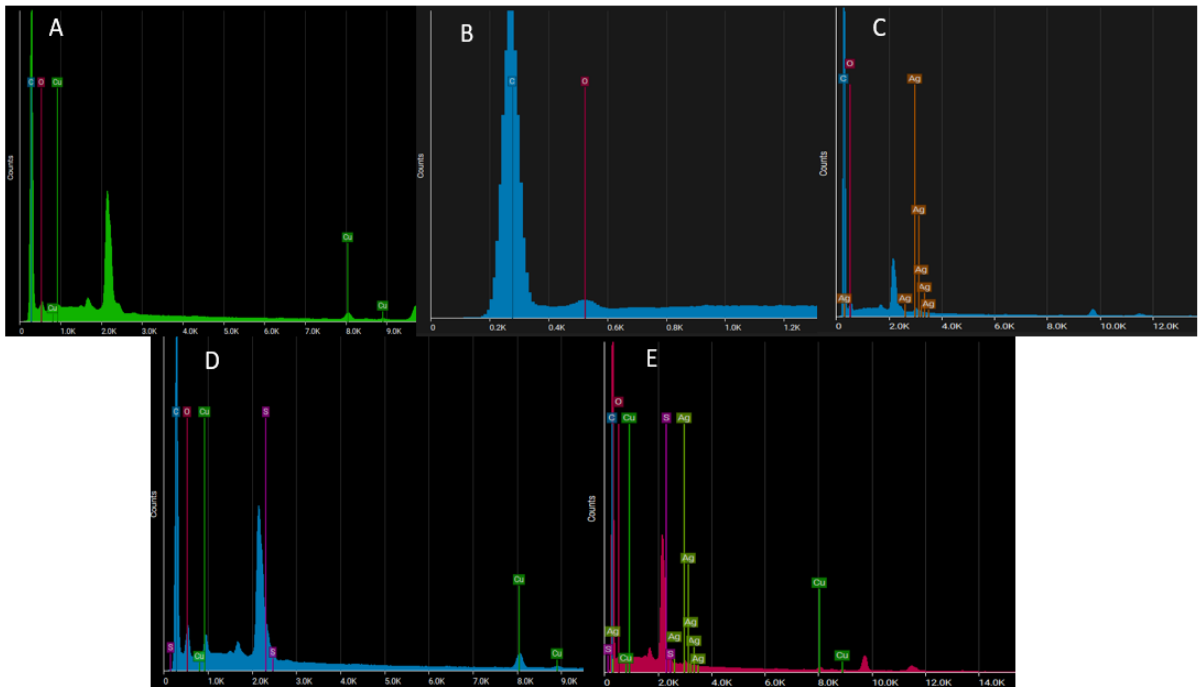


Figura 52 - EDS dos anéis, PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub> A), PELBD + 20% FLU B), PELBD + 20% SDAg C), PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% FLU D) e PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% SDAg E).

### 5.3.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

A Figura 53 exibe as curvas de DSC obtidas para os fármacos puros (CuSO<sub>4</sub>, SDAg e FLU), o polímero PELBD puro e as formulações contendo 20% ou 15% de cada fármaco ou combinação destes. As Tabelas 19, 20 e 21 detalham os parâmetros térmicos extraídos dessas curvas. Em todas as formulações, observou-se uma redução da entalpia de fusão do PELBD, indicando que a incorporação dos fármacos afeta a matriz polimérica diminuindo a cristalinidade da mesma. Foi também observado as transições térmicas dos fármacos fluorouracil e CuSO<sub>4</sub>. O comportamento térmico da sulfadiazina de prata não foi registrado na análise de DSC para o fármaco puro ou nas misturas com polímero.

Em acordo com a morfologia observada no MEV, a análise DSC confirma a heterogeneidade da dispersão do CuSO<sub>4</sub>, indicada pela presença de picos térmicos bem definidos no termograma, sugerindo que as partículas de CuSO<sub>4</sub> permaneceram intactas e o CuSO<sub>4</sub> não sendo incorporadas molecularmente. Para a o dispositivo com fluorouracil, o sistema manteve a T<sub>f</sub> do PELBD praticamente inalterada, com um valor de entalpia de fusão reduzido (70,81 J/g).

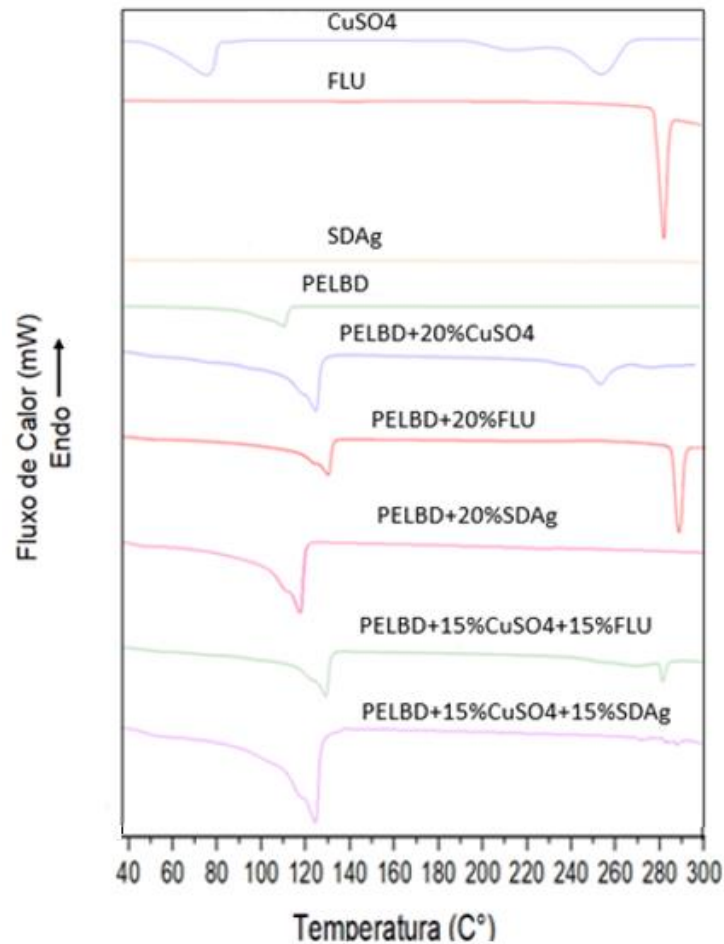


Figura 53 - Curvas DSC dos anéis de PELBD e fármacos.

Tabela 18 - Dados do comportamento térmico dos fármacos baseados nos resultados de DSC.

Material	Tm (°C)	$\Delta H$ (J/g)	Xc %	% efetivo de fármaco
<b>CuSO4</b>	261,07	362,18	-	100%
<b>SDAg</b>	-	-	-	100%
<b>FLU</b>	290,33	181,07	-	100%

Fonte: Autora.

Tabela 19 - Dados do comportamento térmico do polímero + fármacos puros.

Material	Tm (°C) PELBD	Tm (°C) fármaco	$\Delta H$ (J/g) PELBD	$\Delta H$ (J/g) fármaco	Xc %	% efetivo de fármaco
<b>PELBD</b>	126,07	-	94,01	-	33,09	-
<b>PELBD+20% CuSO4</b>	125,83	261,72	81,56	76,96	27,84	21,25
<b>PELBD+20% SDAg</b>	125,86	-	84,36	-	28,79	-
<b>PELBD +20% FLU</b>	126,07	288,22	70,81	57,87	24,14	31,96

Fonte: Autora.

Tabela 20 - Dados do comportamento térmico do DIU's multifármacos.

	<b>EVA+15%CuSO4+15%SDAg</b>	<b>EVA+15%CuSO4+15%FLU</b>
<b>Tm PELBD</b>	130,5	126,18
<b>Tm CuSO4</b>	-	261,39
<b>Tm SDAg</b>	-	-
<b>Tm FLU</b>	-	288,74
<b><math>\Delta H</math> PELBD</b>	95,90	76,14
<b><math>\Delta H</math> CuSO4</b>	-	23,88
<b><math>\Delta H</math> SDAg</b>	-	-
<b><math>\Delta H</math> FLU</b>	-	23,88
<b>Xc %</b>		25,99
<b>% efetivo de fármaco</b>	-	6,97 de FU e 6,59 de CuSO4

Fonte: Autora.

### 5.3.3 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

A Figura 52 apresenta o espectro dos anéis vaginais. As bandas principais dos fármacos foram preservadas após o processamento, sugerindo a incorporação parcial dos fármacos na matriz polimérica. As principais bandas características dos fármacos constituintes foram mantidas, destacando-se os sinais de ligações S=O ( $1100\text{ cm}^{-1}$ ), vibrações de anel aromático em ligações C=C ( $600\text{ cm}^{-1}$ ) para a sulfadiazina de prata, N-H, C=O e C-F ( $3000$ ,  $1600$  e  $700\text{ cm}^{-1}$ ) para o fluorouracil, e ligações S=O e S-O ( $1450$ ,  $1100$ ,  $800\text{ cm}^{-1}$ ) para o sulfato de cobre. A ausência de novos sinais ou deslocamentos relevantes sugere ausência de interações químicas significativas, indicando que a incorporação ocorreu predominantemente via interações físicas.

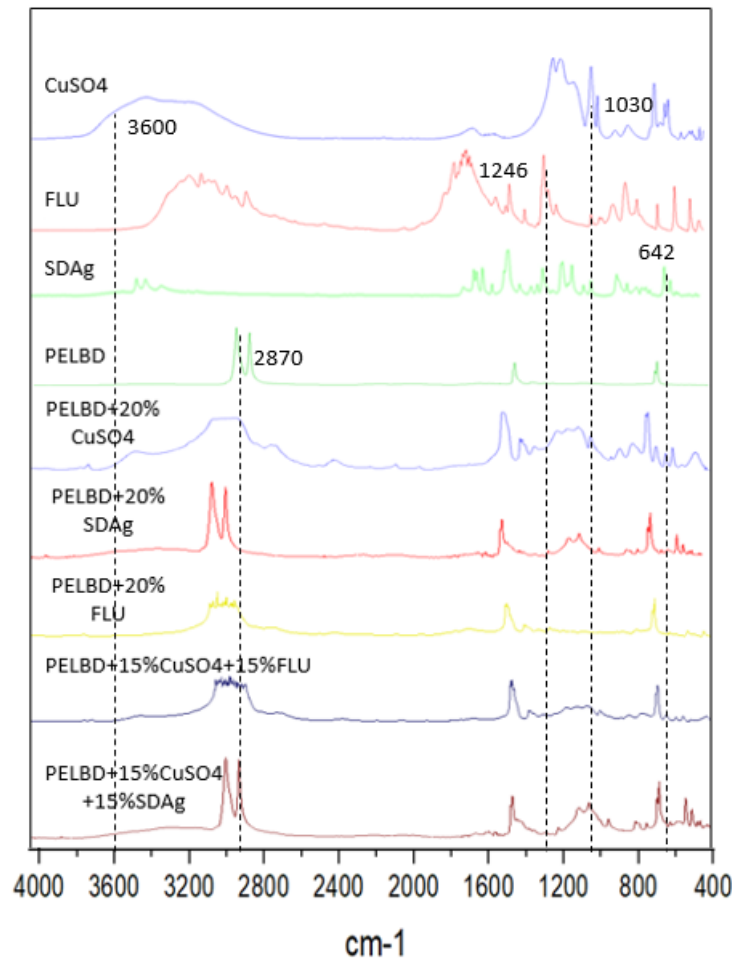


Figura 54 - Espectro FTIR dos anéis de PELBD e suas diferentes composições.

#### 5.3.4 Ensaio de Flexão

As curvas de tensão versus deformação, apresentadas na Figura 52, e os valores obtidos, apresentados na Tabela 21, revelou alterações significativas nas propriedades de sob flexão dos anéis de PELBD após a incorporação dos fármacos. Observou-se um aumento geral na rigidez e nas tensões a 5% e 10% de deformação nas amostras com adição de CuSO<sub>4</sub> e Fluoracila, indicando um efeito de reforço da matriz polimérica, conseqüentemente uma diminuição de flexibilidade. O PELBD + 20% CuSO<sub>4</sub> apresentou a maior tensão a 10% de deformação (13,26 MPa) e um módulo de flexão de 141,63 MPa, mostrando a maior perda de flexibilidade pela adição do fármaco. Por outro lado, a combinação PELBD + 15% CuSO<sub>4</sub> + 15% SDaG resultou em menores valores de tensão e módulo de flexão ( $\sigma = 10,14$  MPa; módulo = 111,83 MPa), sugerindo possível efeito flexibilização na matriz polimérica devido a existência de maior número de partículas de fármaco, i.e. maior número de defeitos.

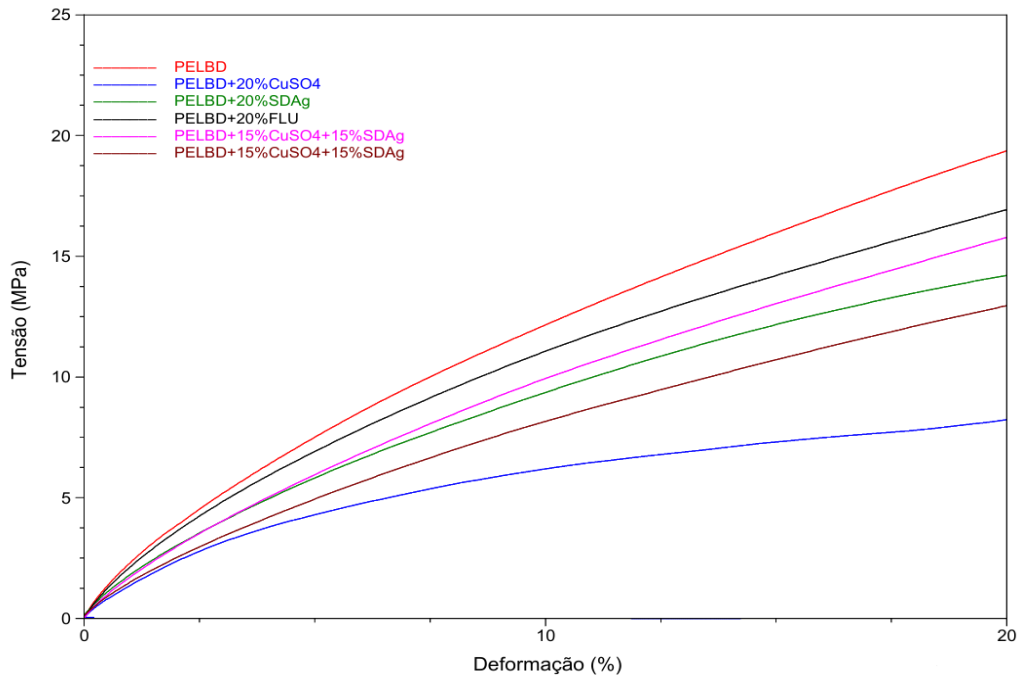


Figura 55 - Curvas de tensão versus deformação dos comportamentos dos anéis de PELBD + fármacos.

Tabela 21 - Valores das tensões à 5% e 10% de deformação obtidos das amostras de anéis de PELBD + fármacos.

Composição	$\sigma$ em 5% de $\epsilon$ (MPa)	Desvio Padrão	$\sigma$ em 10% de $\epsilon$ (MPa)	Desvio Padrão	Módulo de Flexão (MPa)
PELBD	7,27	3,73	12,14	1,73	137,96
PELBD + 20% CuSO4	8,15	4,19	13,26	1,79	141,63
PELBD + 20% FLU	7,49	3,88	11,91	1,91	127,75
PELBD + 20% SDAg	5,85	0,17	9,29	0,23	115,61
PELBD + 15% CuSO4 + 15% FLU	5,86	0,37	9,62	0,67	101,83
PELBD + 15% CuSO4 + 15% SDAg	5,67	1,10	9,05	1,51	111,83

Fonte: Autora.

### 5.3.5 Ensaio de Liberação de Fármaco

- **Sulfato de Cobre**

O gráfico apresentado na Figura 56 demonstra o perfil de liberação de  $\text{CuSO}_4$  incorporado ao anel intravaginal de PELBD ao longo de 32 dias. Observa-se um comportamento de uma fase inicial rápida (burst release) nas primeiras 48 horas, atingindo cerca de 6,66% de liberação, seguida por uma fase de liberação sustentada e gradual, que alcança aproximadamente 23,52% ao final do período avaliado.

As barras de erro indicam variabilidade moderada nos dados, principalmente nos primeiros dias, sugerindo heterogeneidades locais na dispersão do sal na matriz polimérica. A cinética observada é compatível com um mecanismo de difusão controlada, onde a água penetra na matriz polimérica, promovendo a liberação do  $\text{CuSO}_4$  mais superficial inicialmente, enquanto a fração restante é liberada mais lentamente por difusão através da estrutura polimérica.

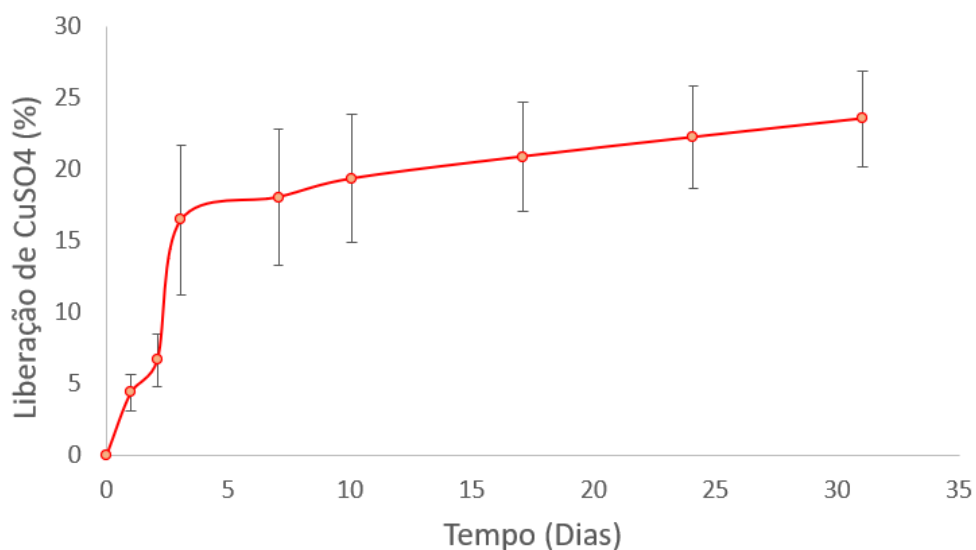


Figura 56 - Gráfico de liberação do Anel de PELBD + 20%  $\text{CuSO}_4$ .

- **Sulfadiazina de Prata**

O gráfico apresentado na Figura 57 demonstra a liberação da SDAg a partir do anel de PELBD, ao longo de um período de 54 dias. Observa-se uma liberação inicial rápida (burst release) nas primeiras 48 horas, atingindo aproximadamente

0,11%. Posteriormente, a liberação prossegue de maneira gradual e sustentada, alcançando cerca de 0,23% ao final do ensaio.

As barras de erro, relativamente amplas, especialmente em tempos superiores a 20 dias, indicam uma variação significativa entre as amostras, possivelmente atribuída à heterogeneidade na distribuição do SDAg na matriz polimérica ou à influência das condições de ensaio na difusão (fármaco com muito baixa solubilidade em meio aquoso).

O perfil de liberação sugere um mecanismo predominantemente difusional, característico de sistemas onde a mobilidade do fármaco é limitada pela natureza hidrofóbica da matriz de PELBD. A baixa taxa de liberação acumulada, comparada à do CuSO<sub>4</sub>, pode ser explicada pela maior interação química entre SDAg e a matriz, ou pela diferença nas propriedades físico-químicas, como solubilidade em meio aquoso.

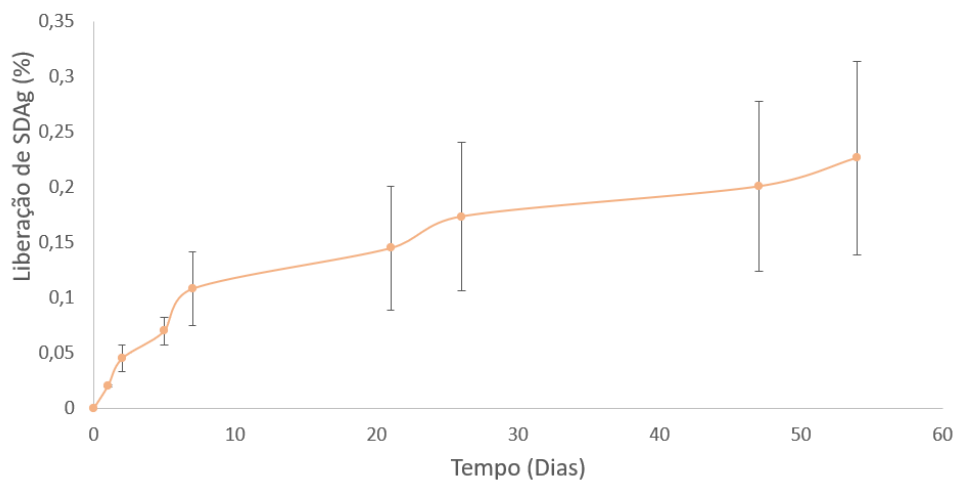


Figura 57 - Gráfico de liberação do Anel de PELBD + 20% SDAg.

- **Fluorouracil**

A Figura 58 apresenta o gráfico da liberação de fluorouracil, evidenciando um perfil de liberação rápida nos primeiros dias, atingindo aproximadamente 7% nas primeiras 48 horas, e cerca de 10% ao fim de 5 dias. Após esse período inicial, a curva se estabiliza, atingindo um platô próximo de 12% no 30º dia. As barras de erro são consideravelmente amplas, especialmente após o 5º dia, sugerindo variabilidade

significativa entre as amostras, caracterizando a heterogeneidade das mesmas, podendo uma amostra conter mais ou menos fármaco presente que a outra.

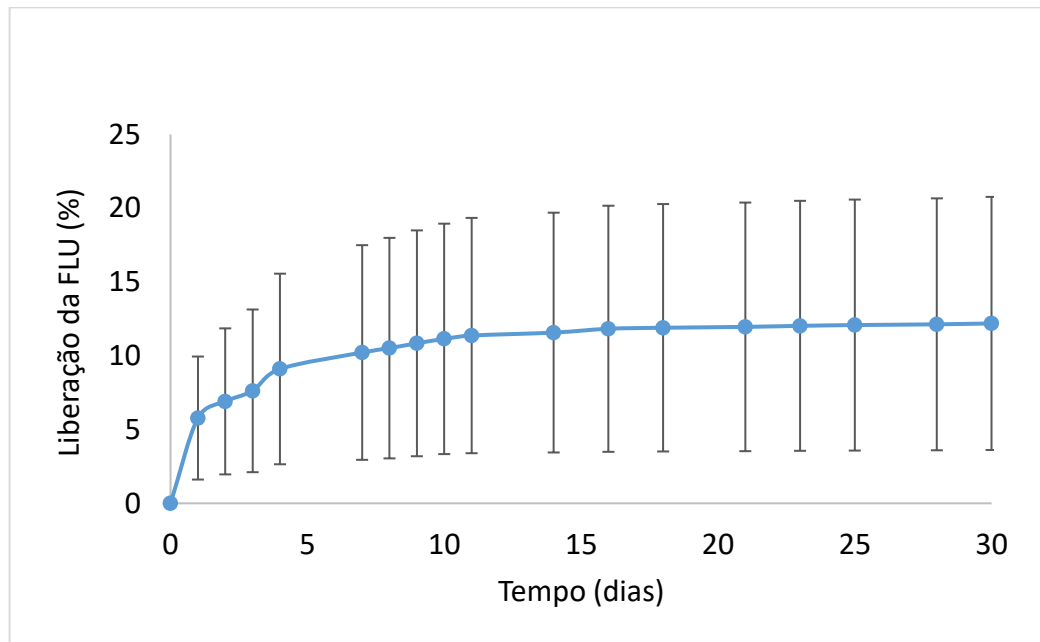


Figura 58 - Gráfico de liberação do Anel de PELBD + 20% FLU.

## 6 CONCLUSÕES

O desenvolvimento de dispositivos intrauterinos (DIUs) e anéis intravaginais com liberação controlada de fármacos, fabricados por impressão 3D e moldagem por injeção, demonstrou ser uma estratégia promissora para a prevenção e o tratamento de doenças de origem viral, bacteriana e fúngica, infecções associadas ao HIV e HPV, bem como também o câncer de colo de útero.

A incorporação dos fármacos sulfato de cobre, sulfadiazina de prata e fluorouracila em matrizes poliméricas de EVA e PELBD foi realizada com sucesso, conforme demonstrado pelas análises físico-químicas e morfológicas. A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) confirmou a presença e integridade estrutural dos fármacos, enquanto a calorimetria diferencial exploratória (DSC) revelou pequenas alterações nas propriedades térmicas da matriz polimérica, sugerindo interação físico-química com as matrizes poliméricas. A microscopia eletrônica de varredura (MEV) evidenciou distribuições heterogêneas dos fármacos, com formação de microcavidades e rugosidades, especialmente nas formulações multifármacos.

Os ensaios mecânicos indicaram que a adição isolada dos fármacos tende a aumentar a rigidez dos dispositivos, enquanto a combinação de múltiplos agentes resultou em redução dessa propriedade, possivelmente devido a efeitos relacionados a heterogeneidade da distribuição das partículas dos fármacos nas matrizes poliméricas.

Os ensaios de liberação in vitro demonstraram perfis característicos de liberação bifásica. Uma fase inicial de liberação rápida (tipo “burst”), eficaz para tratamentos profiláticos contra infecção em fase inicial. E uma segunda fase de liberação lenta e sustentada, adequada para aplicações terapêuticas de longa duração. A cinética de liberação foi influenciada pelas características morfológicas e físico-químicas (distribuição das partículas e solubilidade) de cada fármaco, destacando-se a maior liberação acumulada para o fluorouracila, em comparação ao sulfato de cobre e à sulfadiazina de prata. Para os ensaios de liberação in vitro dos dispositivos multifármacos, as metodologias de avaliação seguem em análise, para assim garantir que não exista interferência na quantificação de cada fármaco.

Dessa forma, os resultados obtidos comprovam a viabilidade técnica da utilização de processos de manufatura aditiva e moldagem por injeção para a produção de dispositivos poliméricos para liberação controlada de fármacos. Este estudo contribui significativamente para o avanço de tecnologias terapêuticas inovadoras na área da saúde feminina, oferecendo alternativas menos invasivas e mais eficazes no tratamento profilático e no tratamento a longo termo de infecções e doenças ginecológicas, com possível melhoramento na adesão ao tratamento, e conseqüentemente, a qualidade de vida das pacientes.

Sugere-se, para trabalhos futuros, a realização de ensaios biológicos in vivo para avaliação da biocompatibilidade e eficácia terapêutica, além da investigação de novos polímeros e combinações de fármacos que possam potencializar a eficácia e a segurança destes dispositivos.

## REFERÊNCIAS

- AGUDO, R., ARIAS, A., DOMINGO, E. 5-fluorouracil in lethal mutagenesis of foot-and-mouth disease virus. **Future medicinal chemistry**, v. 1, n. 3, p. 529-539, 2009.
- AL-LITANI, K., ALI, T., MARTINEZ, P. R., & BUANZ, A. 3D printed implantable drug delivery devices for women's health: Formulation challenges and regulatory perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 114859, 2023.
- AMERICAN COLLEGE OF TOXICOLOGY. Final report on the safety assessment of polyethylene. **International journal of toxicology**, v. 26 Suppl 1, p. 115–27, jan. 2007.
- AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. **Artmed**, ed. 2, p. 299, 2005.
- BALASUBRAMANIAM, B., PRATEEK, RANJAN, S., SARAF, M., KAR, P., SINGH, S. P., GUPTA, R. K. Antibacterial and antiviral functional materials: chemistry and biological activity toward tackling COVID-19-like pandemics. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 4, n. 1, p. 8-54, 2020.
- BEDELL, S., MANDERS, D., KEHOE, S., LEA, J., MILLER, D., RICHARDSON, D., & CARLSON, M. The opinions and practices of providers toward the sexual issues of cervical cancer patients undergoing treatment. **Gynecologic Oncology**, v. 144, n. 3, p. 586-591, 2017.
- BURD E.M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 16:1–17, 2003.
- DE MENEZES PEREIRA, G., NUNES, JHB, CRUZ, Á. B., PEREIRA, DH, BUGLIO, KE, RUIZ, ALT, & CORBI, PP (2023). Synthesis, spectroscopic characterization, antibacterial activity and antiproliferative profile of a new silver (I) complex of 5-fluorocytosine. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 266, p. 110096, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Assistência integral à saúde da mulher: bases de ação programática I Ministério da Saúde. -Brasília Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1984.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- BRASIL. Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 533, de 28 de março de 2012 (2012b) Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2012.

BROGLY, M.; NARDIN, M.; SCHULTZ, J. Effect of vinylacetate content on crystallinity and second-order transitions in ethylene—vinylacetate copolymers. **Journal of applied polymer science**, v. 64, n. 10, p. 1903-1912, 1997.

CORRÊA, C. S. L., LEITE, I. C. G., ANDRADE, A. P. S., DE SOUZA SÉRGIO FERREIRA, A., CARVALHO, S. M., & GUERRA, M. R. (2016). Sexual function of women surviving cervical cancer. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 293, p. 1053-1063, 2016.

COUTINHO, F; MELLO, I; SANTA MARIA, L. Polietileno: principais tipos, propriedades e aplicações. **Polímeros**, v. 13, p. 01-13, 2003.

DA CONCEIÇÃO COSTA, R; GONÇALVES, J, R. O direito à saúde, à efetividade do serviço e à qualidade no acesso às políticas públicas de atenção à saúde da mulher. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 2, n. 4, p. 119-142, 2019.

DAS NEVES, J., NUNES, R., MACHADO, A., & SARMENTO, B. Polymer-based nanocarriers for intravaginal drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 92, p. 53-70, 2015.

DEL VALLE, E. M. M.; GALÁN, M. A.; CARBONELL, R. G. Drug delivery technologies: The way forward in the new decade. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 48, n. 5, p. 2475–2486, 2009.

DE LIMA GARCIA, Cíntia et al. Percepções das mulheres acerca do exame de prevenção do câncer cérvico-uterino. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 23, n. 2, p. 118-125, 2010.

ELECHIGUERRA, J. L., BURT, J. L., MORONES, J. R., CAMACHO-BRAGADO, A., GAO, X., LARA, H. H., & YACAMAN, M. J. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. **Journal of nanobiotechnology**, v. 3, p. 1-10, 2005.

FENTON, O. S., OLAFSON, K. N., PILLAI, P. S., MITCHELL, M. J., & LANGER, R. Advances in biomaterials for drug delivery. **Advanced Materials**, v. 30, n. 29, pág. 1705328, 2018.

FUJIMORI Y, SATO T, HAYATA T, NAGAO T, NAKAYAMA M, NAKAYAMA T, SUGAMATA R, SUZUKI K. Novel antiviral characteristics of nanosized copper (I) iodide particles showing inactivation activity against 2009 pandemic H1N1 influenza virus. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, n. 4, p. 951-955, 2012.

GEORGESCU SR, MITRAN CI, MITRAN MI. New insights in the pathogenesis of HPV infection and the associated carcinogenic processes: The role of chronic inflammation and oxidative stress. **J Immunol**, 2018.

GRASS, Gregor; RENSING, Christopher; SOLIOZ, Marc. Metallic copper as an antimicrobial surface. **Applied and environmental microbiology**, v. 77, n. 5, p. 1541-1547, 2011.

GHIZONI, G.B. Manufatura aditiva por fusão de filamentos de dispositivos com liberação controlada de fármaco para tratamentos de câncer de útero e intestino. **Dissertação (Mestrado)** - Curso de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, 2019.

GILES JR, F.; MONTE III, M.; WAGNER JR. **Extrusão: o guia e manual de processamento definitivo**. Guilherme André, 2004.

GOVIND, V., BHARADWAJ, S., SAI GANESH, M. R., VISHNU, J., SHANKAR, K. V., SHANKAR, B., & RAJESH, R. Antiviral properties of copper and its alloys to inactivate covid-19 virus: a review. **Biometals**, v. 34, n. 6, p. 1217-1235, 2021.

HABER, V. Estudo do produto amorfo da desidratação do sulfato de cobre (II) pentahidratado. **Chem. zvesti**, v. 31, n. 2, p. 190-196, 1977.

HASSAN, I. A., PARKIN, I. P., NAIR, S. P., & CARMALT, C. J. Antimicrobial activity of copper and copper (I) oxide thin films deposited via aerosol-assisted CVD. **Journal of Materials Chemistry** v. 2, n. 19, p. 2855-2860, 2014.

HU, R. L., LI, S. R., KONG, F. J., HOU, R. J., GUAN, X. L., & GUO, F. Inhibition effect of silver nanoparticles on herpes simplex virus 2. **Genet Mol Res**, v. 13, n. 3, p. 7022-7028, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Dados e números sobre o câncer de colo de útero – Relatório Anual de 2023.

Acesso em:

[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//dados\\_e\\_numeros\\_colo\\_22marco2023.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//dados_e_numeros_colo_22marco2023.pdf)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Incidência de câncer no Brasil – Relatório Anual de 2023. Acesso em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>

JAIN, N., JAIN, P., RAJPUT, D., & PATIL, U. K. Green synthesized plant-based silver nanoparticles: Therapeutic prospective for anticancer and antiviral activity. **Micro and Nano Systems Letters**, v. 9, n. 1, p. 5, 2021.

KARLSTRÖM, A. R.; LEVINE, Rodney L. Copper inhibits the protease from human immunodeficiency virus 1 by both cysteine-dependent and cysteine-independent mechanisms. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 88, n. 13, p. 5552-5556, 1991.

KONIECZNY, J.; RDZAWSKI, Z. Antibacterial properties of copper and its alloys. **Archives of Materials Science and Engineering**, v. 56, n. 2, p. 53-60, 2012.

KORSMAN, Stephen N. J. et al. *Virologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

LIM, Y. X., NG, Y. L., TAM, J. P., & LIU, D. X. Human coronaviruses: a review of virus–host interactions. **Diseases**, v. 4, n. 3, p. 26, 2016.

LONGLEY, D. B.; HARKIN, D. P; JOHNSTON, P. G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. **Nature reviews cancer**, v. 3, n. 5, p. 330-338, 2003.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 38, n. 4, 2002.

MANRICH, S. Apostila do Curso de Tecnologia de Injeção de Termoplásticos. São Carlos: DEMa/UFSCar, 1995.

MICHAELI, W., POTSCH, G., Injection Molding – An Introduction. Ed. Hanser, Munique, Alemanha, 1995.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI).

Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/silver-sulfadiazine>  
Acesso em 20 de fevereiro de 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE ESTRATÉGIA DE GESTÃO DO CONHECIMENTO.

Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>

Acesso em 12 de agosto de 2023.

PANDEY, P., KHAN, F., FARHAN, M., & JAFRI, A. Elucidation of rutin's role in inducing caspase-dependent apoptosis via HPV-E6 and E7 down-regulation in cervical cancer HeLa cells. **Bioscience Reports**, v. 6, pág. BSR20210670, 2021.

PIRES, ANA LUIZA R.; BIERHALZ, ANDRÉA CK; MORAES, ÂNGELA M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química nova**, v. 38, pág. 957-971, 2015.

PRASHER, Parteek; SINGH, Manjeet; MUDILA, Harish. Silver nanoparticles as antimicrobial therapeutics: current perspectives and future challenges. **3 Biotech**, v. 8, p. 1-23, 2018.

RANI, I., GOYAL, A., BHATNAGAR, M., MANHAS, S., GOEL, P., PAL, A., & PRASAD, R. Potential molecular mechanisms of zinc-and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. **Nutrition Research**, v. 92, p. 109-128, 2021.

SALA, Vasco Filipe Bernardo da Rosa Pereira. **Sistemas farmacêuticos para administração intravaginal: estado da arte**. 2019. Tese de Doutorado.

SALLEH, A., NAOMI, R., UTAMI, N. D., MOHAMMAD, A. W., MAHMOUDI, E., MUSTAFA, N., & FAUZI, M. B. The potential of silver nanoparticles for antiviral and antibacterial applications: A mechanism of action. **Nanomaterials**, v. 10, n. 8, p. 1566, 2020.

SALMORIA, G. V.; VIEIRA F. E, et al. Additive manufacturing of PE/Fluorouracil waffles for implantable drug delivery in bone cancer treatment. **International Journal of Engineering Research & Science**, v. 3, p. 62-70, 2017.

SANCHEZ, C. L. Avaliações e correlações das propriedades reológicas, mecânicas e de cinética de cristalização de polímeros utilizados em processo de impressão 3d por FFF.2018. **Dissertação (Mestrado)** - Curso de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2018

SCHNEIDER, C., LANGER, R., LOVEDAY, D., & HAIR, D. Applications of ethylene vinyl acetate copolymers (EVA) in drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 262, p. 284-295, 2017.

SILVA, M. C. 5-FLUOROURACIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA. **Arquivos do Mudi**, v. 26, n. 2, p. 112-125, 5 set. 2022.

SOUTO, K; MOREIRA, M. R. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: protagonismo do movimento de mulheres. **Saúde em Debate**, v. 45, 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.

TRENFIELD, S. J., AWAD, A., MADLA, C. M., HATTON, G. B., FIRTH, J., GOYANES, A., BASIT, A. W. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. **Expert opinion on drug delivery**, v. 16, n. 10, p. 1081-1094, 2019.

YUAN, M., XIAO, Y., LE, V., WEI, C., FU, Y., LIU, J., & LANG, M. (2014). Micelle controlled release of 5-fluorouracil: Follow the guideline for good polymer–drug compatibility. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, 457, 116-124.

WALLACH, E.; TATUM, H.; CONNELL, E. A decade of intrauterine contraception: 1976 to 1986. **Fertility and Sterility**, v. 46, n. 2, p. 173-192, 1986.

WARNES, SARAH L.; LITTLE, ZOË R.; KEEVIL, C. WILLIAM. Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. **MBio**, v. 6, n. 6, p. 10.1128/mbio. 01697-15, 2015.

IAKOVIDIS, I; DELIMARIS, I; PIPERAKIS, S. Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach. **Molecular biology international**, v. 2011, 2011.