



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – CAMPUS BLUMENAU
CENTRO TECNOLÓGICO, DE CIÊNCIAS EXATAS E EDUCAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIA, PROCESSOS E
MATERIAIS AVANÇADOS

Louise Souza Santos

**Membranas mucoadesivas obtidas por eletrofiação de sistemas poliméricos contendo
nistatina para ação antifúngica via oral**

Blumenau

2025

Louise Souza Santos

Membranas mucoadesivas obtidas por eletrofição de sistemas poliméricos contendo nistatina para ação antifúngica via oral

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Nanociência, Processos e Materiais Avançados.

Orientador(a): Prof.(a) Claudia Merlini, Dr.(a)
Coorientador(a): Prof.(a) Márcia Azevedo Bastian Manfredi, Dr.(a)

Blumenau

2025

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

Santos, Louise Souza

Membranas mucoadesivas obtidas por eletrofiação de sistemas poliméricos contendo nistatina para ação antifúngica via oral / Louise Souza Santos ; orientadora, Claudia Merlini, coorientador, Márcia Azevedo Bastian Manfredi, 2025.

129 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Blumenau, Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados, Blumenau, 2025.

Inclui referências.

1. Nanociência, Processos e Materiais Avançados. 2. Nanociência e Nanotecnologia. 3. Membranas mucoadesivas. 4. Eletrofiação. 5. Nistatina. I. Merlini, Claudia. II. Manfredi, Márcia Azevedo Bastian. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados. IV. Título.

Louise Souza Santos

Membranas mucoadesivas obtidas por eletrofição de sistemas poliméricos contendo nistatina para ação antifúngica via oral

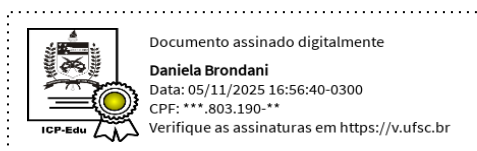
O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 15 de outubro de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Patrícia Bulegon Brondani
Universidade Federal de Santa Catarina

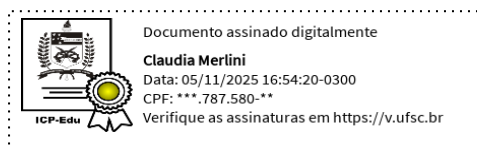
Profa. Dra. Andrea Cristiane Krause Bierhalz
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Deuber Lincon da Silva Agostini
Universidade Estadual Paulista

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



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Profa. Dra. Claudia Merlini
Orientadora

Blumenau, 2025.

Este trabalho é dedicado à minha família,
pelo seu apoio, paciência e amor incondicional

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, eu quero agradecer a Universidade Federal de Santa Catarina por, mais uma vez, proporcionar um ensino gratuito e de excelência. As Universidades e Institutos Federais no Brasil seguem transformando vidas, inclusive a minha. Elas são a porta de entrada para minorias, como eu, para produzir e desenvolver pesquisas e tecnologias essenciais e de alto impacto para a sociedade. As Universidades públicas são a maior fonte intelectual do país e que estão em uma eterna luta contra a desvalorização, desigualdade, discriminação e crises econômicas, e ainda assim trabalham incessantemente para manter a qualidade acadêmica que sempre produziu e propagou. Que esses espaços de liberdade, de conhecimento, de críticas, de avanços, de autorias e autonomias, nunca se submeta a mediocridade e ignorância alheia. Foi e continuará sendo um privilégio defender a Universidade pública, a pesquisa e, por consequência, a própria soberania nacional.

Sou grata aos professores do programa, não apenas pelo conhecimento e respeito, mas também por sempre estarem dispostos a ajudar. Quero agradecer a minha orientadora, Profa. Claudia Merlini, por me apresentar este projeto e pela oportunidade de entrar nesse mundo da eletrofiação. Também quero agradecer a minha coorientadora, Profa. Márcia Azevedo Bastian Manfredi, por depositar a confiança em mim para continuar seu projeto de doutorado. Sou grata as duas por essa jornada de aprendizado e autoconhecimento.

Sou grata a CAPES e a FAPESC, o suporte financeiro oferecido pelas suas bolsas foram fundamentais para a realização desta pesquisa.

Gostaria de agradecer às pessoas em diversos outros laboratórios que contribuíram para esse projeto. A Profa. Tatiani e suas alunas, Nathaly e Patrícia, da FURB que me ajudaram com os ensaios microbiológicos, obrigada pela disposição e paciência. Ao Felipe, e demais colegas dos laboratórios da Central de Análises do Departamento de Engenharia Química e de Alimentos, por me auxiliarem com alguns ensaios, assim como a paciência.

Sou grata por conhecer e fazer parte do grupo de pesquisa Nanofibras e Nanocompósitos Poliméricos (NNP). Aos meus colegas Matheus, Katterine, Juscélino, Ariane, Júlia, Sabrina, Eric, Lucas e demais do grupo, vocês me ajudaram não apenas nos ensaios, mas nas horas de desespero, comemoraram e compartilharam as boas novas ao meu lado e fizeram os meus dias ficarem mais leves. E assim como a outra metade do 112, as piadas de vocês em dias exaustivos salvaram bastante da minha sanidade. Todos vocês construíram essa parte da história comigo e assim como vocês acreditaram no meu sucesso, eu acredito e torço pelo sucesso de todos vocês!

E por último e mais importante, sou imensamente grata a minha família. Nada disso seria possível sem vocês. Sou grata pela minha autoconfiança e autonomia que foram construídos a partir de cada ato de amor de vocês. Sou grata por poder defender os meus ideais e por poder defender os mais vulneráveis por causa dos ensinamentos e força de vocês. Sou grata pela minha resistência e resiliência que só é possível por vocês sempre estarem ao meu lado sussurrando palavras de carinho e encorajamento. Sou grata pelo doce, o amargo e o azedo da vida justamente por serem vocês aqui comigo. Foi com vocês que eu aprendi que o amor é paciente. Amo vocês!

“E a coisa mais divina que há no mundo
é viver cada segundo como nunca mais...”
Vinicius de Moraes

RESUMO

O tratamento contra o câncer pode ocasionar alguns problemas na capacidade imunológica do paciente, deixando-o propenso a desenvolver outras doenças, como inflamações e infecções. A mucosite oral (MO) é uma inflamação da mucosa que ocorre devido ao tratamento contra câncer na região de cabeça e pescoço, que por sua vez facilita a possibilidade de infecções fúngicas, que são recorrentes nesses casos. A MO apresenta poucas alternativas terapêuticas e a pesquisa de novos dispositivos que possibilitem o seu tratamento de forma segura e eficaz justificam as pesquisas nessa área. O objetivo desse trabalho foi desenvolver uma membrana antifúngica mucoadesiva para liberação do antifúngico nistatina (NYS) na mucosa oral. A utilização dessa membrana poderá se configurar em tratamento alternativo, indolor e sem efeitos adversos. A técnica que foi utilizada para obter as membranas foi a eletrofiação, utilizando-se soluções poliméricas compostas por poli(ácido láctico) (PLA), poli(óxido de etileno) (PEO) e pectina (PEC), onde foi aplicada uma tensão elétrica sobre elas, formando as membranas constituídas por fibras. Sendo assim, foi possível estudar o efeito dos sistemas poliméricos, especialmente a PEC, contendo PLA e PEO, para aprimorar a propriedade de mucoadesividade, aumentando a eficácia na adesão da membrana na região oral. Foram avaliados diversos sistemas com variações de parâmetros de processo, bem como variáveis da solução, entre elas as concentrações de PEO e PEC e tipo de solventes, além da análise da possibilidade da configuração da eletrofiação direta e coaxial. As caracterizações realizadas incluíram microscopia ótica e microscopia eletrônica de varredura (MEV) para análises morfológicas, que revelaram fibras com tamanhos diversificados em uma mesma membrana e diâmetros de 598 a 1006 nm. A capacidade de intumescimento exibiu possível influência da porosidade e da inclusão de PEC. Os ângulos de contato das membranas, mesmo após 30 min, não mostraram caráter hidrofílico, com exceção da PLA/PEC/NYS. As propriedades mecânicas sob tração não melhoraram com adição dos componentes, e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) indicou menores temperaturas de transições térmicas com a inclusão da PEC. Por sua vez, a microscopia eletrônica de transmissão (MET) revelou encapsulamento da NYS na membrana PLA/PEO/PEC/NYS, corroborando com a ausência da atividade fungicida no ensaio microbiológico. Portanto, observou-se que a membrana PLA/PEO/PEC/NYS foi menos eficaz em diversos aspectos, como o efeito fungicida, propriedades mecânicas, interação com a água e, por fim, a avaliação de mucoadesão mostrou um valor baixo e pouca influência com a adição dos componentes. Em contrapartida, a formulação PLA/PEC/NYS demonstrou que o fármaco estava mais próximo da superfície na análise por MET e exibiu inibição fúngica eficaz, além de apresentar melhorias na avaliação de mucoadesão. Portanto, a membrana PLA/PEC/NYS foi mais eficaz na interação com a água, mucoadesividade e efeito fungicida. A comparação aponta para uma saturação de componentes que possam contribuir para a performance da membrana.

Palavras-chave: Membranas mucoadesivas; Nistatina; Eletrofiação.

ABSTRACT

Cancer treatment can lead to certain impairments in the patient's immune function, increasing susceptibility to other diseases, such as inflammations and infections. Oral mucositis (OM) is an inflammation of the mucosa resulting from head and neck cancer treatment, which in turn facilitates the development of fungal infections, which are recurrent in these cases. OM has limited therapeutic options, and the investigation of innovative devices to enable safe and effective treatment justifies research in this field. The objective of this study was to develop a mucoadhesive and antifungal membrane capable of adhering to the oral mucosa and releasing an antifungal agent, nystatin (NYS), as an alternative treatment modality with painless characteristics, minimal adverse effects, and practical application. The method utilized to produce the membranes was electrospinning, using polymeric solutions composed of poly(lactic acid) (PLA), poly(ethylene oxide) (PEO), and pectin (PEC), where an electrical voltage was applied to them, forming the membranes constituted by fibers. Thus, it was possible to study the effect of the polymeric systems, especially PEC, containing PLA and PEO, to enhance the mucoadhesive property, increasing the efficacy of membrane adhesion in the oral region. Various systems were evaluated with variations in process parameters, as well as solution variables, among them the concentrations of PEO and PEC and type of solvents, in addition to the analysis of the possibility of the direct and coaxial electrospinning configuration. Characterization included optical microscopy and scanning electron microscopy (SEM) for morphological analysis, revealing fibers of varying sizes within the same membrane, with diameters ranging from 598 to 1006 nm. The swelling capacity exhibited possible influence of porosity and the inclusion of PEC, while contact angle measurements after 30 minutes showed no hydrophilic behavior, except for PLA/PEC/NYS. Tensile testing demonstrated no mechanical property improvement with added components, and differential scanning calorimetry (DSC) indicated lower thermal transition temperatures with the inclusion of PEC. In turn, transmission electron microscopy (TEM) revealed the encapsulation of NYS in the PLA/PEO/PEC/NYS membrane, corroborating with the absence of fungicidal activity in the microbiological assay. Transmission electron microscopy (TEM) confirmed NYS encapsulation in the PLA/PEO/PEC/NYS membrane, whereas PLA/PEC/NYS exhibited drug localization near the surface, correlating with antifungal efficacy in microbiological tests. In contrast, PLA/PEO/PEC/NYS lacked effective antifungal activity. Finally, mucoadhesion evaluation revealed superior performance of PLA/PEC/NYS compared to PLA/PEO/PEC/NYS. Thus, the PLA/PEO/PEC/NYS membrane proved less effective in multiple aspects, including antifungal effect, mucoadhesion, mechanical properties, and water interaction. Conversely, PLA/PEC/NYS demonstrated enhanced water interaction, mucoadhesion, and antifungal efficacy. This comparison suggests a saturation of components that may compromise membrane performance.

Keywords: Mucoadhesive membranes; Nystatin; Electrospinning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da NYS.	25
Figura 2 - Esquematização de ângulo de contato entre líquido e superfície analisada.	28
Figura 3 - Esquematização do equipamento de eletrofiação.	32
Figura 4 - Esquematização da configuração da eletrofiação coaxial e a morfologia da fibra <i>core-shell</i>	33
Figura 5 - Estrutura química do PLA.	37
Figura 6 - Estrutura química do PEO.	40
Figura 7 - Estrutura química da PEC.....	41
Figura 8 - Fluxogramas da metodologia.....	45
Figura 9 - Esquematização da preparação de solução polimérica PLA/PEO.....	46
Figura 10 - Esquematização da preparação de solução polimérica PLA/PEO/PEC com DCM/DMSO.	47
Figura 11 - Esquematização da preparação de solução polimérica PLA/PEO/PEC/NYS.	49
Figura 12 - Esquematização da preparação de solução polimérica PLA/PEC/NYS.....	50
Figura 13 - Sistema de eletrofiação, com destaque para a seringa com a solução (A), fonte (B), bomba de infusão (C) e coletor metálico (D).	51
Figura 14 - Fluxograma das caracterizações.	52
Figura 15 - Reômetro da Central de Análises do EQA.	52
Figura 16 – Condutivímetro digital do POLICOM.	53
Figura 17 - Microscópio Óptico de luz transmitida do LAMAE.	54
Figura 18 - MEV do LCME.	54
Figura 19 - MET do LCME.....	55
Figura 20 - Microscopia óptica do <i>grid</i> com fibras depositadas.	55
Figura 21 - FTIR do LTE.	55
Figura 22 - Membranas analisadas e intumescimento em placa petri.	56
Figura 23 - Goniômetro para medida do ângulo de contato do LABQA.	57
Figura 24 - Amostra de ângulo de contato.	57
Figura 25 - DSC do LTE.	57
Figura 26 - Máquina universal de ensaios do LEM.	58
Figura 27 - Texturômetro da Central de Análises.	59
Figura 28 - Sonda do texturômetro.....	59
Figura 29 - Suspensões fúngicas em tubos falcon.....	60

Figura 30 - Placa petri com demarcações das membranas.	60
Figura 31 - Micrografias ópticas (50x) das fibras de PLA/PEO com concentrações de PEO de 0,6, 0,8 e 1% conforme as variações de parâmetros.	63
Figura 32 - MEV das membranas de PLA/PEO 0,6, 0,8 e 1% e as suas respectivas distribuições de diâmetro das fibras.	65
Figura 33 - Micrografias ópticas (50x) das fibras de PLA/PEO0,6%/PEC (2, 4 e 8% <i>m</i>) conforme as variações de parâmetros.	68
Figura 34 - MEV das membranas de PLA/PEO0,6%/PEC 2, 4 e 8% e as suas respectivas distribuições de diâmetro das fibras.	70
Figura 35 - Micrografias ópticas (50x) das fibras de PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS (10,6, 12,5, 15,1 e 19,2%) conforme as variações de parâmetros.	73
Figura 36 - MEV das membranas PLA/PEO/PEC/NYS com diferentes teores de YYS.	74
Figura 37 - MEV das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% com aproximação de 2000 e 5000x e as suas respectivas distribuições de diâmetro das fibras.	76
Figura 38 - Variação da viscosidade das soluções utilizadas em função da taxa de cisalhamento aplicada.	78
Figura 39 - Gráfico da condutividade iônica das soluções utilizadas para fabricar as membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	79
Figura 40 - Gráfico do ângulo de contato médio das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	82
Figura 41 - Perfil de intumescimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	84
Figura 42 - FTIR das membranas produzidas e matérias-primas.	86
Figura 43 - Curvas do DSC do primeiro aquecimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	88
Figura 44 - Curvas do DSC do segundo aquecimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	90
Figura 45 - Propriedades mecânicas das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	92
Figura 46 - Força de mucoadesão média das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	94
Figura 47 - Ensaio microbiológico (24h) da membrana PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	96

Figura 48 - Ensaio microbiológico (48h) das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS (12,5, 15,1 e 19,2%).	97
Figura 49 - MET da membrana de PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	99
Figura 50 - Micrografias ópticas (50x) das fibras de PLA/PEC 2%/NYS 10,7% e as variações de parâmetros.	100
Figura 51 - MEV das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.	101
Figura 52 - Gráfico do ângulo de contato médio das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.	102
Figura 53 - Perfil de intumescimento das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.	103
Figura 54 - FTIR das membranas PLA/PEO/PEC/NYS e PLA/PEC/NYS.	105
Figura 55 - Curvas do DSC dos aquecimentos da membrana PLA/PEC/NYS.	106
Figura 56 - Propriedades mecânicas das membranas PLA/PEC2%/NYS10,7% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.	107
Figura 57 - Força de mucoadesão média das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.	108
Figura 58 - Ensaio microbiológico da membrana PLA/PEC2%/NYS10,7%.	109
Figura 59 - MET da membrana PLA/PEC2%/NYS10,7%.	111
Figura 60 - Picnômetro no LTE.	122
Figura 61 - Esquematização da preparação de solução polimérica PEO/PEC com DMSO (casca) e PLA com CF (núcleo).	123
Figura 62 - Gráfico do comportamento da viscosidade das soluções PLA (núcleo) e PEO/PEC (casca), em função da taxa de cisalhamento aplicada.	125
Figura 63 - Gráfico da condutividade iônica das soluções PLA e PEO/PEC.	126
Figura 64 - Curvas de tensão-deformação das amostras das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2%, PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.	127
Figura 65 - Gráfico do comportamento da viscosidade das soluções PLA/PEO/PEC/NYS e PLA/PEC/NYS em função da taxa de cisalhamento aplicada.	128
Figura 66 - Gráfico da condutividade iônica das soluções utilizadas para fabricar as membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.	129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Densidade das matérias-primas que compõe as membranas.....	45
Tabela 2 - Valores das massas poliméricas da solução contendo PLA/PEO e volumes de solventes.	46
Tabela 3 - Valores das massas da variação de PEC na solução contendo PLA/PEO/PEC e volumes de solventes.	48
Tabela 4 - Valores das massas da variação de NYS na solução contendo PLA/PEO/PEC/NYS e volumes de solventes.	49
Tabela 5 - Valores das massas de polímeros e NYS nas soluções PLA/PEC/NYS e volumes de solventes.	50
Tabela 6 - Valores de transição térmica no primeiro aquecimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.....	89
Tabela 7 - Valores de transição térmica no segundo aquecimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.....	91
Tabela 8 - Valores de transição térmica da membrana PLA/PEC/NYS.....	106
Tabela 9 - Valores das massas poliméricas da variação de PEC nas soluções PLA_PEO/PEC e volumes de solventes.	123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C	Graus Celsius
cm	Centímetros
CF	Clorofórmio
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
h	Hora(s)
kV	Kilovolts
LAMAE	Laboratório de Microscopia e Análise Estrutural
LEM	Laboratório de Ensaaios Mecânicos
LTE	Laboratório de Análises Térmicas e Espetroscopia
LTMA	Laboratório de Transformações e Materiais Avançados
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
mL	Mililitro
μL	Micro litro
MO	Mucosite oral
MPa	Megapascal
nm	Nanômetros
NYS	Nistatina
MPa	Megapascal
PEC	Pectina
PEO	Poli(óxido de etileno)
PLA	Poli(ácido láctico)
PLA/PEO	Poli(ácido láctico)/Poli(óxido de etileno)
PLA/PEO/PEC	Poli(ácido láctico)/Poli(óxido de etileno)/Pectina
PLA_PEO/PEC	Coaxial - Poli(ácido láctico)/Poli(óxido de etileno)/Pectina
PLA/PEO/PEC/NYS	Poli(ácido láctico)/Poli(óxido de etileno)/Pectina/Nistatina
PLA/PEC/NYS	Poli(ácido láctico)/Pectina/Nistatina
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	22
3.1 MUCOSITE ORAL.....	22
3.1.1 Nistatina (NYS).....	23
3.2 MUCOADESIVIDADE	27
3.2.1 Membranas mucoadesivas	29
3.3 ELETROFIAÇÃO	31
3.3.1 Parâmetros da eletrofiação	34
3.3.1.1 <i>Parâmetros da solução polimérica.....</i>	<i>34</i>
3.3.1.2 <i>Parâmetros de processo</i>	<i>35</i>
3.3.1.3 <i>Parâmetros ambientais.....</i>	<i>36</i>
3.4 POLI(ÁCIDO LÁCTICO) (PLA)	37
3.5 POLÍMEROS MUCOADESIVOS.....	39
3.5.1 Poli(óxido de etileno) (PEO)	39
3.5.2 Pectina (PEC).....	41
4 METODOLOGIA.....	44
4.1 MATERIAIS	44
4.2 MÉTODOS.....	45
4.2.1 Preparo das soluções	45
4.2.1.1 <i>PLA/PEO</i>	<i>46</i>
4.2.1.2 <i>PLA/PEO/PEC</i>	<i>47</i>
4.2.1.3 <i>PLA/PEO/PEC/NYS</i>	<i>48</i>
4.2.1.3 <i>PLA/PEC/NYS</i>	<i>50</i>
4.2.2 Fabricação das membranas por eletrofiação	50
4.3.1 Caracterização das propriedades das soluções poliméricas	52
4.3.1.1 <i>Viscosidade.....</i>	<i>52</i>
4.3.1.2 <i>Condutividade iônica.....</i>	<i>53</i>
4.3.2 Caracterização das membranas	53
4.3.2.1 <i>Microscopia óptica.....</i>	<i>53</i>

4.3.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	54
4.3.2.3 Microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	54
4.3.2.4 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	55
4.3.2.5 Intumescimento.....	56
4.3.2.6 Ângulo de contato.....	56
4.3.2.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	57
4.3.2.8 Ensaio de Tração.....	57
4.3.2.9 Ensaio de mucoadesão in vitro.....	58
4.3.2.10 Análise Microbiológica.....	59
5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	61
5.1 ANÁLISE PRELIMINAR - PLA/PEO/PEC/NYS	61
5.1.1 PLA/PEO.....	61
5.1.2 PLA/PEO/PEC.....	66
5.1.3 PLA/PEO/PEC/NYS.....	71
5.2 CARACTERIZAÇÕES - PLA/PEO/PEC/NYS.....	77
5.2.1 Caracterizações das soluções.....	77
5.2.1.1 Viscosidade.....	77
5.2.1.2 Condutividade iônica.....	79
5.2.2 Caracterizações das membranas PLA/PEO/PEC/NYS	80
5.2.2.1 Ângulo de contato.....	80
5.2.2.2 Intumescimento.....	83
5.2.2.3 FTIR.....	85
5.2.2.4 DSC.....	87
5.2.2.5 Ensaio de Tração.....	91
5.2.2.6 Ensaio de mucoadesão in vitro.....	94
5.2.2.7 Ensaio microbiológico.....	95
5.2.2.8 MET.....	98
5.3 ANÁLISE - PLA/PEC/NYS.....	99
5.4 CARACTERIZAÇÕES - PLA/PEC/NYS	101
5.4.1 Ângulo de contato.....	101
5.4.2 Intumescimento.....	103
5.4.3 FTIR.....	104
5.4.4 DSC	105
5.4.5 Ensaio de Tração	106

5.4.6 Ensaio de mucoadesão <i>in vitro</i>	107
5.4.7 Ensaio microbiológico	108
5.4.8 MET	110
6 CONCLUSÃO.....	112
7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS.....	113
REFERÊNCIAS	115
Apêndice A - Metodologia da Picnometria.....	122
Apêndice B – Eletrofição coaxial.....	123
Apêndice C – Amostras do ensaio de Tração.....	127
Apêndice D – Caracterizações da solução PLA/PEC/NYS.....	128

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma inflamação da mucosa oral e é um quadro recorrente em pacientes (90 a 97%) com câncer na região de cabeça e pescoço (Figueiredo *et al.*, 2013). A MO ocorre devido aos tratamentos agressivos contra o câncer, que podem causar sintomas nocivos, deixando os pacientes em estado vulnerável e suscetíveis a outros problemas, como inflamações e infecções (Lopes *et al.*, 2016). Com o cenário de feridas causadas pela MO e com a imunidade radicalmente enfraquecida, há uma grande possibilidade de desenvolvimento de complicações secundárias, como infecções fúngicas (Figueiredo *et al.*, 2013; Brown, Wingard, 2004).

Pensando nesses casos de complicações secundárias, mais especificamente sobre as infecções fúngicas, este trabalho foca em um meio alternativo para o seu tratamento oral. E para isso, foi trabalhado o antifúngico nistatina (NYS), que é um fármaco com largo espectro de ação fungicida. A NYS foi descoberta pela primeira vez na década de 50 e é o agente fungicida mais utilizado para tratar Candidíase oral, sendo que a Candidíase oral é a infecção fúngica mais comum entre humanos (Scheibler *et al.*, 2017; Lyu *et al.*, 2016). Geralmente, os tratamentos convencionais, para amenizar os sintomas, são utilizadas técnicas como terapias com laser ou crioterapia oral, entre outros, porém ainda existe algumas dificuldades, como complexidade de parâmetros ou pouca eficiência (Barati *et al.*, 2025; Chan *et al.*, 2023).

Analisando alternativas para tratamento oral, nota-se o desenvolvimento cada vez maior de tecnologias e materiais com propriedades cada vez mais específicas para aplicações específicas. Para essa aplicação, chama a atenção a exploração de materiais com a propriedade mucoadesiva e com o mecanismo de liberação de fármaco, explorando a eficiência da administração do composto e a necessidade de descobrir novas rotas que evitem efeitos adversos (Tentor *et al.*, 2020). Visando trabalhar a administração oral de NYS, diversos trabalhos já foram desenvolvidos explorando uma variedade de polímeros para formação de sistemas mucoadesivos, como Aduba Jr. *et al.* (2013) e Bojorquez-Cuevas *et al.* (2024) que também exploraram a técnica de eletrofiação com sistemas poliméricos gelatina/poli(etileno glicol) (PEG-DA) e policaprolactona (PCL)/policarbófilo (PCF) para fornecerem mucoadesividade às membranas, respectivamente.

A necessidade de desenvolver materiais com diversos mecanismos para liberação de compostos advém da prioridade da alternativa menos invasiva para quem está sendo tratado e mais efetiva para o composto administrado (Raghav *et al.*, 2023). Porém, apesar de apresentarem a aplicação da liberação do fármaco no local desejado, os casos demonstraram a

necessidade de maiores adaptações para melhorar a propriedade em questão. O trabalho da Manfredi (2023) explorou a possibilidade de mucoadesividade em membranas eletrofiadas para administração oral do antifúngico, NYS, em pacientes com MO. Entretanto, o sistema de polímeros poli(ácido láctico) (PLA) e poli(óxido de etileno) (PEO) não forneceram a mucoadesividade necessária para manter a membrana na boca de forma efetiva enquanto liberava o fármaco. A intenção deste estudo é aprimorar a mucoadesividade da membrana adicionando a pectina (PEC) no sistema. A PEC é bastante explorada em diversas áreas como a farmácia, devido suas propriedades de mucoadesividade, adesividade, geleificação, capacidade de intumescimento e possibilidade de encapsulamento de compostos (Prezotti *et al.*, 2014). Polímeros mucoadesivos permitem maiores absorções devido à maior capacidade de retenção, tornando-os alvo de diversos estudos para liberação de compostos (Chen *et al.*, 2018).

Para a fabricação de membranas para uso oral, a eletrofiação é considerada uma técnica eficiente e flexível, por produzir fibras com diâmetros nano e micrométricos, formando membranas com elevada área de superfície e com a possibilidade de diversas morfologias (Shangguan *et al.*, 2022). A rede tridimensional formada por uma membrana polimérica mucoadesiva, fornece maior capacidade de adesão à região da mucosa oral (Prezotti *et al.*, 2014). Nesse trabalho foram utilizadas duas configurações: eletrofiação direta, onde os polímeros são solubilizados em solventes comuns e eletrofiados, e coaxial (Anexo B), onde duas soluções separadas são utilizadas produzindo fibras com a morfologia núcleo-casca (*core-shell*) havendo separação entre os polímeros (Lian *et al.*, 2024).

Com base nesse contexto, o objetivo deste trabalho é estudar o melhor sistema de polímeros mucoadesivos que promovam a mucoadesividade das membranas para a aplicação em questão, e o melhor sistema de eletrofiação que forneça membranas com menos defeitos e mais uniformes. A avaliação inicial foi feita com a inclusão de PEC a partir do sistema já conhecido de PLA/PEO, estudado por Manfredi (2023), a partir do qual observou-se que seria necessária uma força maior de adesão entre a membrana e mucosa. Portanto, o estudo se dirige em avaliar as propriedades da membrana com PEC, especialmente sua capacidade de mucoadesão e atividade antifúngica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver membranas mucoadesivas por eletrofiação com sistemas poliméricos constituídos de poli(ácido láctico) (PLA), poli(óxido de etileno) (PEO), pectina (PEC) e nistatina (NYS) para ação fungicida em casos de mucosite oral.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Otimizar as formulações e o processo de eletrofiação para desenvolver membranas eletrofiadas contendo PLA, PEO, PEC e NYS com morfologia uniforme e adesividade à mucosa oral;
- Estudar as alterações ocasionadas pela adição dos componentes nas membranas produzidas e comparar o desempenho em termos de propriedades químicas, térmicas e mecânicas;
- Analisar a interação das superfícies das membranas com a água e a capacidade mucoadesiva;
- Avaliar *in vitro* o efeito fungicida da NYS presente nas membranas eletrofiadas em espécies de *Candida*;
- Investigar encapsulamento do fármaco nas membranas utilizando técnicas de microscopia;
- Selecionar formulação mais promissora para futura aplicação clínica

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 MUCOSITE ORAL

O público acometido por câncer geralmente é tratado com radioterapia, quimioterapia e cirurgia (Figueiredo *et al.*, 2013). A radioterapia e a quimioterapia podem ocasionar sintomas nocivos ao paciente deixando-o vulnerável e suscetível a outros problemas (Lopes *et al.*, 2016). Caso a doença envolva a região do pescoço e cabeça, pode-se desenvolver uma inflamação de mucosa, sendo uma consequência frequente do tratamento de pacientes com câncer nessa região, com incidência de 90 a 97% entre pacientes apresentando algum grau de mucosite oral (MO) (Figueiredo *et al.*, 2013).

A MO pode apresentar-se em graus diferentes, evoluindo os sintomas em cada um deles. Inicialmente com a presença de eritema, isto é, um tom avermelhado no local, seguindo para o segundo grau com a formação de placas brancas descamativas. O terceiro grau vem com o surgimento de ulcerações e o último grau e mais severo estado da mucosite é exposição do tecido da mucosa (Lopes *et al.*, 2016).

Como a MO ocorre por causa de tratamentos, que produzem alto nível de toxicidade ao organismo e que enfraquecem radicalmente a imunidade, há uma grande dificuldade no tratamento da mucosite de forma convencional (Figueiredo *et al.*, 2013). Assim, além de manter a higiene, lubrificação e nutrição do local, também é indicado a utilização de tratamentos com laser e crioterapia, entre outros, para diminuir sintomas como dor, febre e evitar a interrupção da terapia contra o câncer (Lopes *et al.*, 2016; Figueiredo *et al.*, 2013).

Barati *et al.* (2025) trouxeram alguns dados sobre um dos tratamentos realizados em caso de MO, a fotobiomodulação (FBM). Há registros de que FBM é um método que promove a regeneração da mucosa, reduzindo a exposição e dor causada pela MO. É uma técnica não invasiva que utiliza laser com baixo nível de energia, ou seja, sem calor, sendo conhecida antigamente como terapia a laser de baixa intensidade. Também utilizada para diversos outros casos de tratamentos de lesões orais, seu principal desafio é determinar os parâmetros aplicados, no intuito de promover um equilíbrio entre, comprimento de onda, tempo de exposição, absorção de energia, potência e fornecimento de energia.

Outro tratamento que segue a linha de uma técnica sem ação térmica, que demonstra aumentar respostas da imunidade, além de reduzir a inflamação e ajudar na velocidade da regeneração do tecido, é a crioterapia oral (CO). Chan *et al.* (2023) discutem os efeitos tanto da técnica de FBM quanto da CO, a segunda sendo a aplicação de gelo, seja em lascas, picados ou como picolés, diretamente na região oral. Ocorrem dois possíveis mecanismos, diminuição do

metabolismo oral, consequentemente a inflamação também, e causa a redução da circulação sanguínea, que por sua vez reduz a quantidade de agente citotóxicos na região diminuindo a inflamação. Apesar dos benefícios, existe uma preocupação crescente sobre a eficiência, especialmente com relação a pacientes em regimes de tratamento oncológico de alta intensidade.

A MO, além de ser um agravamento do tratamento contra o câncer, ocasiona muita dor na região oral e do esôfago, também dificulta significativamente a rotina do paciente, interferindo na alimentação, nutrição, hidratação e possibilita o desenvolvimento de complicações secundárias (Brown, Wingard, 2004). Portanto, entre as consequências da MO, além da dor, lesões, perda de peso, entre outros, são as complicações secundárias, como infecções sistêmicas, justamente devido aos sintomas e problemas que a MO causa. E entre as infecções recorrentes, estão a bacteriana e a fúngica, sendo a infecção fúngica o alvo do tratamento proposto por esse trabalho (Shetty *et al.*, 2022). E para o tratamento da infecção fúngica, foi selecionado o fármaco nistatina (NYS), que é um antifúngico conhecido e bem estabelecido para tratamentos de infecções fúngicas.

3.1.1 Nistatina (NYS)

A infecção fúngica pode ocorrer mais facilmente devido a diversos fatores que influenciam no comprometimento imunológico do organismo. Fatores como tratamento com corticosteróides, transplante de órgãos, o uso prolongado de antibióticos e a utilização de imunossupressores para tratamento de câncer (Madkhali, 2023). Portanto, a infecção fúngica leva a um agravamento significativo do estado do paciente diagnosticado com câncer (Madkhali, 2023). Entre os casos de infecções fúngicas que ocorrem, a espécie *Candida* é a mais frequente, acomete em torno de 30% dos pacientes em tratamento contra câncer, prejudicando radicalmente a qualidade de vida dessas pessoas (Singh *et al.*, 2017).

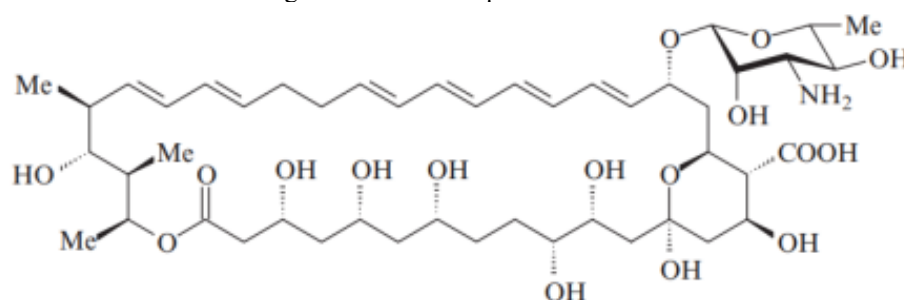
Sobre os fungos que são encontrados nas infecções, no ano de 2022 a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu uma lista de patógenos fúngicos para conscientização dos riscos e como referência de pesquisas inovadoras na área, especialmente em relação a resistência aos antifúngicos (Sousa *et al.*, 2023). Os quatro patógenos fúngicos considerados críticos pela OMS são *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*. Entre os sete patógenos na lista consideradas de alta prioridade, estão *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Fusarium spp*. E por fim, entre os oito patógenos considerados de média prioridade estão *Candida krusei* e *Scedosporium spp*.

(Sousa *et al.*, 2023; WHO, 2022). Da mesma maneira que patógenos fúngicos foram listados pela OMS, medicamentos essenciais também foram listados, sendo que a NYS está entre eles (Sousa *et al.*, 2023).

Infelizmente, existe um número bem limitado de antifúngicos no mercado, comparado a fármacos antibacterianos, por exemplo (Madkhali, 2023). As classificações dos antifúngicos incluem azóis, alilaminas, polienos, lipopéptidos e pirimidinas fluoradas (Malagón, 2021). Algumas cepas de *Candida* vêm desenvolvendo resistência a antifúngicos comumente utilizados, como fluconazol e outros do grupo azóis (Malagón, 2021). As alilaminas, por outro lado, apesar de serem consideradas menos tóxicas que os azóis por não interferir com as enzimas de metabolismo, geralmente são utilizadas para tratamentos de infecções superficiais (Malagón, 2021; Madkhali, 2023). Os polienos podem ser tóxicos e alguns de seu grupo também apresentam resistência advinda de fungos do gênero *Candida*. Os demais grupos apresentam efeitos fungicidas mais eficientes, porém causam muitos efeitos adversos e facilidade para o desenvolvimento de resistência (Malagón, 2021).

A candidíase oral é a infecção fúngica mais comum entre humanos e entre os tratamentos que são imediatamente executados são os antifúngicos anfotericina B, clotrimazol, miconazol e nistatina (NYS) (Lyu *et al.*, 2016). A NYS é um polieno produzido pela bactéria *Streptomyces noursei* que tem efeito fungicida, fornecendo ao fármaco um largo espectro de ação antifúngica (Scheibler *et al.*, 2017). A NYS foi o antifúngico que iniciou a era do combate fúngico em 1950, e é ainda hoje o mais utilizado em tratamentos contra Candidíase oral, especialmente causados por *Candida albicans* (Scheibler *et al.*, 2017). Assim como a NYS também é utilizada em casos gastrointestinais e esofágicos, por sua eficiência, por ausência de efeitos adversos e resistência aos fungos em si (Sousa *et al.*, 2023; Scheibler *et al.*, 2017). A NYS é encontrada em forma de pó de aspecto amarelado de caráter higroscópico e descrito como um fármaco de sabor amargo (Sousa *et al.*, 2023). Suas propriedades podem ser influenciadas, e até prejudicadas, por fatores de exposição como luz, calor e a presença de oxigênio. Logo, é importante preservar a NYS em ambientes longe da luz e com garantia de temperaturas mais estáveis e baixas (Sousa *et al.*, 2023). A Figura 1 mostra a estrutura química da NYS.

Figura 1 - Estrutura química da NYS.



Fonte: Zotchev, Caffrey (2009).

O caráter hidrofóbico já comentado da NYS é devido as cadeias de polirol (parte de cima da molécula da Figura 1), já os grupos de hidroxila (-OH) livres na ponta esquerda da molécula fornecem hidrofilicidade, da mesma forma 7 grupos de hidroxilas expostas da cadeia (parte debaixo) também oferecem caráter hidrofílico a molécula (Sousa *et al.*, 2023). Por fim, a outra extremidade da molécula (parte direita) propicia também hidrofilicidade a molécula devido a seu caráter polar, que nesse caso advém dos grupos amino (-NH₂) e ácido carboxílico (COOH) (Sousa *et al.*, 2023). Logo, a molécula de NYS tem o total de um grupo amino primário, um grupo carboxila, 4 ligações do tipo éter (R-O-R), assim como 6 duplas ligações entre carbonos (C=C) e 10 grupos de hidroxilas (Sousa *et al.*, 2023).

Sobre o aspecto de solubilidade, a NYS é insolúvel em clorofórmio, benzeno e éter, pouco solúvel em água e em etanol. Tem baixa solubilidade em metanol e álcool, e dissolve moderadamente em meio aquoso alcalino. Sua solubilidade é considerável nos solventes dimetilformamida (DMF) e dimetilsulfóxido (DMSO) (Sousa *et al.*, 2023).

Por proporcionar uma estrutura anfipática, a NYS se insere nas membranas celulares dos fungos em questão e se liga as moléculas de ergosterol, que fazem parte da composição da estrutura da membrana celular do fungo. Isso faz com que haja uma abertura da membrana fúngica, recepcionando componentes citoplasmáticos, o que, por sua vez, provoca o desequilíbrio de gradiente de prótons na interação intra/extracelular, ocasionando a morte celular (Scheibler *et al.*, 2017).

A NYS não é absorvida na região gastrointestinal, por isso é comumente utilizado em via tópica, isto é, através da aplicação em contato com a pele e mucosa, justamente por ser um meio que a absorção sistêmica ao medicamento é mínimo (Lyu *et al.*, 2016). É habitualmente utilizada em casos de infecções fúngicas orais, na forma farmacêutica líquida e não deve ser administrada pela via intravenosa devido à alta toxicidade (Lyu *et al.*, 2016; Scheibler *et al.*, 2017). NYS tem uma função significativa nos cenários preventivos e nos tratamentos de Candidíase oral que ocorrem em crianças, recém-nascidos e em pessoas com o sistema imune

comprometido, como em casos de AIDS, câncer e receptores de transplante de órgãos. A NYS também é escolhida frequentemente devido ao baixo custo e ao registro de poucas interações com fármaco que ocasionam efeitos adversos. Pode ser encontrada, também, sendo utilizada na forma de creme tópico, pastilha, suspensão para uso oral, entre outros (Lyu *et al.*, 2016).

Sua dose usual em adultos e crianças em caso tópico é de 200.000 a 600.000 UI, e de 100.000 a 200.000 UI em recém-nascidos algumas vezes ao dia, onde o tratamento pode perdurar semanas. Porém, não há padronização na forma de tratamento para candidíase oral, por exemplo (Lyu *et al.*, 2016). Scheibler *et al.* (2017), por sua vez, discute sobre a necessidade de diversas doses diárias de 100.000 UI/mL em casos de candidíase oral devido a diluição que ocorre através da saliva, além disso, quando utilizada em formulação oral, além de ter a consistência de alta viscosidade e baixa solubilidade, tem um sabor ruim, tornando-se assim desconfortável para o uso oral (Scheibler *et al.*, 2017).

Avaliando os riscos de fármacos, sempre existe a possibilidade de reações adversas, apesar de pequena, NYS não é exceção, especialmente quando nesse caso há pouca absorção tanto via cutânea quanto via gastrointestinal. Entretanto, há registro de reações tardias de hipersensibilidade em casos de tratamentos orais (Scheibler *et al.*, 2017). Há registros também de reações adversas quando misturados NYS e macrolídeos (antibióticos). Quando utilizada para tratamentos orais, devido ao gosto desagradável, NYS frequentemente é utilizada com adição de açúcar para facilitar o tratamento. Porém, devido a toda a exposição e fragilidade dos pacientes devido aos demais tratamentos de câncer, por exemplo, há riscos de desenvolvimento de cáries. Por isso, há alta recomendação para utilização de materiais que exploram bioadesão, como gel ou filmes, por exemplo, onde é possível aumentar o tempo de contato do fármaco com a região mucosa (Scheibler *et al.*, 2017).

Alguns trabalhos estão sendo desenvolvidos com NYS nesse aspecto de biodesão, como Zarehshahabadi *et al.* (2025) que produziram filme de xerogel com propriedades fungicidas para tratamento de feridas infectadas, utilizando PVA/gelatina/quitosana (CHI)/NYS. Suas avaliações incluíram bioadesão, inibição fúngica alcançou até 34 mm de halo, e liberação de NYS, onde 48% foi liberado em 5h.

Armenta-Rojas *et al.* (2022) trabalharam com a NYS em filmes de polieletrólitos, compostos por CHI/goma-arábica (GA) e CHI/ácido poligalacturônico (PGA), com intuito de tratamento de Candidíase oral e uma liberação prolongada do fármaco. Os filmes foram produzidos através da técnica de "*Solvent-Casting*". Foram verificadas suas eficiências em mucoadesão, CHI-GA-NYS com 3,64 N e CHI-PGA-NYS com 3,66 N, em inibição fúngica,

ambos os filmes tiveram ação fungicida, e em liberação de NYS, havendo liberação de aproximadamente 55% em 2h e 84% em 24h.

O trabalho da Manfredi (2023) investigou a alternativa de administração de NYS de forma menos invasiva e eficaz possível, utilizando polímeros que não causam efeitos adversos (PLA/PEO), explorando o mecanismo de mucoadesividade e a técnica de eletrofiação. O estudo desenvolveu membranas com os polímeros PLA e PEO, sendo o primeiro um polímero substrato sem a propriedade de mucoadesividade, enquanto o segundo forneceu a propriedade em questão. Porém, a mucoadesividade fornecida pelo PEO não foi o suficiente para aderir a mucosa bucal por tempo suficiente para a liberação da NYS. Portanto, há a necessidade de aprimorar essa função para a liberação de fármaco via oral de forma eficiente.

3.2 MUCOADESIVIDADE

A principal propriedade que está sendo explorada para as membranas para tratamento de mucosite oral é a mucoadesividade. A mucosa bucal é uma barreira que é permeável, agindo principalmente como proteção contra micro-organismos, chega a ter de 4 a 4000 vezes mais a capacidade de permeabilidade comparada a pele (Sandri *et al.*, 2020). A mucosa é a camada mais externa do tecido epitelial com uma espessura de aproximadamente 50 a 450 μm . É composta por proteínas glicóis e pode ser encontrada em regiões gastrointestinais e respiratória (Shirvan *et al.*, 2019). Para explicar o fenômeno de mucoadesividade existem seis teorias, porém no aspecto de mecanismo mecânico, existem três teorias recorrentes, são elas: i) Teoria da molhabilidade, ii) Teoria de difusão e iii) Teoria da fratura.

A teoria da molhabilidade explica a mucoadesividade através da penetração porosidade da superfície (Sharma *et al.*, 2024). Geralmente é utilizado em formulações de semissólidos e líquidos, onde é analisada a interação entre superfície e a energia interfacial (Alaei, Omidian, 2021). Logo, é possível avaliar sua efetividade através da medida de ângulo de contato já que é diretamente ligado ao comportamento da superfície (Sharma *et al.*, 2024). Ângulos menores que 90° demonstram materiais que são considerados com caráter mais hidrofílico, havendo mais contato com a superfície como mostra a Figura 2. Assim, sua mucoadesividade é maior já que há maior espalhamento, contato, do líquido pela superfície, podendo ser uma forma de avaliação da sua capacidade de adesão. Outro método semelhante que possibilita avaliar a capacidade de mucoadesão pela teoria da molhabilidade é o cálculo da energia superficial através do coeficiente de espalhamento (Alaei, Omidian, 2021).

Figura 2 - Esquematização de ângulo de contato entre líquido e superfície analisada.



Fonte: Adaptação de Alaei, Omidian (2021).

A teoria da difusão discorre sobre duas principais variáveis, o tempo de penetração do material à mucosa e o gradiente de concentração. A difusão em si acontece através da infiltração das cadeias poliméricas na rede glicoproteica da parede mucosa (Sharma *et al.*, 2024). O coeficiente de difusão implica com o quão fundo o material pode penetrar e a taxa em que ocorre. Existe, então, uma dependência de algumas variáveis que podem influenciar o coeficiente, como a massa molar do polímero, densidade de reticulação, tempo de contato, intumescimento, temperatura e flexibilidade das cadeias poliméricas (Alaei, Omidian, 2021). Um perfil semelhante de solubilidade entre polímero e mucosa é um indicador de maior mucoadesividade. Ensaio como determinação da viscosidade podem indicar a efetividade de adesão na mucosa, assim como o perfil de intumescimento. É possível observar a capacidade da membrana absorver o líquido quando em contato com a mucosa, assim como, é também possível observar um grau muito alto de absorção. Quando isso ocorre as cadeias podem se desfazer sem ter o efeito de retenção e penetração da mucosa, havendo perda de polímero e a não adesão do material (Alaei, Omidian, 2021).

A teoria da fratura discute sobre a força necessária para separar duas superfícies de si, sendo uma delas a mucosa, denominada ligação de adesão. Essa força pode ser calculada por testes como o ensaio de textura da amostra. Essa teoria, porém, sustenta algumas limitações na hora de analisar o melhor material mucoadesivo. O cálculo não considera a fratura ocorrendo a partir de alguma falha da superfície do material aderido, por exemplo. Outro limitante é não considerar o cenário da penetração da mucosa em si, possibilitando o estudo apenas de materiais semirrígidos ou rígidos (Alaei, Omidian, 2021).

As demais teorias têm suas explicações voltadas ao aspecto molecular, são elas: *i) Teoria da absorção*, *ii) Teoria eletrônica* e *iii) Teoria da desidratação*. A teoria da absorção considera o comportamento das ligações químicas, as interações entre as superfícies (Alaei, Omidian, 2021). O contato entre o material e a mucosa inicia a adesão entre eles através da força de Van der Waals, ou interações hidrofóbicas (em caso de polímeros anfifílicos), ou por ligação de hidrogênio (Vigani et al., 2023). As ligações criadas entre superfícies podem ser do tipo primárias, mais fortes, ou secundárias, mais fracas, porém mais comuns no fenômeno de mucoadesão (Alaei, Omidian, 2021).

A teoria eletrônica analisa a troca de elétrons entre as superfícies, ou seja, a interação eletrônica entre o material e a mucosa (Sharma *et al.*, 2024). Essa teoria pressupõe que há diferença de carga eletrônica entre as superfícies (Alaei, Omidian, 2021). Logo, formam-se ligações entre elas resultando em camadas duplas interfaciais que são responsáveis pela atração mucoadesiva (Sharma *et al.*, 2024; Alaei, Omidian, 2021).

Por último, a teoria da desidratação descreve uma movimentação da água de forma osmótica quando entra em contato com a superfície da mucosa. Geralmente ocorre com materiais com propriedade de gelificação, havendo essa necessidade de transferência do líquido até restaurar o equilíbrio. Porém, essa ação resultará em desidratação da mucosa, forçando uma interação, adesão, com o material (Alaei, Omidian, 2021). O processo de mucoadesão em si começa com o contato do material com a mucosa, onde as propriedades de adesão da membrana agem, havendo a combinação de energias superficiais entre os corpos. Já na fase inicial as interações intermoleculares começam a se estabelecer, como ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals. A fase seguinte é o que é conhecido como consolidação do material e a mucosa. Ocorre, então, a penetração das cadeias poliméricas na camada mucosa, aumentando a força da interação entre as superfícies e reforçando a adesão. Nesse estágio, ocorre algumas reações do material como reticulações e intumescimento (Sharma *et al.*, 2024).

3.2.1 Membranas mucoadesivas

A mucosa tem várias funções e uma delas é a de revestimento, formando uma barreira protetora (Alaei, Omidian, 2021). O tecido da mucosa, em geral, pode ser denominado como uma rede com textura de gel, com comportamento viscoelástico e altamente hidratado, composto por 95% de água, glicoproteína, carboidratos, lipídios e sais inorgânicos (Vigani *et al.*, 2023).

O estudo da capacidade de absorção de um composto para o organismo viabilizou a administração de fármacos, seja via oral, ocular, vaginal, pulmonar ou nasal. O interesse pela região oral cresceu devido à facilidade de administração, evitando interações dos materiais e compostos envolvidos com meios agressivos do metabolismo humano, como por exemplo, meios ácidos do estômago (Alaei, Omidian, 2021). A liberação de fármaco via oral tem algumas classificações gerais, sendo elas de forma sublingual, utilizando-se o espaço da cavidade da boca; bucal, nesse caso utiliza-se a região da bochecha; e a local, onde a administração das doses tem passagem na boca propriamente dita (Sharma *et al.*, 2024).

Nesse sentido, sistemas mucoadesivos vêm atraindo bastante interesse devido a habilidade de aderir em superfícies chamadas mucosas, como a cavidade oral, isto é, entra diretamente em contato com o tecido trabalhando a possibilidade de penetração de um composto no organismo através do local aderido (Sharma *et al.*, 2024). Portanto, seu mecanismo permite a terapia oral, controlando a liberação de um composto no local sem a necessidade de engolir o material (He *et al.*, 2021).

A rede que uma membrana polimérica mucoadesiva forma, fornece a capacidade de adesão à região mucosa. Seu efeito pode ser duradouro, possibilitando maior tempo de liberação, além de garantir maior contato com a parede mucosa, aumentando a permeabilidade e absorção do fármaco, logo, maior a efetividade do composto (Prezotti *et al.*, 2014). Polímeros mucoadesivos, tais como, poli(ácido acrílico) e quitosana permitem maiores absorções devido à capacidade de retenções que têm (Russo *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2018).

Conceitualmente, a administração de fármacos advém da liberação constante e controlada de determinados compostos em certo período no organismo. Para isso ocorrer, existem alguns aspectos que devem ser avaliados, como as rotas que devem ser analisadas conforme o objetivo a ser alcançado. A alternativa prioritária é a menos invasiva para quem está sendo tratado e mais efetiva para o composto administrado (Raghav *et al.*, 2023). Além de haver uma preferência entre os pacientes pela via oral devido à hesitação de meios de tratamento alternativos, como a injeção (Sharma *et al.*, 2024). Portanto, a exploração da propriedade mucoadesiva de diversos materiais como mecanismo de liberação de fármaco, deriva da necessidade de descobrir novas rotas que evitem efeitos adversos (Tentor *et al.*, 2020).

Em 2013, Aduba Jr. *et al.* realizaram um estudo com membranas mucoadesivas eletrofiadas explorando a liberação de fármacos, mais especificamente NYS, via oral para tratamento contra candidíase. O trabalho utilizou fibras gelatinosas com o intuito de aproveitar sua biocompatibilidade e investigar sua mucoadesividade. Para haver maior estabilidade dimensional das fibras produzidas, foi adicionado diacrilato de poli(etileno glicol) (PEG-DA), um material fotocurável, explorando seus graus de reticulação.

Outro estudo conduzido por Bojorquez-Cuevas *et al.* (2024) também explorou a liberação de NYS via oral por membranas mucoadesivas eletrofiadas. Primeiro foram produzidos filmes de goma arábica e quitosana, posteriormente, o filme resultante foi aderido ao coletor metálico da eletrofição das fibras com policaprolactona (PCL) e policarbófilo (PCF). A membrana eletrofiada foi adicionada ao filme com o intuito de incitar interações com a mucosa, facilitar o mecanismo de mucoadesão.

Visto que, muitas pesquisas vêm focando em ampliar a capacidade penetração de compostos em membranas eletrofiadas, logo, maior absorção oral de fármacos (Chen *et al.*, 2018). Exemplo de materiais adicionados às fibras para promover a propriedade de mucoadesividade que já foram estudados nesse cenário são lipossomos, surfactantes e nanopartículas, porém, esses casos apresentaram algumas desvantagens sobre sua aplicação no estudo. Nanopartículas e lipossomos carregaram cargas de fármacos menores do que o desejado, enquanto os surfactantes apresentaram membranas com possíveis efeitos adversos devido sua toxicidade (Chen *et al.*, 2018).

Haja vista, o desenvolvimento de novos sistemas e materiais para administração de fármacos vem crescendo devido a necessidade de explorar diversos aspectos como atoxicidade, eficácia, proteção do composto, entre outros. As membranas oferecem o efeito dos nanomateriais aumentando o alcance e a penetração intracelular, por exemplo, assim como fornece flexibilidade para aplicação do material e a possibilidade de trabalhar com materiais responsivos a determinados cenários, entre outros (Shangguan *et al.*, 2022).

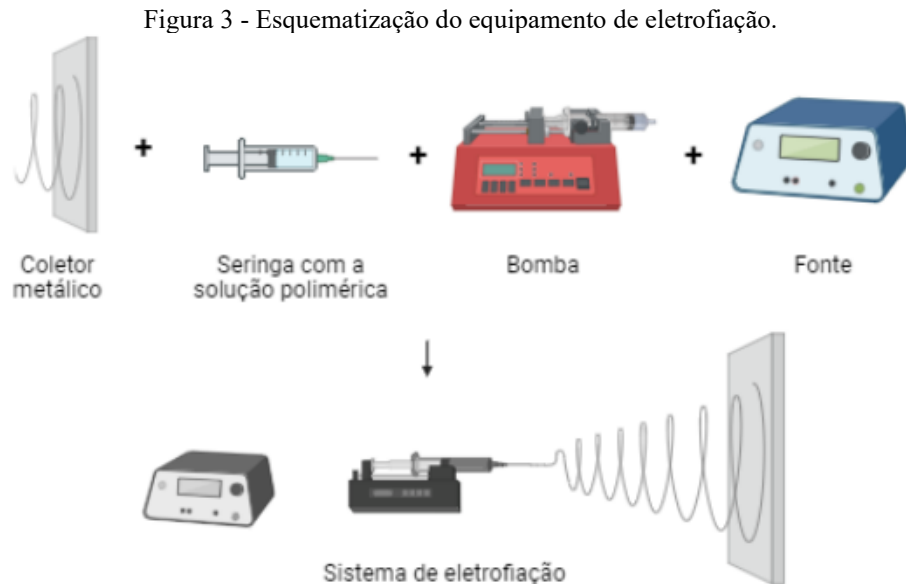
3.3 ELETROFIAÇÃO

Na atualidade, a eletrofiação é umas das técnicas mais comumente utilizadas para a produção de membranas, compostas com fibras com dimensões submicrométricas (Cao *et al.*, 2024). Portanto, essa técnica é responsável pela produção de fibras com diâmetros nano e micrométricos, é considerada uma técnica eficiente, flexível e simples (Shangguan *et al.*, 2022). O resultado do processo são fibras com características interessantes para diversas aplicações, como por exemplo, pequenos diâmetros, membranas com alta porosidade, elevada área de superfície, apresenta performances mais eficazes de adsorção, entre outros (Cao *et al.*, 2024).

De forma simplificada, o processo consiste na aplicação de elevadas tensões elétricas, que por sua vez carrega eletricamente o polímero em solução formando filamentos (Lian *et al.*, 2024). Rayleigh desenvolveu essa técnica em 1897, sua patente, entretanto, foi registrada na década de 30 por Anton ao apresentar a nanofibra oficialmente (Refate *et al.*, 2023; Shangguan *et al.*, 2022). As nanofibras são reconhecidas por sua estrutura unidimensional (1D), isto é, é uma fibra com o diâmetro na grandeza de nanômetros (Hiwrale *et al.*, 2023). Atualmente a eletrofiação é considerada o método preferencial para produzir nanofibras, justamente pela simplicidade que oferece, além do custo e versatilidade (Refate *et al.*, 2023).

O equipamento onde é realizada a eletrofiação, de modo geral, é constituído por um coletor metálico para a deposição das fibras produzidas, uma seringa para armazenar a solução

polimérica, uma bomba de infusão para o controle da solução expelida e uma fonte de alta tensão, como mostra a Figura 3. Esses componentes compõem o equipamento que produzirá as fibras, que por sua vez formam membranas com diversas morfologias através das variações dos parâmetros (Liu *et al.*, 2024; Shangguan *et al.*, 2022).



Fonte: Elaborado no biorender.com pela autora.

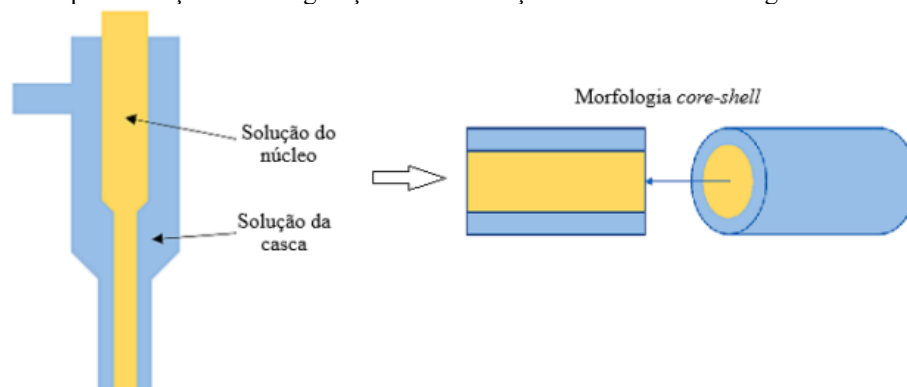
O processo inicia-se com a aplicação de uma tensão elétrica na agulha metálica, então, é criado um campo elétrico, gerando uma atração eletrostática e uma repulsão interna da solução (Refate *et al.*, 2023; Shangguan *et al.*, 2022). Quando essa força do campo elétrico criado excede a força superficial da gota na agulha, a gota deforma-se em formato cônico, conhecido como cone de Taylor, criando e direcionando a fibra em direção ao coletor (Shangguan *et al.*, 2022). Entre o início da produção da fibra até a sua deposição no coletor, há a evaporação dos solventes que estavam presentes na solução e fibras sólidas são depositadas no coletor.

As membranas produzidas consistem em estruturas fibrosas, compostas por fibras micrométricas à nanométricas, sendo que o objetivo é formar fibras com o menor diâmetro e com menos defeitos e inconsistências possível. Para aplicações como liberação de fármacos e outros compostos, as nanofibras oferecem elevada área de contato, podendo ser explorada para determinados objetivos. Para rápida liberação de compostos, maiores áreas de superfície permitem uma maior velocidade em dissolução no material. A razão de aspecto pode influenciar a proliferação de células, por exemplo, a capacidade de carregamento de compostos, transferência de massa e fixação de células (Hiwrale *et al.*, 2023). Portanto, a aplicação de materiais em escala nano oferece maior controle a função designada, e o processo do

nanomaterial tem grande influência nos resultados. Por exemplo, pode alcançar níveis celulares e moleculares, e até ser seletivo na reação no alvo desejado por meio de modificações superficiais (Nandhini *et al.*, 2024). As possibilidades de sua estrutura são versáteis e extremamente úteis, podendo fornecer características como elevada área superficial pelos diâmetros produzidos, porosidade das membranas, orientação das fibras formadas podendo ser alinhadas ou aleatórias influenciando suas propriedades mecânicas, por exemplo, entre outros (Gavande *et al.*, 2024).

A configuração tradicional (mono-axial) da eletrofiação, ou como é nomeado nesse trabalho, eletrofiação direta, consiste em uma agulha normal que sob parâmetros em equilíbrio entre si, produz as fibras resultantes de uma só solução armazenada na seringa (Shangguan *et al.*, 2022). A configuração coaxial, por outro lado, utiliza duas agulhas concêntricas, que são posicionadas em forma coaxial uma da outra, formando fibras com morfologia *core-shell* (núcleo-casca). A agulha que expela a solução do núcleo fica na região interior das agulhas, enquanto a casca é formada pela agulha da região mais exterior do conjunto, como mostra a Figura 4 (Lian *et al.*, 2024). Essa morfologia oferece mecanismos distintos entre as camadas formadas, os comportamentos dos materiais se diferem conforme o meio em que são expostos, sendo que cada um deles tem uma função diferente, seja desempenho mecânico, de degradação, entre outros (Hiwrale *et al.*, 2023).

Figura 4 - Esquemática da configuração da eletrofiação coaxial e a morfologia da fibra *core-shell*.



Fonte: Adaptação de Lian *et al.* (2024).

A primeira vez a ser estudada, essa configuração de agulhas coaxiais tinha a intenção de encapsular água em seu núcleo. A função de encapsular ou de proteção que advém da morfologia resultante vem gerando interesse desde então, especialmente no segmento de liberação de fármacos (Shangguan *et al.*, 2022). Alguns fatores podem influenciar a eficiência da fibra produzida ser de fato *core-shell*, como por exemplo, a concentração e massa molar

entre as camadas que possam oferecer estabilidade na hora do jato formado pela tensão aplicada, devendo oferecer estabilidade aos filamentos. Outro fator é a alta tensão interfacial entre as soluções para melhor definição do núcleo. E por fim, a necessidade de não haver a mistura entre as soluções, determinando bem as camadas externa e interna (Lian *et al.*, 2024).

Apesar da eletrofiação ser uma técnica simples, existem muitas variáveis para avaliar as devidas influências, por isso, é necessário o estudo de parâmetros para que haja o equilíbrio entre o fluxo, tensão e a evaporação total dos solventes, até que a fibra seja depositada no coletor completamente solidificada (Liu *et al.*, 2024). Dentre esses parâmetros destacam-se as características da solução polimérica, as variáveis de processo e fatores ambientais.

3.3.1 Parâmetros da eletrofiação

3.3.1.1 Parâmetros da solução polimérica

A preparação da solução é o primeiro passo do processo, em que as propriedades do polímero têm um grande papel nessa etapa, que devem ser consideradas não apenas para contribuir para as propriedades finais das membranas, mas também de forma que não atrapalhe o próprio processo. Concentrações muito elevadas, por exemplo, resultam em viscosidades muito altas, que por sua vez, pode impossibilitar a produção de fibras. Portanto, o início das análises da produção da solução é somar um polímero de interesse em um meio com solventes que dissolva o polímero e que também sejam altamente voláteis para o processo de eletrofiação (Bonakdar, Rodrigue, 2024).

O solvente escolhido para dissolver o polímero, além desse papel, também há outras duas funções. Uma delas é a sua condutividade iônica, que permite que a solução interaja com a tensão elétrica aplicada através da polaridade presente nos solventes, para a formação das fibras (Liu *et al.*, 2024; Refate *et al.*, 2023). Portanto, a condutividade que o solvente proporciona à solução polimérica tem um efeito na morfologia das fibras produzidas. Baixos valores de condutividade não permitem a produção de fibras, porém quando alta, afeta diretamente no diâmetro das fibras, diminuindo-os (Lian *et al.*, 2024). Por fim, a capacidade de evaporação do solvente é crucial para a formação de uma morfologia estável das membranas, ou seja, sem defeito, com fibras uniformes e menor diâmetro. Durante o processo de eletrofiação, no trajeto das fibras até o coletor ocorre a evaporação do solvente. Assim, quando as fibras são formadas no coletor tem-se apenas o polímero sólido (Refate *et al.*, 2023).

As variáveis que influenciam o comportamento da solução e o sucesso da produção de fibras estão interligadas. Dentre esses parâmetros, destacam-se a viscosidade da solução polimérica resultante da mistura dos componentes, a concentração do polímero e/ou demais componentes, e por fim, a massa molar dos polímeros envolvidos (Bonakdar, Rodrigue, 2024).

A viscosidade está relacionada com a concentração polimérica na solução e a massa molar do polímero e tem influência direta na morfologia das fibras e no diâmetro das fibras. Com o aumento da concentração da viscosidade, a morfologia das fibras produzidas é alterada. Para baixas viscosidades, por exemplo, formam-se fibras com *beads* e conforme aumenta-se a viscosidade observa-se a formação de fibras uniformes e com seção transversal constante. Quando sai da faixa de viscosidade de equilíbrio que se formam fibras sem defeitos, ocorre um aumento de diâmetros das fibras que estão formando proporcional ao aumento da viscosidade (Bonakdar, Rodrigue, 2024; Liu *et al.*, 2024).

De forma semelhante à concentração a ser utilizada está ligada a viscosidade da solução, que por sua vez influencia na fluidez da fibra produzida, logo, também afeta o diâmetro da fibra (Liu *et al.*, 2024). Portanto, a variação de concentração dos polímeros trabalhados influencia em como o polímero se comporta na formação de fibras, isto é, na tensão superficial e na formação do cone de Taylor e no estiramento das fibras. Esse fenômeno pode ser observado em como as cadeias poliméricas vão se comportar, se acomodar, no estiramento do material entre a saída na ponta da agulha até a deposição no coletor. Elas podem tanto formar diâmetros pequenos em fibras uniformes quanto causar acúmulos, formando defeitos que são chamados de *beads*, falhando na estrutura constante se espera da fibra (Refate *et al.*, 2023). Assim como, quando muito diluída a solução, acaba não havendo a formação de fibras, e sim de gotas (*electrospray*), consequência da baixa viscosidade e alta tensão superficial (Bonakdar, Rodrigue, 2024).

3.3.1.2 Parâmetros de processo

A tensão aplicada, normalmente entre 5 a 30 kV, gera o campo elétrico que força a formação do cone de Taylor e segue com o fluxo de estiramento da fibra, em outros termos, é a força que cria a movimentação do polímero até o coletor (Refate *et al.*, 2023). Por isso, para que a formação da fibra seja constante a tensão aplicada deve ser maior que a tensão crítica do sistema (Liu *et al.*, 2024). O comportamento da solução polimérica está fortemente atrelado a essa variável devido a tensão superficial que influencia. A viscosidade, a concentração polimérica e a massa molar, têm interferência direta com a tensão superficial, isto é, quanto

mais numerosas as moléculas na cadeia polimérica, maior a tensão superficial, logo, maior a tensão elétrica que deverá ser aplicada (Refate *et al.*, 2023). Com valores baixos de tensão aplicada, ou seja, valores próximos a tensão crítica, menor o campo elétrico, menor a força que alonga as cadeias poliméricas, consequentemente, maior é o seu diâmetro (Refate *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024).

A vazão de alimentação da solução é responsável por expelir a solução da seringa até o coletor. Portanto, é o parâmetro que controla a estabilidade do fluxo da solução para o coletor. Quando muito baixa a vazão pode levar a uma instabilidade no escoamento (Liu *et al.*, 2024), porém aumentando-se a vazão, a tendência é que o diâmetro da fibra aumente, ao ponto de que quando muito rápido, também pode formar defeitos ou quebra na continuidade da formação das fibras. Por exemplo, fibras de quitosana e colágeno dissolvidos em hexafluoroisopropanol e ácido trifluoroacético, com a vazão aproximada de 0,50 mL/h produz diâmetros de até 700 nm, com o aumento da vazão para 0,75 mL/h os diâmetros produzidos são de 800 nm (Refate *et al.*, 2023).

A distância entre a agulha e o coletor também tem grande influência na morfologia e diâmetro das fibras (Liu *et al.*, 2024). Por exemplo, quando a solução de cianoetil-celulose e tetrahidrofurano é submetida ao aumento de distâncias, de 9,5 a 19,5 cm, o diâmetro médio das fibras produzidas variam de 4,5 para 2 μm (Refate *et al.*, 2023). O efeito da distância está diretamente ligado ao tempo de evaporação dos solventes e o tempo de conformação das cadeias poliméricas (Liu *et al.*, 2024; Refate *et al.*, 2023). Quando a distância é muito baixa, não há tempo suficiente para a evaporação dos solventes e a solidificação do polímero, consequentemente, interferindo com a morfologia das fibras, levando a união das fibras pela presença de solvente residual, reduzindo a porosidade da membrana (Liu *et al.*, 2024).

3.3.1.3 Parâmetros ambientais

Entre as variáveis ambientais que interferem nas fibras eletrofiadas, está a umidade e temperatura. A volatilização dos solventes é afetada quando há altos teores de umidade no ambiente, logo, a solidificação das fibras fica comprometida, podendo causar porosidade na superfície da fibra por acúmulo da umidade. Portanto, influencia no diâmetro das fibras e na sua morfologia, assim como a uniformidade das fibras e porosidade das mesmas (Refate *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024; Shangguan *et al.*, 2022).

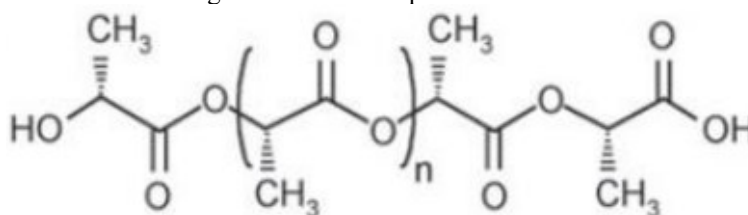
A temperatura, por sua vez, é outro fator que altera a formação das fibras. Seu efeito no fluxo influencia diretamente no estiramento da fibra, logo, altera seu diâmetro, ou seja, havendo

maior mobilidade molecular com o aumento de temperatura maior o escoamento da solução, que por sua vez diminui o diâmetro das fibras. Valores baixos de temperatura tem o efeito oposto, diminui o escoamento do polímero e dificulta a evaporação do solvente, impactando a deposição das fibras e alterando a morfologia resultante devido a presença de solvente residual que não permite a solidificação do polímero. Entretanto, em temperaturas elevadas, pode ter o efeito inverso, evaporando muito rápido os solventes, o que diminui o tempo de conformação das cadeias poliméricas, comprometendo o estiramento das fibras (Refate *et al.*, 2023).

3.4 POLI(ÁCIDO LÁCTICO) (PLA)

O poli(ácido láctico) (PLA) vem sendo reconhecido como um polímero promissor quando se trata de materiais sustentáveis, por ser biodegradável e biocompatível, sendo foco de diversas pesquisas e aplicações na indústria (Zhao *et al.*, 2022). O PLA é um poliéster alifático com caráter hidrofóbico e desempenho mecânico interessante, tornando o PLA um bom candidato a substituição de polímero derivados de petróleo, ou seja, fontes não renováveis (Armentano *et al.*, 2013; Trivedi *et al.*, 2023). Sua síntese pode ser por rotas químicas ou bioquímicas, a partir de diversas fontes como cana de açúcar e batatas (Domingues, 2017). Na Figura 5 está apresentada a estrutura química da unidade de repetição do PLA.

Figura 5 - Estrutura química do PLA.



Fonte: Domingues (2017).

O PLA tem átomos de carbonos estereogênicos, logo, sua molécula é quiral, isso pode resultar em três configurações diferentes, sendo elas, poli(ácido l-láctico) (PLLA), poli(ácido d-láctico) (PDLA) e o copolímero poli(ácido dl-láctico) (PDLLA). As mudanças de configurações resultam em polímeros com diferentes graus de cristalinidade, que podem ser semicristalinos à completamente amorfo (Zhao *et al.*, 2022). Entre as propriedades do PLA que podem ser exploradas estão suas propriedades óticas, como a sua transparência, a biocompatibilidade e biodegradabilidade, onde sua taxa de degradação depende de fatores como massa molar, reação e temperatura de hidrólise, entre outros (Armentano *et al.*, 2013).

Em relação as propriedades mecânicas, Kurokawa e Hotta (2018) avaliaram membranas eletrofiadas de PLLA onde o alongamento obtido foi de 9,2%, módulo de Young de 1,62 MPa e resistência a tração a 62,9 MPa. Outro fator estudado foi o comportamento térmico do PLLA, onde a temperatura vítrea encontrada foi em 68 °C e a temperatura de fusão de 175 °C. Apesar de serem valores interessantes para diversas aplicações, constantemente estão sendo estudados meios alternativos para a melhoria de desempenho mecânico e térmico, como a adição de cargas ou de outros polímeros, por exemplo.

Com relação à solubilidade do PLA, é influenciada por alguns fatores da sua estrutura, como cristalinidade e massa molar. Enquanto o PLA de caráter amorfo solubiliza em solventes como benzeno, dioxano, tetrahidrofurano e acetonitrila, quando semicristalino é solúvel em benzeno e solventes clorados com temperatura mais elevadas (Domingues, 2017). Entre os solventes mais comumente utilizados para a dissolução do PLA para produção de fibras está a acetona, diclorometano (DCM) e clorofórmio (Wu *et al.*, 2022).

No aspecto geral, as aplicações do PLA vêm crescendo cada vez mais, especialmente na área medicinal, como implantes nos segmentos de oftalmologia, odontologia, ortopedia, suturas com a função de reabsorção, engenharia de tecido e liberação de fármacos (Ramot *et al.*, 2016). Outra aplicação que está muito em alta na produção de materiais com PLA na composição é a indústria alimentícia na parte de embalagens, desenvolvendo produtos sustentáveis. Isso é devido a sua propriedade de biodegradabilidade e por sua versatilidade de processamento (Wu *et al.*, 2022).

O PLA tem outra propriedade muito explorada em algumas áreas, principalmente na liberação de compostos, que é a sua degradação. Como, por exemplo, enxertos endoteliais que *in vitro* perdem 0,77% de massa após 25 dias, enquanto em 50 dias a perda foi de 1,93%. Sua taxa de degradação pode ser influenciada por diversos fatores sejam fatores do próprio polímero, como massa molar e cristalinidade, ou fatores ambientais, como pH e adição de outros polímeros, por exemplo. Os estudos desenvolvem sistemas que forneçam estabilidade cinética na degradação do PLA e maior controle em suas aplicações, como por exemplo, períodos prolongados e constantes de liberação de fármacos (DeStefano *et al.*, 2020).

Investigando as possibilidades de aplicação de liberação de fármacos, o PLA também é um material muito utilizado em membranas produzidas com a técnica de eletrofiação. O trabalho de Suner *et al.* (2022) investigou três tipos de antibióticos comerciais em membranas que utilizam PLA para liberação do medicamento em feridas. O estudo acompanha o impacto da inserção dos antibióticos nas fibras com a função final de haver uma administração duradoura de antibiótico no local (DeStefano *et al.*, 2020).

No trabalho de Hajikhani *et al.* (2021), também através da técnica de eletrofiação coaxial, foram investigadas membranas mucoadesivas formadas por PVP/PLA-PEO com o intuito de encapsular colágeno e antibiótico, cefazolina, para maior controle na liberação para tratar feridas. O PLA é o polímero que compõe o núcleo da fibra e encapsula a cefazolina, melhorando as propriedades mecânicas da membrana e encapsulando o bioativo com a ajuda do PEO. Enquanto a camada exterior é composta por PVP e colágeno, onde o primeiro é hidrofílico e facilmente dissolvido na função, e o colágeno se adere a ferida.

Por fim, no aspecto da propriedade de mucoadesividade, o PLA foi utilizado por Zong *et al.* (2015), também com PEO, através de eletrofiação, para carregar e liberar cisplatina, um agente quimioterápico, com o intuito de tratamento localizado contra câncer cervical/vaginal. Outro estudo que explorou a mucoadesão na região vaginal, com a composição de PLA/PEO e fármacos para prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, além de contraceptivo. Ball *et al.* (2012) analisaram a eficiência da liberação dos fármacos, barreira física das membranas como contribuição contraceptiva, degradação advinda tanto do caráter hidrofílico do PEO, quanto da hidrólise do PLA, entre outras caracterizações.

3.5 POLÍMEROS MUCOADESIVOS

Os polímeros mucoadesivos são materiais com a capacidade de interagir com a mucosa, enquanto os materiais bioadesivos não necessariamente interagem apenas com a mucosa, mas com tecidos epiteliais, por exemplo (Russo *et al.*, 2016; Ugoeze, 2020). Os polímeros PEO e PEC foram escolhidos para este trabalho com o objetivo de fornecer a mucoadesividade a membrana.

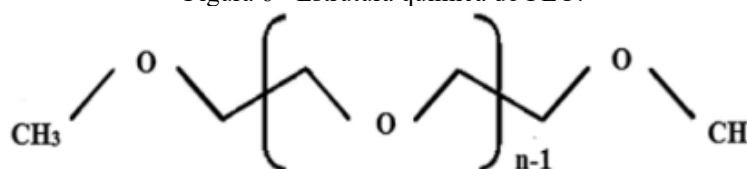
3.5.1 Poli(óxido de etileno) (PEO)

O poli(óxido de etileno) (PEO) é formado por uma reação de oxidação a partir do etileno, seguido de outra reação com água. O PEO também pode ser conhecido como PEG, poli(etileno glicol), pela baixa massa molar, menor que 20.000 g/mol, enquanto o PEO tem valores maiores de massa molar (Kargari, Rezaeinia, 2020). O PEO tem a cristalinidade na faixa de 70 a 85%, baixa toxicidade, é biocompatível, hidrofílico, apresenta estabilidade química e solubilidade em água (Kargari, Rezaeinia, 2020; Johari *et al.*, 2021; Mahdy *et al.*, 2022).

Juntamente com as alterações de grau de cristalinidade e massa molar do PEO sua temperatura de transição vítrea e de fusão também oscilam, a primeira na faixa de -55 e -20 °C

e a segunda entre 30 e 70 °C (Medeiros, 2018). O PEO é solúvel em água e em diversos solvente orgânicos, como clorofórmio, acetonitrila, dicloroetano, dimetilformamida, entre outros. Por outro lado, não solubiliza em glicerina, hidrocarbonetos alifáticos e etileno glicol (Medeiros, 2018). A Figura 6 apresenta a estrutura química da unidade de repetição do PEO.

Figura 6 - Estrutura química do PEO.



Fonte: Kargari, Rezaeinia (2020).

O PEO vem conquistando um papel importante nos estudos científicos sobre liberação de fármacos, curativos alternativos, implantes de tecidos e revestimento de compostos na indústria farmacêutica. Suas propriedades viscoelásticas estão frequentemente sendo avaliadas para processamentos que necessitam maleabilidade do material, como a produção de nanofibras, por exemplo (Mahdy *et al.*, 2022; Szymanska *et al.*, 2022).

Utilizando a técnica de eletrofiação para formar fibras núcleo-casca (*core-shell*) o trabalho de Jia *et al.* (2017) avaliou o comportamento das fibras e a morfologia resultante, com variadas concentrações do fármaco e diferentes massas molares do PEO. O PEO foi utilizado como o polímero que compõe o núcleo juntamente com o fármaco, enquanto o polímero da casca é responsivo a mudança de pH para a liberação do fármaco no meio, havendo maior controle na administração do composto.

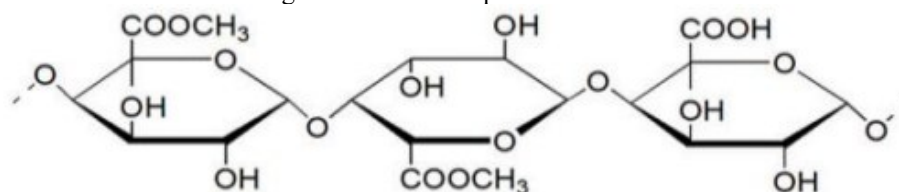
De forma semelhante, o PEO foi utilizado no estudo de Darbasizadeh *et al.* (2018), onde foi trabalhado a reticulação de nanofibras, como método de maior retenção de fármaco ao invés da morfologia *core-shell*. No trabalho foram produzidas membranas eletrofiadas mucoadesivas de quitosana e PEO com tripolifosfato como reticulante. O objetivo foi analisar o comportamento das membranas com diferentes proporções, investigando suas interações de administração e retenção do fármaco na região do intestino.

O trabalho de Colley *et al.* (2018) explorou membranas mucoadesivas com dupla camada para aplicação oral, sendo a mais externa hidrofóbica (PCL) de forma protetiva a camada interna que está em contato com a mucosa da boca. A camada mais interna contém os polímeros PVP, Eudragit RS100, PEO e o fármaco, sendo que o PEO tem o papel de fornecer a propriedade mucoadesiva da membrana. Foi estudada essa interação entre camadas e a efetividade da liberação do fármaco no local.

3.5.2 Pectina (PEC)

A pectina (PEC) é um material de origem natural, é atóxica, um polissacarídeo aniônico com elevada massa molar, entre 60.000 e 1.300.000 g/mol (Raghav *et al.*, 2023). Casca e polpa de numerosas frutas podem ser a fonte de obtenção, sendo o segundo composto mais abundante em paredes celulares, portanto facilmente encontrada em plantas (Garrido *et al.*, 2024). A PEC é biocompatível, assim como biodegradável, considerado um material de baixo custo e tem alto caráter hidrofílico (Zheng *et al.*, 2021), a Figura 7 mostra a estrutura química da PEC.

Figura 7 - Estrutura química da PEC.



Fonte: Zheng *et al.* (2021).

A molécula da PEC é constituída por uma cadeia principal formada pelo monômero de ácido galacturônico, que estão ligados entre si pela posição $\alpha(1,4)$. Sua estrutura química permite uma variação no grau de grupos carboxilas metil esterificados, que também podem ser identificados como grau de esterificação (Canteri *et al.*, 2012). A constituição da PEC deve ser minimamente composta por 65% de ácido galacturônico, identificada também como grau de metoxilação. A capacidade de rápida geleificação está interligada ao alto grau de metoxilação, acima de 70%, enquanto média e lenta geleificação está ligada ao teor de 60 a 70% (Canteri *et al.*, 2012).

A extração da PEC pode ser através de técnicas como a utilização de enzimas, ultrassom, micro-ondas, calor e meio ácido, e diversas variações de parâmetros, como temperatura, tempo de aquecimento, pH e outros (Raghav *et al.*, 2023). A PEC comercial geralmente é originada de matérias-primas como bagaço de maçã, polpa de beterraba, albedo cítrico e capítulos de girassol, e em condições de elevada temperatura e meio ácido (Canteri *et al.*, 2012).

As diferentes rotas de obtenção de PEC, e suas fontes, fornecem diversas estruturas, consequentemente, suas propriedades também, isto é, a estrutura química da PEC pode ser modificada conforme o tipo de planta que é extraída, assim como o meio de processamento (Yang *et al.*, 2024; Garrido *et al.*, 2024). Portanto, modificações na estrutura química da PEC

significa manipular as propriedades que podem ser exploradas. Justamente essa versatilidade de características desse polímero vem sendo motivo para diversos estudos recentemente, aumentando sua aplicabilidade em áreas como medicinal e alimentícia. Tais modificações podem ser geradas através de grupos funcionais adicionados a molécula, por exemplo, podendo utilizar métodos de caráter químico, enzimático ou físico (Yang *et al.*, 2024; Jiao *et al.*, 2023). Um exemplo de propriedade que pode ser influenciada pela massa molar, que por sua vez é determinada em sua produção, é a capacidade da PEC de geleificação (Canteri *et al.*, 2012).

Atualmente, a PEC vem sendo bastante estudada em diversos aspectos de bioatividade, havendo evidências de atividade anti-inflamatória, bactericida, anticoagulante e antioxidante, entre outras (Li *et al.*, 2024; Jiao *et al.*, 2023). A PEC é solúvel em água, porém tem dificuldades de solubilização em solventes orgânicos. Alguns fatores são trabalhados para a sua solubilização, sendo elas o pH, temperatura e caráter iônica da solução (Flutto, 2003).

Ultimamente, a PEC está sendo utilizada para formulações de produtos comuns como desodorantes, cremes e pasta de dente, como agente gelificante ou emulsificante (Garrido *et al.*, 2024). Também é bastante utilizada na indústria alimentícia, a PEC tem funções de proteção e estabilizante de coloides, pode ser trabalhada para lidar com a textura de alimentos, aumento de volume, entre outros (Canteri *et al.*, 2012). Seu caráter atóxico e sua fonte renovável torna a PEC um biomaterial muito útil para muitas aplicações na área farmacêutica, como liberação de fármacos e engenharia de tecidos (Raghav *et al.*, 2023). Na indústria farmacêutica também é explorada a característica da PEC ser dietética, isto é, que não é digerida ou degradada pelas enzimas do organismo, havendo a possibilidade de diversas abordagens de liberação de fármacos (Canteri *et al.*, 2012).

Além de suas propriedades características, a PEC chama a atenção pela sustentabilidade que pode oferecer devido sua fonte renovável, que por sua vez, oferece o potencial na perspectiva tanto ambiental quanto econômica. Para a área de farmácia, funções de geleificação, adesividade, mucoadesividade, encapsulamento de compostos e capacidade de intumescimento, são extremamente úteis quando é utilizada a PEC na composição. Seu caráter mucoadesivo, juntamente com sua capacidade de resistência a enzimas em meios gastrointestinais, possibilita a exploração para administração de fármacos nessas regiões utilizando esse material (Prezotti *et al.*, 2014). Porém, para superar o obstáculo que é a facilidade da PEC solubilizar em água, alguns trabalhos desenvolvem modificações na PEC adaptando a aplicação, como no caso de Prezotti *et al.* (2014) que é explorada a reticulação dos polímeros envolvidos para aumentar a resistência ao meio aquoso da PEC na produção de hidrogéis.

Membranas eletrofiadas de PEC têm elevada área superficial específica e porosidade, sendo explorada para aplicações com necessidade de absorção ou para proliferação celular, como curativos ou tecidos para regeneração (Zheng *et al.*, 2021). A utilização da PEC na composição de membranas tem algumas vantagens nas aplicações biomédicas, como no trabalho de Zheng *et al.* (2021) que discute o processo de obtenção de fibras, onde há a oxidação da PEC, seguida da eletrofiação e então a reticulação das membranas resultantes. São etapas que fornecem propriedades ao material, modificando a PEC, como o aumento de resistência mecânica (1,5 - 2,2 MPa), alongamento (40 - 70%), tempo de degradação, tamanho da fibra (200 – 400 nm) e ângulo de contato (13° - 21°).

Explorando a propriedade de mucoadesividade da PEC, Boda *et al.* (2020) realizaram um estudo em membranas eletrofiadas com PEC e quitosana com diversas aplicações, inclusive liberação de compostos via oral através da mucosa. Nesse trabalho a investigação começou com a eletrofiação da quitosana, seguida pelo revestimento da PEC para aprimorar a adesão da membrana. Para maior controle na administração do antimicrobiano, o mecanismo usado foi a reação do material a modificações de pH.

Avaliando os teores trabalhados de PEC em diversas aplicações, Silva (2014) estudou ações antimicrobianas da L-Cisteína em fibras, PVA e PEC são os polímeros que foram utilizados na eletrofiação nas concentrações (m/V) 10% e 4%, respectivamente, ambos dissolvidos em água destilada e misturados em proporções variadas. A tensão de eletrofiação variou em 71 a 73 kV e a distância entre 17 e 18 cm. O trabalho de Xu *et al.* (2022) encapsulou *Lactobacillus rhamnosus* em suas fibras de PVA e PEC, nas concentrações 12% m e 11% m, respectivamente. Os polímeros foram dissolvidos em água deionizada para então variar as proporções entre os polímeros. A tensão aplicada foi 17 kV, distância de 17 cm, vazão de 0,3 mL/h, a 25°C e 45% de umidade. Ambos os estudos utilizaram PVA e PEC e ambos os polímeros são solúveis em água e estudados em proporções diferentes.

No estudo de Rivas (2020) onde a composição das fibras foram policaprolactona (PCL), PEC e zeólita faujasita (FAU), foram avaliadas diversas concentrações entre os polímeros envolvidos. As propriedades de hidrofilicidade das membranas foram analisadas com a adição de PEC (1% a 50%). Foi observada a saturação da contribuição do caráter hidrofílico na concentração de 10%. A morfologia das variações de concentrações acima de 1% apresentou grande número de *beads* nas fibras formadas.

No estudo de Zheng *et al.* (2021) a PEC foi preparada a solução em uma concentração de 5% em periodato de sódio por 16h para então ser dialisado e desidratado em baixas temperaturas para obtenção de pectina dialdeído. A preparação final da solução foram

adicionados os solventes DMSO e Triton X-100 juntamente com PEO, para então haver a correção de pH com NaOH.

No trabalho de Kiadeh *et al.* (2021), foram produzidas fibras com 4% m de PEC (ácido galacturônico > 74%) e PEO (massas molares: 1000, 2000 e 4000 kDa) com o intuito de melhorar as propriedades mecânicas, solubilizados em água e 2% (v/v) de ácido acético separadamente para depois misturar as soluções. Em uma etapa final é adicionado 1% de Triton X-100 (v/v) e agitado por 6h e armazenado no período da noite. Seus parâmetros de eletrospinning de tensão variaram de 17 a 20 kV, a distância usada foi de 18 cm e a faixa de umidade ficou entre 30 e 40%. Foi avaliada a melhor composição para aprimoramento do comportamento mecânico, onde o autor aponta para o alto alinhamento das cadeias poliméricas da PEC ocasionarem a baixa resistência mecânica. Ao escolher a composição com PEO de maior massa molar, foram adicionadas Estruturas Metal-Orgânicas (MOFs) nas fibras para o estudo de liberação de fármaco.

Observa-se, então, vasto estudo sobre as variações de concentrações da PEC e parâmetros, em diversas formulações. Em suma, a literatura apresentada demonstra que existe uma complexidade elevada nas metodologias, especialmente de solubilização da PEC, necessitando de etapas extras para garantir a dissolução do polímero, ou para explorar propriedades e mecanismos específicos.

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS

Os polímeros utilizados para esse trabalho são: poli(ácido l-láctico) (PLLA) da Polymer 3DLab; Poli(óxido de etileno) (PEO) da Colorcon, com massa molar de 1.000.000 g/mol; Pectina (PEC) da GastronomyLab, com 92% de ácido galacturônico (GA) e Nistatina (NYS) título 5858,46 UI/mg, produzido por Antibioce (Romênia) e fornecido por SM Empreendimentos Farmacêuticos LTDA. A densidade das matérias-primas é apresentada na Tabela 1, realizada de acordo com o procedimento descrito no Apêndice A. Os solventes utilizados foram: Diclorometano P.A. (DCM) (Anidrol); N, N-Dimetilformamida P.A. (DMF) (Dinâmica Química); Clorofórmio P.A. ACS (CF) (Synth) e Dimetilsulfóxido (DMSO) (Synth).

Tabela 1 - Densidade das matérias-primas que compõe as membranas.

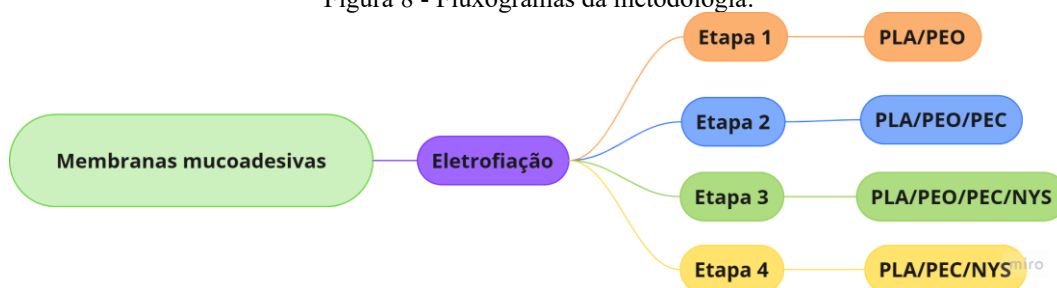
Material	PLA	PEO	PEC	NYS
Densidade [g/cm ³]	1,257 ± 0.019	1,228 ± 0.168	1,572 ± 1.300	1,290 ± 0.016

Fonte: Autora.

4.2 MÉTODOS

A Figura 8 mostra um fluxograma da metodologia, onde estão separados em duas perspectivas, a preparação de soluções e o processo de eletrofiação, juntamente com suas respectivas variações de parâmetros.

Figura 8 - Fluxogramas da metodologia.



Fonte: Autora.

Considerando a não obtenção de fibras via eletrofiação coaxial, a metodologia e os resultados preliminares obtidos, são apresentados no Apêndice B.

4.2.1 Preparo das soluções

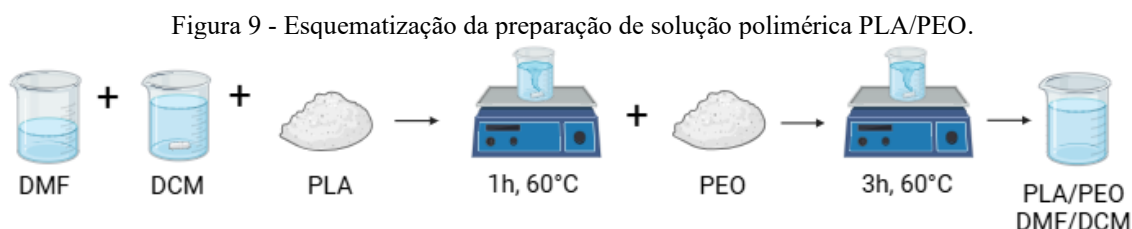
Os métodos de preparação de soluções foram divididos em partes conforme a inclusão de um novo componente, isto é, PLA/PEO, com a inclusão de PEC (PLA/PEO/PEC), e por fim com a adição de NYS (PLA/PEO/PEC/NYS) e, posteriormente apenas PLA/PEC/NYS.

Para determinar os valores de massa correspondente as concentrações estudadas, foram realizados cálculos baseados na Equação 1. O teor do polímero na solução provém da massa calculada pelo polímero em questão e esse valor dividido pela soma da massa de todos os componentes, ou constituintes, da solução.

$$\% \text{Polímero} = \frac{m_{\text{Polímero}}}{m_{\text{Total}}} \times 100 = \frac{m_{\text{Polímero}}}{\sum m_{\text{Constituintes}}} \times 100 \quad (1)$$

4.2.1.1 PLA/PEO

A preparação das soluções e a fabricação de membranas PLA/PEO, foram desenvolvidas seguindo inicialmente a metodologia utilizada no trabalho de Manfredi (2023). Para a solução de PLA/PEO os solventes utilizados foram DCM e DMF na proporção de 3:1, respectivamente. A concentração mássica do PLA na solução polimérica foi de 10% m/m. O PLA foi solubilizado por 1 hora sob agitação magnética, a 60 °C. Após sua solubilização, foi adicionada a fração de PEO e ambos mantidos em agitação por 3 horas, também a 60 °C, como ilustra a Figura 9.



Fonte: Elaborado no biorender.com pela autora.

As massas que foram estudadas no preparo das soluções poliméricas estão apresentadas na Tabela 2, onde o volume total de solvente foi de 4 mL. Os estudos das concentrações foram iniciados no valor de 12% de PEO, seguindo a metodologia do trabalho da Manfredi (2023), onde foram produzidas fibras sem defeitos e uniformes com esse teor. Porém, devido a indisponibilidade do uso do polímero PEO com a mesma massa molar (100.000 g/mol), surgiu a necessidade de adaptar a porcentagem do PEO, tendo em vista a maior massa molar do polímero disponível, 1.000.000 g/mol. Portanto, as porcentagens foram adaptadas para 0,6, 0,8 e 1% m. A Tabela 2 mostra suas respectivas massas e volumes.

Tabela 2 - Valores das massas poliméricas da solução contendo PLA/PEO e volumes de solventes.

	PLA	PEO 0,6% m	PEO 0,8% m	PEO 1% m
Massa [g]	0,5489	0,0033	0,0044	0,0055
DMF [mL]	1			
DCM [mL]	3			

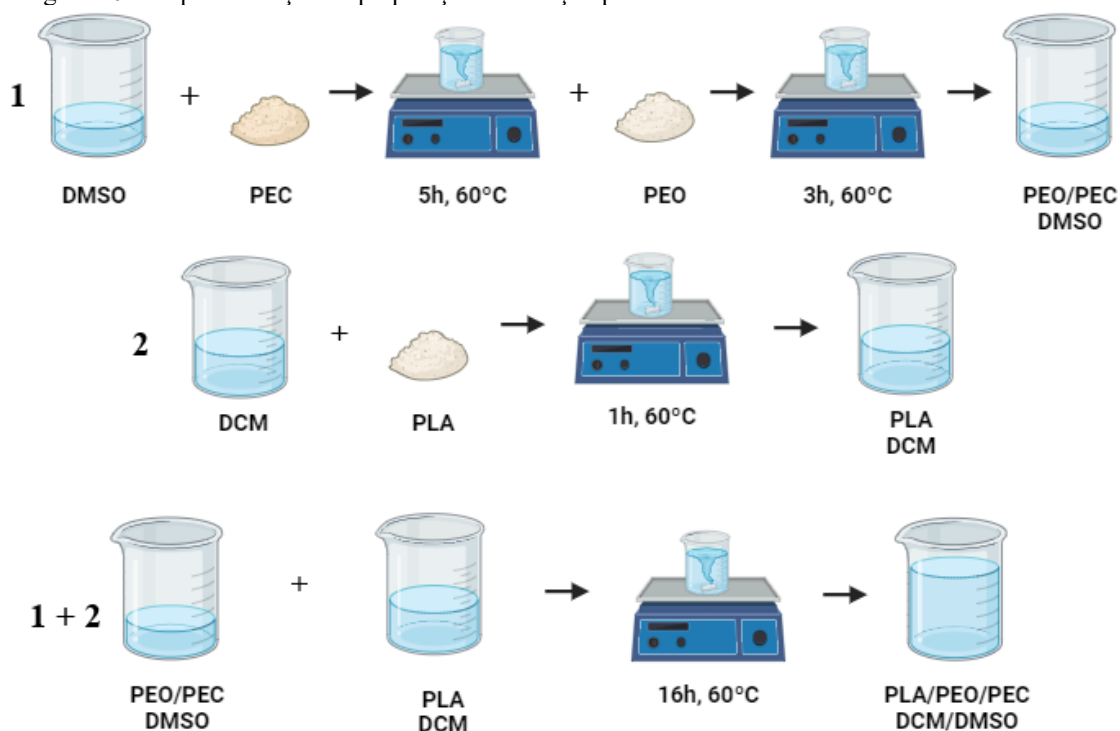
Fonte: Autora.

A partir dessa etapa foi determinada a concentração ideal de PEO para a obtenção de fibras mais uniformes e seguir com a adição da PEC.

4.2.1.2 PLA/PEO/PEC

Em uma segunda etapa, foi realizada a inclusão da PEC, na membrana de PLA/PEO. Para isso, inicialmente foram testados os mesmos parâmetros utilizados para a produção da membrana de PLA/PEO. Porém, não foi possível dissolver a PEC na mistura de solventes pré-estabelecidas, logo, foram realizados testes para avaliar os melhores solventes para o novo cenário, PLA/PEO/PEC. Os testes indicaram que o solvente DMSO apresentou resultados promissores para solubilizar a PEC. Na Figura 10 é apresentado um esquema da metodologia utilizada para a preparação das soluções, com uma formulação semelhante ao trabalho da Rivas (2020). A primeira solução foi preparada em duas partes diferentes, onde a PEC foi solubilizada em DMSO por 5 horas e então foi adicionado PEO por mais 3 horas (1). Simultaneamente o PLA foi dissolvido em DCM por 1 hora (2). Então, as soluções foram misturadas e agitadas por mais 16 horas a 60°C (1+2).

Figura 10 - Esquematização da preparação de solução polimérica PLA/PEO/PEC com DCM/DMSO.



Fonte: Elaborado no biorender.com pela autora.

As variações de PEC foram determinadas com base em alguns estudos que produziram membranas também pela técnica de eletrofiação, onde a composição das fibras inclui PEC. Além dos dados desses trabalhos, outras considerações foram analisadas para a escolha dos valores das concentrações de PEC, como o caráter hidrofóbico do PLA, composição com mais

de três componentes, massa molar do PEO e solventes disponíveis. Portanto, as frações escolhidas para o PEC foram de 1, 2, 4% e 8% m. de acordo com a Tabela 3, seguindo as frações estudadas por Rivas (2020), Silva (2014) e Kiadeh *et al.* (2021).

Tabela 3 - Valores das massas da variação de PEC na solução contendo PLA/PEO/PEC e volumes de solventes.

	PEC 1% m	PEC 2% m	PEC 4% m	PEC 8% m
Massa [g]	0,0042	0,0086	0,0175	0,0365
DMSO [mL]	1			
DCM [mL]	2			

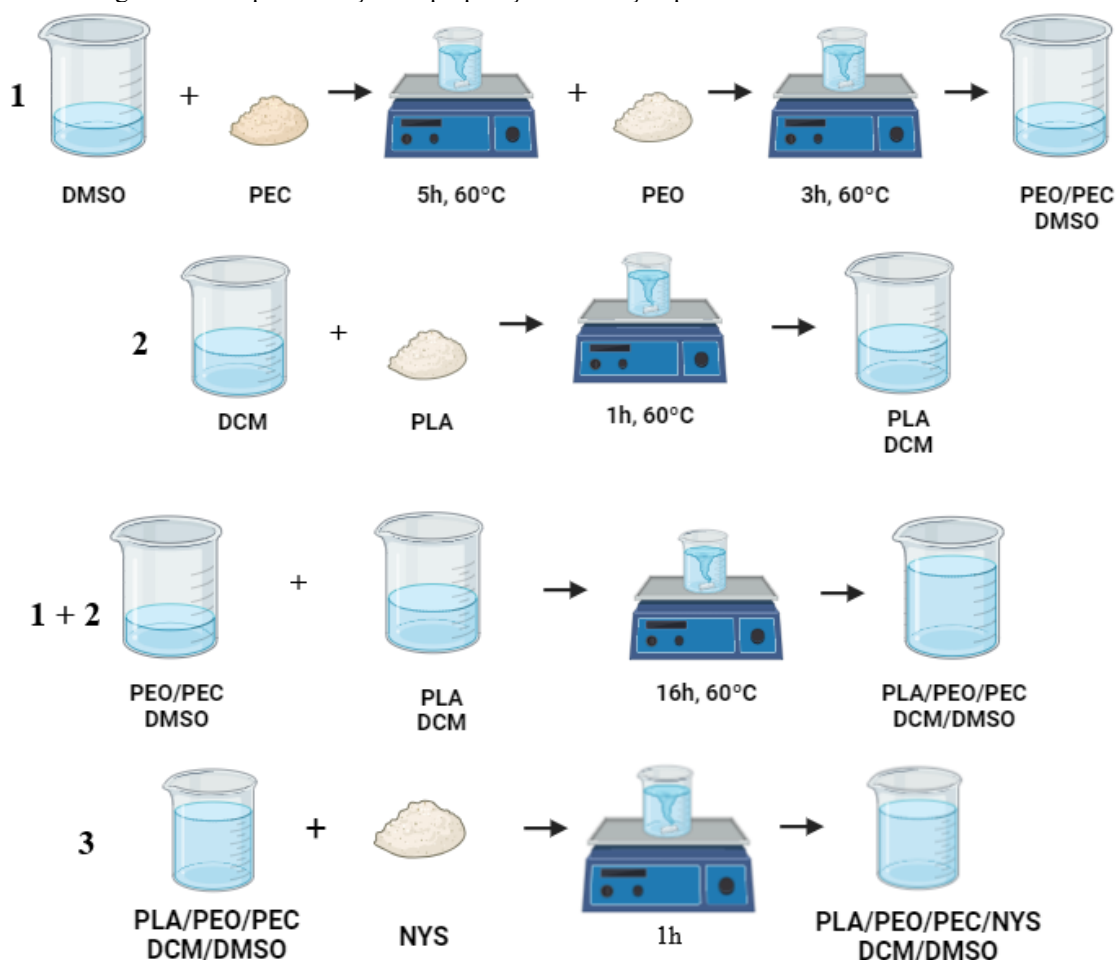
Fonte: Autora.

A partir dessa etapa foi determinada a concentração ideal de PEC para a sequência do trabalho.

4.2.1.3 PLA/PEO/PEC/NYS

A terceira etapa foi a inclusão do fármaco NYS nas fibras de PLA/PEO/PEC. As soluções foram preparadas, como mostra a Figura 11, utilizando-se os solventes DCM e DMSO, na proporção volumétrica de 2:1, foram utilizados teores de PEO e PEC de 0,6 e 2% m, respectivamente, selecionadas na primeira e segunda etapa do trabalho, cujos resultados serão posteriormente discutidos. Após a agitação magnética por 5h da PEC em DMSO, adicionou-se o PEO e manteve-se em agitação por 3h (1). Simultaneamente, o PLA foi solubilizado por 1h de agitação em DCM (2), seguida de mais 16h de agitação após misturas de ambas as soluções (1+2), para então ser adicionada a NYS à solução resultante (3). A solução final foi agitada por 1h, sem uso de aquecimento, sendo necessária a proteção do recipiente contra a luz.

Figura 11 - Esquemática da preparação de solução polimérica PLA/PEO/PEC/NYS.



Fonte: Elaborado no biorender.com pela autora.

Inicialmente seguiu-se a mesma dosagem utilizada no trabalho de Manfredi (2023) de 100.000 UI/mL de NYS, conforme a dosagem comercial para tratamentos em cavidades orais. No entanto, a recomendação de utilização da NYS é de 100.000 UI/mL até 600.000 UI/mL em adultos (Lyu *et al.*, 2016; Rai *et al.*, 2022). Com isso, foram estudados valores de 100.000, 120.000, 150.000 e 200.000 UI/mL de NYS. Na Tabela 4 estão os valores em massa de NYS em relação a solução total de 3 mL, onde os teores fixados foram de 0,6% de PEO, 2% de PEC.

Tabela 4 - Valores das massas da variação de NYS na solução contendo PLA/PEO/PEC/NYS e volumes de solventes.

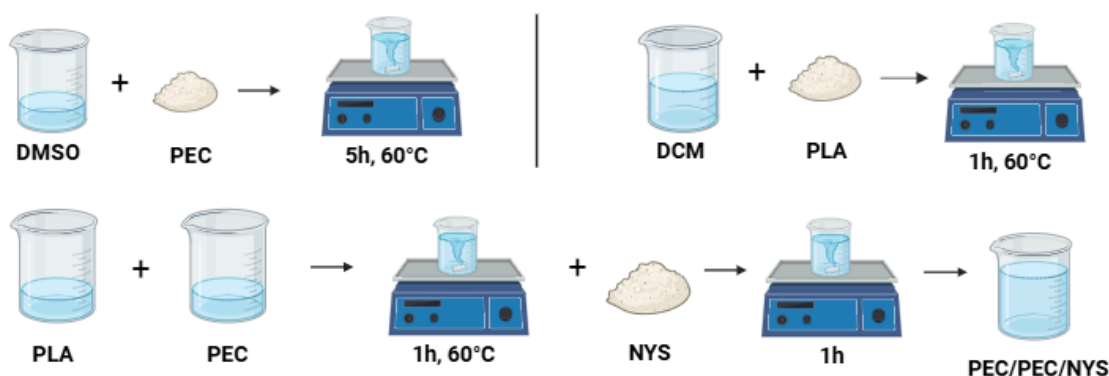
	NYS 100.000 UI/mL	NYS 120.000 UI/mL	NYS 150.000 UI/mL	NYS 200.000 UI/mL
Porcentagem [%m]	10,6	12,5	15,1	19,2
Massa [g]	0,0512	0,0614	0,0768	0,1024
DMSO [mL]	1			
DCM [mL]	2			

Fonte: Autora.

4.2.1.3 PLA/PEC/NYS

Outra formulação estudada foi a retirada do PEO, mantendo-se apenas os componentes PLA/PEC/NYS. Para tanto, a preparação da solução foi semelhante as etapas anteriores, solubilização da PEC por 5h a 60 °C e PLA por 1h, separadamente. Então, essas duas soluções são misturadas e agitadas por mais 1h e a NYS adicionada à solução, mantendo-se sob agitação por mais 1h sem o aumento da temperatura, como mostra a Figura 12.

Figura 12 - Esquemática da preparação de solução polimérica PLA/PEC/NYS.



Fonte: Elaborado no biorender.com pela autora.

Na Tabela 5 estão os valores das massas de cada componente em uma solução de 3 mL de solvente, mantendo-se a porcentagem de 2% da PEC e trabalhando com 100.000UI/mL de NYS, sendo o equivalente de 10,7%.

Tabela 5 - Valores das massas de polímeros e NYS nas soluções PLA/PEC/NYS e volumes de solventes.

	PLA 87,3 % m	PEC 2% m	NYS 10,7% m
Massa [g]	0,4178	0,0096	0,0512
DMSO [mL]	1		
DCM [mL]	2		

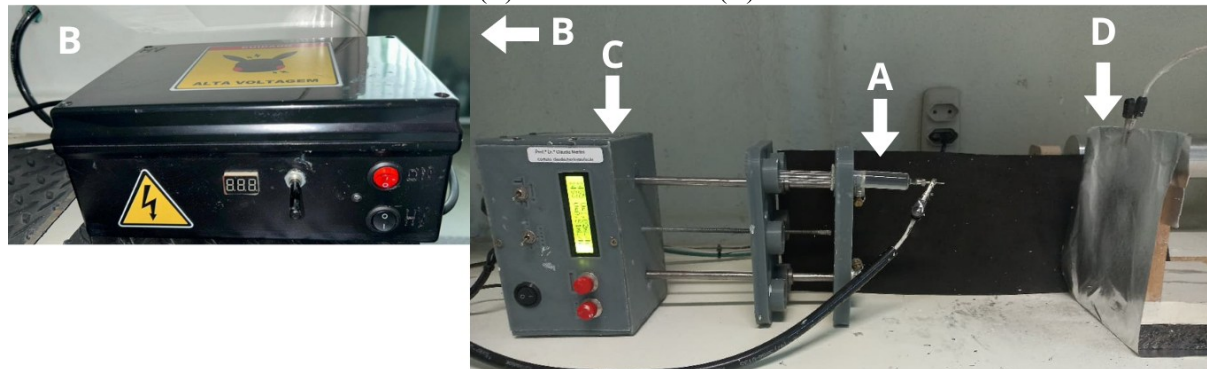
Fonte: Autora.

4.2.2 Fabricação das membranas por eletrofiação

O equipamento utilizado para o processo de eletrofiação encontra-se no Laboratório de Transformações e Materiais Avançados (LTMA) localizado na UFSC – Campus Blumenau, onde também foram preparadas as soluções poliméricas. O sistema de eletrofiação utilizado é constituído por uma seringa onde é armazenada a solução polimérica juntamente com a agulha

metálica onde a solução é expelida (A), uma fonte de alta tensão (B), uma bomba responsável pela alimentação constante da solução polimérica para o meio (C) e um coletor onde as fibras formadas são depositadas (D), como é mostrado na Figura 13.

Figura 13 - Sistema de eletrofiação, com destaque para a seringa com a solução (A), fonte (B), bomba de infusão (C) e coletor metálico (D).



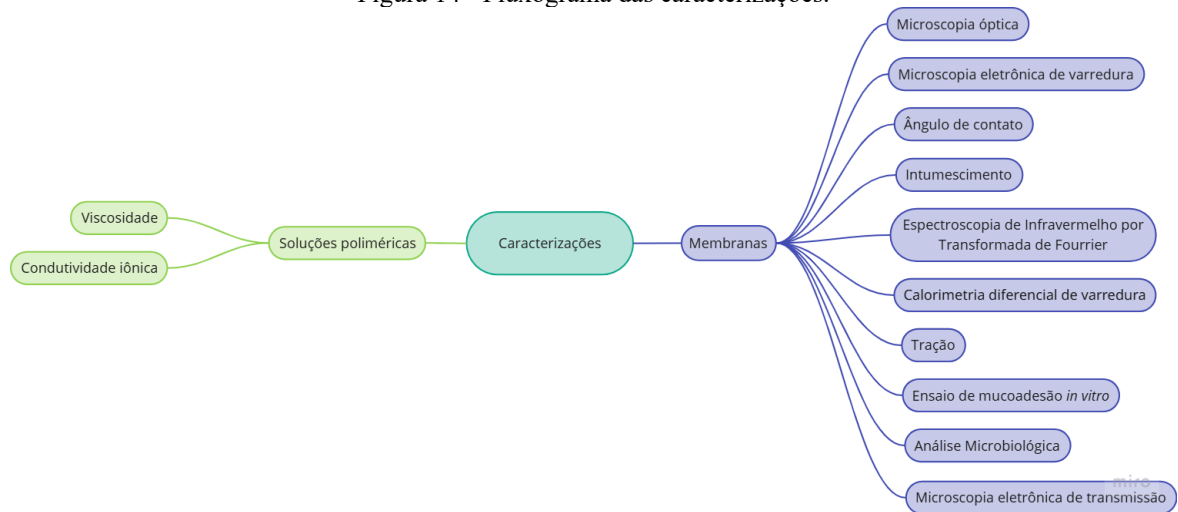
Fonte: Autora.

O primeiro passo no processo de eletrofiação é a transferência da solução para uma seringa de vidro de 5 mL, juntamente com uma agulha de tamanho 30 x 08, calibre 21 G1 ¼. A seringa é encaixada de forma que a bomba tenha constante pressão sobre seu êmbolo, isto é, vazão constante da solução durante o processo de eletrofiação. O valor de vazão utilizado para os processos foi de 1,02 mL/h. O segundo passo é colocar um papel alumínio no coletor para que as fibras formadas sejam depositadas. Outro fator de variação importante é a distância entre a ponta da agulha e o coletor sendo que os valores estudados foram de 15 e 20 cm. Para a produção das membranas, foi realizado um estudo da variação da tensão com valores de 15, 18 e 21 kV. Para a fabricação das membranas as condições ambientais foram de $55 \pm 5\%$ de umidade e $20 \pm 2^\circ\text{C}$ de temperatura.

4.3 CARACTERIZAÇÕES

A seguir, estão descritos os ensaios realizados com as membranas resultantes do processo de eletrofiação. A Figura 14 mostra um fluxograma das caracterizações realizadas.

Figura 14 - Fluxograma das caracterizações.



Fonte: Autora.

4.3.1 Caracterização das propriedades das soluções poliméricas

4.3.1.1 Viscosidade

O equipamento utilizado para as medidas de viscosidade foi o reômetro, modelo MCR 72, da marca Anton Paar (Figura 15) disponível na Central de Análises do Departamento de Engenharia Química e de Alimentos (EQA), da UFSC em Florianópolis. A temperatura utilizada no ensaio foi a da mesma faixa trabalhada no processo de eletrofiação $20 \pm 2^\circ\text{C}$. A taxa de cisalhamento foi variada entre 0,01 e 200 s^{-1} .

Figura 15 - Reômetro da Central de Análises do EQA.

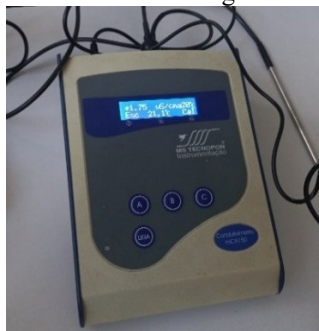


Fonte: Autora.

4.3.1.2 Condutividade iônica

A condutividade iônica das soluções foi analisada de modo a observar alterações ocasionadas pela adição do PEO, PEC e NYS, e correlacionando o efeito na morfologia das fibras. As medidas foram realizadas no condutivímetro MS Tecnopon, modelo mCA 150 (Figura 16), disponível no Laboratório POLICOM do Grupo de Pesquisa em Polímeros e Manufatura Aditiva (GPMA) a UFSC Campus Florianópolis.

Figura 16 – Condutivímetro digital do POLICOM.



Fonte: Autora.

4.3.2 Caracterização das membranas

4.3.2.1 Microscopia óptica

As microscopias ópticas foram realizadas no Laboratório de Microscopia e Análise Estrutural (LAMAE) na UFSC – Campus Blumenau, onde o equipamento utilizado foi o Microscópio Óptico de luz transmitida da ZEISS (Figura 17). As fibras foram coletadas em uma lamínula de vidro e observadas no microscópio, obtendo-se imagens obtidas através de uma câmera acoplada ao microscópio. A microscopia óptica permitiu a primeira análise da morfologia das membranas formadas, com o principal intuito de detectar defeitos e selecionar as fibras mais adequadas para as próximas análises.

Figura 17 - Microscópio Óptico de luz transmitida do LAMAE.



Fonte: Autora.

4.3.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia das fibras também foi analisada pela técnica MEV pelo equipamento JEOL JSM-6390LV (Figura 18), disponível no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) na UFSC - Campus Florianópolis. As membranas foram coladas com o auxílio de uma fita dupla face de carbono sob uma porta amostra e revestidas com camadas finas de ouro. Com a ajuda do software livre ImageJ foi analisada a distribuição média dos diâmetros das fibras, realizando-se 100 medidas.

Figura 18 - MEV do LCME.



Fonte: lcme.ufsc.br (2025).

4.3.2.3 Microscopia eletrônica de transmissão (MET)

Outra técnica que foi utilizada para avaliar a morfologia das fibras foi a MET, com o equipamento JEM-1400 (TEM 120 kV), Figura 19, disponível no Laboratório Central de

Microscopia Eletrônica (LCME) na UFSC - Campus Florianópolis. No caso das imagens do MET, o intuito é avaliar a deposição da NYS nas fibras. A preparação da amostra foi realizada através da deposição de fibras sobre *grids* de cobre, como mostra a Figura 20, coletadas durante o processo de eletrofiação, onde o grid entra em contato por 1 segundo na região entre agulha e coletor metálico.

Figura 19 - MET do LCME.



Fonte: Autora.

Figura 20 - Microscopia óptica do *grid* com fibras depositadas.



Fonte: Autora.

4.3.2.4 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

As análises de FTIR foram realizadas no Laboratório de Análises Térmicas e Espectroscopia (LTE) na UFSC – Campus Blumenau, com um equipamento Frontier FTIR, fabricado pela Perkin Elmer (Figura 21), no modo de Refletância Total Atenuada (ATR). Os espectros das membranas formadas pela eletrofiação foram obtidos entre 4000 e 450 cm^{-1} de número de onda e resolução de 4 cm^{-1} e 16 varreduras.

Figura 21 - FTIR do LTE.



Fonte: Autora.

4.3.2.5 Intumescimento

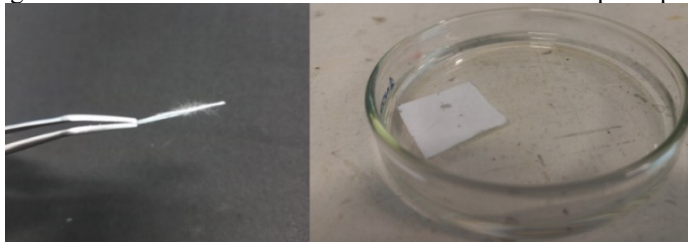
Para determinar a capacidade das membranas de absorver líquidos, foi feito um acompanhamento de intumescimento do material em função do tempo de exposição à água destilada. A massa absorvida nos tempos de 1, 5, 15, 30 e 60 minutos foi avaliada.

Foram cortadas amostras de 2 cm², as quais foram imersas em placas petri com 12 mL de água destilada, em temperatura de 36 ± 3 °C e amostras retiradas nos intervalos de tempos determinados. As membranas foram pesadas antes e após o contato com o líquido, nos respectivos tempos de imersão. Quando retiradas as membranas das placas petri, foram colocadas sobre duas folhas de papel absorvente e ficaram levemente em contato por 2 segundos para remover o excesso de água, antes de serem pesadas. O cálculo da porcentagem de intumescimento foi realizado conforme a Equação 2.

$$\%M = \frac{(M_f - M_o)}{M_o} \times 100 \quad (2)$$

onde o M_0 é a massa inicial da membrana ainda seca, enquanto M_f é a massa da membrana após o contato com o líquido. A Figura 22 mostra as membranas analisadas em placa petri.

Figura 22 - Membranas analisadas e intumescimento em placa petri.



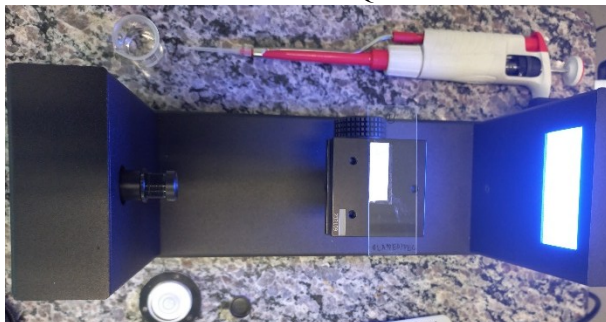
Fonte: Autora.

4.3.2.6 Ângulo de contato

O ensaio de ângulo de contato consiste em avaliar a interação do líquido com as superfícies das membranas, possibilitando determinar a influência dos materiais trabalhados no caráter hidrofóbico ou hidrofílico das fibras (Jhaveri, Murthy, 2016). O equipamento utilizado foi o Goniômetro da marca Ossila, como mostra a Figura 23, disponível na UFSC - Campus Blumenau no Laboratório de Química Analítica (LABQA). Foram medidos os ângulos de

contato formados por uma gota com o volume de 10 μL de água destilada, em um pedaço de membrana de 3x1 cm em três regiões distintas das membranas (Figura 24). O ângulo de contato foi medido em tempos de 0, 15 e 30 min após o contato.

Figura 23 - Goniômetro para medida do ângulo de contato do LABQA.



Fonte: Autora.

Figura 24 - Amostra de ângulo de contato.



Fonte: Autora

4.3.2.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises das propriedades térmicas das membranas foram realizadas através do ensaio de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) no equipamento DSC 214 Polyma (Figura 25), da marca Netzsch, no LTE UFSC Blumenau. As amostras foram preparadas em porta amostra de alumínio em formato cilíndrico, fechado com tampada, onde foram feitas duas varreduras de 25 a 200 $^{\circ}\text{C}$, ciclos de aquecimento e resfriamento, e utilizado atmosfera inerte de nitrogênio e taxas de 10 $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 25 - DSC do LTE.



Fonte: <https://emt.blumenau.ufsc.br/equipamentos-b021/> (2025).

4.3.2.8 Ensaio de Tração

Para avaliar o desempenho mecânico das membranas foi realizado o ensaio de tração, com metodologia adaptada da norma ASTM D882-10. O ensaio foi realizado no Laboratório

de Ensaio Mecânico (LEM) da UFSC, Campus Blumenau, na máquina universal modelo EMIC 10ton da empresa INSTRON (Figura 26). As amostras foram dimensionadas em 70 mm de comprimento por 10 mm de largura, em réplicas de 5 corpos de prova por membrana. As espessuras de cada corpo de prova foram medidas com o micrômetro modelo IP67 da empresa Starrett, taxa de medida de 0-25 mm e resolução de 0,001 mm. A distância entre as garras foi de 5 cm, a carga utilizada foi de 5 kg-força, a velocidade de deslocamento foi de 5 mm/min. Os dados das propriedades mecânicas foram obtidos a partir das curvas tensão/deformação, como módulo de elasticidade, tensão máxima e deformação até a ruptura.

Figura 26 - Máquina universal de ensaios do LEM.



Fonte: Autora.

4.3.2.9 Ensaio de mucoadesão *in vitro*

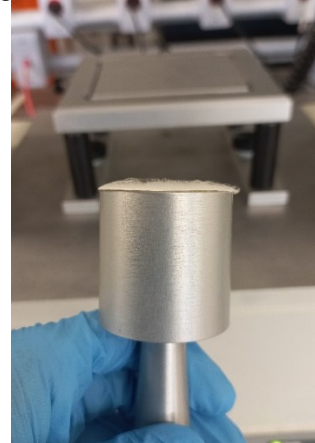
Para analisar o efeito de mucoadesão dos materiais trabalhados e suas influências nas membranas produzidas, foi conduzido o ensaio com texturômetro modelo TA. HD plus (Figura 27) da marca Stable Micro Systems, disponível na Central de Análises (EQA) da UFSC - Campus Florianópolis. Foram preparados quadrados de 5 cm² de bochecha suína, onde ficaram armazenadas em baixa temperatura por 26h até o uso, que foi colocado em banho-maria até atingir 36 ± 3 °C e depositada em uma placa petri debaixo da sonda, enquanto as amostras, triplicatas, de diâmetro de 36 mm foram acopladas na própria sonda (Figura 28). Em seguida foi utilizada a carga de 50 kg e aplicada uma força de 0,1 N entre a mucosa e a membrana por 30 segundos, então foi realizada a remoção da sonda a uma velocidade de 1,0 mm/s. A metodologia utilizada foi semelhante aos trabalhos de Manfredi (2023) e Cordeiro (2015).

Figura 27 - Texturômetro da Central de Análises.



Fonte: Autora.

Figura 28 - Sonda do texturômetro.



Fonte: Autora.

4.3.2.10 Análise Microbiológica

Com o intuito de avaliar o efeito da adição de NYS nas fibras e sua eficiência, foram realizados ensaios para acompanhar a atividade antifúngica, por meio de culturas de ágar *Sabouraud dextrose*, onde 26 g de dextrose foram dissolvidas em 400 mL de água destilada aquecida, depositada em placas petri e armazenadas por 24 horas em geladeira.

Também foram preparadas suspensões com 24h de antecedência das cepas de *Candida albicans*, *Candida kruzei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* para então haver a deposição nas placas (Figura 29). Antes do contado com as placas, a partir das suspensões são preparados inóculos fúngicos onde suas concentrações são avaliadas e controladas através de espectroscopia de absorbância no comprimento de onda em 530 nm e a absorbância entre 0,08 a 0,1.

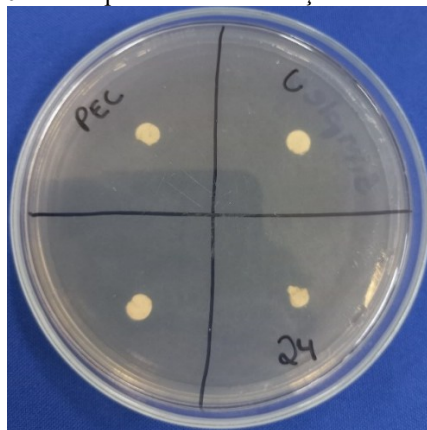
Figura 29 - Suspensões fúngicas em tubos falcon.



Fonte: Autora.

Essas leveduras são passadas para uma placa petri e então membranas com 13 mm de diâmetro são adicionadas. A placa petri foi dividida em quatro partes (Figura 30), onde foram colocadas as amostras em triplicata e o controle (C), neste caso, a membrana PLA/PEO, que tem o papel de mostrar o comportamento de crescimento dos fungos sem nenhum agente inibitório.

Figura 30 - Placa petri com demarcações das membranas.



Fonte: Autora.

A análise foi feita através da observação da ausência de crescimento dos fungos na região circular em que a membrana está em contato, denominada halo. A classificação, além de verificar a ausência de fungos ao redor da amostra, é feita a partir da medição do halo, onde abaixo de 10 mm foi considerado sensível, enquanto maior que 10 mm foi considerado resistente (Manfredi, 2023).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a discussão dos resultados foi realizada uma subdivisão por tópicos, conforme a adição de um componente à composição das fibras. Primeiramente foram feitas análises através da técnica de microscopia óptica para determinar quais parâmetros prosseguir. Após a escolha de parâmetros seguiu-se para mais uma análise de morfologia através da técnica de MEV, onde foi possível observar características das fibras mais profundamente. Por fim, posteriormente às escolhas de parâmetros e concentrações, foram feitas as análises das demais caracterizações de cada membrana quando adicionado um componente.

5.1 ANÁLISE PRELIMINAR - PLA/PEO/PEC/NYS

5.1.1 PLA/PEO

A primeira etapa foi a mistura entre os polímeros PLA e PEO, onde foram analisadas as porcentagens 0,6, 0,8 e 1% de PEO, com os parâmetros de eletrofição de 15, 18 e 21 kV a 15 e 20 cm. Para avaliar a presença ou não de defeitos, uniformidade e continuidade das fibras, a Figura 31 mostra as micrografias ópticas dos resultados de cada variação de parâmetros.

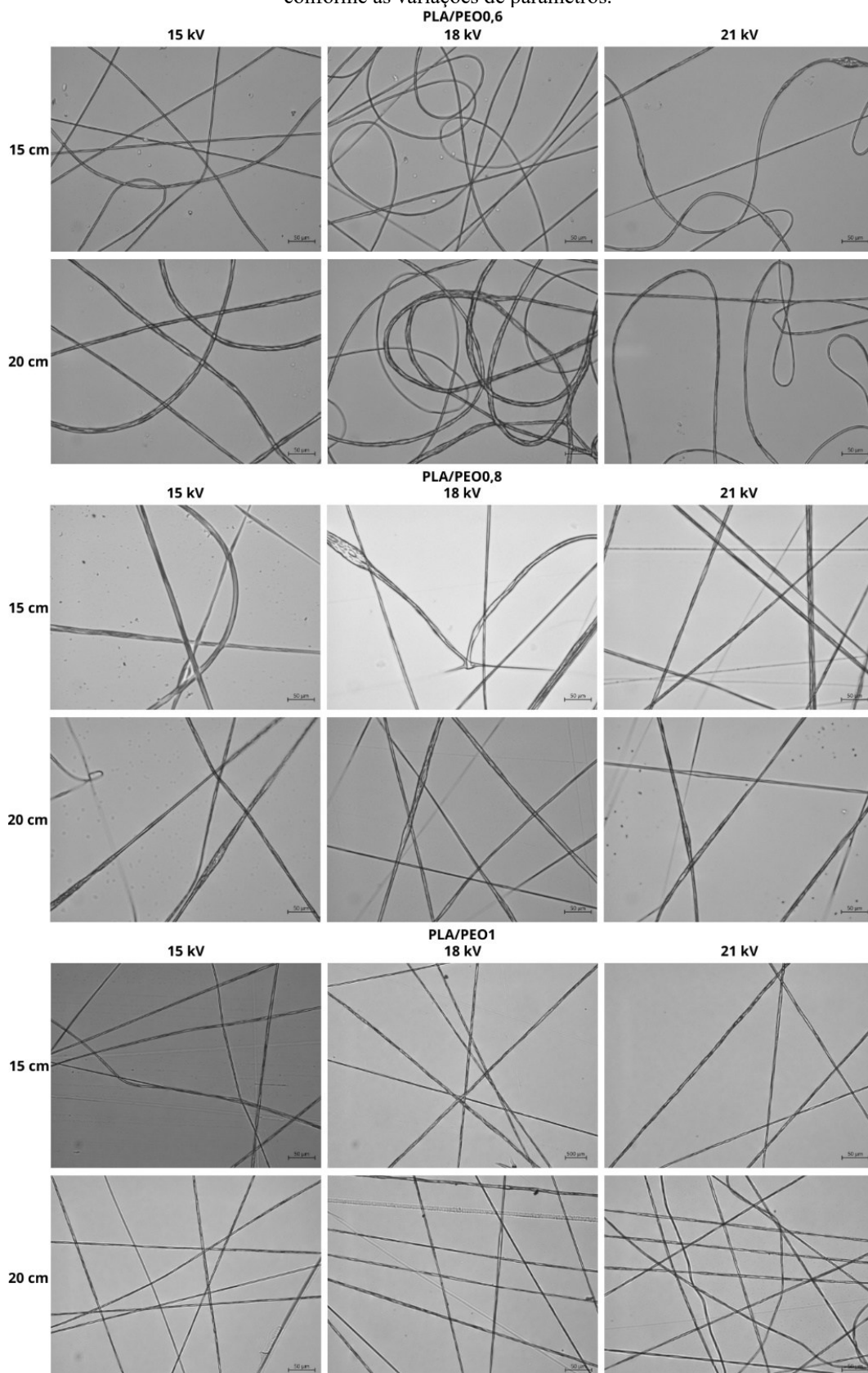
No caso do teor de 0,6% de PEO, com uma distância de 15 cm obteve-se fibras mais finas e uniformes que as produzidas por 20 cm. Na primeira distância estudada, as tensões 15 e 18 kV produziram fibras sem defeitos e mais uniformes, mais especificamente para a tensão de 18 kV as fibras aparentam um diâmetro menor, indicando maior equilíbrio entre os parâmetros de distância e tensão aplicada (Dong *et al.*, 2011), com essa concentração de PEO. Porém, o aumento da tensão para 21 kV, apesar de manter fibras com diâmetros menores, produz imperfeições como *beads*. Para as tensões 15 e 18 kV a 20 cm, observa-se essa variação de diâmetros com fibras mais grossas e fibras mais finas na mesma membrana. Ao aumentar a tensão para 21 kV, as fibras apresentam menores diâmetros que as outras tensões aplicadas em 20 cm, indicando estiramentos que diminuiriam o tamanho das fibras, entretanto produziu *beads*, que por sua vez aponta para uma distância inadequada para manter as fibras uniformes.

A adição de 0,8% de PEO ao PLA resulta em fibras não uniformes em ambas as distâncias estudadas. No caso de 15 cm, observa-se em 15 kV a diferença de diâmetros entre as fibras, além da não uniformidade ao percorrer do comprimento delas, em 18 kV resultou em *beads* e 21 kV mostra menor variação de diâmetros, tanto entre as fibras, quanto ao longo da seção transversal, indicando maior equilíbrio entre os parâmetros. Em 20 cm, todas as tensões

apresentam não uniformidade nas fibras devido aos *beads* estirados produzidos nessa distância, apontando problemas na fluidez no processo de formação das fibras.

Por fim, as fibras de PLA/PEO com 1% de PEO exibem ausência de defeitos como *beads* em ambas as distâncias produzidas, porém as fibras não são uniformes e apresentam ondulações ao longo do comprimento. Em 15 cm, a tensão de 15 kV resulta em fibras que contêm menos ondulações, enquanto em 18 e 21 kV essas ondulações são mais evidentes, apontando para uma fluidez menos estável com o aumento de tensão. Em 20 cm, a menor tensão, 15 kV, também tem menos ondulações comparando as outras duas tensões aplicadas, 18 e 21 kV. Essa morfologia de ondulações ao longo do comprimento das fibras pode indicar instabilidade na formação da fibra (Dong *et al.*, 2011), onde os parâmetros de tensão e distância não se equilibram para manter um cone de Taylor estável, e consequentemente, formar fibras uniformes.

Figura 31 - Micrografias ópticas (50x) das fibras de PLA/PEO com concentrações de PEO de 0,6, 0,8 e 1% conforme as variações de parâmetros.



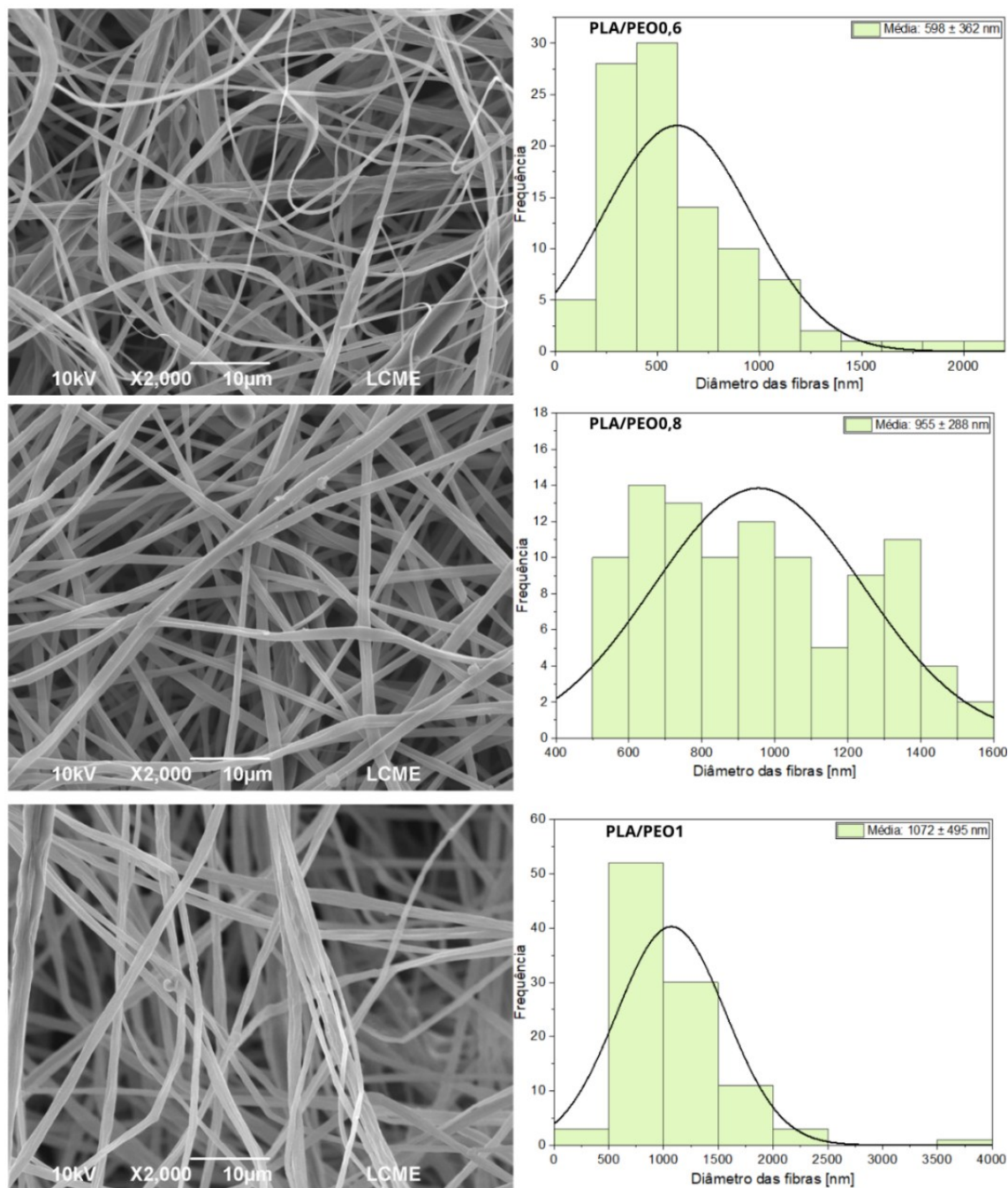
Fonte: Autora.

Entre os teores de PEO trabalhados, para cada concentração foram escolhidos os melhores conjuntos de parâmetros para uma análise mais detalhada via MEV, sendo todos com distância de 15 cm. Assim, os parâmetros escolhidos foram: PLA/PEO0,6 com 18 kV a 15 cm; PLA/PEO0,8 com 21 kV a 15 cm e PLA/PEO1 utilizou-se 15 kV a 15 cm. Após essas escolhas, procedeu-se com a análise de MEV das membranas com essas condições, conforme Figura 32, que também apresenta a distribuições de diâmetros, obtidas pelo software ImageJ.

Observa-se que as fibras estão aleatoriamente distribuídas, e quanto maior o teor de PEO, maior o diâmetro médio das fibras, que por sua vez apresentam-se uniformes e sem defeitos. Filip e Peer (2019) estudaram justamente a diferença do diâmetro das fibras eletrofiadas em função da concentração do PEO e sua massa molar. Com a solução contendo apenas PEO dissolvido em água destilada por 48 h, os resultados exibiram aumento dos diâmetros conforme o aumento da concentração. No caso, do PEO de 1.000.000 g/mol com 3% obteve 206 nm e 6%, 513 nm.

A média do diâmetro das fibras do PLA/PEO0,6% é a menor entre os teores avaliados, com 598 nm, porém existem algumas fibras com diâmetros muito maiores, não havendo uma uniformidade entre os tamanhos das fibras. Para a membrana de PLA/PEO0,8%, observa-se que as fibras apresentam diâmetros semelhantes, com a média de 955 nm e o menor desvio padrão. Por último, o PLA/PEO1% tem a maior média entre as concentrações, de 1072 nm, além disso, as fibras tendem a ficar coladas umas às outras, ou muito próximas, havendo interferência no contato com o meio, já que estão como uma estrutura conjunta. Esse efeito do aumento de diâmetro é devido ao aumento de concentração do PEO, onde sua viscosidade aumenta, logo a tensão superficial é maior. As tensões que foram aplicadas estavam entre 15 e 18 kV, portanto, não houve aumento de tensão proporcional com o aumento de viscosidade que provocasse a diminuição de diâmetro das fibras.

Figura 32 - MEV das membranas de PLA/PEO 0,6, 0,8 e 1% e as suas respectivas distribuições de diâmetro das fibras.



Fonte: Autora.

Tanto a microscopia óptica quanto o MEV, corroboram, mostrando fibras com diâmetros menores na membrana de PLA/PEO0,6%. Adicionalmente, com o MEV detecta-se uma superfície lisa, não havendo defeitos nem aglomerado de fibras.

5.1.2 PLA/PEO/PEC

Na segunda configuração estudada foram desenvolvidas fibras de PLA/PEO/PEC e a variação do teor de PEC, onde, primeiramente foi analisada metodologia trabalhada anteriormente em PLA/PEO. Entretanto, a PEC não solubilizou nos solventes DMF/DCM, desse modo, surgiu a necessidade de avaliar a solubilização da PEC em diversos outros solventes, e posteriormente, a compatibilidade com os demais polímeros. Entre os solventes testados estavam acetona, clorofórmio (CF), ácido acético, ácido etílico, álcool isopropílico, tetrahidrofurano, DMF e DCM, que não dissolveram a PEC. Por outro lado, a PEC solubilizou em água e DMSO, sendo o segundo estudado com a junção de outros solventes que solubilizam PEO e PLA. Entre esses solventes adicionados ao DMSO, estavam CF e DCM, onde as configurações CF/DMSO e DCM/DMSO foram estudadas nas proporções 2:1, 3:1 e 4:1. Entre as avaliações de configurações feitas, foi selecionado DCM/DMSO (2:1) para ser trabalhado nas soluções de PLA/PEO/PEC, onde produziram fibras mais uniformes e com menos defeitos.

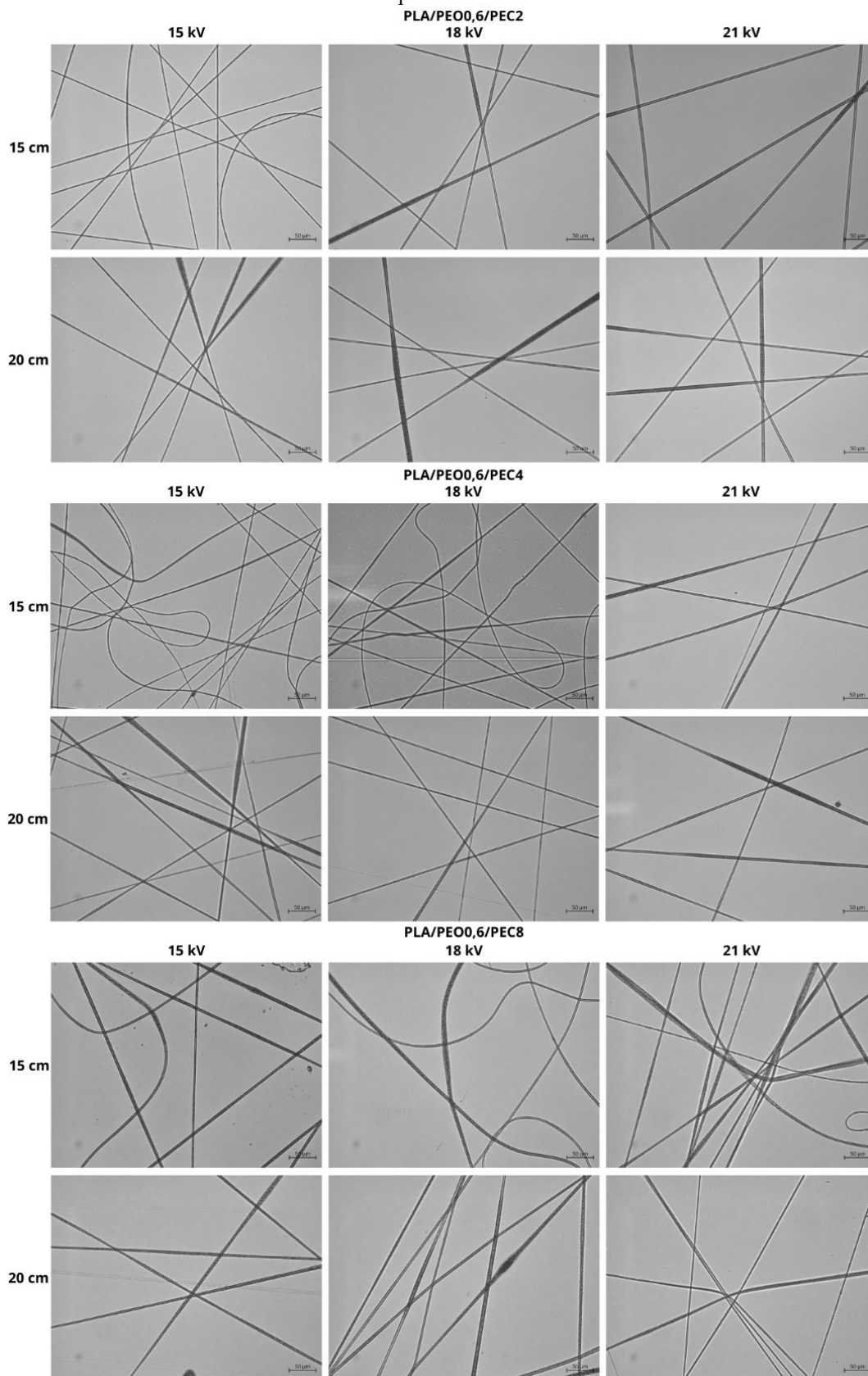
A Figura 33 apresenta as imagens das fibras fabricadas com as variações de parâmetros de processo (tensão e distância) e concentrações de PEC (2, 4 e 8%*m*). O primeiro caso envolve as fibras de PLA/PEO0,6% produzidas com a inclusão de 2%*m* de PEC. Tanto utilizando 15 cm quanto 20 cm, as fibras apresentaram diferenças de diâmetros, sendo essa diferença mais nítida quando a distância foi maior. A única exceção entre os parâmetros estudados é a tensão aplicada de 15 kV a 15 cm, onde as fibras produzidas são uniformes, com diâmetros pequenos e semelhante entre si e sem defeitos. Ao aumentar a tensão para 18 e 21 kV, a uniformidade não se mantém, mostrando maiores diferenças de diâmetros, respectivamente, apontando para uma instabilidade no volume expelido durante a produção de fibras. Na distância de 20 cm, a diferença entre os diâmetros é mais evidente, indicando que a distância contribui para a instabilidade da fibra.

No segundo caso foi trabalhado com o teor de 4%*m* de PEC, onde na distância de 15 cm, observa-se na primeira tensão aplicada, 15 kV, uma pequena diferença de diâmetros entre as fibras, porém as fibras são uniformes. Com o aumento da tensão para 18 kV, a diferença de tamanho entre as fibras é ainda menor, além das fibras continuarem uniformes, indicando maior estabilidade no processo de eletrofiação (Dong *et al.*, 2011). Ao aumentar para 21 kV, entretanto, não apenas há a diferença de tamanho entre as fibras, como também ao longo do comprimento, apontando para um processo instável de volume expelido pela agulha, não havendo equilíbrio entre a tensão aplicada e a tensão superficial da solução polimérica. Na distância de 20 cm, a primeira tensão aplicada, 15 kV, tem fibras resultantes com diferenças de

diâmetros mais evidentes que os casos anteriores. Porém, ao aumentar para 18 kV, essa diferença de tamanhos diminui consideravelmente, apesar de ainda haver diâmetros diferentes entre as fibras. Por fim, com o aumento para 21 kV, volta a haver grandes diferenças de tamanhos entre as fibras e ao longo delas. Ao que indica, nessa concentração, existem distribuições não uniformes de fibras nas tensões 15 e 21 kV em ambas as distâncias, e ao aplicar 18 kV, são produzidas fibras mais uniformes, onde no caso de 15 cm há fibras com tamanhos mais próximos entre elas.

Por conseguinte, o último teor estudado de PEC é de 8%, observa-se um aumento no diâmetro das fibras no aspecto geral, devido, justamente, ao aumento da concentração, que por sua vez aumenta a viscosidade. Na distância de 15 cm, as fibras resultantes de 15 kV, ainda que tenham apresentado alguns defeitos, como diferença de tamanhos entre as fibras, foram as mais uniformes produzidas por essa concentração. Ao aumentar para 18 kV, essa diferença de tamanho entre as fibras foi mais evidente, e ainda mais evidente ao aumentar para 21 kV. Isso indica que ao aumentar a tensão, há fibras que são resultado de um estiramento mais eficaz, porém não há uma distribuição homogênea de diâmetros. Na distância de 20 cm, foram encontradas mais imperfeições, como diferença de tamanhos entre fibras e *beads*, além de maior dificuldade no processo de eletrofiação em si, indicativo de menor estabilidade na relação dos parâmetros de processo tensão e distância, e principalmente, a concentração trabalhada.

Figura 33 - Micrografias ópticas (50x) das fibras de PLA/PEO0,6%/PEC (2, 4 e 8%*m*) conforme as variações de parâmetros.

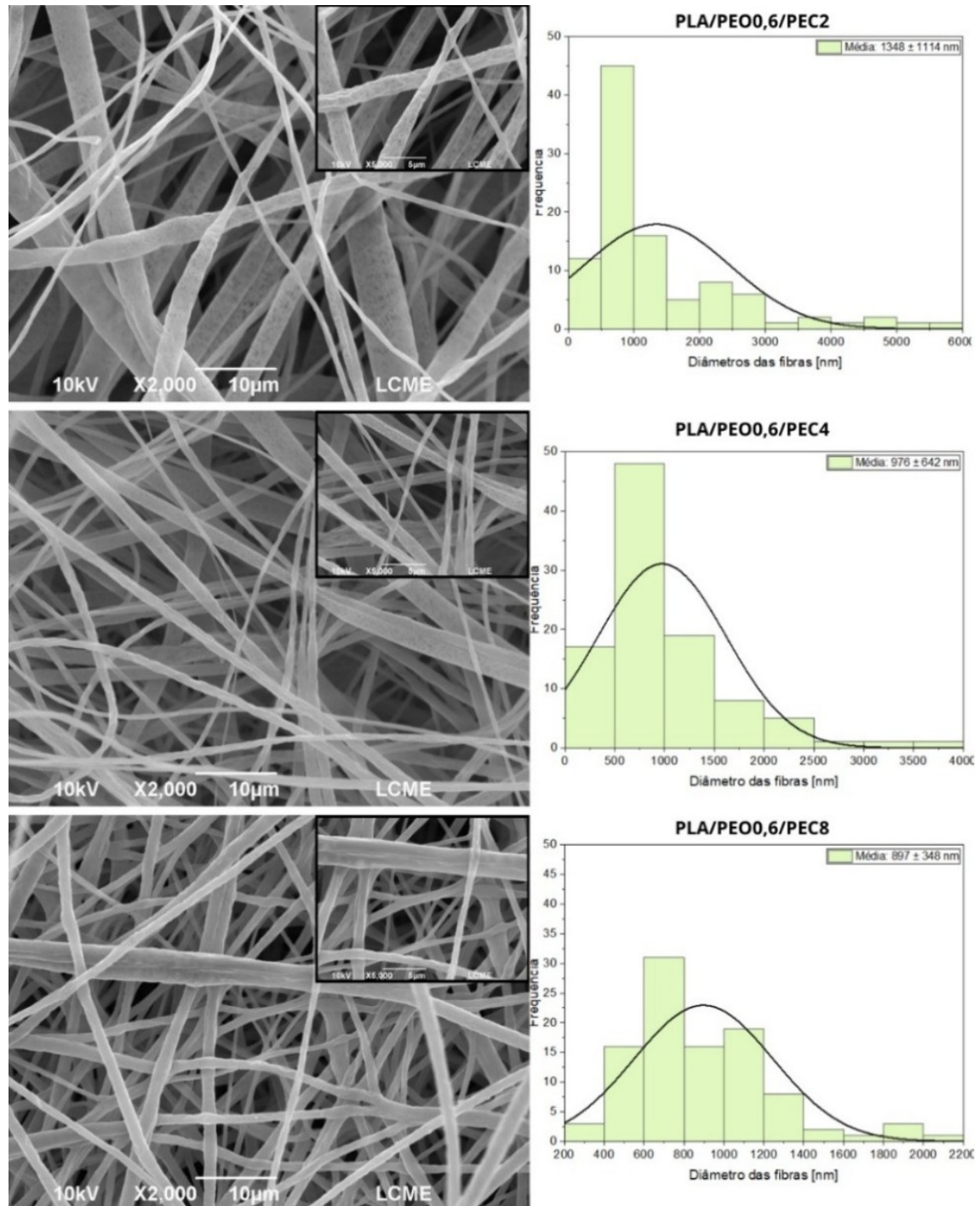


Fonte: Autora.

Com base nas micrografias óticas foi selecionado para cada concentração o melhor conjunto de parâmetros de PLA/PEO0,6/PEC2 com 15 kV a 15 cm, PLA/PEO0,6/PEC4 com 18 kV a 15 cm e PLA/PEO0,6/PEC8 com 15 kV a 15cm.

Corroborando com as micrografias óticas, a técnica de MEV revelou ausência de defeitos como *beads*, porém manifesta diferentes tamanhos de fibras em uma mesma membrana. Na Figura 34 é possível observar que os teores menores de PEC têm fibras com maior variedade de tamanhos, ou seja, fibras com diâmetros muito grandes e muito pequenos na mesma membrana. O que chama mais atenção é a porosidade presente na superfície das fibras, mais presente nos menores teores, e sumindo ao aumentar o teor de PEC. Esse fenômeno pode ser causado devido a relação da taxa de evaporação de solventes e concentrações de PEC na solução (Arinstein, Zussman, 2011). É possível observar a diminuição do diâmetro médio conforme aumenta-se o teor de PEC, onde 2% resultou em fibras de 1348 nm, 4% produziu fibras de 976 nm e 8% fibras de 897 nm. Enquanto o teor aumenta essa variação de tamanho entre as fibras não é tão drástica, apesar de ainda estar presente. Xu *et al.* (2022) estudaram membranas contendo PVA/PEC, onde observaram em diferentes proporções dos polímeros que com o aumento da fração da PEC, menor os diâmetros médios. A proporção de 9:1 obteve 149 nm e a 5:5, 112 nm, indicando que o decréscimo de valores ocorreu devido a diminuição da viscosidade da solução conforme houve o aumento da concentração de PEC e diminuição de PVA.

Figura 34 - MEV das membranas de PLA/PEO0,6%/PEC 2, 4 e 8% e as suas respectivas distribuições de diâmetro das fibras.



Fonte: Autora.

Com o aumento da concentração de PEC, há uma média de diâmetro menor nas membranas formadas, onde PLA/PEO0,6%/PEC8 produziu fibras com menor diâmetro e sem defeitos. Entretanto, a dificuldade no processo de eletrofiação em PLA/PEO0,6%/PEC8 e a pequena diferença entre diâmetros médios de PLA/PEO0,6%/PEC8 e PLA/PEO0,6%/PEC4, a morfologia mais interessante para prosseguir é a PLA/PEO0,6%/PEC4.

5.1.3 PLA/PEO/PEC/NYS

Na terceira etapa da configuração direta, adicionou-se o fármaco em questão, a NYS. Inicialmente os componentes já estudados foram fixados em PLA/PEO0,6/PEC4, porém com a adição do fármaco não foi possível produzir fibras no processo de eletrofiação, devido a viscosidade elevada. Portanto, foi necessário prosseguir com as condições do teor mais baixo de PEC, PLA/PEO0,6/PEC2. A NYS foi adicionada em diferentes proporções 100.000, 120.000, 150.000 e 200.000 UI/mL, isto é, 10,6, 12,5, 15,1 e 19,2%, respectivamente.

A Figura 35 exibe as micrografias com as variações de concentrações de NYS e os respectivos parâmetros. No primeiro teor de NYS, 10,6%, observa-se fibras com *beads* presentes em diversos tamanhos. A distância de 15 cm exibe nos dois primeiros casos de tensões aplicadas, *beads* grandes e diferenças de tamanho consideráveis entre as fibras. Ao aumentar a tensão para 21 kV, as fibras exibem diâmetros menores e mais uniformes, além de *beads* pequenos. Isso indica a necessidade de aplicação de tensões maiores para produzir fibras com menos defeitos devido a maior viscosidade da solução. Quando aumenta-se a distância para 20 cm, as tensões aplicadas ainda resultam em variações de diâmetro ao percorrer do comprimento das fibras, apontando para instabilidade que o aumento da distância provoca no fluxo da fabricação das fibras.

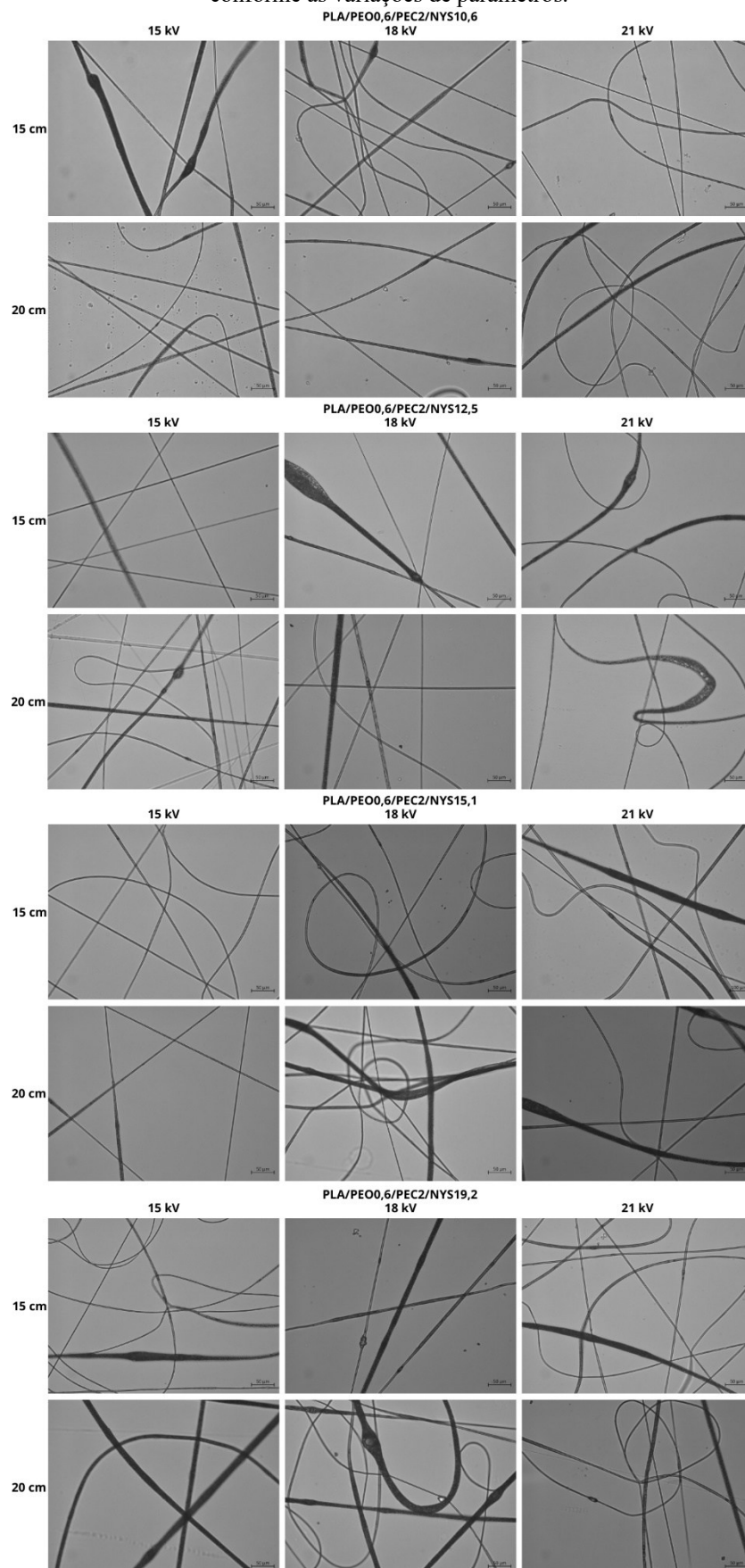
O teor de 12,5% aumenta a viscosidade da solução produzindo defeitos maiores, como *beads* e acúmulos de polímeros grandes, além de haver uma grande discrepância entre o tamanho das fibras. As tensões aplicadas em 15 cm resultam em fibras com imperfeições, menos evidente em 15 kV, porém mais explícitas em 18 e 21 kV, indicando uma distância curta para o estiramento e solidificação efetiva das fibras. Entretanto, em 20 cm, apesar de haver tantos defeitos nas tensões aplicadas, o caso de 18 kV resultou em fibras com menos defeitos, dentre o conjunto de parâmetros estudados.

A porcentagem de 15,1% de NYS na distância de 15 cm apresenta fibras com alguns defeitos, porém a tensão mais baixa de 15 kV exibe não apenas fibras sem defeitos, mas também exibe fibras uniformes. Ao aumentar para 18 e 21 kV os defeitos são bem evidentes, exibindo *beads* e diferenças de diâmetros, indicando que o aumento de tensão desestabiliza o fluxo contínuo e constante da eletrofiação produzindo áreas com aumento de polímero e outras áreas com baixo volume de polímero. A tensão de 15 kV, na distância de 20 cm produz fibras com menos defeitos que os demais parâmetros, apontando para maior estabilidade nessa tensão. As tensões 18 e 21 kV produziram fibras com acúmulos de material e diferenças drásticas de

diâmetros entre as fibras, apontando que as tensões altas e a distância maior trazem menos estabilidade na formação de fibras.

O teor de 19,2% de NYS exibe ainda mais defeitos com o aumento da concentração, devido possivelmente ao aumento da viscosidade. Porém, a distância de 15 cm apresenta tamanhos de fibras menores que as fibras produzidas em 20 cm, isto é, apesar do aumento de distância a tensão aplicada não foi o suficiente para que ocorresse estiramento da solução polimérica para produzir fibras uniformes e sem defeitos. A tensão de 15 kV na primeira distância apresenta beads, enquanto com 18 kV a presença de *beads* aumenta, assim como a diferença de tamanhos de fibras, e 21 kV exibe acúmulos e pequenos *beads*, porém também exibe algumas fibras uniformes e de diâmetro pequeno. Com o aumento da tensão de 15 para 18 kV a produção de defeitos aumentou, apontando para um processo instável, no entanto ao chegar em 21 kV foram produzidas fibras com menos variações de volumes de material ao percorrer do comprimento indicando aproximação dos parâmetros ao equilíbrio entre elas. Em 20 cm, entretanto, a presença de defeitos aumenta, assim como os diâmetros e acúmulos de materiais. Isso ocorre devido à distância inadequada para gerar as fibras de forma uniforme e sem defeitos.

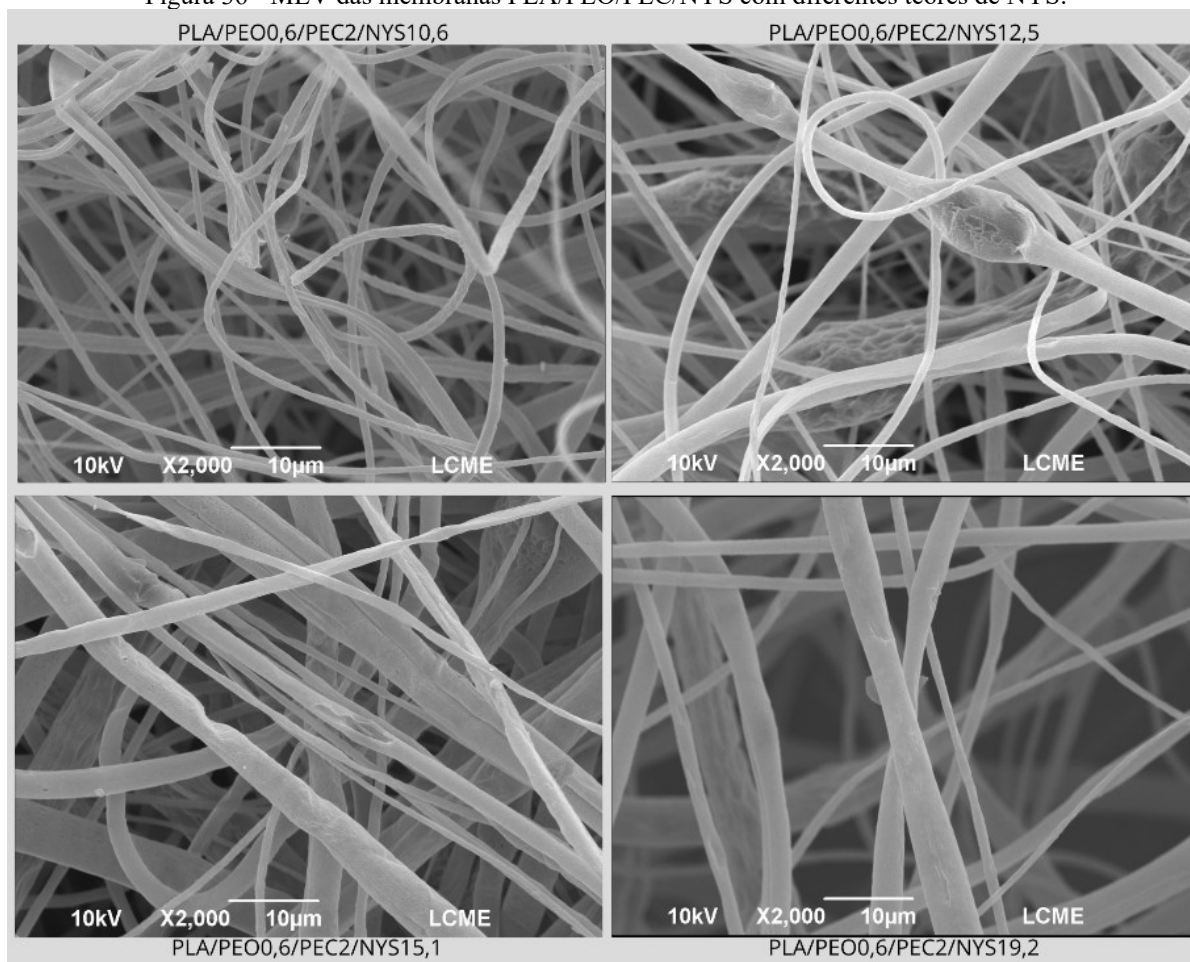
Figura 35 - Micrografias ópticas (50x) das fibras de PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS (10,6, 12,5, 15,1 e 19,2%) conforme as variações de parâmetros.



Fonte: Autora.

A Figura 36 mostra o MEV das membranas PLA/PEO/PEC/NYS acompanhando a variação de teor de NYS, onde os parâmetros selecionados foram: 10,6% de NYS com 21 kV a 15 cm, 12,5% de NYS com 18 kV a 20cm, 15,1% de NYS com 15 kV a 15 cm e 19,2% de NYS com 21 kV a 15cm. Observa-se *beads* na porcentagem de 12,5%, assim como é possível observar em ambos os casos de 15,1 e 19,2% a diferença drástica de diâmetros entre as fibras. Por último, a porcentagem de 10,6% demonstrou a ausência de defeitos e exibiu fibras mais uniformes. Portanto, de acordo com as morfologias observadas, constata-se que com o aumento da concentração de NYS as fibras apresentam defeitos e diâmetros maiores, devido ao aumento de viscosidade.

Figura 36 - MEV das membranas PLA/PEO/PEC/NYS com diferentes teores de NYS.



Fonte: Autora.

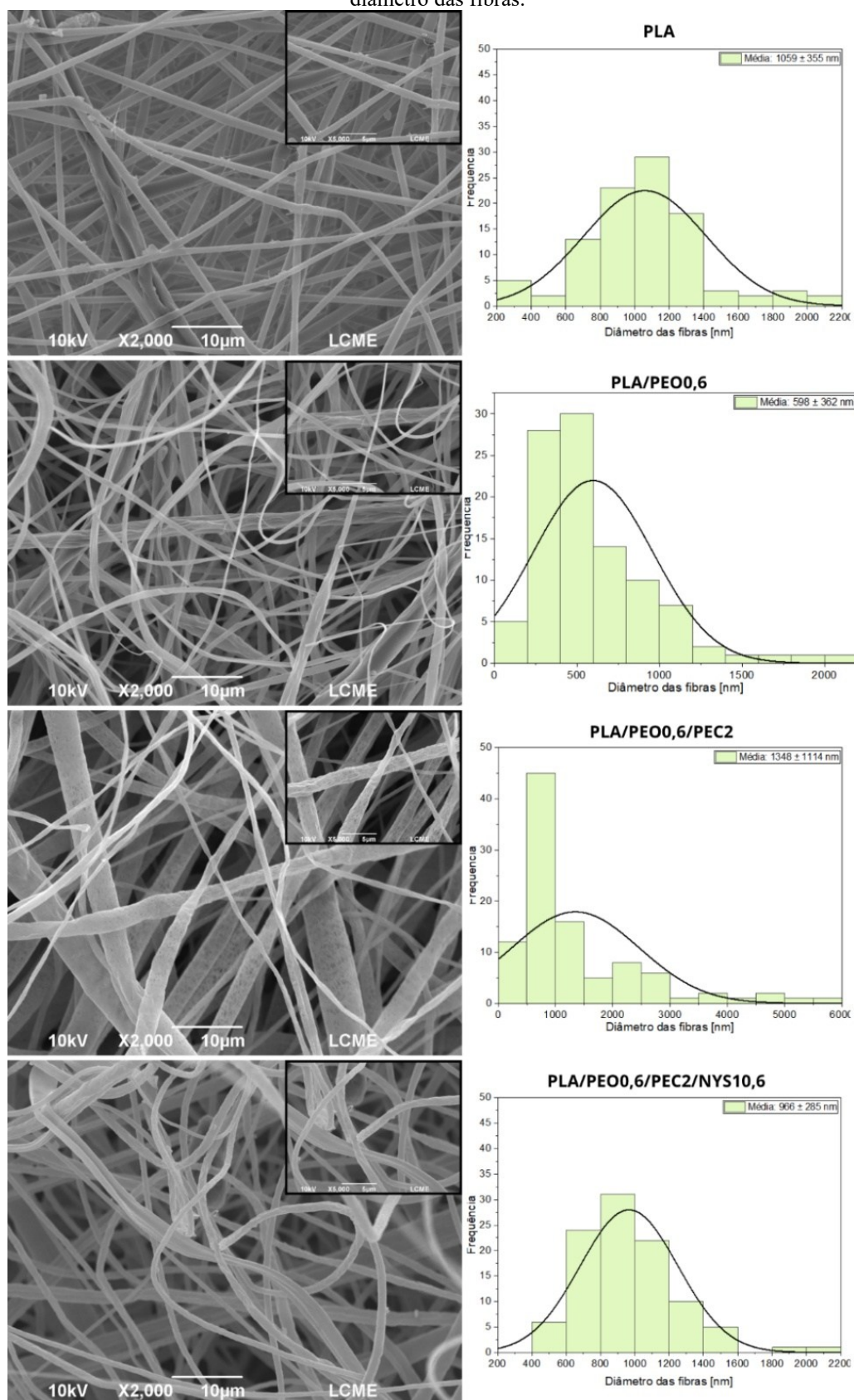
As etapas de seleção das melhores concentrações e condições de processo para os sistemas PLA/PEO e PLA/PEO/PEC foram realizadas considerando a morfologia e a viabilidade de processo. Porém, após a inclusão do fármaco, considerando que o teor está

relacionado com a eficácia de inibição fúngica, foram avaliados a morfologia e o comportamento quanto a atividade inibitória de fungos dos quatro teores de NYS.

A Figura 37 exibe o MEV das membranas de cada etapa, isto é, de cada inclusão de componente. Iniciando com as fibras com apenas PLA na composição, o diâmetro médio é pouco acima de 1 μ m. Ao adicionar PEO a composição das fibras o diâmetro médio diminuiu quase pela metade, 598 nm. Seguindo para adição de PEC, o diâmetro médio aumenta novamente para 1348 nm. Na última etapa, com a adição do fármaco, o diâmetro volta a diminuir para 966 nm. Outro aspecto que chamou a atenção e que é possível observar a presença de porosidade nas fibras PLA/PEO/PEC e ausência dela quando adicionado NYS, devido às diferenças na evaporação do solvente.

Cabe destacar que a alteração nos diâmetros observados, pode estar também atribuída ao sistema de solvente e os parâmetros de processos utilizados, que foram distintos em cada etapa. Assim, uma comparação direta do efeito de cada componente torna-se mais desafiador. Avaliando-se tanto a composição quanto os parâmetros de processo, o PLA foi eletrofiado com 15 kV a 15 cm, enquanto com a adição de 0,6% de PEO houve um aumento da tensão para 18 kV a 20 cm, isto é, maior a força e a distância para causar um estiramento mais eficiente nas fibras resultantes, diminuindo consideravelmente o diâmetro médio. Ao incluir 2% de PEC a composição, houve um aumento a viscosidade, porém a tensão aplicada voltou para 15 kV, causando pouco estiramento da solução polimérica, logo, maior o diâmetro médio. Por fim, ao adicionar a NYS a viscosidade automaticamente aumenta, porém, a tensão aplicada foi de 21 kV a 15 cm, aumentando a força e mantendo a distância, gerando um alongamento mais eficiente que o caso anterior, consequentemente, leve diminuição no diâmetro médio, além de ser observado uma distribuição dos componentes mais uniforme nas fibras.

Figura 37 - MEV das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% com aproximação de 2000 e 5000x e as suas respectivas distribuições de diâmetro das fibras.



Fonte: Autora.

5.2 CARACTERIZAÇÕES - PLA/PEO/PEC/NYS

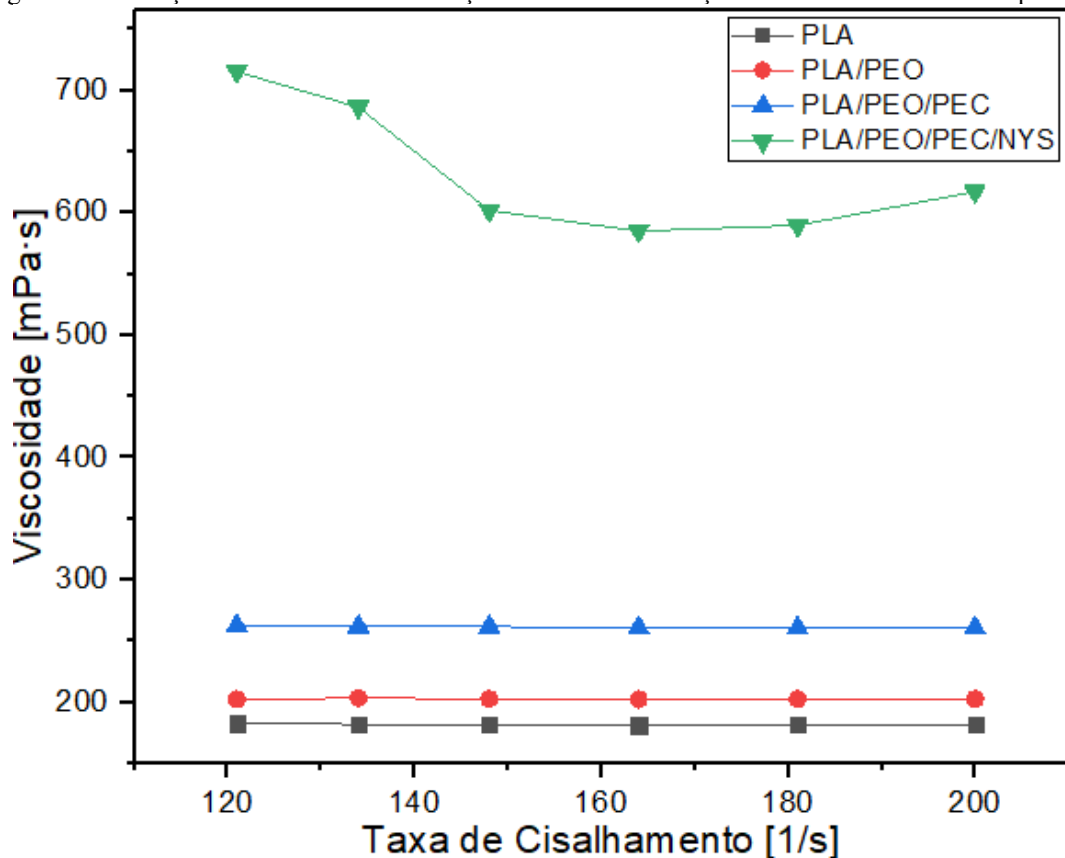
Após estudar a morfologia resultante dos teores propostos de cada um dos componentes e seus respectivos parâmetros e fixá-las em PLA/PEO0,6% (18 kV a 15 cm), PLA/PEO0,6%/PEC2% (15 kV a 15 cm) e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% (21 kV a 15 cm), foram feitas caracterizações das soluções utilizadas e as membranas produzidas.

5.2.1 Caracterizações das soluções

5.2.1.1 Viscosidade

A Figura 38 exibe o gráfico da viscosidade de cada solução em função da taxa de cisalhamento aplicada. Percebe-se que conforme adicionam-se os componentes, os valores de viscosidade aumentam. Isto é, a solução com PLA tem valores menores de viscosidade, enquanto ao adicionar PEO esses valores aumentam, assim como quando adiciona-se a PEC a viscosidade também aumenta. Quando comparados os teores adicionados dos componentes, PEO 0,6%, PEC 2% e NYS com 10,6%, nota-se que o aumento de viscosidade foi proporcional ao aumento de massa da solução. É válido citar que no equipamento reômetro são utilizadas geometrias diferentes para faixas de viscosidade avaliadas, onde para as soluções PLA, PLA/PEO, PLA/PEO/PEC foram utilizados cilindro concêntrico e para a solução PLA/PEO/PEC/NYS foi utilizada a placa devido a sua alta viscosidade.

Figura 38 - Variação da viscosidade das soluções utilizadas em função da taxa de cisalhamento aplicada.



Fonte: Autora.

A viscosidade baixa da solução de PLA aponta para uma morfologia mais uniforme das fibras observadas no MEV (Figura 37), ou seja, menor a necessidade de uma tensão alta aplicada para formar fibras constantes. Quando adicionado o PEO, a viscosidade aumentou levemente, porém com o aumento da tensão no processo de 15 para 18 kV, são formadas fibras com diâmetros bem menores que a membrana com apenas o PLA, entretanto, mais irregulares ao longo do comprimento. Ao adicionar a PEC à composição a viscosidade aumenta ainda mais, a tensão de processo usada foi de 15 kV, resultando em um estiramento insuficiente, que por sua vez justifica a morfologia com diâmetros discrepantes entre as fibras. Por fim, com a adição do último componente, NYS, ocorre um aumento de viscosidade considerável, porém no processo de eletrofiação a tensão aplicada foi aumentada para 21 kV, permitindo um estiramento mais eficiente, resultando em fibras mais uniforme e com diâmetros menores.

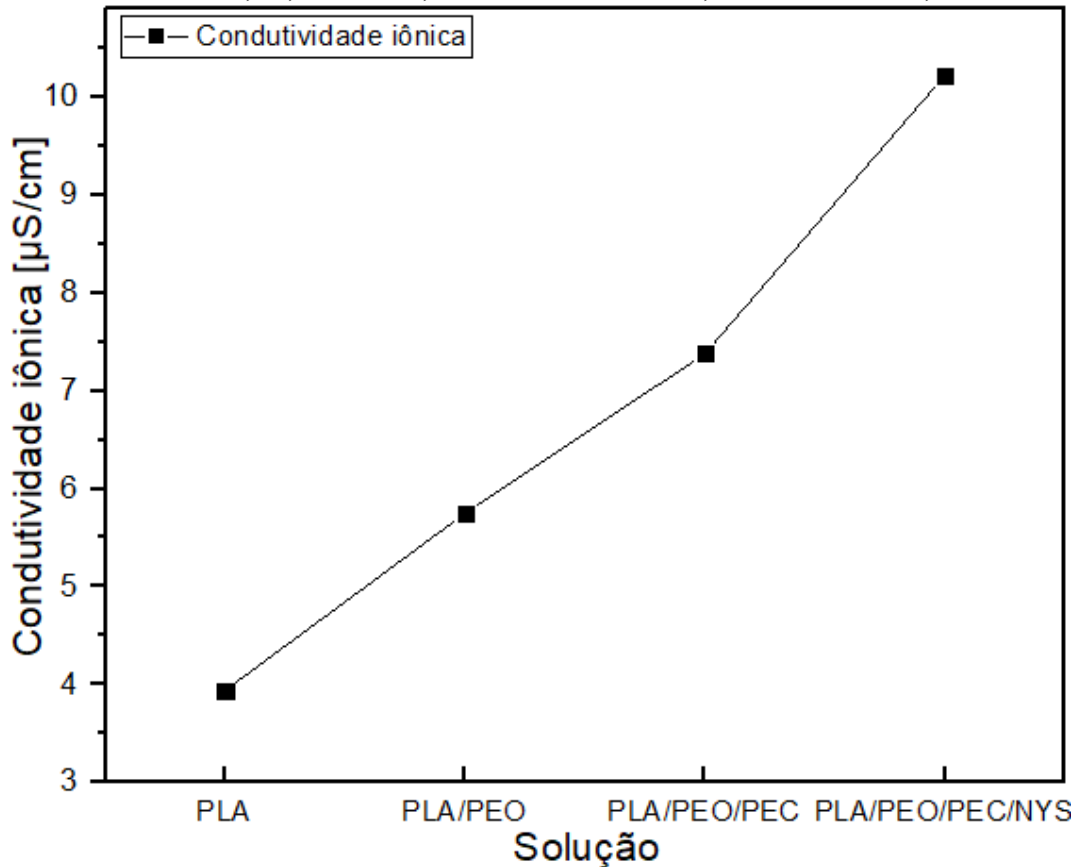
O estudo realizado por Sun *et al.* (2025) registra um aumento na viscosidade conforme adicionou outros componentes ao PLA, corroborando com as análises feitas no atual trabalho. A contribuição da massa molar de cada polímero adicionado a composição é responsável pelo aumento dos emaranhados de cadeias moleculares, que por sua vez, influencia diretamente na morfologia. O equilíbrio entre os parâmetros de eletrofiação e uma viscosidade que ofereça

conformações moleculares suficientes para fornecer uma morfologia mais estável da fibra, resulta, como discutido anteriormente, em fibras mais uniformes e diâmetros menores.

5.2.1.2 Condutividade iônica

A condutividade iônica das soluções é apresentada na Figura 39. Observa-se um comportamento linear crescente, indicando que com a cada adição de cada componente a condutividade iônica da solução aumenta.

Figura 39 - Gráfico da condutividade iônica das soluções utilizadas para fabricar as membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.



Fonte: Autora.

A solução com apenas PLA apresenta a menor condutividade, assim como o processo de eletrofiação necessitou do menor valor de tensão estudada, 15 kV, para a fabricação de fibras. Associando ao MEV (Figura 37) e viscosidade (Figura 38), a força necessária para formar fibras uniformes foi mínima devido sua baixa viscosidade, e sua condutividade, apesar de ser o valor mais baixo, foi o suficiente para a produção da membrana.

Ao acrescentar o PEO, a condutividade iônica aumenta linearmente, sua viscosidade também aumenta levemente, assim como a tensão aplicada. O MEV mostra fibras com diâmetros muito menores (média de 1059 para 596 nm), o que pode ser associado com um aumento significativo da condutividade, porém, um aumento não tão significativo de viscosidade. Somada com a influência de um aumento tensão de 15 para 18 kV, as fibras ficaram mais finas com a elevação de ambas a tensão e condutividade, e com uma viscosidade ainda baixa, levando a uma facilidade maior no estiramento da solução polimérica no processo de eletrofiação.

Quando adicionado a PEC a condutividade continua aumentando de forma linear, a viscosidade acompanha esse acréscimo e a tensão aplicada foi de 15 kV, resultando uma elevação nos diâmetros produzidos de 596 para 1348 nm. Isto é, ambas a viscosidade e a condutividade aumentaram, porém a tensão diminuiu, dentro dos parâmetros estudados, possivelmente causando uma dificuldade no estiramento da solução no processo, consequentemente as fibras têm diâmetros maiores e não uniformes.

Por último, a adição da NYS resultou em maiores valores de condutividade e viscosidade, exibindo um aumento significativos em ambos. A tensão, nesse caso, também foi aumentada para 21 kV, e o diâmetro médio volta a diminuir para 966 nm e as fibras, em geral, são mais uniformes entre si, indicando estiramentos mais eficientes devido não apenas ao aumento da tensão, mas também ao aumento da condutividade fornecida pela solução. Portanto, apesar de haver aumento de viscosidade, também houve aumento tanto na condutividade quanto na tensão aplicada, compensando a dificuldade que a viscosidade poderia ocasionar para estirar a solução polimérica no processo.

Sun *et al.* (2025) também observaram um aumento crescente de condutividade iônica em seu estudo, correspondendo a adição de concentrações maiores de quitosana em PLA. Isso ocorre devido a presença de cátions na quitosana, um polissacarídeo iônico. Consequentemente, o aumento de cargas iônicas com a adição de compostos aumenta a força exercida na solução, estirando mais facilmente e reduzindo o diâmetro das fibras.

5.2.2 Caracterizações das membranas PLA/PEO/PEC/NYS

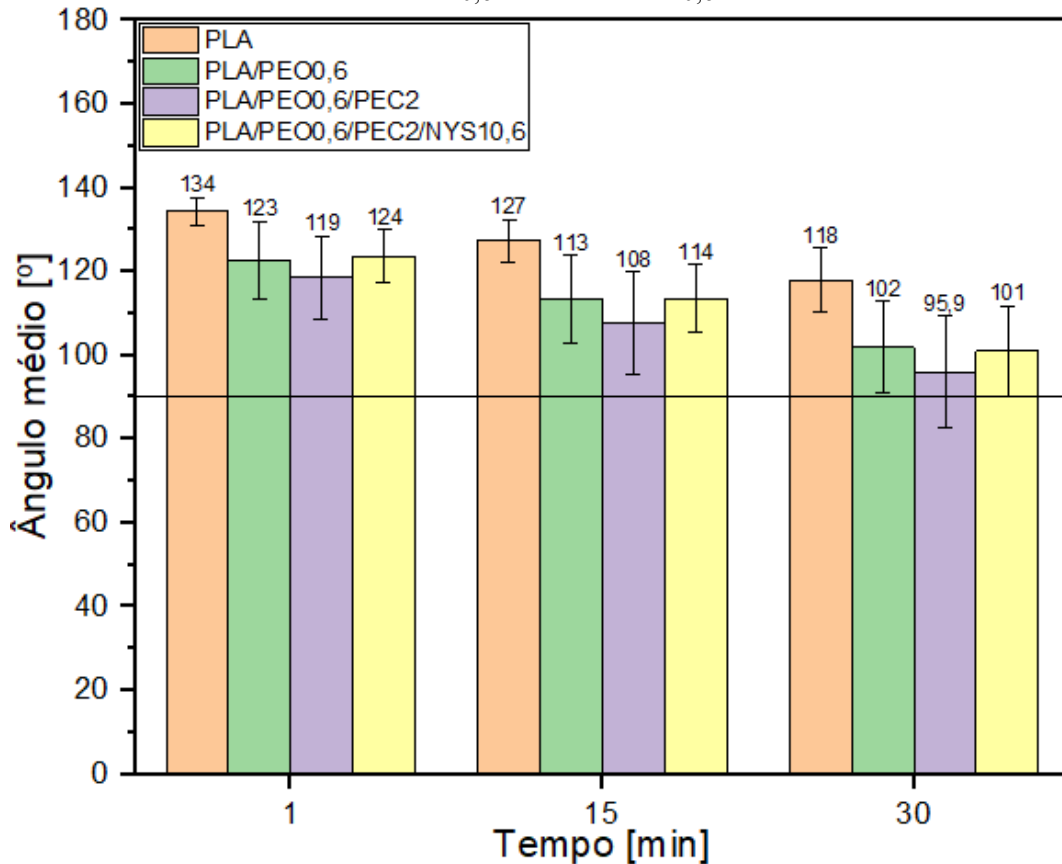
5.2.2.1 Ângulo de contato

Na Figura 40, estão apresentados os valores médios de ângulo de contato das membranas, após 1, 15 e 30 minutos de contato. Inicia-se com o comportamento da membrana

de PLA que apresenta os maiores ângulos nos três períodos medidos. Avaliando-se o caráter hidrofóbico/hidrofílico a partir do conceito de ângulos de contato, valores maiores de 90° são classificados como hidrofóbicos, enquanto menores são considerados hidrofílicos. O PLA exibiu comportamento hidrofóbico em todos os tempos e após 30 minutos exibe seu menor ângulo alcançado de 118° , porém ainda típica de uma membrana hidrofóbica (Jhaveri, Murthy, 2016). Valores similares foram obtidos em membranas eletrofiadas de PLA, no estudo de Merlini *et al.* (2024). Apesar de haver mudanças através dos períodos medidos, a adição de cada componente não fornece caráter hidrofílico as membranas. Ao adicionar o PEO, o ângulo inicial é 123° e após 30 min abaixa para 102° . A adição da PEC, por sua vez, inicia com ângulo um pouco abaixo que o caso anterior com 119° e após 30 min é $95,9^\circ$, porém ainda constitui como um material hidrofóbico. Por último, a adição de NYS na composição onde o valor inicial é de 124° e após 30 min o valor é de 101° . Isto é, em todos os casos, por exibirem valores maiores que 90° , as membranas acabam sendo classificadas como hidrofóbicas.

Pode-se observar, por outro lado, que apesar de serem ínfimas as diferenças de valores entre PLA/PEO, PLA/PEO/PEC e PLA/PEO/PEC/NYS, ainda é possível notar-se a contribuição de cada componente. Ao adicionar o PEO, os ângulos ficam menores que os revelados ao PLA, e diminuem um pouco mais com a adição de PEC, porém voltam a subir levemente ao adicionar a NYS. A NYS exibe valores próximos dos dois casos anteriores nos períodos de 1 e 30 min de contato, havendo uma inclinação maior para o caráter hidrofóbico do fármaco.

Figura 40 - Gráfico do ângulo de contato médio das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.



Fonte: Autora.

O estudo da Merlini *et al.* (2024) apresenta a diferença em termos de hidrofobicidade do PLA conforme sua morfologia. Uma membrana não porosa de PLA apresentou um ângulo de contato de 76°, logo uma membrana hidrofílica, enquanto uma membrana eletrofiada exibiu um valor de 132° devido a sua porosidade. Portanto, alguns pontos discutidos no trabalho de Merlini *et al.* (2024) valem ser ressaltados como aspectos que podem influenciar no comportamento higroscópico de uma superfície. A presença de porosidade, sua distribuição pela membrana, além do tamanho dos poros podem afetar diretamente a interação do líquido com o material. A porosidade das membranas eletrofiadas está constantemente interagindo com o meio. O ar, por exemplo, ao interagir com os poros da membrana causa um efeito de armazenamento entre as fibras, que por sua vez ocasiona um impedimento, devido a sua ocupação, de contato entre o líquido e a superfície das fibras.

Verma *et al.* (2024) estudaram membranas eletrofiadas compostas por quitosana e PEO (MM 100.000 g/mol), onde observou-se a diminuição do ângulo de contato conforme o aumento da concentração de PEO. Com apenas quitosana o ângulo revelado foi de 88°, ao adicionar 5, 10, 20 e 30% de PEO abaixou para 86, 84, 70 e 62°. Verma *et al.* (2024) trouxeram

a discussão não apenas que PEO é mais hidrofílico que a quitosana e por isso diminui o ângulo de contato proporcionalmente é adicionado, mas também levanta a questão de uma fração do PEO, abaixo de 10%, interage com as ligações da quitosana. Acima desse teor, o restante de PEO segue como componentes livres e sem ligações dentro da membrana, gerando superfícies com alto caráter hidrofílico.

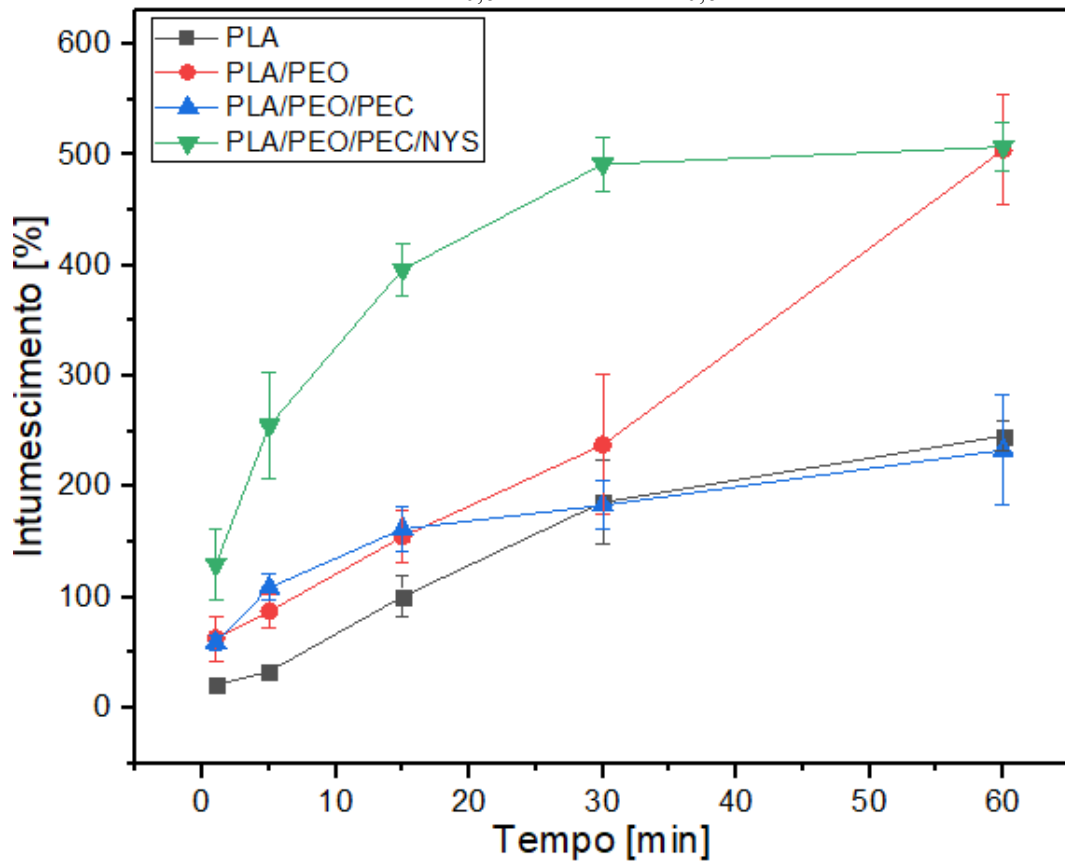
No estudo de Rivas (2020) onde a composição das fibras foi poli(caprolactona) (PCL), PEC e zeólita faujasita (FAU), foram avaliadas diversas concentrações entre os polímeros envolvidos. A propriedade de hidrofiliicidade das membranas foram analisadas com a adição de PEC (1% a 50%), foi observada a saturação da contribuição do caráter hidrofílico na concentração de 10%. Em menos de um minuto de contato com a gota, de 1 a 10% de PEC, houve a diminuição do valor ângulo de 119 a 104°, enquanto 20, 30 e 50% de PEC os ângulos obtidos foram de 121, 119 e 123°. Repara-se que a contribuição das hidroxilas presentes na PEC com a interação com a água limita-se a um teor de 10%, segundo esse estudo.

5.2.2.2 Intumescimento

A Figura 41 mostra o comportamento das membranas ao entrar em contato com a água, a 36°C, em diferentes tempos. Para a membrana de PLA observa-se uma menor taxa de absorção até 30 min, o que é o esperado já que é um polímero hidrofóbico em membrana porosa. A absorção observada (até 245%) deve-se a porosidade da membrana, que contém espaços para armazenar a água.

Observa-se um comportamento quase linear com relação ao tempo de absorção da membrana PLA/PEO0,6%, indicando uma interação mais efetiva entre o PEO, polímero hidrofílico, e a água. O intumescimento da membrana PLA/PEO0,6% chega a 504% após 60 min. Quando adicionada PEC na composição, a membrana perde um pouco a sua capacidade de intumescimento, apresentando um comportamento similar ao PLA puro, apontando para uma possível perda do polímero já que o mesmo é solúvel em água. A membrana que contém NYS, apresenta a maior taxa de intumescimento nos primeiros 30 min, de até 490% e aos 60 min atinge 506% de capacidade. Esse aumento de capacidade de intumescimento também pode indicar a liberação do fármaco ao meio em função do tempo, diminuindo o caráter hidrofóbico da membrana.

Figura 41 - Perfil de intumescimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.



Fonte: Autora.

O comportamento de intumescimento destas membranas pode corroborar com os dados já avaliados de ângulo de contato. Por exemplo, o PLA apresentou uma membrana com menores valores de intumescimento, assim como essa membrana também apresentou ângulos de contato altos, ambos relatam falta de interação com a água. Da mesma forma o PLA/PEO, no intumescimento apresenta um comportamento quase linear, chegando a 237% em 30 min, e até 504% em 60 min. Os ângulos de contato desse sistema demonstram valores mais baixos, isto é, maior interação com a água de ambos os ensaios. O PLA/PEO/PEC, por outro lado, aparenta regredir na capacidade de interação da membrana com a água, visível ao ter uma das menores capacidade de intumescimento, de até 233%.

Kahraman *et al.* (2025) apresenta um valor de intumescimento pouco abaixo de 200% com 24h de imersão da membrana de PLA em água. Sua porosidade é 77,6%, determinado por um porosímetro. Foram adicionados diversos teores de clinoptilolita na membrana, até 4%, que por sua vez aumentou até 80% da porosidade da membrana, consequentemente, registrou-se um aumento de mais de 250% de intumescimento, devido a porosidade. Com isso, observa-se

que, além das características hidrofílicas, a capacidade de intumescimento está relacionada também a porosidade da membrana.

Manfredi (2023) registrou um intumescimento de até 443,69% da membrana contendo PLA/PEO após 60 min. A adição de PEO neste trabalho aumentou a capacidade de 245% para 504% demonstrando a alta capacidade de interação do PEO com a água. Elsherbini *et al.* (2023) avaliaram membranas compostas por PEC/PVA onde sua capacidade de intumescimento chegou até 80% em 2h de imersão do qual foi atribuído como contribuição do caráter hidrofílico da PEC. Entretanto, após 4h de imersão há uma perda dessa capacidade devido a possível degradação dos polímeros. Hosseini *et al.* (2022) também observaram comportamento semelhante com a inclusão de PEC as fibras de PCL/gelatina/PVA, onde sem a PEC alcança o intumescimento de 160%, enquanto com atinge um valor acima de 220%, com uma imersão de 24h. Sua explicação também aborda a interação da água com os grupos de hidroxilas presentes na PEC.

5.2.2.3 FTIR

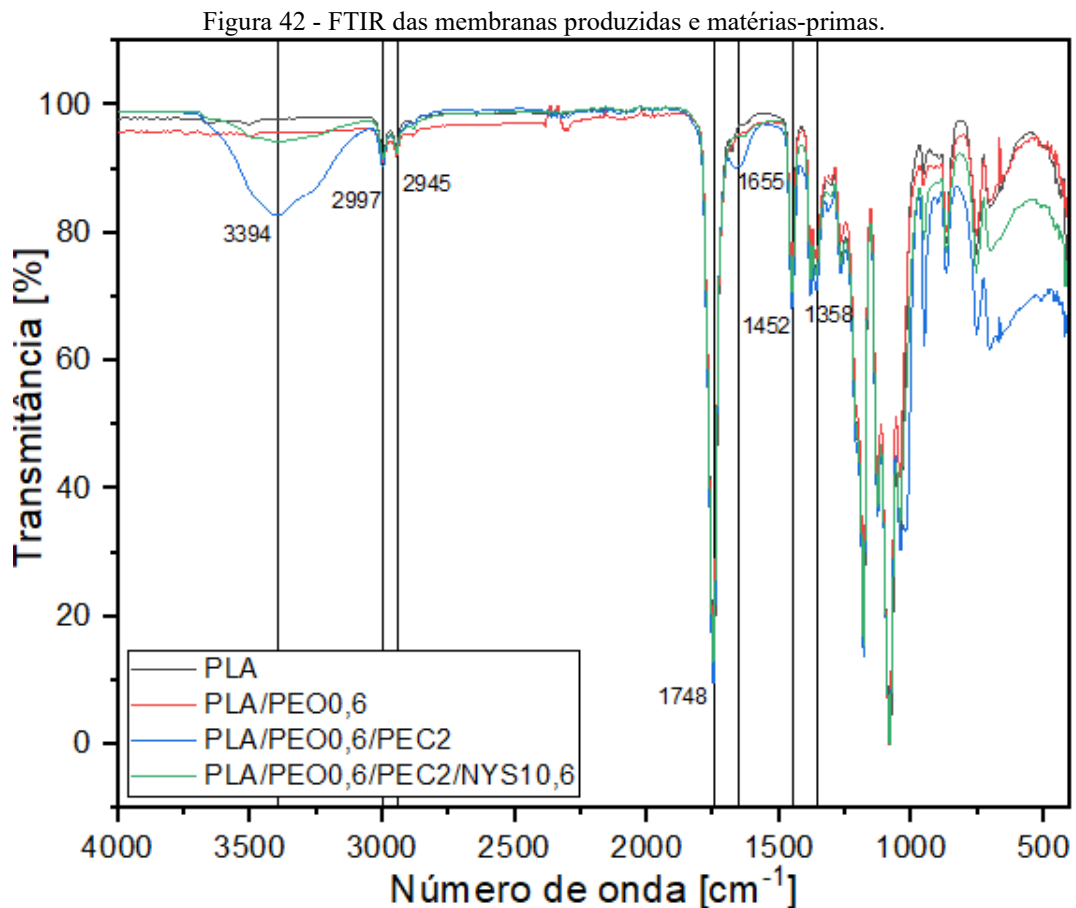
A Figura 42 apresenta o gráfico com as curvas normalizadas de FTIR das membranas a cada inclusão de componentes em perspectiva.

Para as membranas de PLA, observam-se bandas em 2997 e 2945 cm^{-1} , referentes ao estiramento do grupo C-H. Em 1748 cm^{-1} , refere-se ao estiramento de C=O, enquanto a banda em 1452 cm^{-1} relaciona-se ao dobramento de grupos C-H (Otaru e Zaid, 2025). A banda em 1358 cm^{-1} é referente ao dobramento simétrico de C-H e as bandas 1181 e 1082 cm^{-1} referenciam-se ao grupo de C-O (Chieng *et al.*, 2013; Moutinho *et al.*, 2025). Ao incluir PEO na composição da membrana, não há presença de novas bandas, continuando com o espectro similar ao PLA.

Quando é adicionado o terceiro componente, por outro lado, nota-se a presença da banda característica de PEC em 3326 cm^{-1} , que é uma banda larga referente ao estiramento do grupo O-H. Outra banda que aparece, porém pequena, com a adição de PEC é a banda em 1650 cm^{-1} , indicando o estiramento do grupo -COOH (Liotino *et al.*, 2025). As demais bandas presentes são as mesmas registradas anteriormente, apontando uma predominância maior do PLA na superfície da membrana.

Ao incluir o fármaco na composição, o espectro da membrana continua registrando as mesmas bandas de PLA, com duas diferenças evidentes. Uma delas é a ausência da banda 1650 cm^{-1} característica da PEC, que por sua vez, pode indicar a sua ausência na superfície da

membrana ao incluir mais um componente. A outra diferença é a diminuição de intensidade da banda em 3326 cm^{-1} (estiramento do grupo O–H), apontando para duas possíveis causas, a primeira e mais provável é o menor volume de PEC na superfície, já que outra banda característica desse polímero também desapareceu. A segunda possibilidade é a interação dos grupos de O–H característicos tanto em PEC quanto em NYS (Bojorquez-Cuevas *et al.*, 2024). Outra banda característica da NYS é em 1703 cm^{-1} que corresponde ao estiramento do grupo C=O, ausente na curva da membrana, indicativo para possível ausência de NYS na superfície das fibras (Bojorquez-Cuevas *et al.*, 2024). É válido ressaltar que a grande maioria das bandas da membrana contendo todos os componentes, PLA/PEO/PEC/NYS, continuam com o mesmo perfil que a membrana contendo apenas PLA, indicando sua predominância na superfície das fibras.



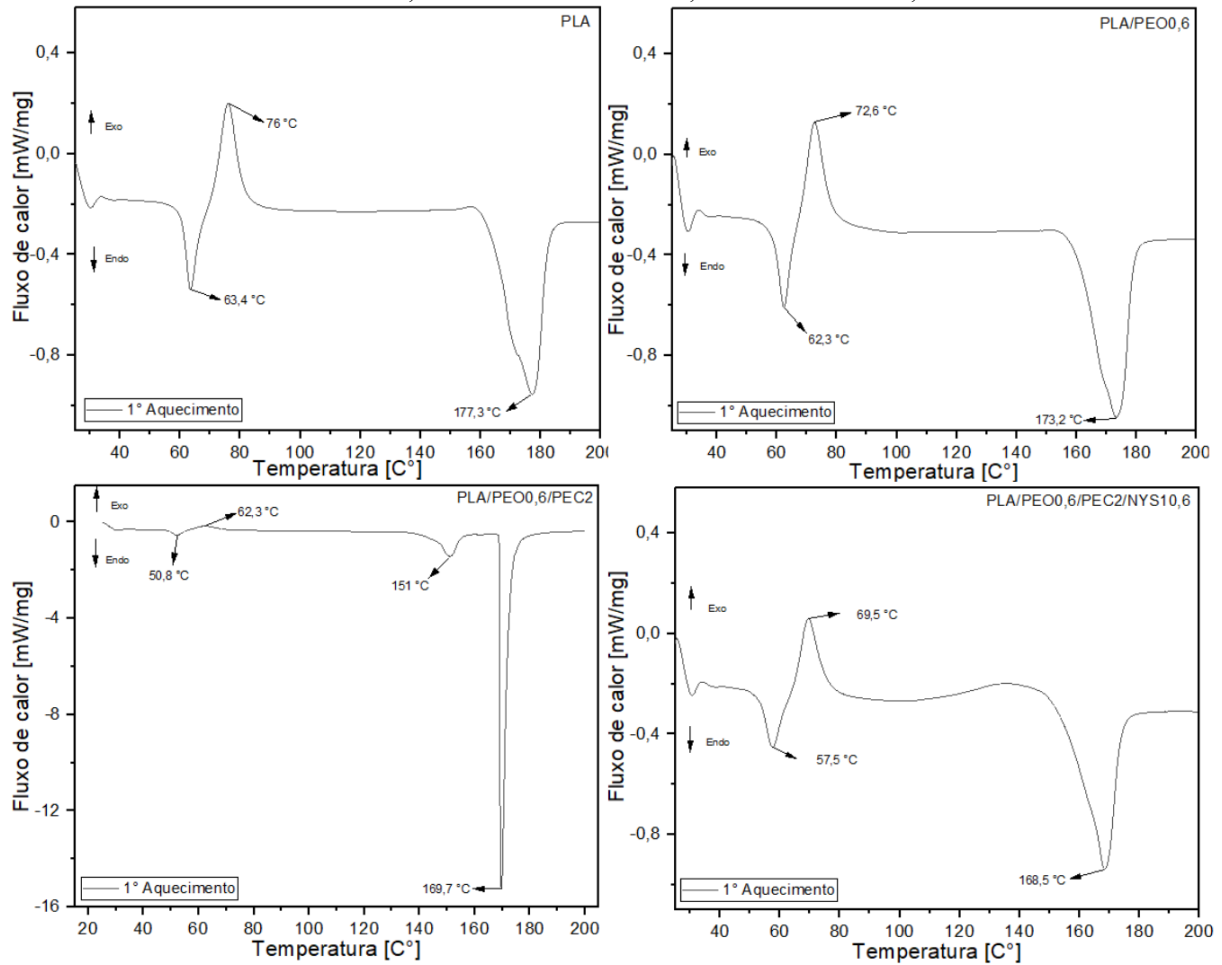
Fonte: Autora.

5.2.2.4 DSC

A Figura 43 apresenta as curvas de DSC do primeiro aquecimento de cada membrana avaliada, PLA, PLA/PEO, PLA/PEO/PEC e PLA/PEO/PEC/NYS. O PLA apresenta a temperatura vítrea (T_g) em 63,4°C, um pico exotérmico relacionado a cristalização a frio (T_{cc}) em 76°C. Esse pico está relacionado à formação da fase cristalina, ou seja, a organização das cadeias poliméricas resultantes do processo (Santos *et al.*, 2020). Observa-se também um pico endotérmico em 177,3°C, relacionado a temperatura de fusão (T_f). Os valores encontrados de T_g e T_f na literatura do PLLA variam na faixa de 55 a 65°C e 170 a 200°C, respectivamente, isto é, faixas que incluem os valores encontrados nesse trabalho (DeStefano *et al.*, 2020). Nota-se que entre as membranas de PLA e PLA/PEO há uma semelhança no perfil de transições térmicas, onde o segundo tem a T_g , T_{cc} e T_f com valores próximos.

As curvas observadas com a adição de PEC são diferentes, exibindo um perfil com maior área no pico endotérmico referente a T_f , enquanto as áreas dos demais picos foram reduzidas. Isso indica que a inclusão da PEC influenciou no comportamento térmico da membrana ao reduzir os valores e mudar as entalpias. Os valores de T_g diminuíram para 50,8°C, indicando que a presença de PEC reduz a interação intermolecular da fase amorfa do PLA, requerendo um menor nível energético para a mobilidade das cadeias (Meng *et al.*, 2024). Observam-se dois picos endotérmicos de fusão em 151 e 169,7°C que estão possivelmente relacionados ao PLA e a PEC, respectivamente. Por fim, ao adicionar a YYS, o perfil do DSC da membrana volta a ser semelhante aos primeiros casos, provavelmente devido a concentração baixa de PEC e maiores percentuais dos demais componentes, especialmente o PLA.

Figura 43 - Curvas do DSC do primeiro aquecimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/NYS10,6%.



Fonte: Autora.

A Tabela 6 apresenta os valores de T_g , T_{cc} e T_f , além das entalpias de cristalização (ΔH_c) e de fusão (ΔH_f), no primeiro aquecimento. Observa-se valores próximos das transições térmicas das membranas PLA e PLA/PEO, assim como valores próximos das entalpias, indicando pouca influência da adição do PEO no comportamento térmico da membrana, devido a sua baixa concentração. Ao adicionar PEC, observa-se dois picos distintos de T_f cujos valores foram menores dos que os obtidos em outros sistemas 151 °C (38,27 J/g) e 169,7 °C (228,3 J/g). O comportamento do pico de fusão da PEC é influenciado pela estrutura química da PEC e a sua capacidade de interagir com a água, que por sua vez, é influenciada pelo tipo de extração da mesma, seja a fonte de PEC ou a técnica de extração (Wang *et al.*, 2024). Por último, o comportamento térmico com o acréscimo da NYS exibe valores de T_g , T_{cc} e T_f no intermediário dos gráficos das demais membranas.

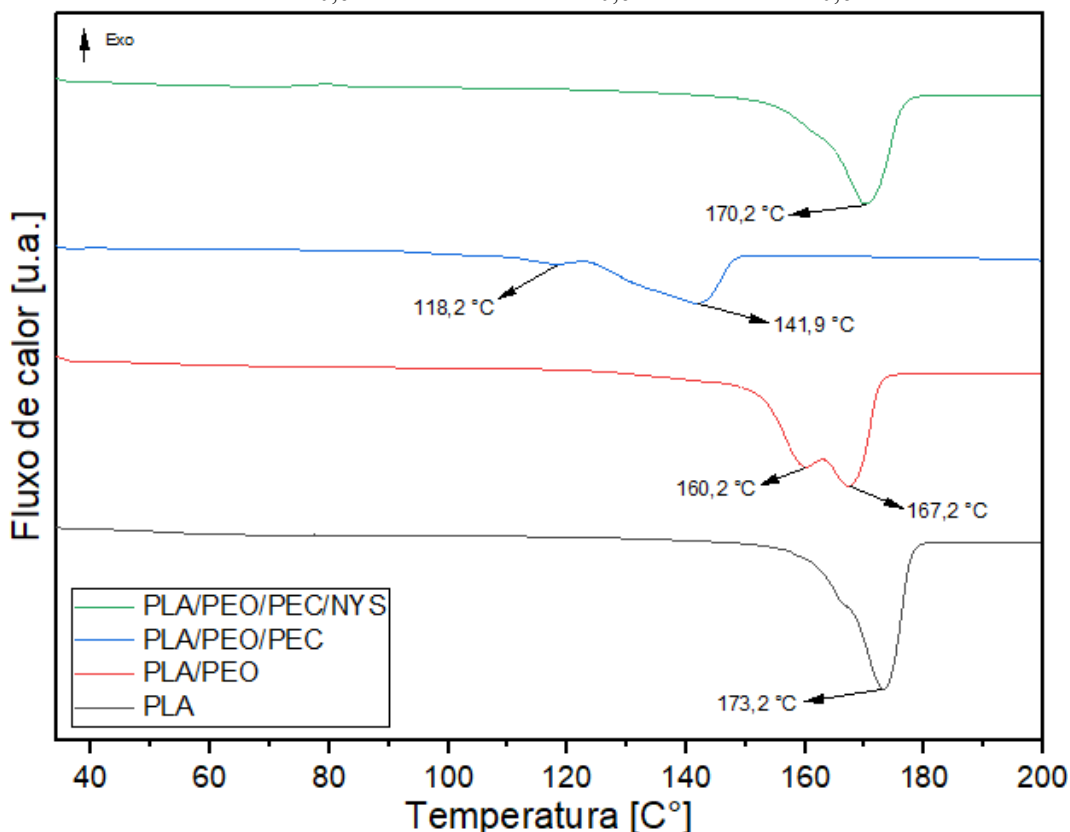
Tabela 6 - Valores de transição térmica no primeiro aquecimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.

Amostras	1º Aquecimento				
	T _g [°C]	T _{cc} [°C]	ΔH _{cc} [J/g]	T _f [°C]	ΔH _f [J/g]
PLA	63,4	76,0	19,2	177,3	52,4
PLA/PEO	62,3	72,6	18,5	173,2	52,4
PLA/PEO/PEC	50,8	62,3	4,3	151,0 e 169,7	38,3 e 228,3
PLA/PEO/PEC/NYS	57,5	69,5	13,8	168,5	47,3

Fonte: Autora.

A Figura 44 apresenta as curvas de DSC do segundo aquecimento de cada membrana, ou seja, sem o histórico resultante do processo. Observa-se algumas diferenças no perfil das curvas, enquanto o PLA apresenta apenas um pico endotérmico (T_f), a inclusão de PEO provoca um pico a mais (ombro), além de diminuir os valores com relação a PLA puro, indicando que há redução da fusão pela incorporação do PEO, que reduz a interação intermolecular do PLA nas regiões cristalinas. Ao adicionar PEC o pico reduz ainda mais, apontando que os componentes adicionados dificultam a formação da fase cristalina de PLA. Finalmente, ao incluir a NYS, a curva da T_f volta a se aproximar do perfil inicial do PLA.

Figura 44 - Curvas do DSC do segundo aquecimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.



Fonte: Autora.

A Tabela 7 apresenta os valores das transições térmicas e as respectivas entalpias do segundo aquecimento. Com o histórico do processamento apagado do material, observa-se a ausência de T_g e T_{cc} . Principalmente a ausência da T_{cc} , é uma evidência de aumento de cristalinidade devido ao tempo fornecido para haver as conformações das cadeias poliméricas, ao contrário do que ocorre no processo de eletrofiação, onde devido a rápida solidificação do processo não há tempo para ocorrer a organização das cadeias, por isso a manifestação da T_{cc} ao aquecer a membrana (Santos *et al.*, 2020).

A T_f do PLA diminuiu levemente, porém ainda está na faixa esperada. Ao adicionar PEO há dois picos fusão, onde ambos têm valores menores que o PLA. A distinção dos picos pode indicar que um deles, o maior valor (167,2 °C) é referente ao PLA, enquanto o outro, 160,2 °C, refere-se a influência do PEO. Verma *et al.* (2024) mostraram na curva de DSC com apenas PEO com a MM de 1.000.000 g/mol com a T_f com 66°C, apontando para o motivo da diminuição do T_f .

A adição da PEC provoca uma diminuição de 151 e 169,7 °C do primeiro aquecimento para 118,2 e 141,9 °C, registrando uma diminuição ainda maior em comparação ao PLA. Isso

aponta para um impacto maior da PEC na formação da estrutura cristalina já que mostra um valor mais próximo da T_f de PEC pura com 139 °C, registrado por Liotino *et al.* (2025).

Por fim, a PLA/PEO/PEC/NYS apresenta a T_f em 170,2 °C e a ΔH_f em 46,18 J/g, retornando a valores mais altos que PLA/PEO/PEC. Manfredi (2023) encontra a T_f da NYS pura em 179,34 °C, por haver uma concentração alta de inclusão de NYS na membrana, e mais importante, um percentual maior que PEC, os valores crescem novamente, aproximando dos valores de PLA.

Tabela 7 - Valores de transição térmica no segundo aquecimento das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.

Amostras	2º Aquecimento	
	T_f [°C]	ΔH_f [J/g]
PLA	173,2	54,7
PLA/PEO	160,2 e 167,2	67,0
PLA/PEO/PEC	118,2 e 141,9	21,8
PLA/PEO/PEC/NYS	170,2	46,2

Fonte: Autora.

Portanto, nota-se a influência de cada componente adicionado, especialmente na T_f , diminuindo com adição de PEO e PEC, e aumentando com a NYS. No primeiro aquecimento observa-se as influências do processo de eletrofiação na formação da cristalização no aquecimento das membranas, enquanto no segundo aquecimento há a ausência da T_g e T_{cc} .

5.2.2.5 Ensaio de Tração

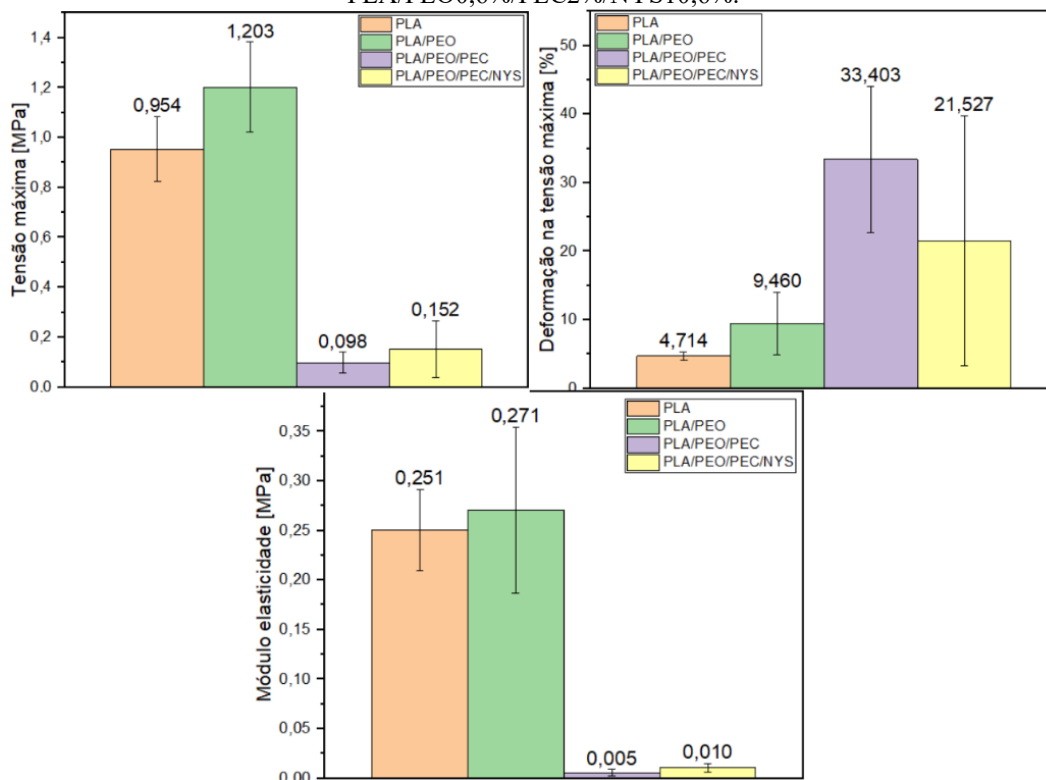
A Figura 45 apresenta os resultados das propriedades mecânicas das membranas, obtidas através do ensaio de tração das membranas de PLA, PLA/PEO, PLA/PEO/PEC e PLA/PEO/PEC/NYS. As amostras, em geral, apresentam comportamento dúctil, todavia exibem uma baixa resistência mecânica, observa-se o comportamento das curvas tensão-deformação no Apêndice C. Nota-se que ao adicionar PEC surge um perfil levemente diferente entre as demais curvas, e ao acrescentar NYS o perfil muda drasticamente devido as instabilidades de escorregamentos de camadas das membranas. A tensão máxima do PLA exibiu um valor de 0,954 MPa, alcançando-se o maior valor com a adição do PEO com 1,203 MPa. Por outro lado, observa-se uma queda drástica do valor com a adição da PEC e NYS,

obtendo-se valores de 0,098 MPa para a PLA/PEO/PEC e 0,152 MPa para a PLA/PEO/PEC/NYS, apontando para uma piora no desempenho mecânico das membranas.

Por outro lado, a deformação registrada até o ponto de tensão máxima teve um comportamento diferente. A membrana de PLA teve a menor deformação de 4,7%, ao adicionar o PEO na formulação, ou seja, PLA/PEO, houve um leve aumento na capacidade de deformação para 9,4%. Com a adição da PEC e NYS, a deformação aumenta ainda mais, chegando a 33,4% da PLA/PEO/PEC, e 21,5% da PLA/PEO/PEC/NYS, em concordância com os resultados de DSC, onde observou-se uma redução da T_g , indicando maior flexibilidade das membranas. Porém, constata-se uma variação ampla na capacidade de deformação em ambas as membranas dos últimos dois casos.

Por fim, os módulos de elasticidade das membranas foram bem distintos entre si. Onde as membranas com os primeiros componentes exibem valores de 0,251 e 0,271 MPa, enquanto ao adicionar PEC e NYS os seus módulos têm uma queda brusca para 0,005 e 0,010 MPa. Enquanto as membranas PLA/PEO/PEC e PLA/PEO/PEC/NYS apresentaram maior plasticidade, também revelaram ser menos elásticas.

Figura 45 - Propriedades mecânicas das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.



Fonte: Autora.

A membrana contendo apenas PLA do estudo da Huamani (2025) mostrou uma capacidade de deformação na ruptura de 86,4%, tensão máxima de 4,26 MPa e módulo de elasticidade de 49,94 MPa. Em comparação com os valores obtidos da membrana de PLA desse trabalho, com 0,954 MPa de tensão máxima, 16% de deformação na ruptura e 0,251 MPa de módulo de elasticidade, há uma diminuição considerável na capacidade mecânica da membrana. Alguns fatores podem ser considerados como influência, como a metodologia de solubilização, assim como os parâmetros de eletrofiação. Além de os resultados dessas variações parâmetros, como diâmetros das fibras, presença ou não de defeitos, entre outros. Ambos implicam com a forma das cadeias poliméricas se posicionam nas fibras.

No trabalho de Ghafari *et al.* (2020) é discutido justamente o impacto da morfologia nas propriedades mecânicas, como o diâmetro das fibras e presença de defeitos. Avaliando a morfologia apresentada no MEV, observa-se que as fibras de PLA/PEO tem o menor diâmetro médio entre as demais membranas, apontando para uma menor capacidade de deformação plástica justificando os valores menores de deformação. As fibras da membrana de PLA/PEO/PEC, entretanto, mostram diâmetro médio maior e diferença no tamanho entre as fibras, podendo indicar que algumas fibras ao terem maiores diâmetros pode ter melhor estiramento e alongamento das cadeias poliméricas e com isso têm a capacidade maior de deformação plástica. Um fenômeno semelhante é observado nas fibras de PLA/PEO/PEC/NYS.

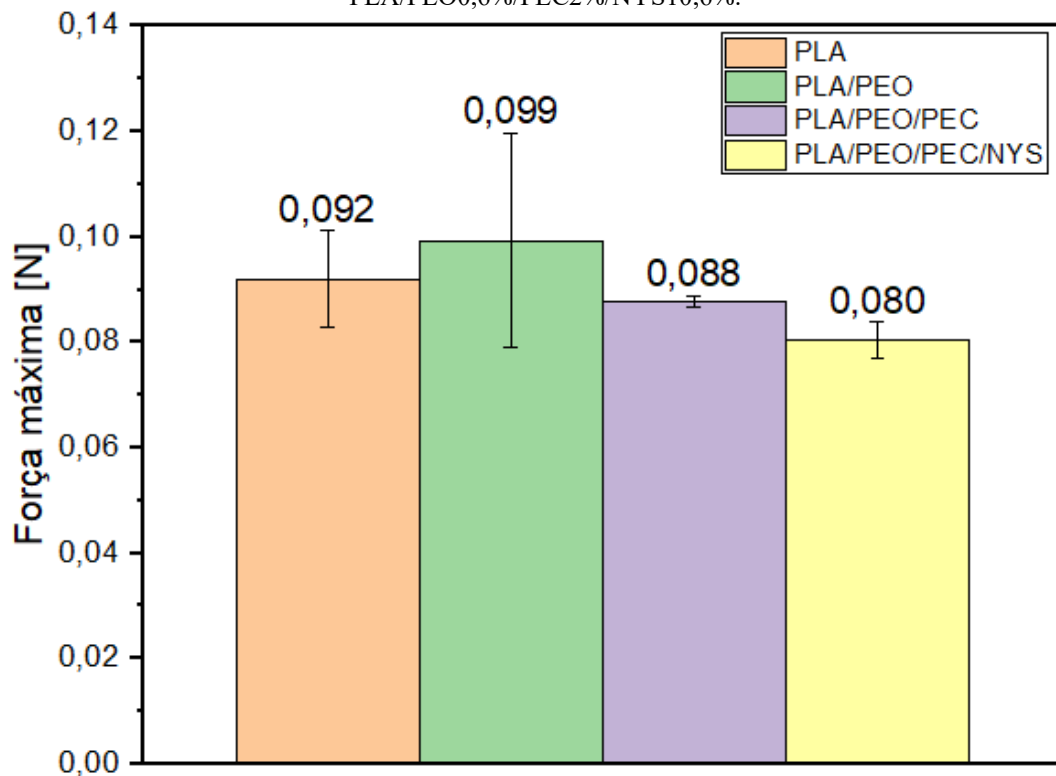
Analizando por outro aspecto, Ghafari *et al.* (2020) discutem o efeito da afinidade dos polímeros e o efeito nas propriedades mecânicas resultantes, onde as diferentes proporções de solventes indicam diferentes interações entre os componentes, apontando menor afinidade de PLA/PEO com a maior quantidade de etanol, solvente em que o PEO tem baixa solubilidade, resultando em propriedade inferiores a proporção 1:1 de acetona e etanol, e ainda menor da solução com apenas CF e acetona.

Levando em consideração os solventes trabalhados e sua possível influência, nesse trabalho as membranas sem PEC, ou seja PLA e PLA/PEO, exibiram valores próximos, e maiores, de tensões máxima e módulo de elasticidade. Enquanto o oposto ocorreu com as membranas contendo PEC, isto é PLA/PEO/PEC e PLA/PEO/PEC/NYS, que exibiram valores próximos, e menores. Nota-se, que o primeiro par usa uma configuração de solventes diferentes do segundo par. Esse declínio no desempenho mecânico pode indicar menor afinidade entre os componentes com a troca de solventes, ou muitos componentes poliméricos para haver uma interação eficiente que provoque melhoras nas propriedades mecânicas das membranas.

5.2.2.6 Ensaio de mucoadesão *in vitro*

A Figura 46 exibe a força média de cada uma das membranas analisadas. A força de adesão da membrana indica a sua interação com a mucosa suína, a partir da composição com apenas PLA e seguindo com a adição de cada componente. Observa-se que o PLA tem uma força de 0,092 N, quando acrescenta-se o PEO, o primeiro polímero mucoadesivo da composição, esse valor aumenta para 0,099 N, porém diminui para 0,088 N quando é adicionado o segundo polímero mucoadesivo, a PEC. Por fim, ao adicionar o fármaco NYS, sua força diminui ainda mais, 0,080 N. Entretanto, o desvio padrão das primeiras duas membranas é elevado, indicando uma variação maior de valores obtidos no ensaio, logo, a diferença de forças, especialmente entre essas membranas, é menos precisa. Portanto, a capacidade de mucoadesão entre as forças avaliadas apresenta valores próximos.

Figura 46 - Força de mucoadesão média das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.



Fonte: Autora.

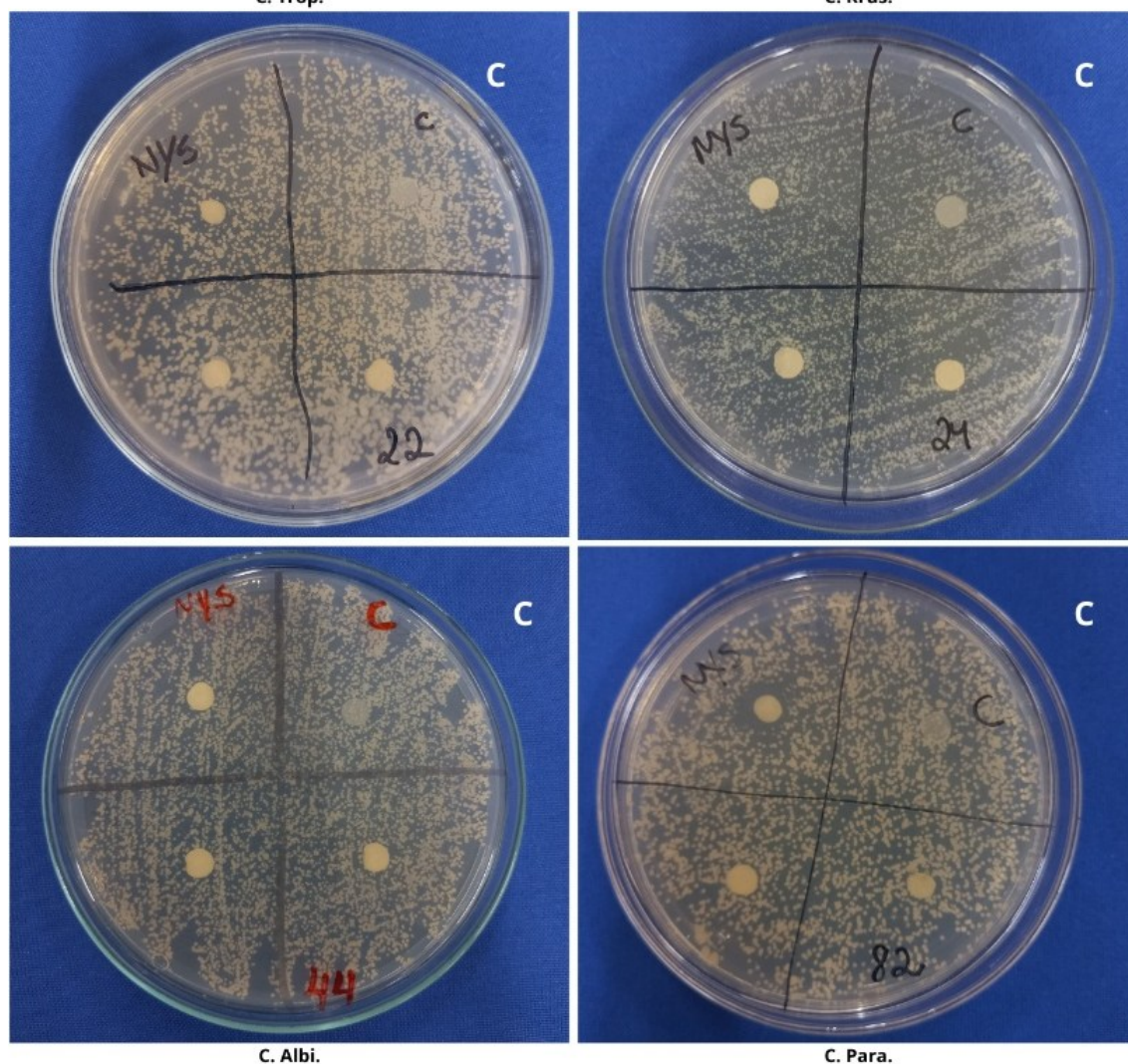
Manfredi (2023) obteve um valor de 0,083 N na interação entre a mucosa suína e a membrana PLA/PEO/NYS, indicando uma menor interação entre mucosa e a membrana, quando comparada ao PLA/PEO deste trabalho que registrou uma força de 0,099 N, porém a membrana PLA/PEO/PEC/NYS obteve um valor menor. Carvalho (2009) trabalhou com

cristais líquidos compostos por ácido oleico, água e variados teores de tensoativos para entrega de fármaco (zidovudina), e traz os valores entre 0,247 e 0,306 N de suas amostras, discutindo sobre outros valores para comparação, como o trabalho de Andrews e Jones (2006) que obtiveram os valores de 0,007 a 0,39 N, que também desenvolveram um sistema composto por hidroxietilcelulose e policarbofil para aplicação tópica. É válido ressaltar que todos os valores foram obtidos *in vitro*.

5.2.2.7 Ensaio microbiológico

A Figura 47 a seguir apresenta o crescimento de fungos, Candidas, sendo elas *C. Trop.* a *Candida Tropicalis*, *C. Krus* a *Candida Krusei*, *C. Albi.* a *Candida Albicans* e *C. Para* a *Candida Parapsilosis*, após 24h de contato com a membrana PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%. O intuito deste ensaio é avaliar se a NYS está depositada nas fibras de tal forma que seja efetiva em sua função antifúngica, isto é, inibição de fungos. A partir dos resultados, não são observadas regiões circulares próximas as membranas onde não houve crescimento de fungos, denominada halos. Esse resultado indica que nesse teor de NYS não houve a formação de halos, ou seja, não houve inibição efetiva, possivelmente por haver uma encapsulação do fármaco.

Figura 47 - Ensaio microbiológico (24h) da membrana PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.

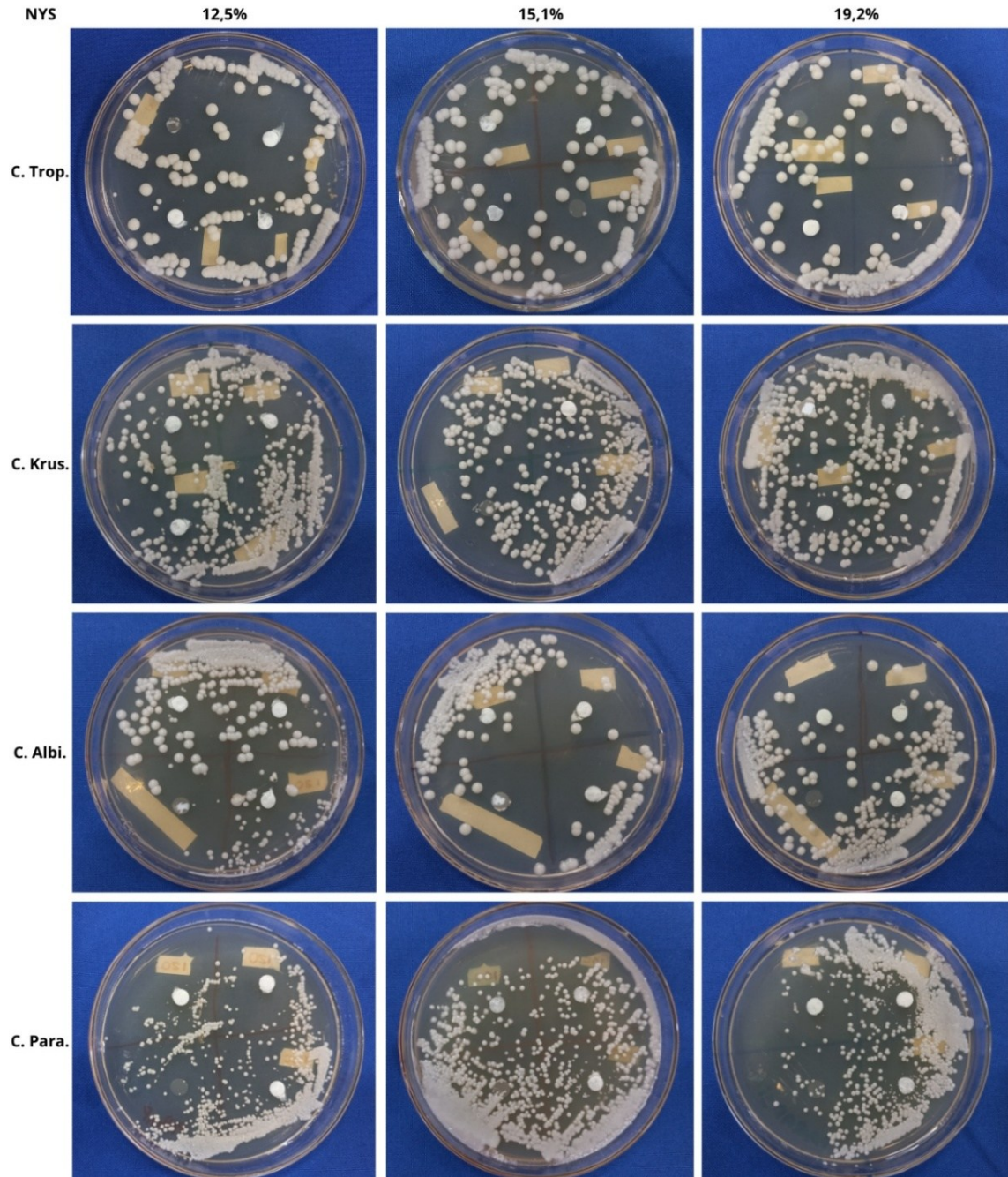


Fonte: Autora.

Com base no resultado anterior, onde não observou-se atividade antifúngica, foram ensaiadas as membranas com outras concentrações de NYS (12,5, 15,1 e 19,2%) para avaliar se o aumento da concentração de NYS proporciona um aumento na inibição fúngica. A Figura 48 apresenta as imagens do crescimento fúngico das membranas com NYS mantidas em contato com diferentes cepas de *Candida* por 48h. Nota-se que existe uma inibição próxima as membranas, porém não uniforme, havendo então alguma ação, porém sem a geometria circular, indicando uma difusão desforme por parte das membranas. Portanto, foram medidas a distância entre a membrana e a colônia mais próxima nas triplicatas. As membranas com 12,5% de NYS exibiram inibição em todas as *Candidas* com a menor distância até o crescimento da colônia fúngica mais próxima de 1 mm, e a maior distância de até 5,5 mm. O teor de 15,1%, por sua vez, apenas inibiu a *Candida Albicans*, sua menor distância até a colônia mais próxima é de 1 mm, e maior distância de 2 mm. Por fim, a concentração de 19,2% inibiu a maioria, chegando

a ter a menor distância até o crescimento fúngico mais próximo de 1 mm, e a maior distância de até 4,5 mm.

Figura 48 - Ensaio microbiológico (48h) das membranas PLA/PEO0,6/PEC2/NYS (12,5, 15,1 e 19,2%).



Fonte: Autora.

Portanto, existe alguma ação inibitória, ao contrário do teor inicial trabalhado de NYS, o aumento da quantidade de NYS pode sustentar a teoria de um encapsulamento do fármaco. Havendo maior quantidade de NYS, há uma maior probabilidade dessa estar próximo a superfície da fibra, entrando em contato com meio e realizando sua função fungicida.

Entretanto, sua liberação com três polímeros na composição ainda é incerta, causando uma inibição visualmente deficiente.

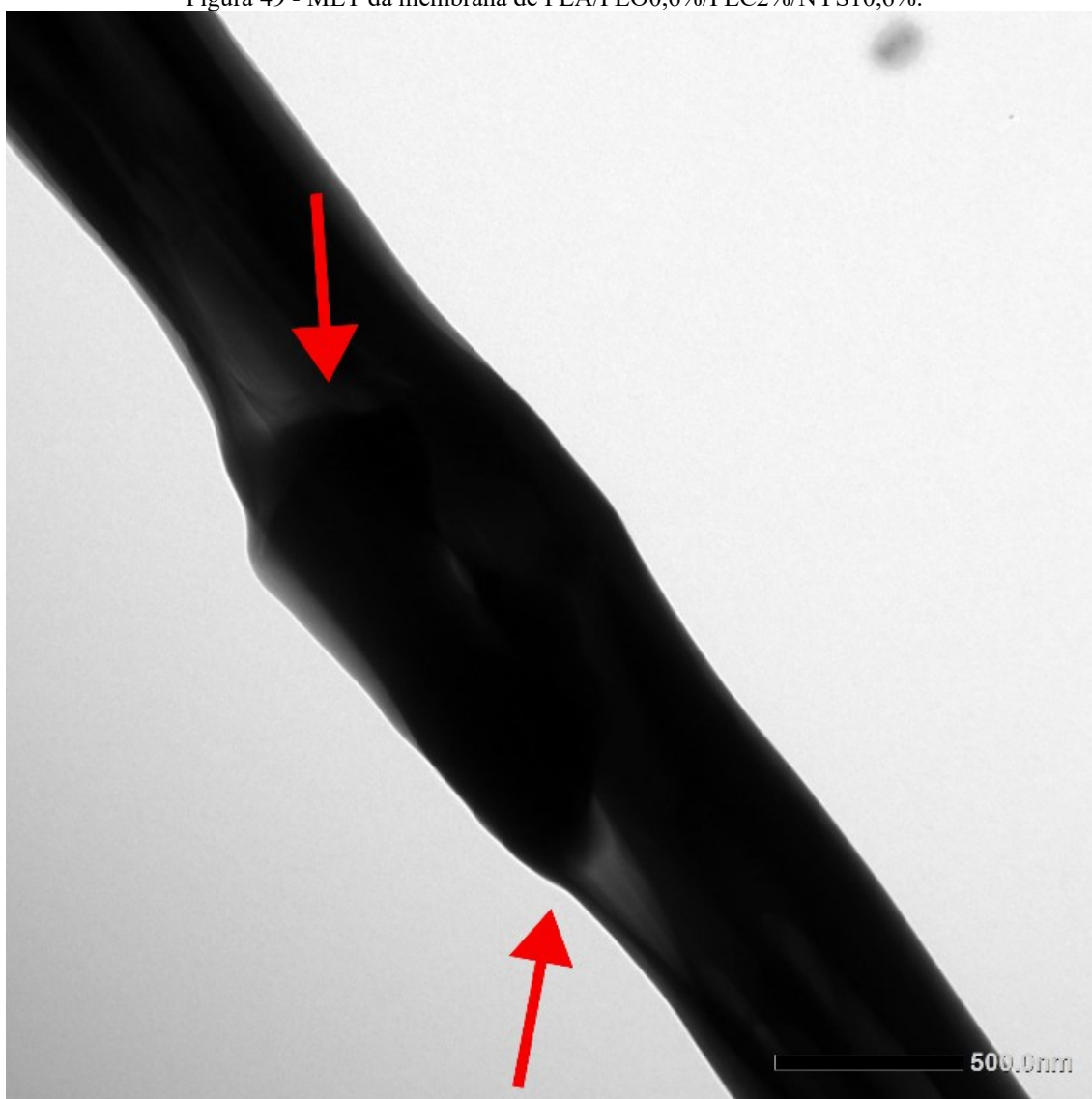
O problema mais comum nos casos de infecção fúngica é a candidíase, que por sua vez, tem 70% dos seus casos causados por *Candida Albicans* (Bojorquez-Cuevas *et al.*, 2024). A NYS tem uma atividade fungicida elevada contra a *Candida Albicans*, além de ser um dos antifúngicos mais utilizados contra ela desde a descoberta do fungicida (Scheibler *et al.*, 2017). Apesar de não ter halos formados, é possível observar áreas sem o crescimento da *Candida Albicans*, especialmente na concentração de 15,1%.

Além do ensaio microbiológico, os ensaios de ângulo de contato e intumescimento mostram uma influência pequena do caráter hidrofóbico da NYS, e o FTIR exibe curvas com bandas predominantemente características do PLA, indicando que a composição da superfície é predominante dos polímeros.

5.2.2.8 MET

A Figura 49 mostra a micrografia de MET da membrana contendo PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%, onde observa-se um dos componentes da fibra contido mais internamente na própria fibra, possivelmente o fármaco. Esse fenômeno corrobora com a ausência de inibição fúngica no ensaio microbiológico. Por estar encapsulado em meio a camadas poliméricas, a NYS pode não alcançar o meio em que a membrana se encontra. Assim, devido à sua falta de interação com meio, essa pode ser a causa da membrana não apresentar maiores valores de ângulo de contato, já que o fármaco tem caráter hidrofóbico. Da mesma forma, por estar encapsulada a NYS não repele a água no ensaio de intumescimento, resultando na maior capacidade de intumescer entre as membranas. Da mesma forma, as curvas de FTIR apontam para predominância do PLA na superfície, enquanto não manifesta bandas características da NYS. Portanto, pelo fármaco estar no núcleo da fibra não exibe de maneira eficiente o efeito desejado, que é o combate a proliferação fúngica.

Figura 49 - MET da membrana de PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.



Fonte: Autora.

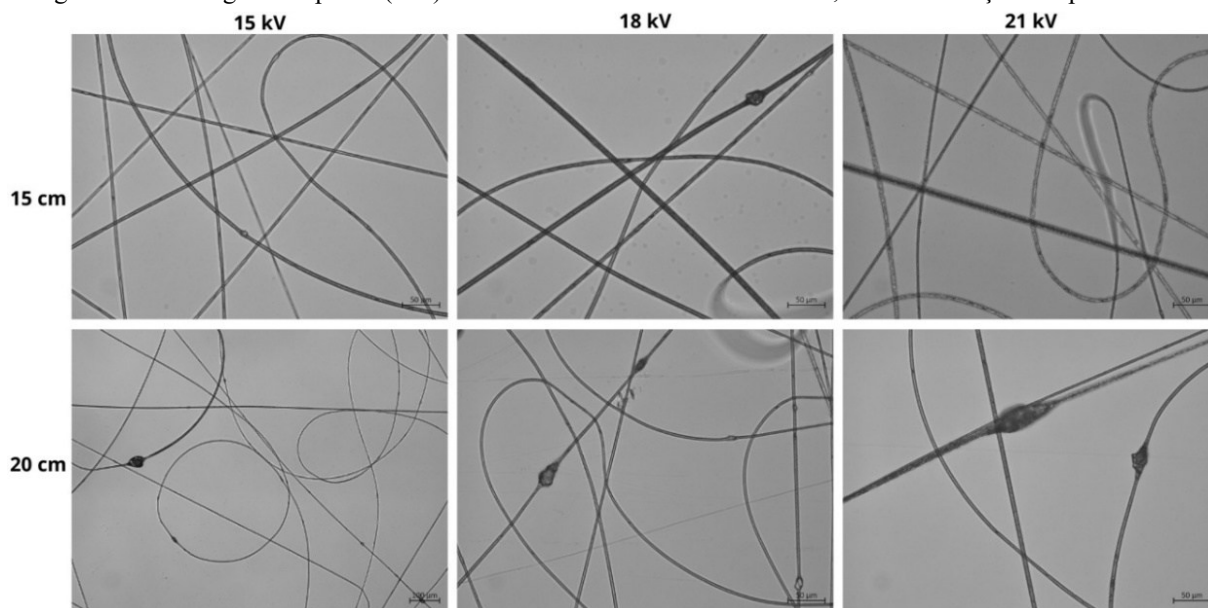
5.3 ANÁLISE - PLA/PEC/NYS

Devido à falta de definição de um halo de inibição com os diferentes teores de NYS na membrana PLA/PEO/PEC/NYS, foi necessário repensar e reformular a composição. Por haver indícios de uma inibição ineficaz do fármaco, foi retirado um dos componentes da composição da membrana, o PEO. Portanto, foi avaliada a membrana PLA/PEC2%/NYS10,7%, sendo avaliada a dose recomendada de 100.000 UI/mL de NYS, já que possivelmente a ausência da ação fungicida é devido a dificuldades de contato com o meio ocasionadas pelos componentes poliméricos.

A Figura 50 mostra as micrografias das fibras e com seus respectivos parâmetros. Observa-se fibras finas e uniformes em ambas as distâncias estudadas, porém 15 cm exibe fibras

com menos defeitos que 20 cm, apontando para maior instabilidade na produção constante de fibras nessa distância. A tensão de 15 kV a 15 cm apresenta *beads* pequenos, fibras uniformes e tamanhos semelhantes entre elas, indicando equilíbrio entre os parâmetros de distância e tensão aplicada, onde houve estiramentos que resultaram nessa morfologia. Quando houve o aumento de tensão, entretanto, manifestaram-se defeitos como *beads* e diferença de tamanhos entre as fibras, possivelmente havendo estiramentos ineficazes que elevaram a ocorrência dessas imperfeições.

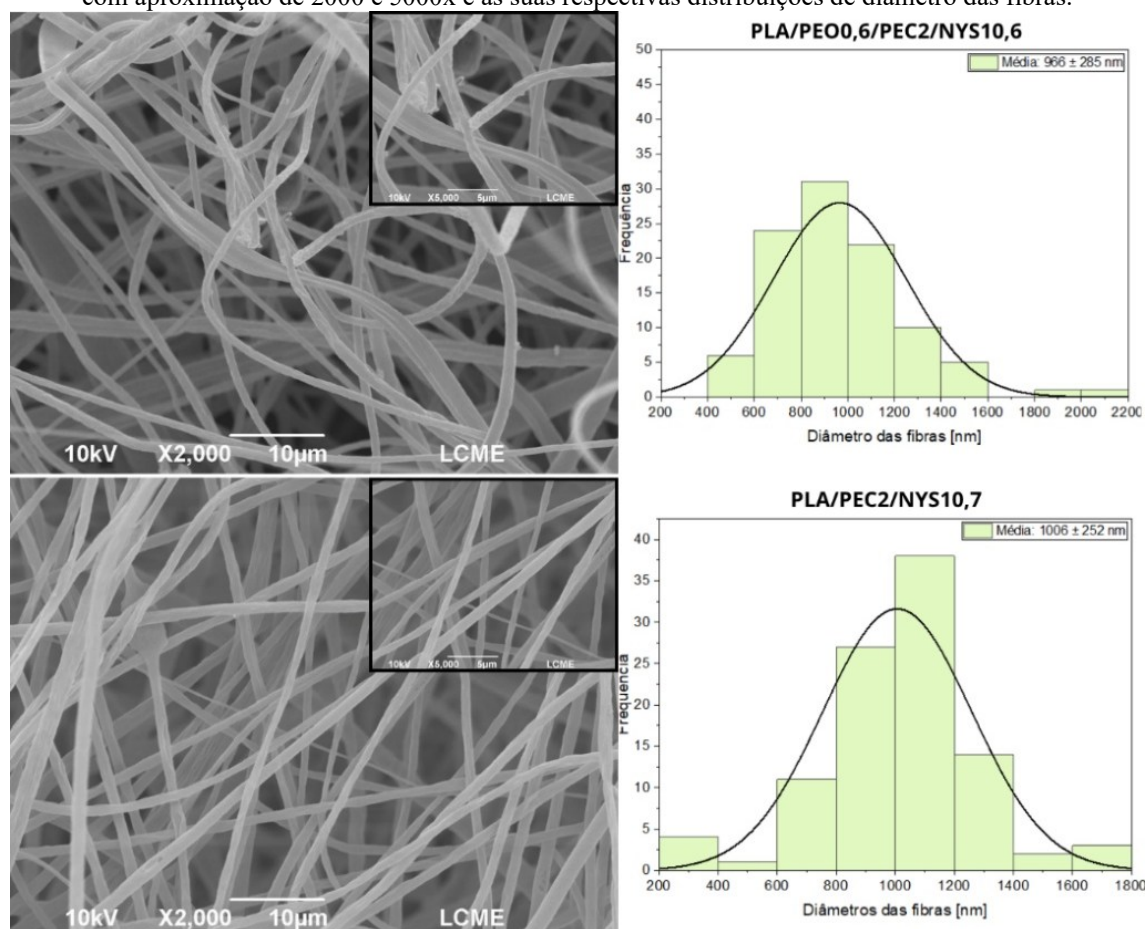
Figura 50 - Micrografias ópticas (50x) das fibras de PLA/PEC 2%/NYS 10,7% e as variações de parâmetros.



Fonte: Autora.

A Figura 51 mostra a comparação de morfologia das membranas PLA/PEC/NYS (15 kV a 15cm) com as previamente obtidas de PLA/PEO/PEC/NYS (21 kV a 15 cm) através do MEV, juntamente com a distribuição de diâmetro das fibras. Membranas de PLA/PEC/NYS exibem fibras mais uniformes e o diâmetro médio das fibras de aumenta levemente para 1006 nm, quando comparada as membranas contendo o PEO (966 nm). Os valores de viscosidade e condutividade iônicas (Apêndice D) entre as soluções são próximos, indicando o motivo dos valores de diâmetro médio também serem próximos. Porém, a tensão maior aplicada no PLA/PEO/PEC/NYS pode apontar para uma força elevada que ocasionou uma morfologia menos uniforme nas fibras. Dessa forma, por haver valores semelhantes de diâmetros médios, a PLA/PEC/NYS apresentou morfologia uniforme e sem defeitos para continuar com a investigação.

Figura 51 - MEV das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7% com aproximação de 2000 e 5000x e as suas respectivas distribuições de diâmetro das fibras.



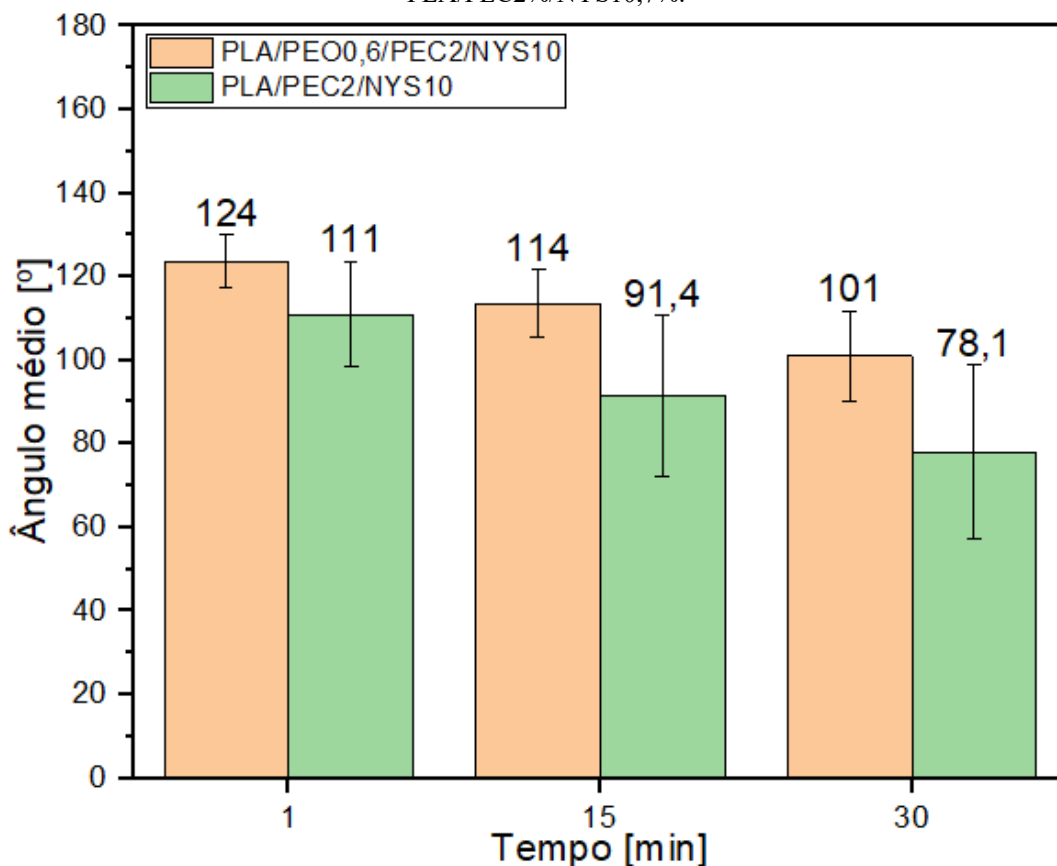
Fonte: Autora.

5.4 CARACTERIZAÇÕES - PLA/PEC/NYS

5.4.1 Ângulo de contato

A Figura 52 exibe os ângulos médios das membranas contendo PLA/PEC/NYS e PLA/PEO/PEC/NYS conforme o tempo de contato com o líquido. Percebe-se nitidamente que a membrana PLA/PEC/NYS apresenta ângulos menores em todos os tempos medidos. A partir de 30 minutos a membrana apresenta um ângulo menor que 90°, chegando a 78°, classificando-a como um material hidrofílico. Por outro lado, a membrana de PLA/PEO/PEC/NYS, mesmo após 30 min, continua com ângulo maior que 90°, classificando a membrana como hidrofóbica.

Figura 52 - Gráfico do ângulo de contato médio das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.



Fonte: Autora.

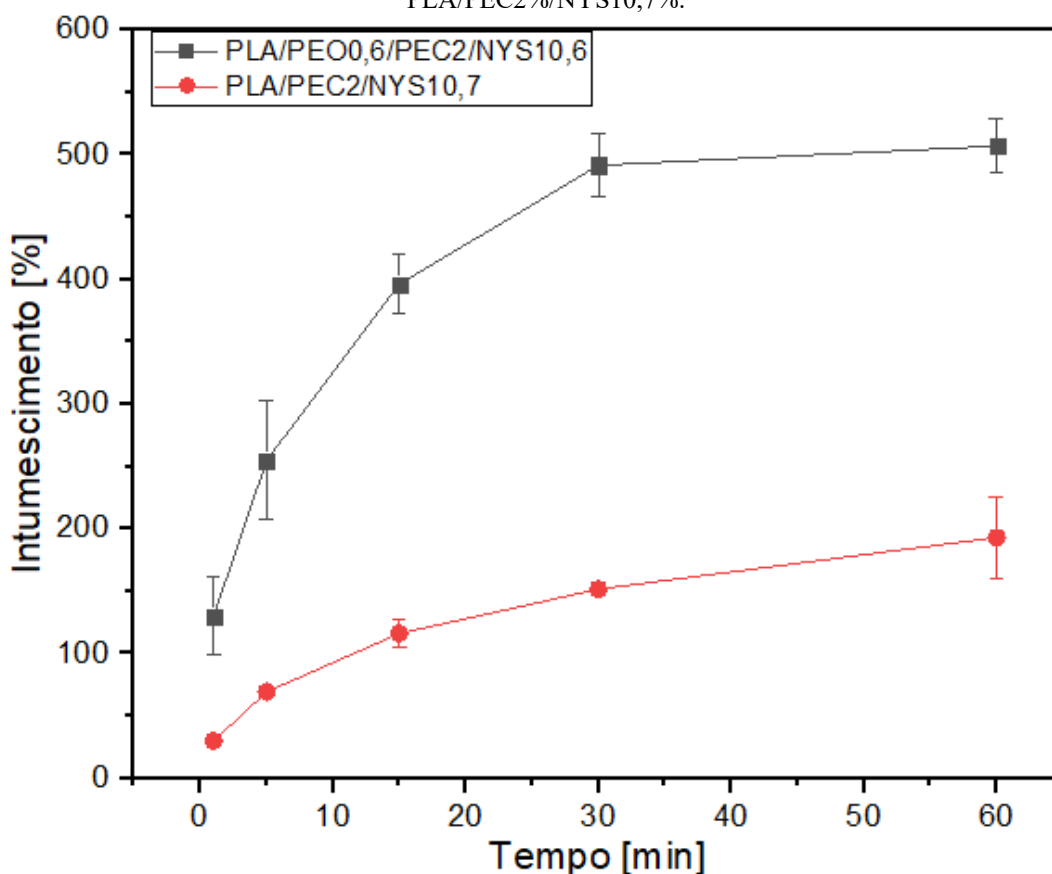
Como discutido anteriormente sobre o ângulo de contato, a adição da PEC na composição, aprimora a capacidade hidrofílica da membrana, como reportado por Rivas (2020), que discute que a adição de 1 a 50% da PEC diminui os ângulos em até 10%, mas satura com teores maiores. Portanto, apesar de haver a presença de NYS, a composição simples de PLA/PEC2% conseguiu trazer um caráter mais hidrofílico a membrana do que quando adicionado PEO junto. É possível, então, que seja o limite de saturação de polímeros hidrofílicos adicionados a membrana que de fato contribuem para a hidrofilicidade do material.

Por fim, a teoria da molhabilidade, que discute um dos mecanismos de mucoadesividade, traz o ensaio de ângulo de contato como avaliação da mucoadesão, que indica o caráter hidrofílico da membrana PLA/PEC/NYS com maior potencial para aplicação entre as demais membranas.

5.4.2 Intumescimento

A Figura 53 apresenta o gráfico de intumescimento da membrana PLA/PEC/NYS em comparação com PLA/PEO/PEC/NYS. Observa-se uma diferença considerável na capacidade de intumescer das membranas. A membrana de PLA/PEC/NYS apresenta uma capacidade de intumescimento de 193% bem menor que a composição de PLA/PEO/PEC/NYS, que chega a intumescer 507% após 60 min. Como discutido anteriormente, a capacidade de intumescimento pode estar relacionada as características hidrofílicas dos componentes, assim como a porosidade da membrana.

Figura 53 - Perfil de intumescimento das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.



Fonte: Autora.

Hosseini *et al.* (2022) apresentaram dados de até 240% de intumescimento de membranas de PCL/GEL-PVA/PEC, com a adição de PEC, após 24h. O trabalho de Elsherbini *et al.* (2023) traz o mecanismo de saturação de intumescimento da membrana contendo PEC, havendo um valor máximo de retenção até 2h, de 80%, e a perda após 4h de imersão. Apesar

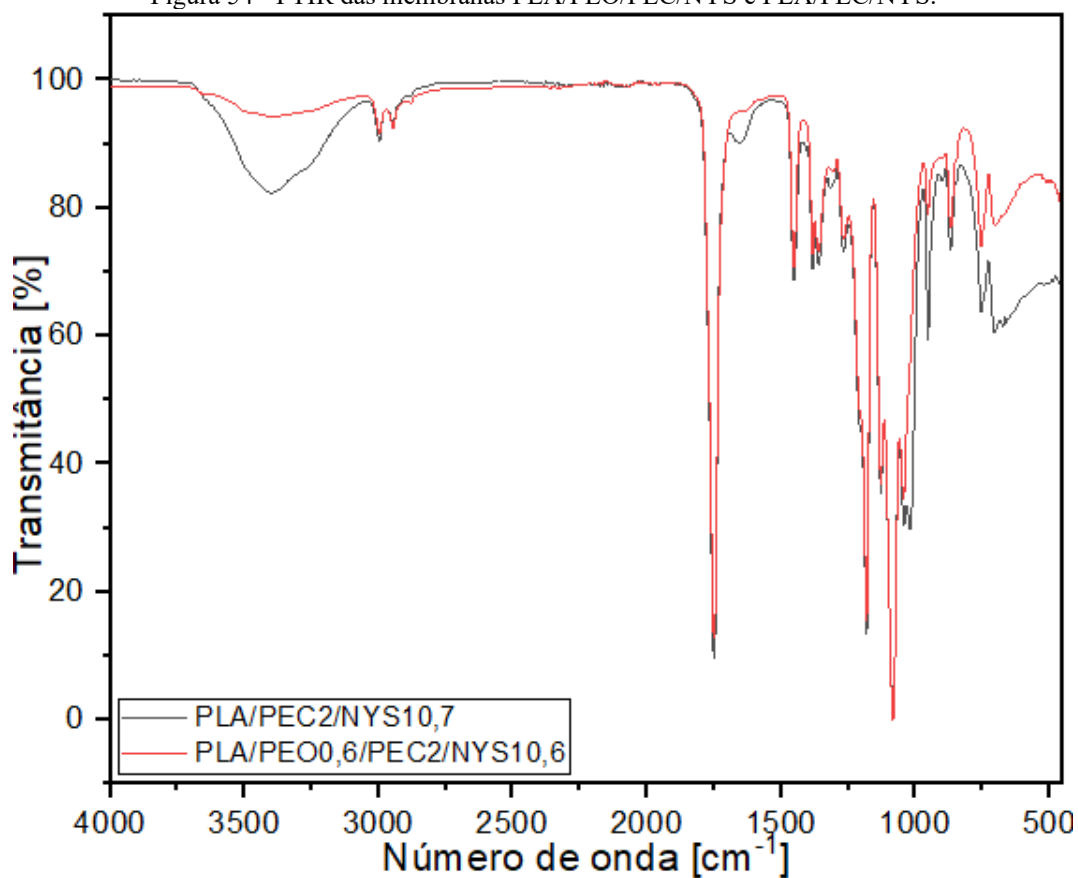
da interação com a água devido os grupos de hidroxilas presentes na PEC, aparentemente há uma limitação na capacidade de retenção de água.

Por fim, a teoria de difusão, que também discute um dos mecanismos de mucoadesividade, traz a capacidade de intumescimento como avaliação da mucoadesão, nessa perspectiva a membrana PLA/PEO/PEC/NYS exibiu um valor excessivo de intumescimento, possivelmente indicando perdas de polímero e adesão que as cadeias poderiam fornecer, logo, o efeito de retenção e penetração é ineficaz na mucosa. Por outro lado, a membrana PLA/PEC/NYS apresentou uma capacidade de intumescimento sem excessos, possibilitando maior interpenetração na mucosa.

5.4.3 FTIR

A Figura 54 apresenta as curvas de FTIR das membranas PLA/PEC/NYS e em comparação a PLA/PEO/PEC/NYS. Para a membrana de PLA/PEC/NYS, é possível observar maior intensidade da banda 3395 cm^{-1} , indicando estiramento do grupo O–H, que é uma banda característica tanto da PEC quanto da NYS, apontando para uma maior exposição de ambas as matérias-primas a superfície. Outra diferença é o aparecimento da banda 1650 cm^{-1} indicando grupos de -COOH na membrana PLA/PEC/NYS, característico da PEC (Liotino *et al.*, 2025). As demais bandas sobrepostas indicam os mesmos grupos funcionais presentes em ambas as membranas.

Figura 54 - FTIR das membranas PLA/PEO/PEC/NYS e PLA/PEC/NYS.

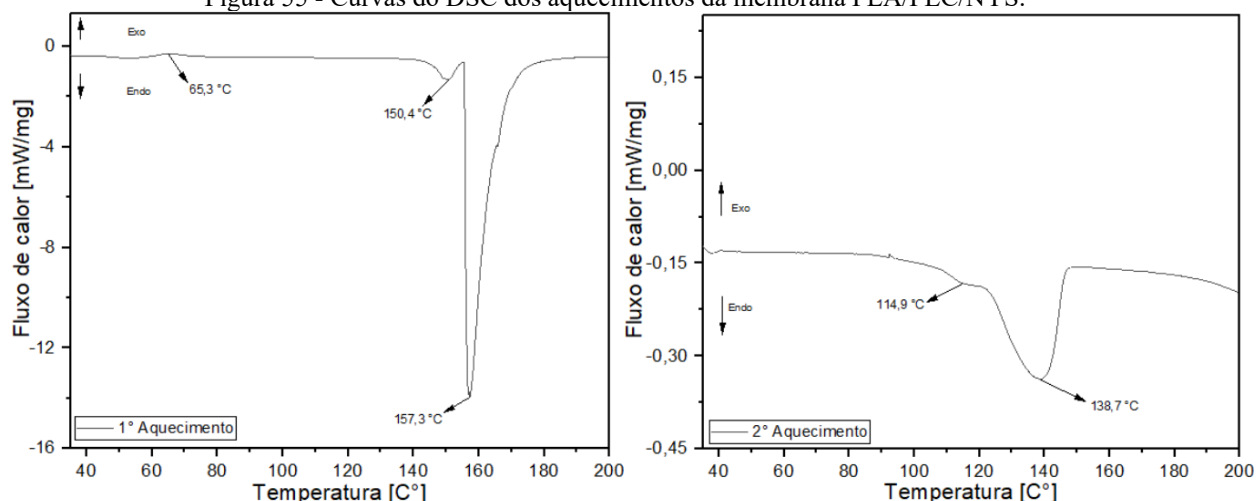


Fonte: Autora.

5.4.4 DSC

A Figura 55 mostra as curvas de DSC da membrana PLA/PEC/NYS, onde observa-se o comportamento térmico no primeiro e segundo aquecimento. O primeiro aquecimento exibe um perfil semelhante da membrana PLA/PEO/PEC da Figura 44, com a exceção da presença da T_g . No segundo aquecimento a curva volta a apresentar apenas um pico endotérmico semelhantes as demais membranas, sem a presença da T_g e T_{cc} característicos do processo de eletrofiação.

Figura 55 - Curvas do DSC dos aquecimentos da membrana PLA/PEC/NYS.



Fonte: Autora.

A Tabela 8 exhibe os valores de T_g , T_{cc} e T_f e suas respectivas entalpias. O primeiro aquecimento apresenta T_{cc} de 65,3 °C com a entalpia de 7,721 J/g, devido ao tempo reduzido do processo para organizar as cadeias poliméricas que se organizam no aquecimento do ensaio. Assim como no caso do PLA/PEO/PEC, a PLA/PEC/NYS também manifestou dois picos distintos de T_f , o primeiro com 150,4 °C e 25,55 J/g e o segundo com 157,3 °C e 550,9 J/g relacionados ao PLA e a PEC.

O segundo aquecimento não observou-se T_{cc} , porém a T_f é observada em dois picos em menores temperaturas com relação ao primeiro aquecimento, em 138,7 °C e 114,9 °C. O valor de T_f da membrana está mais próximo da T_f da PEC pura registrado por Liotino *et al.* (2025), que foi de 139 °C.

Tabela 8 - Valores de transição térmica da membrana PLA/PEC/NYS.

	T_{cc} [°C]	ΔH_{cc} [J/g]	T_f [°C]	ΔH_f [J/g]
1º Aquecimento	65,3	7,721	150,4 e 157,3	25,55 550,9
2º Aquecimento	-	-	138,7 e 114,9	14,99

Fonte: Autora.

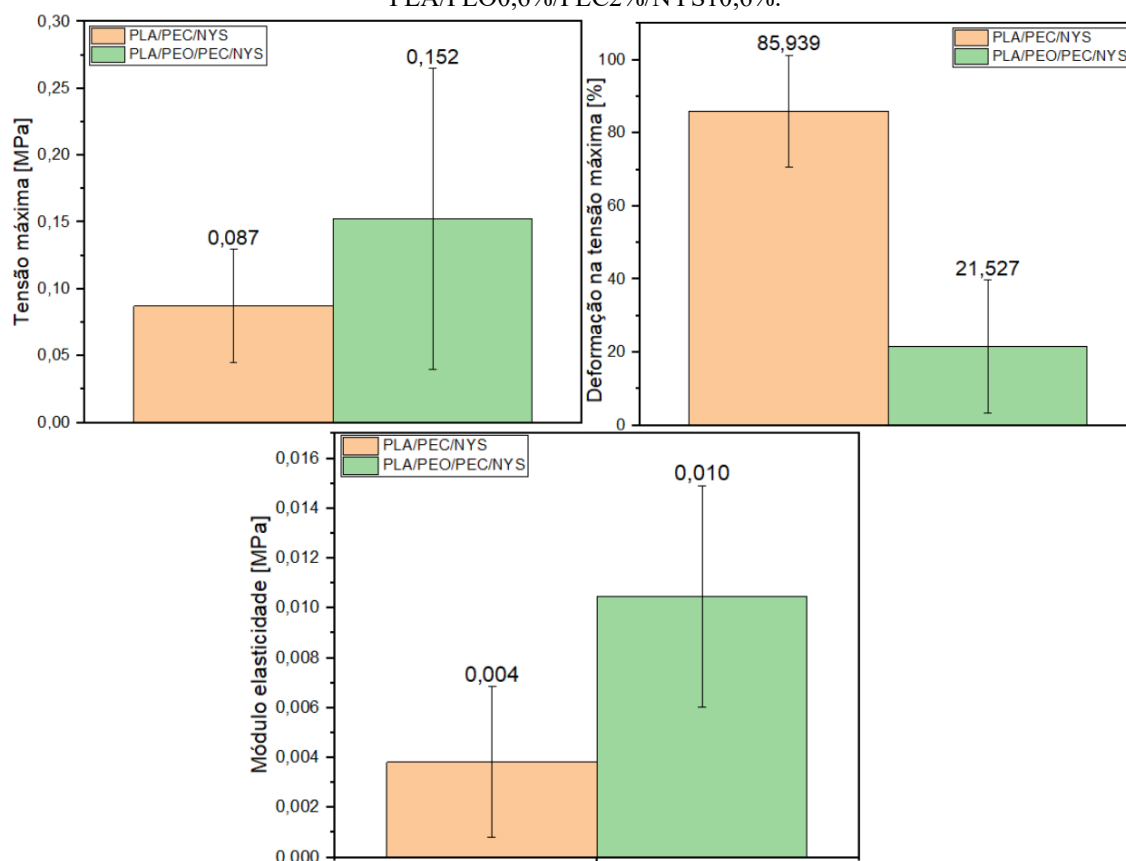
5.4.5 Ensaio de Tração

A Figura 56 mostra os gráficos das propriedades mecânicas das membranas PLA/PEC/NYS e para comparação de desempenho, da membrana de PLA/PEO/PEC/NYS.

A ausência do PEO na membrana PLA/PEC/NYS resultou no aprimoramento na capacidade de deformação, onde a deformação na tensão máxima atingiu até 85,9%. Observa-se, entretanto, uma diminuição na tensão máxima para 0,087 MPa. Assim como no módulo de

elasticidade atingiu apenas 0,004 MPa, ambas as membranas apresentando capacidades pouco elástica, apontando para possível influência da presença de NYS nessa característica.

Figura 56 - Propriedades mecânicas das membranas PLA/PEC2%/NYS10,7% e PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6%.

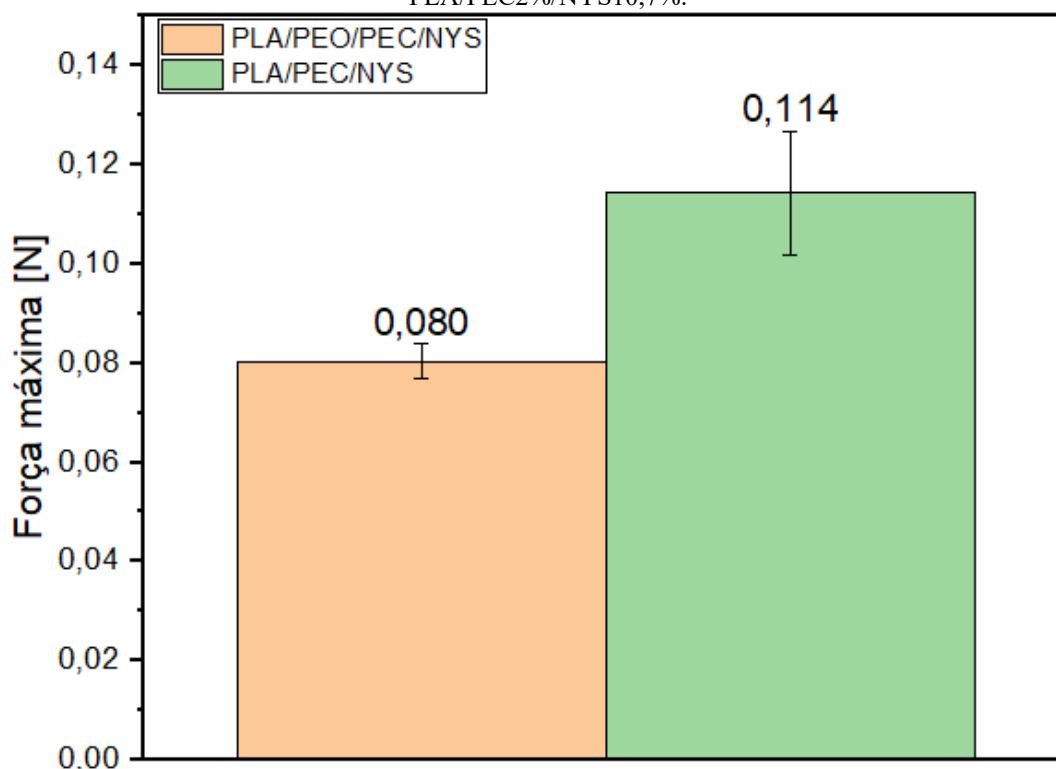


Fonte: Autora.

5.4.6 Ensaio de mucoadesão *in vitro*

A Figura 57 revela a diferença da força de mucoadesão entre as mesmas membranas PLA/PEC/NYS e PLA/PEO/PEC/NYS. A força máxima necessária para a separação da membrana PLA/PEC/NYS com a mucosa foi de 0,120 N, superior a membrana contendo o PEO (0,099 N). Portanto, existe uma adesão maior na mucosa da membrana PLA/PEC/NYS que as demais membranas avaliadas. O maior valor revelado por Manfredi (2023) é o valor de 0,083 N na interação entre a mucosa suína e a membrana PLA/PEO/NYS, neste trabalho a membrana com PLA/PEC/NYS tem uma força maior de 0,114 N.

Figura 57 - Força de mucoadesão média das membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.



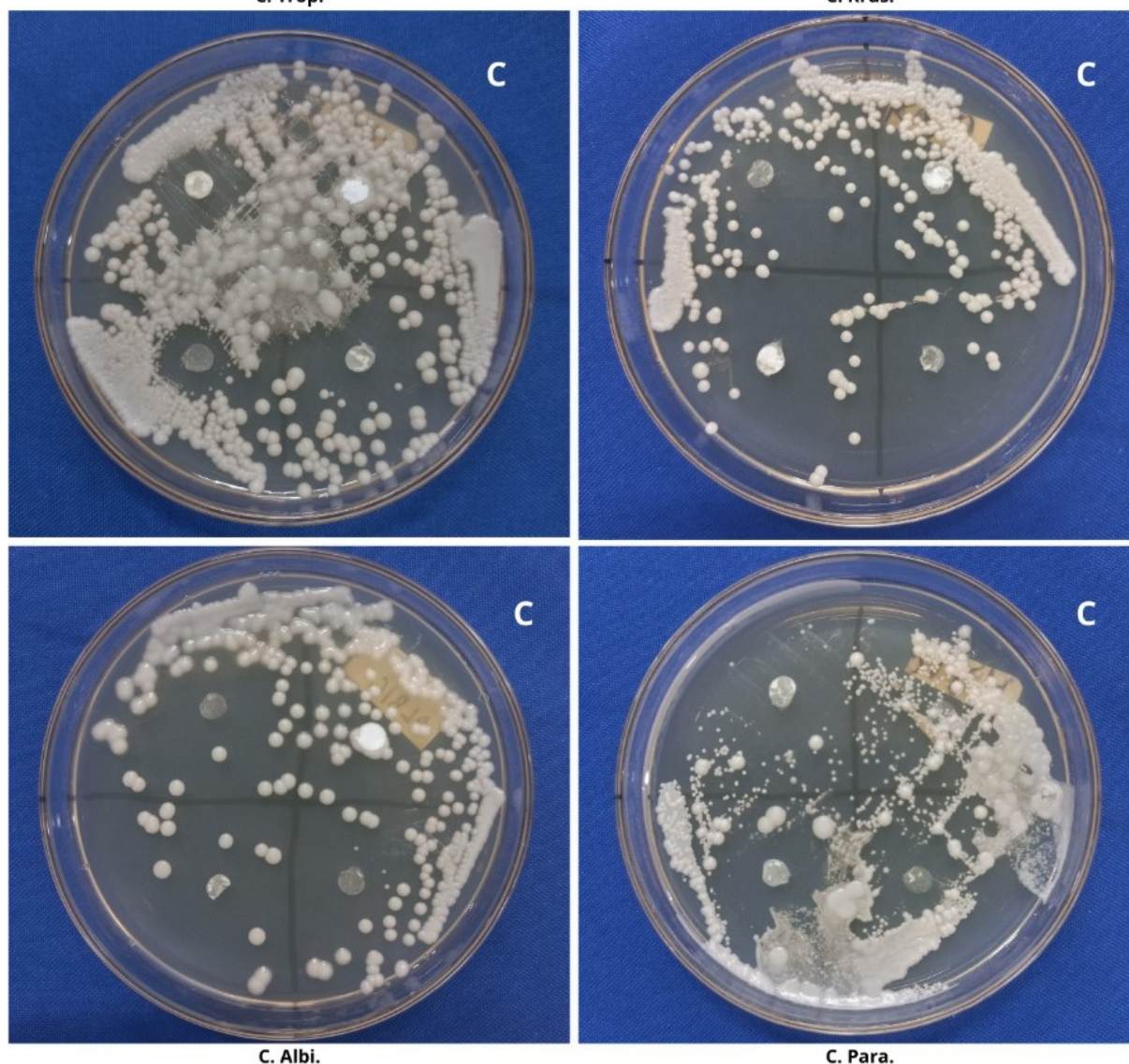
Fonte: Autora.

5.4.7 Ensaio microbiológico

A Figura 58, mostra o ensaio microbiológico após 48h de crescimento fúngico e a membrana PLA/PEC2%/NYS10,7%, onde é possível observar seu comportamento inibitório. Ao contrário dos demais casos avaliados no ensaio microbiológico, essa membrana manifestou halos de inibição. A partir dos ensaios, foram obtidos valores de 13,67 mm, 18,33 mm, 13,33 mm e 13,67 mm para *Candida Tropicalis*, *Candida Krusei*, *Candida Albicans* e *Candida Parapsilosis*, respectivamente. Valores acima de 10 mm, classificam os materiais como resistente, sendo a membrana resistente em todas as *Candidas* estudadas.

Esse resultado indica que a NYS apresenta um maior contato com o meio, em concordância com os resultados obtidos no FTIR da membrana PLA/PEC2%/NYS10,7, onde observou-se uma banda mais intensa em 3395 cm^{-1} , característica de NYS, que pode ser um indicativo de NYS na superfície das fibras.

Figura 58 - Ensaio microbiológico da membrana PLA/PEC2%/NYS10,7%.



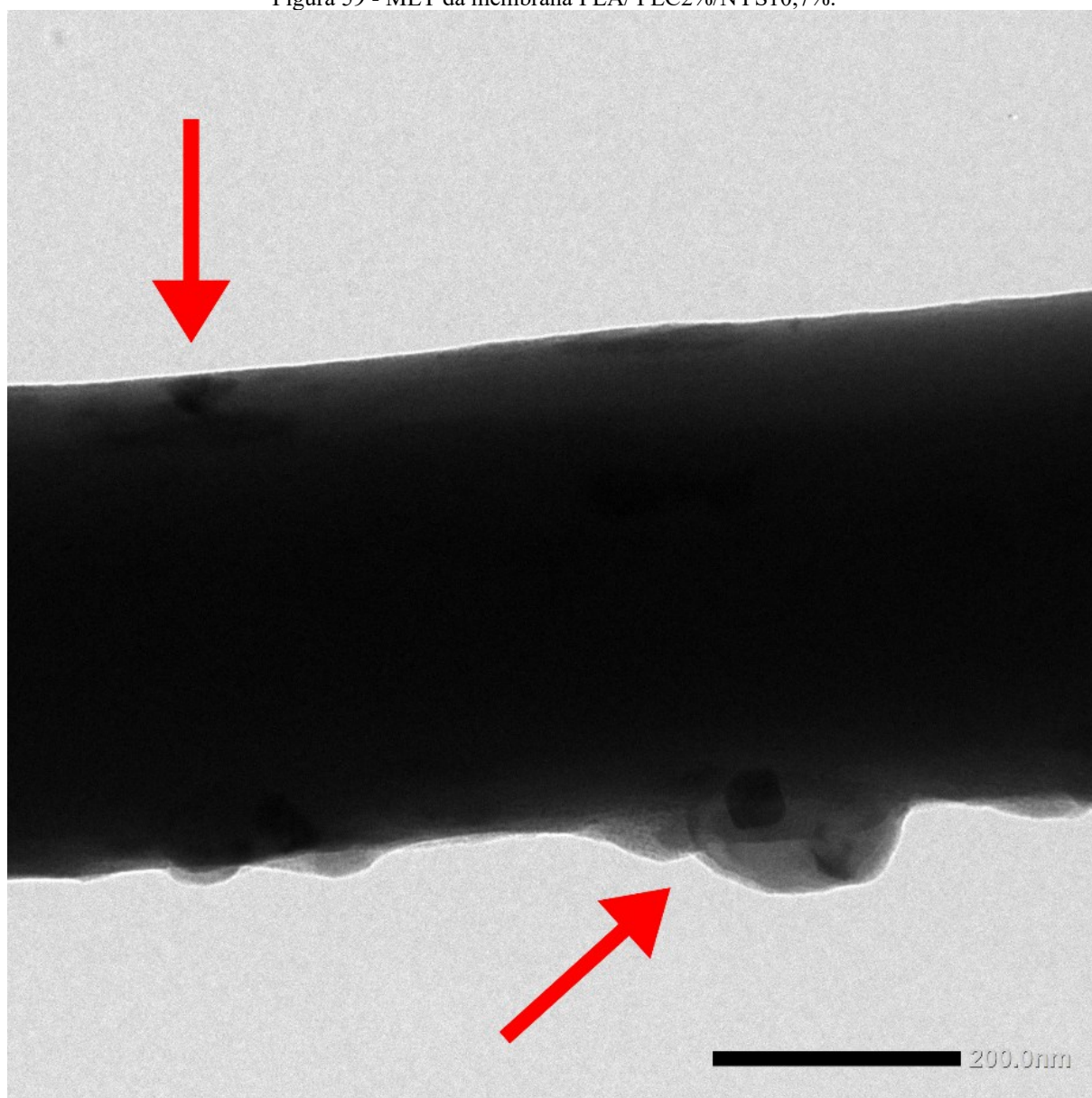
Fonte: Autora.

Outros trabalhos também avaliaram a ação fungicida da NYS em diferentes formulações de membranas eletrofiadas. Um desses trabalhos é de Bojorquez-Cuevas *et al.* (2024) que exploraram os sistemas poliméricos contendo arábica/quitosana (filme) e PCL/PCF (membrana eletrofiada), juntamente com a NYS. A média do diâmetro das zonas de inibição de *Candida albicans* variou entre 13 a 15 mm, onde foi estudado o efeito de filmes com diferentes metodologias de preparo com a presença das membranas eletrofiadas.

5.4.8 MET

A Figura 59 apresenta a imagem de MET de fibras contendo PLA/PEC/NYS, nota-se que a fibra exhibe a NYS próxima da superfície, havendo maior possibilidade de interação com o meio. Ao contrário do que foi observado no caso da PLA/PEO/PEC/NYS, onde o fármaco estava encapsulado e impedido de inibir a atividade fúngica. As fibras da membrana PLA/PEC/NYS têm o fármaco em regiões mais externas que proporciona maior acessibilidade e facilita a liberação do composto e a sua ação antifúngica. Analisando da mesma forma, o ensaio microbiológico dessa membrana revelou um efeito fungicida eficiente, isto é, há contato da NYS com o meio, impedindo a proliferação dos fungos em contato com a membrana.

Figura 59 - MET da membrana PLA/ PEC2%/NYS10,7%.



Fonte: Autora.

6 CONCLUSÃO

Foram desenvolvidos e estudados alguns sistemas potencialmente mucoadesivos e antifúngicos contendo os polímeros PLA, PEO e PEC, e posteriormente adicionado o fármaco, NYS, onde foram analisadas as propriedades resultantes da sinergia de tais componentes.

O processo de eletrofiação permitiu que as fibras produzidas com diâmetros variando de 598 a 1006 nm, porém, com algumas variações nos tamanhos entre as fibras. Observou-se que a cada adição foram necessárias adaptações na metodologia de solubilização para ocorrer a interação entre os constituintes, assim como também foi possível notar a presença cada vez maior de defeitos como a falta de uniformidade nas fibras produzidas devido ao aumento de viscosidade.

Ao estudar a influência de cada componente nas propriedades química, térmicas e mecânicas, foi possível observar algumas mudanças. Avaliando em duas categorias, as membranas que apresentaram maior influência do PLA, isto é, sem alterações significativas dos demais componentes, e as membranas que exibiram influência da PEC. Nota-se a predominância do PLA no FTIR, onde as membranas PLA, PLA/PEO e PLA/PEO/PEC/NYS mostraram o espectro semelhante, sem alterações com as adições de componentes. Algo semelhante ocorre na curva do DSC, apenas com o diferencial de leves diminuições dos valores de transições térmicas devido as adições de polímeros com valores de transições menores que o PLA. Ao comparar com os resultados das membranas PLA/PEO/PEC e PLA/PEC/NYS com as demais, existem evidências da influência das PEC. Seja no FTIR, com bandas características da PEC, ou seja com curvas do DSC distintas do comportamento onde o PLA exibiu predominância, indicando grande influência na formação da cristalinidade das fibras. Por fim, foi possível observar mais nitidamente a influência da PEC nas propriedades mecânicas, onde as membranas que não continham PEC mostraram um comportamento semelhante, baixa deformação e elevada resistência e elasticidade. O oposto ocorre com as membranas que continham PEC, onde observou-se maior deformação plástica devido ao polímero fornecer maior capacidade de estiramento e alongamento das cadeias polimérica, e baixa resistência.

No aspecto da interação das membranas com a água, o ensaio de ângulo de contato nas membranas, após 30 min do contato, apresentou caráter hidrofóbico das membranas, com exceção da PLA/PEC/NYS, que exibiu 78°. O intumescimento, por outro lado, exibiu comportamentos diferentes. Avaliando após 60 min de contato com o líquido, avaliando as membranas PLA/PEO e PLA/PEO/PEC/NYS que atingiram 500%, enquanto as membranas com maior influência de PEC, PLA/PEO/PEC e PLA/PEC/NYS, atingiram a metade desse

valor. Logo, por não apresentar o intumescimento proporcional com a adição dos compostos hidrofílicos e por apresentar valores altos de intumescimento mesmo quando o ângulo de contato indicou caráter hidrofóbico da membrana, é possível que possa haver influência da porosidade da membrana, além de uma limitação na capacidade de intumescer devido a presença de PEC.

As forças de mucoadesão obtidas pelas membranas PLA, PLA/PEO e PLA/PEO/PEC, mostraram desvio padrão elevado, apontando para pouca diferença na capacidade de mucoadesão entre elas. Por outro lado, a propriedade de mucoadesividade foi aprimorada com a ausência do PEO na composição, provocando uma interação mais eficaz com a mucosa, onde PLA/PEC/NYS atingiu o maior valor, de 0,114 N. Corroborando com as outras avaliações de mucoadesividade, com caráter hidrofílico e sem excesso de intumescimento, a membrana PLA/PEC/NYS apresentou a maior força de mucoadesão entre as formulações estudadas.

O efeito fungicida, primeiramente, foi analisado na membrana PLA/PEO/PEC/NYS, onde observou-se a ineficácia do fármaco ao meio. Os ensaios de FTIR e MET, principalmente, mostraram que pode estar relacionada a formação de uma camada exterior das fibras predominantemente poliméricas, impedindo o contato da NYS com o meio. Portanto, a inclusão dos três polímeros não manifestou o efeito desejado na perspectiva de inibir efetivamente a atividade fúngica. Por outro lado, a membrana PLA/PEC/NYS, apresentou inibição fúngica, e observa-se através do MET que a NYS está em uma área mais próxima a superfície das fibras, ou seja, maior contato com o meio.

Diante do exposto, a membrana PLA/PEC/NYS apresentou os indicativos mais promissores das propriedades de mucoadesividade e efeito fungicida eficaz, quando comparadas as demais formulações estudadas. Entretanto, ainda existe a necessidade de comparar a eficiência de mucoadesividade através do ensaio *in vivo*, além de estudar novas formulações ou configurações de processo que possam aumentar ainda mais a força de mucoadesão.

7 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

- Trabalhar com outros teores de PEC para melhorar a mucoadesividade;
- Adicionar óleo essencial a composição para melhorar o gosto ou o conforto do usuário ao utilizar a membrana;
- Fazer um ensaio microbiológico analisando a possibilidade de ação bactericida por parte da PEC;

- Realizar ensaio com porosímetro;
- Realizar ensaio de liberação de fármaco;
- Realizar ensaio de teste residual nas membranas;
- Estudar se existe um comportamento de saturação de mucoadesividade na variação de PEO e PEC nas membranas;
- Realizar ensaio de mucoadesão *in vivo*;
- Comparar resultado de força de mucoadesão *in vitro* com o ensaio de mucoadesão *in vivo*;
- Comparar força de mucoadesão entre membrana eletrofiada e filme polimérico;
- Trabalhar com polímeros que resultem em viscosidades próximas e condutividade iônica superior para a eletrofiação coaxial.

REFERÊNCIAS

- ADUBA JR., D. C. *et al.* Semi-interpenetrating network (sIPN) gelatin nanofiber scaffolds for oral mucosal drug delivery. **Acta Biomaterialia**, 9, p. 6576–6584, 2013.
- ALAEI, S.; OMIDIAN, H. Mucoadhesion and Mechanical Assessment of Oral Films. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 159, n. 105727, 2021.
- ANDREWS, G.P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery, **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 2008.
- ARINSTEIN, A.; ZUSSMAN, E. Electrospun Polymer Nanofibers: Mechanical and Thermodynamic Perspectives. **Journal of polymer science part B: polymer physics**, n. 49, p. 691–707, 2011
- ARMENTA-ROJA, E. *et al.* Nystatin-loaded Polyelectrolyte Complex Films as a Mucoadhesive Drug Delivery System for Potential Buccal Application. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 4384 – 4398, 2022.
- ARMENTANO, I. *et al.* Multifunctional nanostructured PLA materials for packaging and tissue engineering. **Progress in Polymer Science**, 38, p. 1720–1747, 2013.
- BALL, C. *et al.* Drug-Eluting Fibers for HIV-1 Inhibition and Contraception. **PLOS ONE**, v. 8, n. 11, e49792, 2012.
- BARATI, S. *et al.* Effectiveness of Photobiomodulation (low-level laser therapy) on treatment of oral mucositis (OM) induced by chemoradiotherapy in head and neck cancer patients. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 264, n. 113115, 2025.
- BODA, S. K. *et al.* Dual Oral Tissue Adhesive Nanofiber Membranes for pH-Responsive Delivery of Antimicrobial Peptides. **Biomacromolecules**, v. 21, p. 4945–4961, 2020.
- BOJORQUEZ-CUEVAS, S. M. *et al.* Improved mucoadhesivity of polyelectrolyte complexes films by electrospinning for the release of nystatin in the oral cavity. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 92, n. 105385, 2024
- BONAKDAR, Mahboubeh Ahmadi; RODRIGUE, Denis. Electrospinning: Processes, Structures, and Materials. **Macromol**, 4, p. 58–103, 2024.
- CANTERI, M. H. G. *et al.* **Pectina: da Matéria-Prima ao Produto Final**. Polímeros, vol. 22, n. 2, p. 149-157, 2012.
- CAO, Linlin *et al.* Functional molecules surface segregation engineering in electrospinning: Design, regulation, and applications. **Chemical Engineering Journal**, v. 498, n. 155418, 2024.
- CARVALHO, F. C. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados para potencial administração nasal de zidovudina**. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, 2009.

CHAN, X. *et al.* Effectiveness of Photobiomodulation and Oral Cryotherapy on Oral Mucositis Among Patients Undergoing Chemotherapy Conditioning Prior to Hematological Stem Cell Transplantation. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 39, n. 151405, 2023.

CHEN, J. *et al.* Self-assembled liposome from multi-layered fibrous mucoadhesive membrane for buccal delivery of drugs having high first-pass metabolism. **International Journal of Pharmaceutics**, 547, p. 303–314, 2018.

CHIENG, B. *et al.* Poly(lactic acid)/Poly(ethylene glycol) Polymer Nanocomposites: effects of graphene nanoplatelets. **Polymers**, v. 6, n. 1, p. 93-104, 31 dez. 2013.

COLLEY, H. E. *et al.* Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa. **Biomaterials**, 178, p. 134-146, 2018.

DARBASIZADEH, B. *et al.* Tripolyphosphate-crosslinked chitosan/poly (ethylene oxide) electrospun nanofibrous mats as a floating gastro-retentive delivery system for ranitidine hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 153, p. 63–75, 2018.

DESTEFANO, V. *et al.* Applications of PLA in modern medicine. **Engineered Regeneration**, v. 1 p. 76–87, 2020.

DOMINGUES, R. C. C. **Desenvolvimento de membranas de poli(ácido láctico) para aplicação como conduíte de guia neural**. Tese de Doutorado, Programa de Pós-graduação em Engenharia Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, 2017.

DONG, Z. *et al.* Thermodynamic Modeling and Investigation of the Formation of Electrospun Collagen Fibers. **Langmuir**, n. 27, p. 12417–12422, 2011.

ELSHERBINI, A. M. *et al.* Tadalafil-loaded zein nanoparticles incorporated into pectin/PVA nanofibers as a diabetic wound dressing with enhanced angiogenic and healing properties. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 89, n. 105019, 2023.

FIGUEIREDO, A. L. P. *et al.* **Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 59(5), p. 467- 474, 2013.

FILIP, P.; PEER, P. Characterization of Poly(Ethylene Oxide) Nanofibers—Mutual Relations between Mean Diameter of Electrospun Nanofibers and Solution Characteristics. **Processes**, 7, 948, 2019

FLUTTO, L. PECTIN | Properties and Determination. **Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition**, 2 ed., p. 4440-4449, 2003.

GHAFAARI, R. *et al.* Processing-structure-property relationships of electrospun PLA-PEO membranes reinforced with enzymatic cellulose nanofibers. **Polymer Testing**, v. 81, n. 106182, 2020.

GALLAH, H. *et al.* Flexible PET/(PET-TiO₂) core/shell nanofibrous mats as potential photoanode layer for dye-sensitized solar cells, DSSCs. **Materials Chemistry and Physics**, v. 305, n. 127911, 2023.

GARRIDO, G. *et al.* Modified pectin with anticancer activity in breast cancer: A systematic review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 254, n. 127692, 2024.

GAVANDE, V. *et al.* A systematic review on green and natural polymeric nanofibers for biomedical applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 262, n. 130135, 2024.

HAJIKHANI, M. *et al.* Fabrication and characterization of mucoadhesive bioplastic patch via coaxial polylactic acid (PLA) based electrospun nanofibers with antimicrobial and wound healing application. **International Journal of Biological Macromolecules**, 172, p. 143–153, 2021.

HE, Mengning *et al.* Recent advances of oral film as platform for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 604, 120759, 2021.

HIWRALE, A. *et al.* Nanofibers: A current era in drug delivery system. **Heliyon**, v. 9, e18917, 2023.

HOSSEINI, s. a. *et al.* Pectin-reinforced electrospun nanofibers: Fabrication and characterization of highly biocompatible mats for wound healing applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 77, n. 103916, 2022.

HUAMANI, Katterine Patricia Taípe. **Nãotecidos eletrofiados de poli (ácido l-láctico) e óleo essencial de manjeriço para cicatrização de feridas cutâneas**. Dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Nanociência, Processos e Materiais Avançados, Universidade Federal de Santa Catarina, Blumenau, 2025.

JHAVERI, J. H.; MURTHY, Z.V.P. A comprehensive review on anti-fouling nanocomposite membranes for pressure driven membrane separation processes. **Desalination**, n. 379, p. 137–154, 2016.

JIA, D. *et al.* Core/shell poly(ethylene oxide)/Eudragit fibers for site-specific release. **International Journal of Pharmaceutics**, 523, p. 376–385, 2017.

JOHARI, S. N. A. M. *et al.* A Review: Ionic Conductivity of Solid Polymer Electrolyte Based Polyethylene Oxide. **Internacional Journal of Electrochemical Science**, 16, n. 211049, 2021.

KAHRAMAN, S. *et al.* Fabrication and characterization electrospun clinoptilolite filled polylactic acid composite membrane: purification of multiple impurities from water. **Applied Clay Science**, v. 268, n. 107756, 2025.

KARGARI, Ali; REZAEINIA, Sheida. State-of-the-art modification of polymeric membranes by PEO and PEG for carbon dioxide separation: A review of the current status and future perspectives. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 84, p. 1–22, 2020.

KIADEH, S. Z. H. *et al.* Electrospun pectin/modified copper-based metal–organic framework (MOF) nanofibers as a drug delivery system. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 173, p. 351–365, 2021.

KUROKAWA, N.; HOTTA, A. Thermomechanical properties of highly transparent self-reinforced polylactide composites with electrospun stereocomplex polylactide nanofibers **Polymer**, 153, p. 214–222, 2018.

LI, Jin *et al.* An overview of microbial enzymatic approaches for pectin degradation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 254, n. 127804, 2024.

LIAN, S. *et al.* Electrospinning technologies for the delivery of Biopharmaceuticals: Current status and future trends. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 651, 123641, 2024.

LOPES, L. D. *et al.* **Prevenção e tratamento da mucosite em ambulatório de oncologia: uma construção coletiva.** Texto Contexto Enferm, v. 25(1), 2016.

LIOTINO, S. *et al.* Synthesis and characterization of succinylated pectin hydrogels with enhanced swelling performances. **Reactive and Functional Polymers**, v. 214, n. 106331, 2025.

LIU, Jin-Hua *et al.* Review on electrospinning anode and separators for lithium ion batteries. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 189, 113939, 2024.

LYU, X. *et al.* Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 10, p. 1161–1171, 2016.

MADKHALI, O. A. A comprehensive review on potential applications of metallic nanoparticles as antifungal therapies to combat human fungal diseases. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 31, n. 101733, 2023.

MAHDY, A. *et al.* Electron beam radiation synthesis of hydrogel based on biodegradable starch/ poly(ethylene oxide) (ST/PEO) blend and its application in controlled release of parasitic worm's drugs. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 74, n. 103531, 2022.

MALAGÓN, A. D. **A Evolução do consumo de antifúngicos em unidades de cuidados intensivos.** Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Instituto Universitário Egas Moniz, 2021.

MANFREDI, Márcia Azevedo Bastian. **Sistemas mucoadesivos com nistatina obtidos por eletrofiação como alternativa ao tratamento da infecção fúngica presente na mucosite oral em pacientes oncológicos.** Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2023.

MEDEIROS, G. B. **Preparação e caracterização de nanofibras de zeína/poli(óxido de etileno) por eletrofiação em solução.** Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina – PR, 2018.

MENG, C. *et al.* Hierarchical porous PLLA/ACP fibrous membrane towards bone tissue scaffold. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 152, n. 106455, 2024.

MERLINI, C. *et al.* Novel Aphid-Repellent Fiber Mats Based on Poly(lactic acid)-Containing Ionic Liquids. **ACS Omega**, v. 9, p. 5406–5417, 2024.

MOUTINHO, L.G. *et al.* Thermoforming of bio-based polylactic acid (PLA) sheets reinforced with cork poder. **Materials Today Communications**, v. 46, n. 112867, 2025

NANDHINI, J. *et al.* Nanomaterials for wound healing: Current status and futuristic frontier. **Biomedical Technology**, v. 6, p. 26–45, 2024.

OTARU, A. J.; ZAID, Z. A. A. A. On the thermal degradation of palm frond and PLA 3251D biopolymer: TGA/FTIR experimentation, thermo-kinetics, and machine learning CDNN analysis. **Fuel**, v. 391, n. 134724, 2025.

PREZOTTI, F. *et al.* Mucoadhesive beads of gellan gum/pectin intended to controlled delivery of drugs. **Carbohydrate Polymers**, v. 113, p. 286–295, 2014.

RAGHAV, Neera *et al.* Recent advances in cellulose, pectin, carrageenan and alginate-based oral drug delivery systems. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 244, n. 125357, 2023.

RAI, A. *et al.* Nystatin Effectiveness in Oral Candidiasis Treatment: A Systematic Review & Meta-Analysis of Clinical Trials. **Life**, v. 12, n. 1677, 2022.

RAMOT, Y. *et al.* Biocompatibility and safety of PLA and its copolymers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 107, p. 153–162, 2016.

REFATE, A. *et al.* Influence of electrospinning parameters on biopolymers nanofibers, with emphasis on cellulose & chitosan. **Heliyon**, 9, e17051, 2023.

RIVAS, B. B. P. **Desenvolvimento de fibras compósitas ultrafinas de policaprolactona, pectina e zeólita faujasita para acondicionamento de cloxacilina**. Dissertação de mestrado em química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos – SP, 2020.

RUSSO, E. *et al.* A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 32, p. 113-125, 2016

SANDRI, G. *et al.* (Trans)buccal drug delivery. **Nanotechnology for Oral Drug Delivery**, chapter 8, ed. Concept to Applications, p. 225-250, 2020.

Santos, A. L. *et al.* Preparation of porous poly (lactic acid) fibers by medium field electrospinning for tissue engineering applications. **Materials Research**, 23(2): e20190468, 2020.

SCHEIBLER, E. *et al.* Use of nystatin and chlorhexidine in oral medicine: Properties, indications and pitfalls with focus on geriatric patients. **Gerodontology**, v. 34, p. 291–298, 2017.

SHANGGUAN, W. *et al.* Electrospinning and nanofibers: Building drug delivery systems and potential in pesticide delivery. **Materials Today Communications**, v. 33, 104399, 2022.

SHARMA, R. *et al.* Recent advances in biopolymer-based mucoadhesive drug delivery systems for oral application. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 91, 105227, 2024.

SHETTY, S. S. *et al.* Oral mucositis: Current knowledge and future directions. **Disease-a-Month**, v. 68, n. 101300, 2022.

SHIRVAN, A. R.; BASHARI, A.; HEMMATINEJAD, N. New insight into the fabrication of smart mucoadhesive buccal patches as a novel controlled-drug delivery system. **European Polymer Journal**, v. 119, p. 541–550, 2019.

SILVA, Ana Catarina Nascimento Matias da. **Produção de nanofibras de Pectina/PVA por electrospinning, utilizando L-Cisteína como agente antimicrobiano**. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2014.

SINGH, Gunjesh Kumar *et al.* Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**, 29, p. 33–37, 2017.

SOUSA, Filipa *et al.* Reviving the interest in the versatile drug nystatin: A multitude of strategies to increase its potential as an effective and safe antifungal agente. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 199, n. 114969, 2023.

SUN, M. *et al.* Bimodal structure in electrospun Zein/PLA-chitosan films with enhanced filtration efficiency and low pressure drop. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 711, n. 136380, 2025.

SUNER, S. C. *et al.* Antibiotic loaded electrospun poly (lactic acid) nanofiber mats for drug delivery system. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 71, n. 103263, 2022.

SZYMANSKA, E. *et al.* Chitosan-poly(ethylene oxide) nanofibrous mat as a vaginal platform for tenofovir disoproxyl fumarate – The effect of vaginal pH on drug carrier performance. **International Journal of Biological Macromolecules**, 222, p. 856–867, 2022.

TANHA, N. R.; NOURI, M. An experimental study on the coaxial electrospinning of silk fibroin/poly(vinyl alcohol)–salicylic acid core-shell nanofibers and process optimization using response surface methodology. **Journal of Industrial Textiles**, p. 1-20, 2017.

TENTOR, F. *et al.* Long lasting mucoadhesive membrane based on alginate and chitosan for intravaginal drug delivery. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, 31, p. 25, 2020.

TRIVEDI, A. K. *et al.* PLA based biocomposites for sustainable products: A review. **Advanced Industrial and Engineering Polymer Research**, 6, p. 382-395, 2023.

UGOEZE, K. C. Bioadhesive Polymers for Drug Delivery Applications. In K. L. Mittal, I. S. Bakshi, & J. K. Narang (Eds.), *Bioadhesives in Drug Delivery*, p. 29-56, Scrivener Publishing LLC, 2020

VERMA, R. *et al.* Preparation and characterization of structural and antifouling properties of chitosan/polyethylene oxide membranes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 278, n. 134693, 2024.

VIGANI, B. *et al.* Mucoadhesive polymers in substance-based medical devices: functional ingredients or what else? **Frontiers in Drug Safety and Regulation**, v. 3, 2023.

WANG, Dan *et al.* Microwave-enzyme-assisted extraction of pectin from feijoa (Acca sellowiana) fruit: Extraction optimization, physicochemical and functional Properties. **LWT – Food Science and Technology**, v. 204, n. 116445, 2024

XU, Cong *et al.* Preparation of pectin-based nanofibers encapsulating *Lactobacillus hamnosus* 1.0320 by electrospinning. **Food Hydrocolloids**, v. 124, n. 107216, 2022.

WHO - World Health Organization. *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action*. **World Health Organization (WHO)**, October, 2022. ISBN: 978-92-4-006024-1.

WU, J. *et al.* Electrospinning of PLA Nanofibers: Recent Advances and Its Potential Application for Food Packaging. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 70, p. 8207-8221, 2022.

YANG, Z. *et al.* Insights into the impact of modification methods on the structural characteristics and health functions of pectin: A comprehensive review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.261, n. 129851, 2024.

ZARESHAHRABADI, Z. *et al.* Chitosan-based xerogel film incorporating Nystatin: Synthesis, structural Analysis, and biological evaluation. **Methods**, 237, p. 19–33, 2025.

ZHAO, Xipo *et al.* Strategies and techniques for improving heat resistance and mechanical performances of poly(lactic acid) (PLA) biodegradable materials. **International Journal of Biological Macromolecules**, 218, p. 115–134, 2022.

ZHENG, Jia *et al.* Effects of preparation parameters on the properties of the crosslinked pectin nanofiber mats. **Carbohydrate Polymers**, v. 269, 118314, 2021.

ZONG, S. *et al.* The use of cisplatin-loaded mucoadhesive nanofibers for local chemotherapy of cervical cancers in mice. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 93, p. 127–135, (2015)

ZOTCHEV, S.; CAFFREY, P. Chapter 11 - Genetic Analysis of Nystatin and Amphotericin Biosynthesis. **Methods in Enzymology**, v. 459, p. 243-258, 2009.

APÊNDICE A - METODOLOGIA DA PICNÔMETRIA

Um picnômetro Ultrapyc 3000, da marca Anton Paar (Figura 60) foi utilizado para a medida da densidade das matérias-primas, PLA, PEO, PEC e NYS temporariamente localizado no Laboratório de Análises Térmicas e Espectroscopia (LTE) na UFSC – Campus Blumenau. O ensaio foi realizado com gás nitrogênio a 20 °C e com pressão de 18 psi.

Figura 60 - Picnômetro no LTE.



Fonte: Autora.

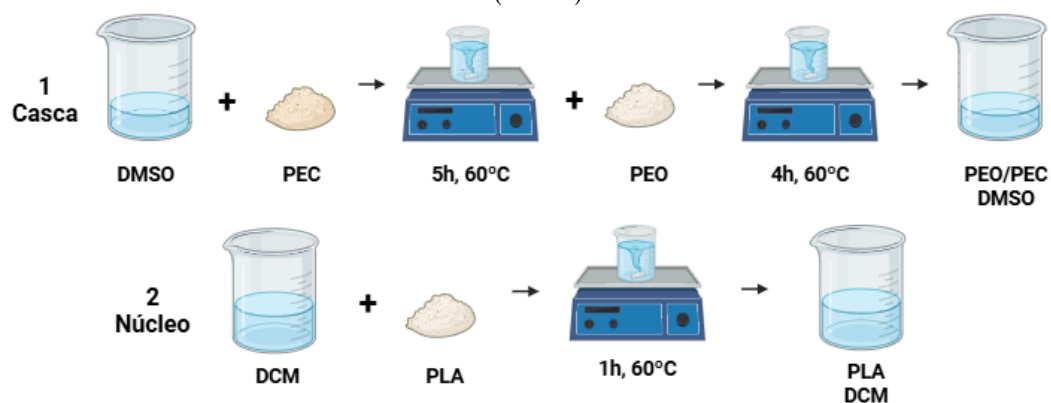
APÊNDICE B – ELETROFIAÇÃO COAXIAL

1 METODOLOGIA

1. 1 PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES PARA ELETROFIAÇÃO COAXIAL

Nas soluções para o procedimento de obtenção de fibra coaxial foram analisados alguns cenários de solventes variados em um pré-estudo, sendo escolhidos DMSO e clorofórmio (CF). Na Figura 61 é possível observar a esquematização da preparação das duas soluções necessárias para o processo, uma delas contendo PEO/PEC com DMSO e a outra PLA com CF, onde a primeira solução por conter os polímeros com a propriedade de mucoadesividade foi trabalhada na camada externa (casca), enquanto o PLA é contido no meio.

Figura 61 - Esquematização da preparação de solução polimérica PEO/PEC com DMSO (casca) e PLA com CF (núcleo).



Fonte: Elaborado no biorender.com pela autora.

A solução com PEC e PEO tiveram os polímeros solubilizados em DMSO por 5h e 4h, respectivamente, enquanto a solução contendo o PLA foi dissolvido em CF por 1h. O teor iniciado de PEC foi de 4%, avaliando também os teores de 8, 10 e 12%. Na Tabela 9 estão os valores das massas de cada componente nas soluções de 3 mL cada.

Tabela 9 - Valores das massas poliméricas da variação de PEC nas soluções PLA_PEO/PEC e volumes de solventes.

	PEC 4% m	PEC 8% m	PEC 10% m	PEC 12% m
Massa [g]	0,0207	0,0432	0,0540	0,0677
CF [mL]	3			
DMSO [mL]	3			

Fonte: Autora.

1.2 PROCESSO DE ELETROFIAÇÃO COAXIAL

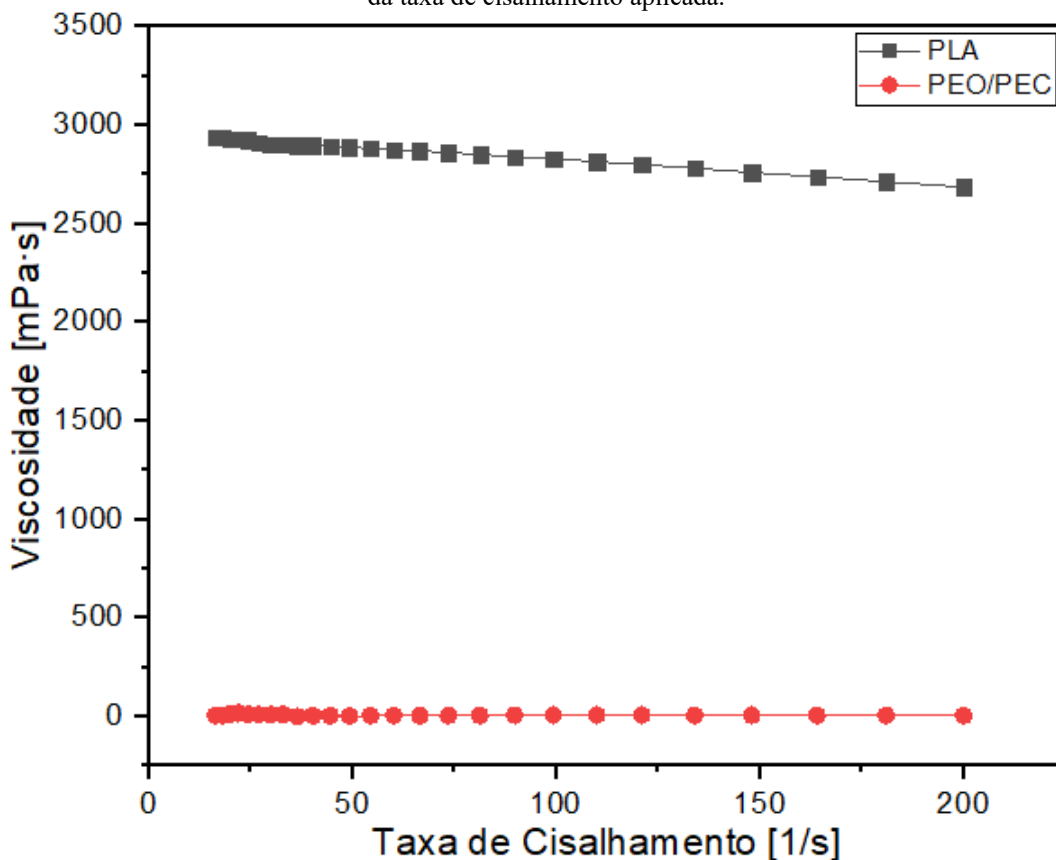
A eletrofiação coaxial ocorreu com duas soluções separadas, contendo em uma delas apenas o PLA que formaria o núcleo, e a outra solução contendo PEO e PEC, onde suas propriedades mucoadesivas estariam em contato direto com o meio, formando a camada da casca.

2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

2.1 VISCOSIDADE

A Figura 62 mostra o comportamento viscoso de duas soluções que foram utilizadas para o processo de eletrofiação coaxial, PLA e PEO/PEC. O primeiro registrou a viscosidade acima de 2500 mPa·s, enquanto o segundo em aproximadamente 5 mPa·s. Em uma configuração coaxial, a solução externa (casca) tende a ser a que arrasta a solução polimérica que compõe o núcleo, como um guia (Gallah *et al.*, 2023). Há uma interação entre elas, e uma tensão interfacial que deve ser superada por uma viscosidade de valor crítico da solução da casca, que além de ocasionar o arraste das soluções, também deve formar um cone de Taylor estável (Tanha, Nouri, 2017). Observa-se uma drástica diferença de viscosidade entre as soluções, e essa diferença por si só torna inviável a formação de uma interface, já que a baixa viscosidade da solução da casca não foi o suficiente nem para formar um cone de Taylor estável, nem para criar uma interação entre as soluções para haver o arraste. Portanto, não houve a formação de fibras no processo de eletrofiação contendo essas soluções com essa diferença de viscosidade.

Figura 62 - Gráfico do comportamento da viscosidade das soluções PLA (núcleo) e PEO/PEC (casca), em função da taxa de cisalhamento aplicada.

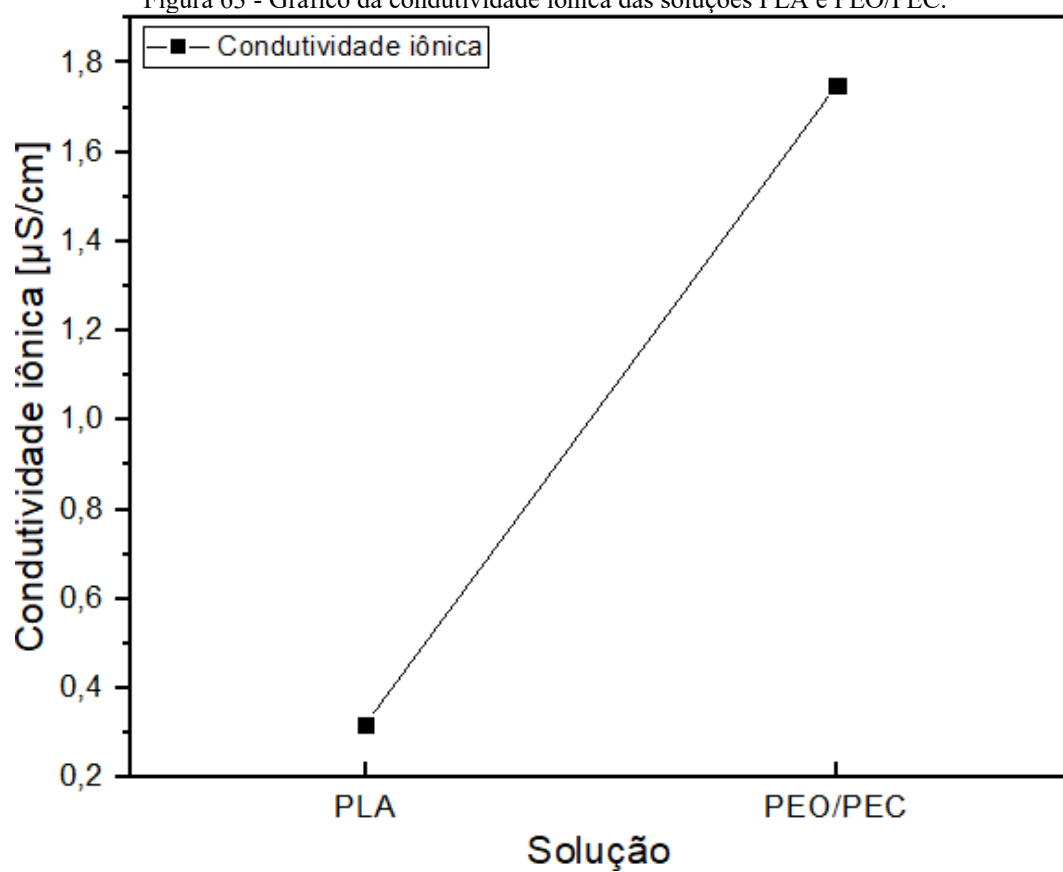


Fonte: Autora.

2.2 CONDUTIVIDADE IÔNICA

A Figura 63 mostra a condutividade iônica de cada solução também, onde o PLA registrou $0,32 \mu\text{S}/\text{cm}$ e a solução contendo PEO e PEC registrou $1,75 \mu\text{S}/\text{cm}$. Observa-se que apesar de haver uma diferença na condutividade iônica entre as soluções, não há uma diferença drástica como ocorreu na viscosidade. Comparando com os saltos dos valores de condutividade iônica da Figura 39, o valor da diferença entre elas é maior (entre 2 e $3 \mu\text{S}/\text{cm}$) que o valor da diferença entre PLA e PEO/PEC utilizada no processo coaxial (diferença de $1,43 \mu\text{S}/\text{cm}$). Entretanto, seus valores são menores que o menor valor registrado anteriormente, do PLA (DCM/DMF) com $3,94 \mu\text{S}/\text{cm}$, possivelmente pelo PLA ter sido solubilizado com dois solventes, enquanto o PLA da configuração coaxial utilizou apenas CF. Portanto, a proximidade entre os valores de condutividade iônica das soluções utilizadas no processo coaxial poderia ser favorável, entretanto, por serem valores baixos e com viscosidades tão destoantes entre si, a fabricação de fibras não ocorreu.

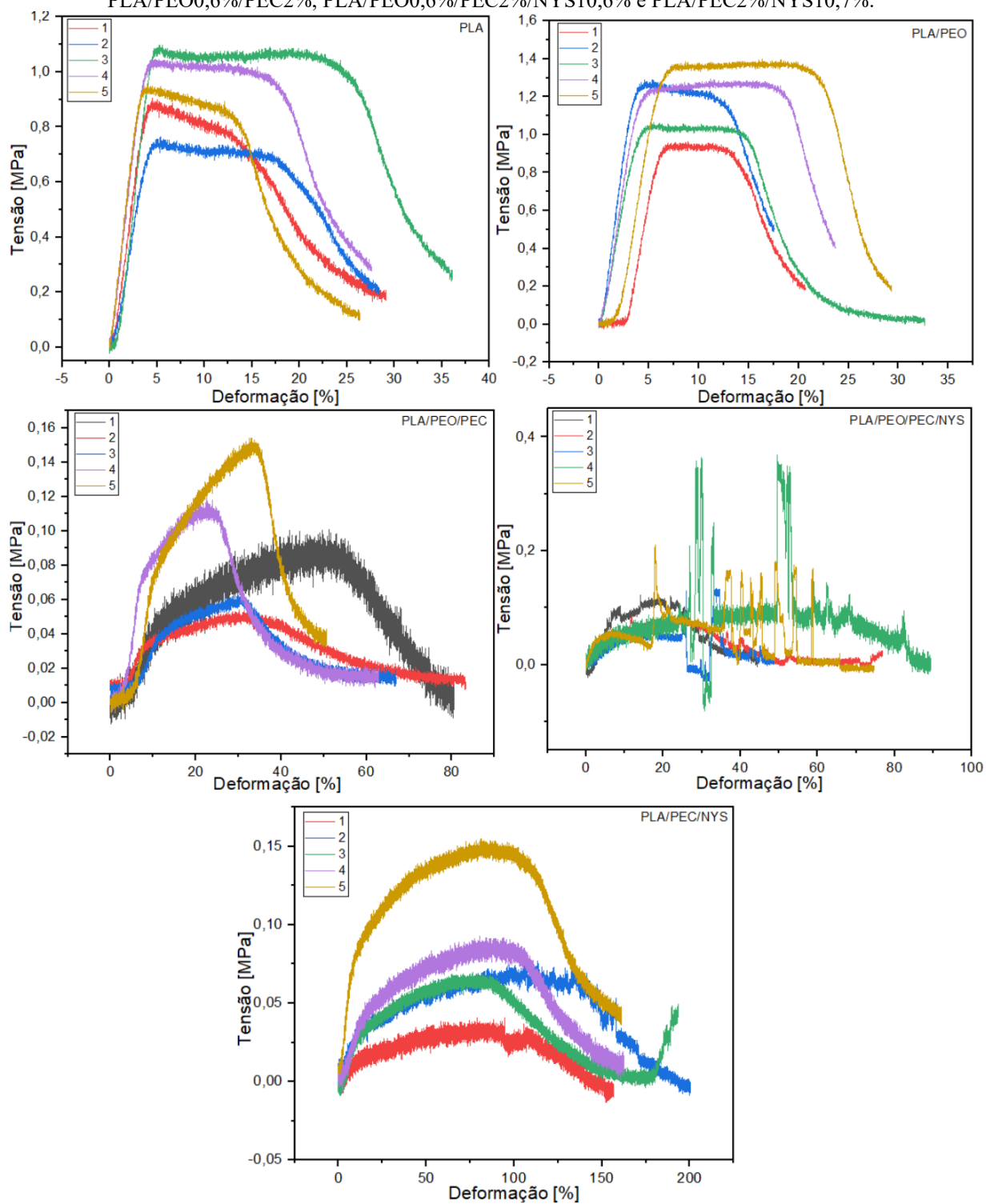
Figura 63 - Gráfico da condutividade iônica das soluções PLA e PEO/PEC.



Fonte: Autora.

APÊNDICE C – AMOSTRAS DO ENSAIO DE TRAÇÃO

Figura 64 - Curvas de tensão-deformação das amostras das membranas PLA, PLA/PEO0,6%, PLA/PEO0,6%/PEC2%, PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.



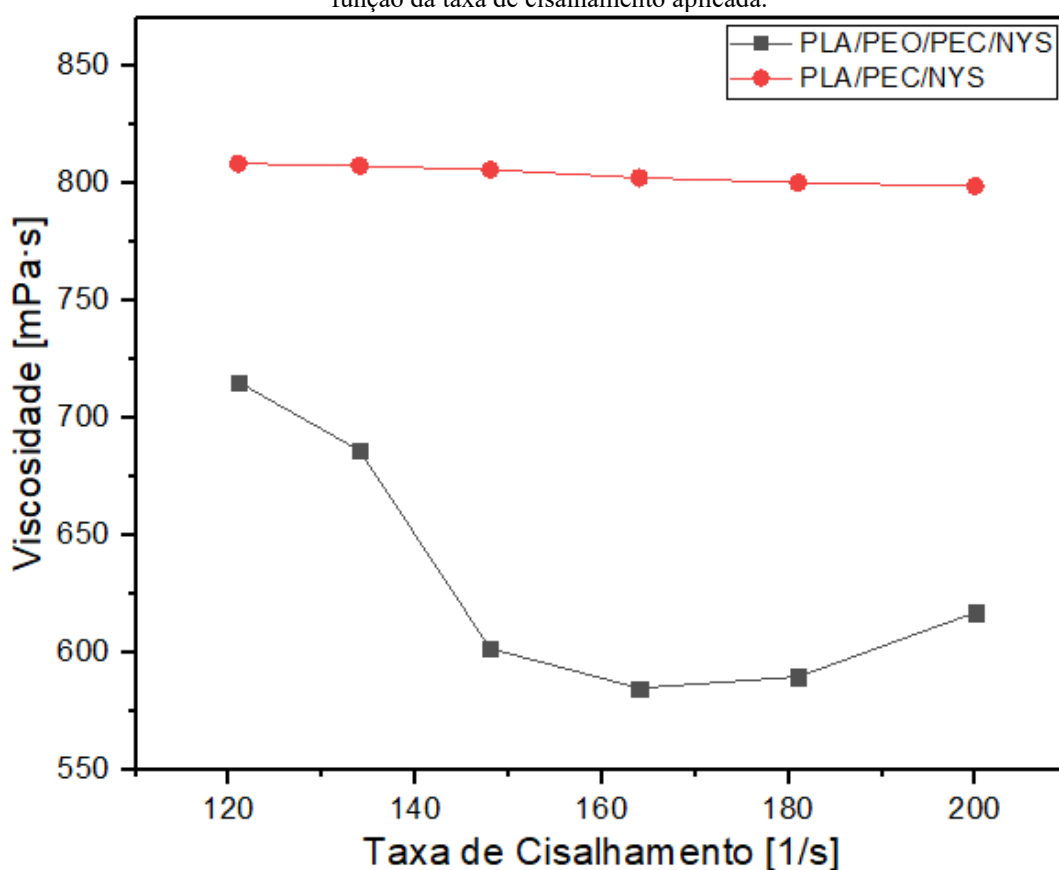
Fonte: Autora.

APÊNDICE D – CARACTERIZAÇÕES DA SOLUÇÃO PLA/PEC/NYS

1 VISCOSIDADE

Comparando o comportamento da viscosidade das soluções utilizadas para fabricar a membranas contendo a NYS, observa-se os valores das soluções de PLA/PEO/PEC/NYS e PLA/PEC/NYS. A Figura 65 exibe o gráfico das respectivas viscosidades, nota-se que a solução contendo PLA/PEO/PEC/NYS tem a viscosidade menor, por volta de 630 mPa·s, que a solução contendo PLA/PEC/NYS, enquanto a mesma exibe aproximadamente 800 mPa·s. Apesar de o menor valor vim de uma solução com mais componentes, a diferença de viscosidade pode ser devido a metodologia de solubilização, enquanto o PLA/PEC/NYS foi solubilizado por 7h no total, o PLA/PEO/PEC/NYS levou 25h para a solubilização.

Figura 65 - Gráfico do comportamento da viscosidade das soluções PLA/PEO/PEC/NYS e PLA/PEC/NYS em função da taxa de cisalhamento aplicada.

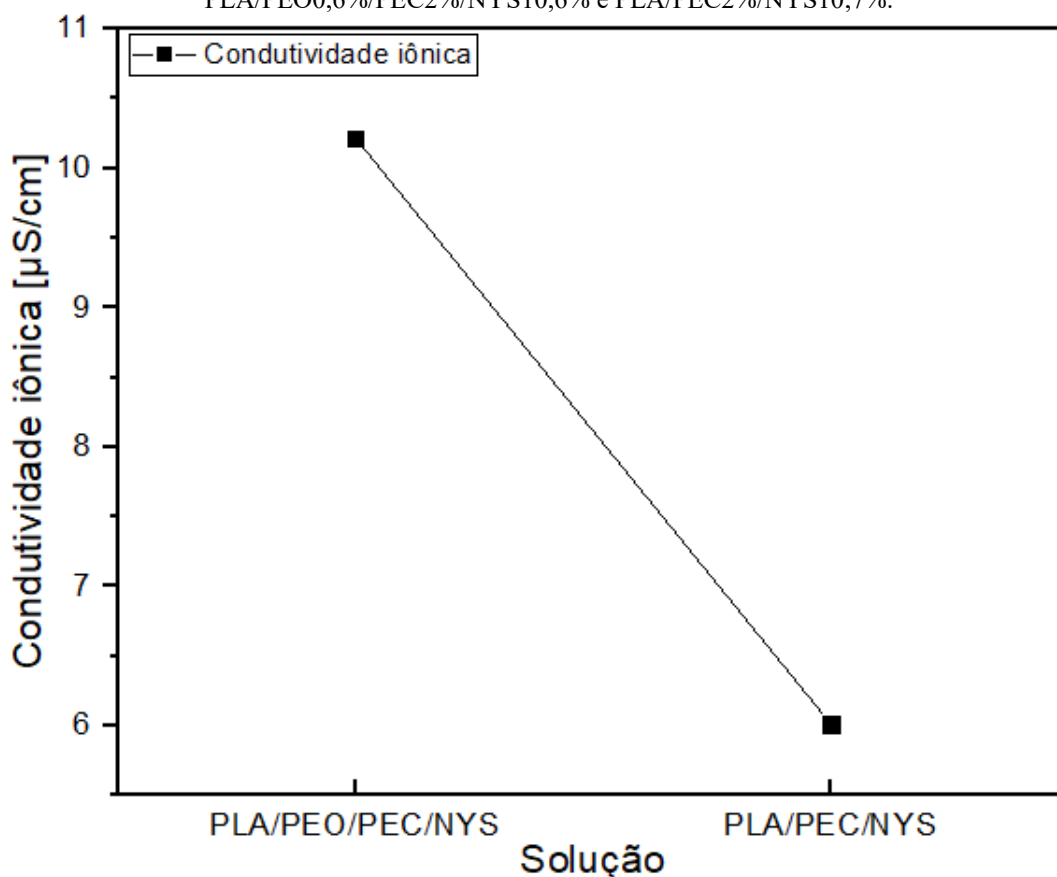


Fonte: Autora.

2 CONDUTIVIDADE IÔNICA

A Figura 66 apresenta a comparação da condutividade iônica das soluções contendo NYS, PLA/PEO/PEC/NYS e PLA/PEC/NYS e repara-se que há uma diminuição, de 10,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$ para 6,01 $\mu\text{S}/\text{cm}$, respectivamente. Isso ocorre devido a diminuição de componentes de uma solução para a outra. Na Figura 39 é possível observar que quando a solução ainda estava com apenas três polímeros, PLA/PEO/PEC, sua condutividade estava aproximadamente em 7 $\mu\text{S}/\text{cm}$, enquanto a solução com PLA/PEC/NYS registrou a condutividade próxima de 6 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

Figura 66 - Gráfico da condutividade iônica das soluções utilizadas para fabricar as membranas PLA/PEO0,6%/PEC2%/NYS10,6% e PLA/PEC2%/NYS10,7%.



Fonte: Autora.

Por isso, com a redução de condutividade e somado ao aumento de viscosidade comparado a PLA/PEO/PEC/NYS, além de PLA/PEC/NYS manter com 15 kV de tensão aplicada enquanto PLA/PEO/PEC/NYS foi aplicada 21 kV no processo, o resultado desse conjunto de parâmetros foi o registro de aumento de diâmetro médio das fibras de 966 para 1006 nm.