

Edna da Silva Vieira

**FABRICAÇÃO POR EXTRUSÃO DE DISPOSITIVOS
TUBULARES COMPOSTOS POR POLIETILENO DE ALTA
DENSIDADE E IBUPROFENO APLICÁVEIS COMO CATETER
URINÁRIO**

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

Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Kanis

Florianópolis

2016

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

Vieira, Edna da Silva

Fabricação por extrusão de dispositivos tubulares compostos por polietileno de alta densidade e ibuprofeno aplicáveis como cateter urinário / Edna da Silva Vieira ; orientador, Gean Vitor Salmoria ; coorientador, Luiz Alberto Kanis. - Florianópolis, SC, 2016.

127 p.

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

Inclui referências

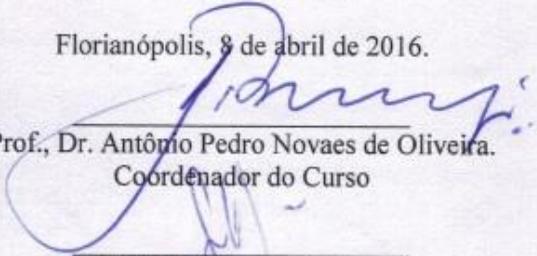
1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. Extrusão de polímeros. 3. Polietileno de Alta Densidade. 4. Ibuprofeno. 5. Cateter urinário. I. Salmoria, Gean Vitor. II. Kanis, Luiz Alberto. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. IV. Título.

**FABRICAÇÃO POR EXTRUSÃO DE DISPOSITIVOS
TUBULARES COMPOSTOS POR POLIETILENO DE ALTA
DENSIDADE E IBUPROFENO APLICÁVEIS COMO CATETER
URINÁRIO**

Edna da Silva Vieira

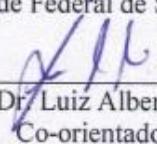
Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Engenharia de Materiais e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais.

Florianópolis, 8 de abril de 2016.



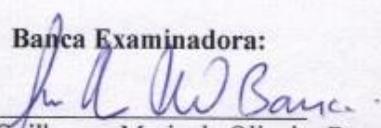
Prof., Dr. Antônio Pedro Novaes de Oliveira.
Coordenador do Curso

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

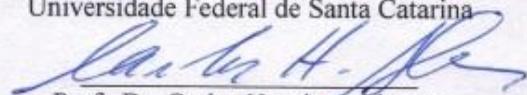


Prof., Dr. Luiz Alberto Kanis.
Co-orientador
Universidade do Sul de Santa Catarina

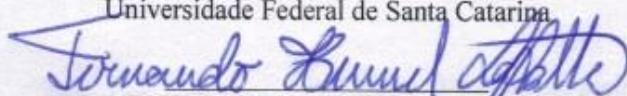
Banca Examinadora:



Prof., Dr. Guilherme Mariz de Oliveira Barra.
Universidade Federal de Santa Catarina



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



Prof., Dr. Fernando Humel Lafretta
Universidade Estadual de Santa Catarina

Dedico esse trabalho aos meus amigos, familiares e professores que me inspiraram e apoiaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a “força” que me propiciou seguir em frente nos momentos difíceis.

Ao professor Gean Vitor Salmoria que me orientou e me deu a chance de fazer parte do grupo Cimject onde tanto aprendi.

Ao meu professor Luiz Alberto Kanis, que despertou em mim admiração e o interesse pela área de pesquisa, professor que nunca mede esforços para apoiar seus alunos.

Aos meus colegas do Cimject, onde passei boa parte dessa caminhada, em especial ao Andrés Felipe Gonzales, Vitor Gebauer, Raphael Melo e André Germanovix. Assim como ao “primo” que ganhei, sem o qual não chegaria até aqui, Luiz Fernando Vieira, minha eterna gratidão pelas explicações através das mais diversas vias de comunicação.

Aos meus familiares, amigos e namorado, que torceram para que eu tivesse sucesso e que me apoiaram nos momentos de “surto”.

Aos alunos e professores do Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm), Laboratório de Filmes Finos e Superfícies (LFFS), Laboratório de Caracterização Microestrutural (LCM) e Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) pela disponibilidade e suporte na realização de ensaios.

Por fim, ao secretário do PGMat, Rogério, que sempre se mostrou tão prestativo. A todos que ajudaram direta ou indiretamente nessa conclusão e propiciaram meu avanço.

E a CAPES pela oportunidade e bolsa concedida.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis
(José de Alencar)

RESUMO

O cateterismo urinário é um procedimento amplamente utilizado na prática clínica devido a necessidade de controlar o débito urinário de pacientes com comprometimento desse sistema. Contudo, se trata de um procedimento invasivo, sua inserção pode ocasionar trauma mecânico e dor, bem como sua manutenção por longos períodos propiciar infecções bacterianas. Existem muitos estudos envolvendo o desenvolvimento de cateteres associados a agentes antimicrobianos, a fim de reduzir os índices de infecções do trato urinário associadas ao cateter. Entretanto, esse procedimento também gera um desconforto físico ao paciente, causando dor e podendo resultar na inflamação devido ao trauma de inserção. Nesse sentido, esse trabalho explorou a fabricação de estruturas tubulares através do método de extrusão, compostas por Polietileno de Alta Densidade (PEAD) e um anti-inflamatório, Ibuprofeno. As amostras foram desenvolvidas utilizando variáveis de processo como a temperatura de extrusão (150 e 160 °C) e velocidade de rotação da rosca (25 e 35rpm), ainda variando na adição de 0 e 10% de fármaco no sistema. Foram obtidos tubos com dimensões satisfatórias à aplicação proposta, a presença de fármaco provocou alterações na densificação da matriz. Para a condição de processamento de 160 °C houve uma maior fração de fármaco localizado na superfície dos tubos. A temperatura e presença do fármaco foram os fatores mais significativos nas alterações observadas para a cristalinidade. Nos ensaios mecânicos as amostras fabricadas com polímero puro apresentaram rigidez proporcional ao aumento de sua cristalinidade, para aquelas contendo Ibuprofeno, a distribuição do fármaco na matriz exerceu a maior influência na determinação do módulo de flexão e relaxações de cadeias observadas pela análise dinâmico mecânica. Avaliada a cinética de liberação do Ibuprofeno a partir dos tubos, se confirmou que parte do fármaco teve a tendência de se localizar nas áreas mais superficiais dos tubos. Fato que gerou uma rápida liberação inicial, sendo essa ainda determinada pela temperatura de processamento, quanto maior a temperatura aplicada maior a fração de fármaco localizada na superfície.

Palavras-chave: Polietileno de Alta Densidade; Anti-inflamatório; Ibuprofeno; Cateter urinário; Extrusão.

ABSTRACT

Urinary catheterization is a procedure widely used in clinical practice due to the need to monitor urine output in patients with system impairment. However, this is an invasive procedure; its inclusion can cause mechanical trauma and pain, as well as the maintenance for long periods can propitiate bacterial infections. There are many studies involving the development of catheters associated to antimicrobials agents in order to reduce infection rates associated to the urinary tract catheter. However, this procedure also generates physical discomfort to the patient, causing pain and it may result in inflammation due to insertion trauma. Thus, this study explored the manufacture of tubular structures by the extrusion method, consisting of High Density Polyethylene (HDPE) and an anti-inflammatory, Ibuprofen. The samples were developed using the process variables as the extrusion temperature (150 and 160 °C) and screw speed (25 and 35rpm), ranging in addition from 0 and 10% drug in the system. Tubes with satisfying dimensions to the proposed application were obtained. The presence of drug caused changes in matrix densification. Where for the processing condition of 160 ° C, it was noticed a larger fraction of the drug located on the pipe surface. Factors temperature and presence of drug were more significant in the changes observed for crystallinity. For mechanical testing, the samples manufactured from pure polymer had higher stiffness as greater was the crystallinity for the samples containing ibuprofen, the presence of the drug in the inner regions of the device exerted greater influence to the degree of crystallinity in determining the flexural modulus and relaxations chain observed by dynamic mechanical analysis. Ibuprofen release kinetics from the tubes was evaluated, this confirmed that part of the drug tended to be located in the most surface areas of the tubes. Which leads to a rapid initial release, this being also determined by the processing temperature, where the higher the temperature the greater the drug fraction located on the surface.

Keywords: High Density Polyethylene; Anti-inflammatory; Ibuprofen; Urinary catheter; Extrusion.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Procedimento de inserção de um cateter. Inserido via uretra até a bexiga	25
Figura 2: Cateter urinário de PVC recoberto com camada de hidrogel. 26	
Figura 3: Representação do sistema urinário: rins, ureteres, bexiga e uretra	29
Figura 4: Cateter de Nélaton de diferentes diâmetros	30
Figura 5: Cateterismo intermitente: introdução da sonda através da uretra até a bexiga.....	31
Figura 6: Cateter de Foley composto por látex (2 e 3 vias).....	31
Figura 7: Cateterismo de demora: sonda de Foley inserida e mantida por tempo prolongado.....	32
Figura 8: Esquema de um sistema de liberação (a) monolítico (b) reservatório.....	41
Figura 9: Representação dos componentes de uma extrusora com rosca única	43
Figura 10: Representação esquemática das zonas de uma extrusora com rosca simples	44
Figura 11: Fatores influenciados pela temperatura do canhão. Adaptado	46
Figura 12: Dimensão de uma rosca única	47
Figura 13: Fatores influenciados pela velocidade de rotação da rosca. 49	
Figura 14: Sonda uretral feminina constituída por um tubo de polietileno, haste reta e dispositivo de drenagem ajustável em PVC	51
Figura 15: Estrutura química do PE	52
Figura 16: Estrutura molecular do Ibuprofeno	54
Figura 17: Micrografia de uma amostra de Ibuprofeno em pó comercialmente disponível.....	54
Figura 18: Análise termogravimétrica exploratória do Ibuprofeno.....	55
Figura 19: Termograma obtido por DSC dos pellets de PEAD utilizados	57
Figura 20: Equipamento disposto na vertical e adaptado para obtenção dos tubos.....	59
Figura 21: Aspecto geral dos tubos após o corte.....	67
Figura 22: Imagens da superfície fraturada dos tubos produzidos com diferentes composições em aumento de 50x (a) PEAD puro 160 °C/ 25rpm (b) PEAD e Ibuprofeno 160 °C/ 25rpm	68
Figura 23: Micrografias da superfície de fratura de tubos de PEAD obtidos com aumento de 500x (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm.....	69

Figura 24: Micrografias da superfície de fratura de tubos de PEAD e Ibuprofeno obtidos com aumento de 500x (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm	70
Figura 25: Micrografias da superfície de fratura de tubos de PEAD e Ibuprofeno obtidos com aumento de 1000x (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm	71
Figura 26: Análise da amostra por EDS. (a) Análise química da matriz polimérica; (b)análise química das possíveis regiões/partículas de Ibuprofeno; (c) imagem das zonas analisadas.....	73
Figura 27: Micrografia da superfície externa dos tubos de PEAD puro obtidos com aumento de 50x (1) e 500x (2) - (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm	74
Figura 28: Micrografia da superfície externa dos tubos de PEAD e Ibuprofeno obtidos com aumento de 50x (1) e 500x (2) - (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm	76
Figura 29: Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em superfície externa de tubos de PEAD fabricados em diferentes condições de processamento (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm	78
Figura 30: Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em superfície externa de tubos de PEAD e Ibuprofeno fabricados em diferentes condições de processamento (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm; (e) Ibuprofeno comercial	79
Figura 31: Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR das amostras (a) ibuprofeno comercial e (b) ibuprofeno recuperado das amostras....	80
Figura 32: Sobreposição dos difratogramas obtidos por DR-X das amostras compostas por PEBD puro em diferentes condições de processamento: 150 °C/ 25 rpm; 150 °C/ 35 rpm; 160 °C/ 25 rpm;160 °C/ 35 rpm e pellet do PEBD.	82
Figura 33: Superfície resposta referente a cristalinidade obtida por DR-X para amostras compostas por PEAD puro nas diferentes condições de processamento.....	83
Figura 34: Sobreposição dos difratogramas obtidos por DR-X das amostras compostas por PEBD/IBP em diferentes condições de processamento: 150 °C/ 25 rpm; 150 °C/ 35 rpm; 160 °C/ 25 rpm;160 °C/ 35 rpm	84
Figura 35: Difratograma obtido por DR-X do fármaco ibuprofeno comercialmente disponível	85
Figura 36: Superfície resposta referente a cristalinidade obtida por DR-X para amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento	86

Figura 37: Variação linear dos fatores para a cristalinidade determinada através da técnica de DR-X.....	87
Figura 38: Sobreposição dos termogramas obtidos por DSC das amostras compostas por PEBD puro em diferentes condições de processamento: (a) 150 °C/ 25 rpm; (b) 150 °C/ 35 rpm; (c) 160 °C/ 25 rpm; (d) 160 °C/ 35 rpm, no primeiro ciclo de aquecimento.....	88
Figura 39: Superfície resposta referente a cristalinidade obtida por DSC para amostras compostas por PEAD puro nas diferentes condições de processamento	89
Figura 40: Sobreposição dos termogramas obtidos por DSC das amostras compostas por PEBD e Ibuprofeno em diferentes condições de processamento: (a) 150 °C/ 25 rpm; (b) 150 °C/ 35 rpm; (c) 160 °C/ 25 rpm; (d) 160 °C/ 35 rpm, no primeiro ciclo de aquecimento	90
Figura 41: Superfície resposta referente a cristalinidade obtida por DSC para amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento	92
Figura 42: Variação linear dos fatores para a cristalinidade determinada através da técnica de DSC.....	93
Figura 43: Curvas de tensão versus deformação de uma das réplicas das amostras compostas por PEAD puro em todas condições de processamento	94
Figura 44: Curvas de tensão versus deformação de uma das réplicas das amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno em todas condições de processamento	94
Figura 45: Superfície resposta referente ao módulo de flexão obtida pelo ensaio quase-estático para amostras compostas por PEAD puro nas diferentes condições de processamento.....	96
Figura 46: Superfície resposta referente ao módulo de flexão obtida pelo ensaio quase-estático para amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento	97
Figura 47: Superfície resposta referente a tensão à 5% de deformação obtida pelo ensaio quase-estático para amostras compostas por PEAD puro nas diferentes condições de processamento	98
Figura 48: Superfície resposta referente a tensão à 5% de deformação obtida pelo ensaio quase-estático para amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento.....	99
Figura 49: Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento (E') obtidas para as amostras compostas por PEAD puro	101
Figura 50: Diagrama esquemático mostrando os processos de relaxação do PEAD	102

Figura 51: Sobreposição das curvas da tangente de perda ($\tan \delta$) obtidas para as amostras compostas por PEAD puro	103
Figura 52: Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento (E') obtidas para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno.....	104
Figura 53: Sobreposição das curvas da tangente de perda ($\tan \delta$) obtidas para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno	105
Figura 54: Curvas de liberação de ibuprofeno em função do tempo para as amostras processadas nas diferentes condições, 150 °C/ 25 rpm; 150 °C/ 35 rpm; 160 °C/ 25 rpm e 160 °C/ 35 rpm	107
Figura 55: Etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais inertes ou hidrofóbicos: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições variadas no processo de produção das amostras. .	61
Tabela 2: Cristalinidade calculada para as amostras compostas por PEAD, através da técnica de DR-X.	82
Tabela 3: Cristalinidade calculada para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno através da técnica de DR-X.	85
Tabela 4: Temperatura de fusão e cristalinidade calculada para as amostras compostas por PEAD e PEAD antes do processamento (pellets) a partir da técnica de DSC.	89
Tabela 5: Entalpia de fusão calculada a partir do pico de fusão do Ibuprofeno obtido para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno a partir da técnica de DSC.	91
Tabela 6: Temperatura de fusão e cristalinidade calculada para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno a partir da técnica de DSC.	91
Tabela 7: Média dos valores obtidos para o módulo de flexão e tensão à deformação de 5% para todas as amostras processadas.	95
Tabela 8: Análise de variância para o módulo de flexão.	95
Tabela 9: Análise de variância para a tensão à 5% de deformação.	97
Tabela 10: Média de Ibuprofeno incorporado nos tubos.	106
Tabela 11: Dados obtidos a partir do ensaio de liberação de Ibuprofeno a partir de amostras tubulares fabricadas com diferentes combinações de parâmetros.	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PVC	Poli (cloreto de vinila)
PE	Polietileno
PVA	Poli (vinil álcool)
PEG	Poli (glicol etilênico)
PVP	Poli (pirrolidona vinílica)
PAAm	Poliacrilamida
PCL	Poli (ϵ -caprolactona)
EVA	Poli (etilenoacetato de vinila)
PEO	Poli (óxido de etileno)
HA	Hidroxiapatita
PEG 400	Poli (glicol etilênico) 400
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
PEBD	Polietileno de baixa densidade
PEAD	Polietileno de alta densidade
PELBD	Polietileno linear de baixa densidade
PEUAMM	Polietileno de ultra alta massa molar
PEUBD	Polietileno de ultra baixa densidade
T _m	Temperatura de fusão
T _g	Transição vítrea
E'	Módulo de armazenamento
E''	Módulo de dissipação viscosa
tan δ	Fator de perda
RPM	Rotações por minuto
EDS	Espectrometria de Energia Dispersiva de Raios-X
FTIR-ATR	Infravermelho por Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada
DR-X	Difração de Raios-X
DMA	Análise dinâmico-mecânica
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
SLMF	Sistema de Liberação Modificada de Fármaco
ITU	Infecção do Trato Urinário
IBP	Ibuprofeno
DP	Desvio padrão

SUMARIO

INTRODUÇÃO	25
1.1 OBJETIVOS	28
1.1.1 Objetivo geral	28
1.1.2 Objetivos específicos.....	28
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	29
2.1 CATETERISMO URINÁRIO NA PRÁTICA CLÍNICA	29
2.1.1 Classificação quanto a técnica de cateterismo urinário: intermitente versus demora	30
2.1.2 Complicações associadas ao cateterismo urinário	32
2.2 A UTILIZAÇÃO DE BIOMATERIAIS EM DISPOSITIVOS APLICADOS NO TRATO URINÁRIO	34
2.2.1 Aplicação de polímeros como biomateriais.....	35
2.2.2 Polímeros aplicados na fabricação de cateteres urinários.....	37
2.3 INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS EM CATETERES URINÁRIOS	38
2.4 LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE MATRIZES POLIMÉRICAS	40
2.5 EXTRUSÃO DE MATERIAIS POLIMÉRICOS	42
2.5.1 Processo de extrusão a quente e aparato instrumental	43
2.5.1.1 Parâmetros de controle do processo	45
2.5.1.2 Perfil de temperatura	45
2.5.1.3 Design, tamanho e velocidade da rosca.....	47
2.6 EMPREGO DA EXTRUSÃO NA ÁREA FARMACÊUTICA ..	49
2.6.1 Extrusão de cateteres urinários de Polietileno associados a fármacos	51
2.6.2 Fármacos com ação anti-inflamatória e/ou analgésica aplicados no processo de extrusão.....	53
2.6.2.1 Ibuprofeno	53
3 MATERIAIS E MÉTODOS	57
3.1 SELEÇÃO DOS MATERIAIS: POLÍMERO E FÁRMACO	57
3.1.1 Polietileno de Alta Densidade (PEAD)	57
3.1.2 Ibuprofeno (IBP).....	58
3.2 EXTRUSÃO VERTICAL DE TUBOS E PARÂMETROS DE PROCESSO.....	58
3.2.1 Adaptações do equipamento e processo	58
3.2.2 Determinação das condições de processamento	59
3.3 MÉTODOS E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO.....	61

3.3.1	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	61
3.3.2	Infravermelho por Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR)	61
3.3.3	Difração de Raios X (DR-X).....	62
3.3.4	Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC).....	62
3.3.5	Ensaio quase-estático de flexão.....	63
3.3.6	Análise dinâmico-mecânica (DMA).....	63
3.3.7	Ensaio de liberação do Ibuprofeno	64
3.3.7.1	Curva de calibração do IBP em metanol e solução tampão fosfato pH 7,4.....	64
3.3.7.2	Avaliação da incorporação de Ibuprofeno nos tubos	64
3.3.7.3	Ensaio de liberação do Ibuprofeno a partir dos tubos	65
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
4.1	EXTRUSÃO VERTICAL DOS TUBOS	67
4.2	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV) ...	68
4.2.1	Análise da superfície fraturada dos tubos.....	68
4.2.2	Análise da superfície externa dos tubos	73
4.3	INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER COM REFLETÂNCIA TOTAL ATENUADA (FTIR-ATR)	77
4.4	DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DR-X)	81
4.5	CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)	87
4.6	ENSAIO QUASE-ESTÁTICO DE FLEXÃO.....	93
4.7	ANÁLISE DINÂMICO-MECÂNICA (DMA)	99
4.8	INCORPORAÇÃO DE IBUPROFENO NOS TUBOS	106
4.9	LIBERAÇÃO DE IBUPROFENO A PARTIR DOS TUBOS..	106
5	CONCLUSÕES	111
5.1	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	113
	REFERÊNCIAS.....	115

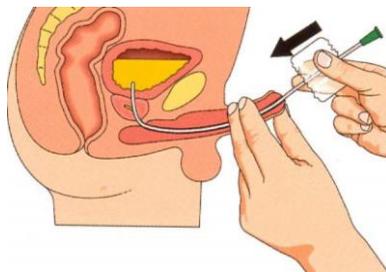
INTRODUÇÃO

O cateterismo urinário é um dos procedimentos mais praticados na área da saúde, sendo de inestimável valor ao tratamento de processos patológicos do trato urinário. Seu uso é indicado para fins diagnósticos e terapêuticos, nos casos de pacientes que apresentam incontinência urinária, retenção urinária, quando se faz necessária a avaliação exata do débito urinário, restrições pós-operatórias, coleta de amostras de urina, irrigação de bexiga ou instilação de medicamentos e nas cirurgias urológicas (MAZZO et al., 2011).

Essa técnica vem sendo executada historicamente desde os tempos egípcios, os materiais utilizados na confecção do instrumental foram evoluindo com o desenvolvimento da civilização, inicialmente compostos por metais, tais como cobre e prata, bem como estruturas de pele animal. A grande revolução desse dispositivo ocorreu com o desenvolvimento das técnicas de tratamento da borracha, no século XIX, quando os cateteres ganharam mais flexibilidade e resistência (LENZ, 2006). Sua composição básica atualmente está baseada em polímeros. É possível encontrar cateteres compostos por: Látex, Silicones, Poli (cloreto de vinila) (PVC), Polietilenos (PE) e etc., bem como suas misturas ou associação com outros materiais.

No processo de cateterização urinária, o cateter é inserido via uretra até a bexiga, conforme ilustrado na Figura 1. Dessa forma as características do material que constitui o cateter são de fundamental importância para sucesso da técnica e bem estar do paciente. Por essa razão, essa técnica é classificada a nível hospitalar como um procedimento invasivo e capaz de desenvolver complicações (ERCOLE et al., 2013).

Figura 1: Procedimento de inserção de um cateter. Inserido via uretra até a bexiga



Fonte: SOUZA et al, 2007.

As complicações associadas ao procedimento de cateterismo urinário podem ser classificadas como: infecciosas e/ou traumáticas. A infecção do trato urinário (ITU) é a consequência mais explorada e estudada, visto sua alta ocorrência – Da totalidade das ITUs registradas em hospitais, 80% delas está associada ao uso de cateteres. Por essa razão, existem muitos trabalhos publicados na área, com o objetivo de reduzir a formação de biofilmes e desenvolvimento de micro-organismos nos cateteres. Desde o uso de outros materiais na composição dos cateteres, até sua associação com fármacos de ação antibiótica, como: Ciprofloxacino, Gentamicina, Norfloxacino, Rifampicina, Esparfloxacina e Triclosan (FISHER et al., 2015; CHO et al., 2003; PARK et al., 2003; REID et al., 1994). O ato da inserção do cateter na uretra pode ocasionar um trauma mecânico significativo, visto a sensibilidade da mucosa explorada, como consequência há limitação da mobilidade do paciente, dor, processo inflamatório e sangramento. Fatores que contribuem de forma significativa para o aumento do tempo de internação e morbidade (SAFDAR et al, 2015; MAZZO et al, 2011; LENZ, 2006).

Com o objetivo de reduzir o trauma mecânico, os cateteres são revestidos com materiais que proporcionam menor fricção na mucosa. O tipo de revestimento mais utilizado são os chamados hidrogéis (Figura 2). Esses são compostos por polímeros hidrofílicos, tais como: Poli (vinil álcool) (PVA); Poli (glicol etilênico) (PEG); Poli (pirrolidona vinílica) (PVP); Poliacrilamida (PAAm) e etc. O aprisionamento de água dentro da estrutura polimérica proporciona a diminuição do coeficiente de atrito entre cateter/ mucosa reduzindo as consequências do trauma mecânico (BEIKO et al, 2004).

Figura 2: Cateter urinário de PVC recoberto com camada de hidrogel



Fonte: DIS MED, 2015.

Em contrapartida, têm se associado um aumento do processo de incrustação, depósito de cristais de sais no cateter, quando utilizado esse tipo de material. Assim como o modelo de estudo descrito por Choong et al (2001), que demonstra que os cateteres revestidos com hidrogéis acumulam significativamente mais incrustação. Esse fenômeno contribui tanto para o aumento das consequências infecciosas quanto para as traumáticas, visto que o depósito de sais pode provocar o bloqueio do fluxo no cateter, necessitando da remoção, que tende ser mais dolorosa e de uma nova inserção (BEIKO et al, 2004; LAWRENCE & TURNER, 2004). Não são explorados atualmente, estudos que associem os cateteres urinários com outros fármacos que não antibióticos ou com ação sobre a formação de biofilmes. Uma possibilidade seria a utilização da combinação do polímero componente do cateter com um fármaco anti-inflamatório por exemplo, com o objetivo de reduzir a dor e inflamação locais, resultantes do processo traumático de inserção e permanência do dispositivo no trato urinário.

O ibuprofeno é um agente anti-inflamatório não esteroide, atua inibindo a produção de prostaglandinas, substâncias químicas produzidas pelo corpo que causam inflamação e contribuem para a percepção de dor pelo cérebro. Está associado a poucos efeitos adversos relatados e possui boa resistência térmica (ALMEIDA; AMARAL; LOBÃO, 2012). Tais fatos o tornam um bom candidato para incorporação em cateteres, visto que a maioria dos processos de produção dessas estruturas atuam com altas temperaturas, como no caso da extrusão.

Em busca de suprir as novas exigências do mercado o Laboratório de Projeto e Fabricação de Componentes Plásticos Injetados (CIMJECT) do departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) vem desenvolvendo pesquisas na área liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas processadas por extrusão (PAGGI, 2014; ZEPON, 2010). Paggi (2014) fabricou por extrusão estruturas tubulares de Poli (ϵ -caprolactona) (PCL) associadas ao fármaco Ibuprofeno, obtendo geometrias compatíveis com a aplicação proposta, como dispositivos para regeneração de nervos.

Desta forma, utilizando a mesma técnica pretende-se estudar sua aplicação em outra área de atuação, como no desenvolvimento de cateteres urinários modificados. A fim de promover melhoria na qualidade de vida do paciente submetido ao processo de cateterismo urinário.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Fabricar pelo processo de extrusão dispositivos tubulares de Polietileno de Alta Densidade com Ibuprofeno aplicáveis na construção de cateteres urinários.

1.1.2 Objetivos específicos

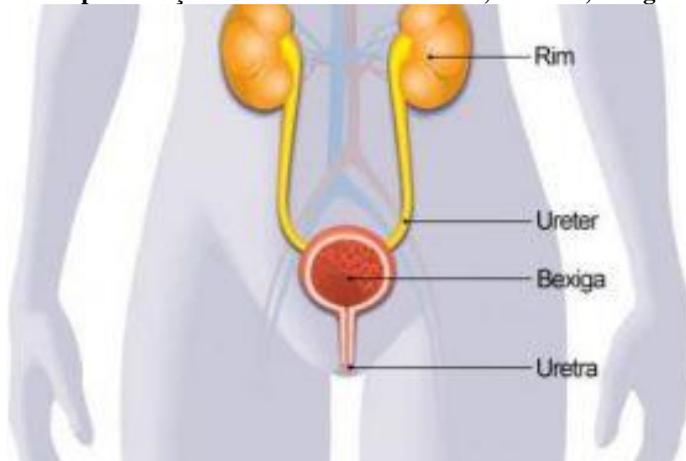
- Determinar os parâmetros de processamento capazes de produzir tubos com dimensões apropriadas à aplicação proposta.
- Verificar a influência da composição e das condições de processamento na geometria, microestrutura, propriedades térmicas e mecânicas das amostras.
- Avaliar o perfil de liberação do fármaco verificando a pertinência quanto a aplicação proposta.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CATETERISMO URINÁRIO NA PRÁTICA CLÍNICA

O sistema urinário é composto pelas estruturas listadas na Figura 3, tendo como principal função a eliminação de substâncias em excesso e produtos residuais do metabolismo. A excreção de tais elementos se dá através da urina. Dessa forma, esse sistema contribui de maneira direta para a manutenção da homeostase – composição química do meio interno (GUYTON & HALL, 2006), regulando de maneira minuciosa líquidos e eletrólitos, removendo resíduos e fornecendo hormônios envolvidos na produção e eritrócitos, metabolismo ósseo e pressão arterial (BRUNNER & SUDDARTH, 2009).

Figura 3: Representação do sistema urinário: rins, ureteres, bexiga e uretra



Fonte: CHOCAIR, 2015.

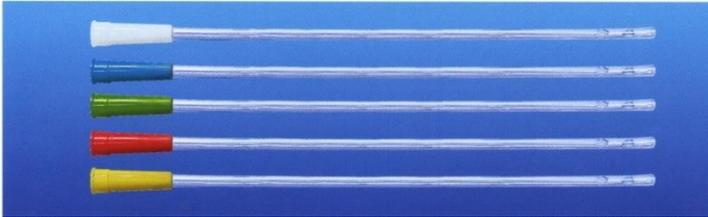
Muitas doenças estão associadas ao sistema urinário, seja nos rins ou nas vias urinárias (ureteres, bexiga e uretra). Quando a patologia resulta em uma alteração da função urinária, medidas de intervenção se fazem necessárias, dentre elas o cateterismo urinário (MAZZO et al, 2011). A cateterização urinária é um procedimento invasivo em que é inserido um cateter uretral até a bexiga (ERCOLE et al, 2013). Esse procedimento é amplamente utilizado na prática clínica, estima-se que 10% dos pacientes hospitalizados são expostos ao cateterismo urinário (MAZZO et al, 2011). Entre as suas principais indicações, pode-se

destacar: drenagem urinária, mensuração de débito urinário em pacientes críticos, irrigação vesical em pacientes que apresentam obstrução (ex: coágulos, cálculos ou tumores) ou em pós operatório de cirurgias urológicas, instilação de medicamentos como dimetilsulfóxido em pacientes portadores de cistite intersticial, entre outras (MAZZO et al, 2012; LENZ, 2006).

2.1.1 Classificação quanto a técnica de cateterismo urinário: intermitente *versus* demora

É denominado cateterismo intermitente (ou de alívio) o método que permite o esvaziamento periódico da bexiga, com retirada do cateter logo após o procedimento (MAZZO, 2011). Praticado frequentemente com a sonda uretral reta (cateter de Nélaton), como ilustrado na Figura 4. Pode ser aplicado a pacientes de qualquer idade, com as seguintes indicações: Alívio para uma retenção urinária aguda – facilitando a preservação do trato urinário, por evitar sua distensão; determinação do resíduo urinário; obtenção de uma amostra de urina para exame laboratorial; instilação intravesical de medicamentos; exploração da uretra (LENZ, 2006).

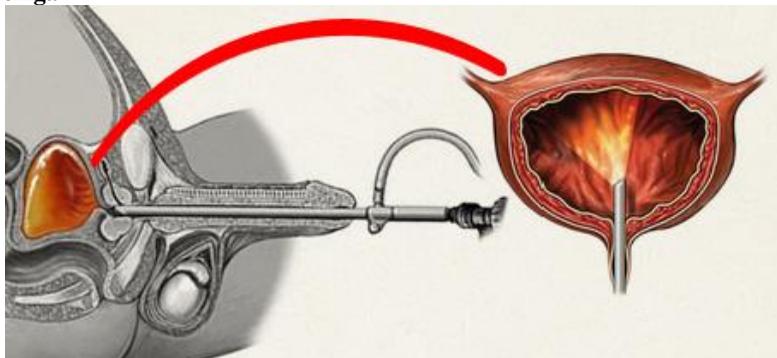
Figura 4: Cateter de Nélaton de diferentes diâmetros



Fonte: DIS MED, 2015.

A frequência de cateterização depende de alguns fatores, tais como: capacidade da bexiga, ingestão de líquidos, resíduo pós-miccional, parâmetros urodinâmicos (complacência, pressão detrusora). Geralmente, o procedimento é indicado de quatro a seis vezes ao dia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2008). O cateter deve ser suficientemente lubrificado e introduzido suavemente através da uretra até que haja saída de urina por meio dele, conforme trajeto ilustrado na Figura 5.

Figura 5: Cateterismo intermitente: introdução da sonda através da uretra até a bexiga



Fonte: ALMEIDA, 2010.

O cateter deve ser mantido no local até que o fluxo de urina termine. Após isto, o cateter deve ser removido de forma estratégica a evitar lesões. Como não há necessidade de permanência do mesmo no trato urinário as complicações são menores quando comparadas ao uso dos cateteres de demora (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2008; LENZ, 2006).

O cateterismo de demora é o método utilizado para drenagem contínua, por um determinado período. Essa prática é realizada utilizando-se um cateter de Foley (Figura 6), tendo como principais indicações: drenagem vesical por obstrução crônica; disfunção vesical (bexiga neurogênica); drenagem vesical após cirurgias urológicas e pélvicas e para assegurar a higiene perineal e conforto de pacientes com incontinência urinária e em estado de coma (LENZ, 2006).

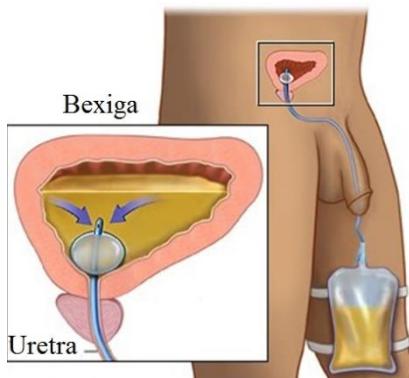
Figura 6: Cateter de Foley composto por látex (2 e 3 vias)



Fonte: BOENMED, 2015.

A troca da sonda deve ocorrer em até trinta dias – ou de acordo com as normativas internas de cada hospital, salvo orientação médica. O cateter é inserido através da uretra até a bexiga, após sua inserção completa um pequeno balão presente no interior do tubo é inflado de forma a ancorar o cateter no local, conforme ilustrado na Figura 7 – mantendo fluxo constante de coleta da urina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2008).

Figura 7: Cateterismo de demora: sonda de Foley inserida e mantida por tempo prolongado



Fonte: ALMEIDA, 2010.

Sua calibração se dá de acordo com a escala francesa Charrière (Fr), que progride um terço de milímetro por número. Dessa forma, um cateter calibre 18Fr se refere a dimensão de 6 milímetros de diâmetro. Seu tamanho é selecionado conforme tamanho do canal uretral do paciente respeitando a anatomia do candidato em questão (LENZ, 2006).

Apesar do cateterismo urinário ser um procedimento amplamente aplicado na clínica médica atual existem uma série de complicações associadas ao método que até hoje exigem atenção redobrada da equipe médica e são focos recorrentes de discussões na área no que se refere ao tratamento, redução e/ou prevenção de tais complicações.

2.1.2 Complicações associadas ao cateterismo urinário

A complicação com maior frequência descrita na literatura associada ao procedimento de cateterismo urinário é a infecção do trato urinário (ITU) – essa representa cerca de 40% do total das infecções hospitalares comumente listadas. Sendo que o procedimento de

cateterismo urinário é responsável por cerca de 80% dessa contabilização (SAFDAR et al, 2015; MAZZO et al, 2012). Ela ocorre principalmente pelo processo de inserção do cateter, que acaba transportando parte da flora bacteriana presente da uretra para o interior da bexiga, além da prática através de técnicas não assépticas (LENZ, 2006). É possível fazer uma associação entre o tempo de permanência do cateter e o desenvolvimento de infecção do trato urinário. O risco da ITU em decorrência do uso de cateter urinário é diretamente proporcional ao seu tempo de permanência (SAFDAR et al, 2015; SOUZA et al, 2007).

Outra complicação frequente associada ao processo de longo prazo é a incrustação. Esse fenômeno ocorre como resultado da contaminação por bactérias, geralmente *Proteus mirabilis*, que causa a precipitação de sais da urina. Esses cristais de sais se anexam na superfície do cateter e seu acúmulo pode ocasionar o bloqueio completo do cateter, com isso provocar a retenção de urina e sua passagem, bem como a remoção do dispositivo, que tende a ser mais dolorosa devido ao trauma que pode ser gerado na uretra e mucosa da bexiga – esse fato afeta cerca de 50% dos pacientes que fazem uso prolongado do dispositivo (LAWRENCE & TURNER, 2004).

Ainda cita-se o trauma mecânico e consequente manifestação dolorosa, causados pelo atrito do cateter mal lubrificado contra a mucosa uretral. Também a execução falha das técnicas de inserção são causas de traumatismo uretral, inclusive de falso trajeto que geralmente é acompanhado de sangramento, muitas vezes intenso (MAZZO et al, 2011; LENZ, 2006). Tal fato, causa uma deficiência de mobilidade, inflamação não bacteriana da uretra e estreitamento uretral, que acabam contribuindo ainda mais para a ocorrência de ITU – aumentando o tempo de internação e morbidade, pesando ainda mais nos gastos associados ao procedimento (SAFDAR et al, 2015).

Uma pesquisa realizada por Safdar et. al (2015) no Hospital da universidade de Wisconsin – Estados Unidos, entrevistou 20 pacientes hospitalizados e submetidos ao cateterismo de demora a partir de uma planilha única de perguntas. Para 45% dos pacientes o procedimento é entendido claramente como útil ao seu estado de saúde, pois elimina a necessidade de locomoção até o banheiro, por exemplo; 50% dos entrevistados relata a presença do cateter como uma experiência desconfortável e dolorosa e 25% deles cita sua presença como um fator restritivo e/ou limitante de mobilidade.

Essa pesquisa traz à tona a percepção do paciente no que se refere a sua experiência com o procedimento. O risco de aumento de ITU é hoje o foco principal de discussão nesse âmbito. Entretanto, o trauma

mecânico, dor e restrição de mobilidade são itens que afetam diretamente a qualidade de vida do paciente, portanto itens de importância relevante ao processo em questão.

2.2 A UTILIZAÇÃO DE BIOMATERIAIS EM DISPOSITIVOS APLICADOS NO TRATO URINÁRIO

A denominação biomaterial é dada a toda substância, com exceção de drogas ou fármacos, que entre em contato com o sistema biológico para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do corpo (WILLIAMS, 1987). Em outras palavras, o biomaterial é utilizado para substituir ou apoiar a função do tecido enquanto está em contato com ele, seja interna ou externamente (NAIR & LAURENCIN, 2006; CHEN; LIANGA; THOUASB, 2012). Os biomateriais têm sido utilizados no trato urinário durante muitos séculos, sua evolução ocorreu a partir de tubos metálicos primitivos até complexos materiais poliméricos. Os dispositivos médicos comumente aplicados no trato urinário são os cateteres uretrais e supra púbicos e *stents* uretrais (BEIKO et al, 2004).

As vias urinárias, por se tratarem de estruturas ocas, são capazes de permitir a introdução de instrumentos com a finalidade de exploração, dilatação, drenagem introdução de medicamento e outros. Essas aplicações datam desde as mais antigas civilizações. O primeiro registro de que se tem notícia foi de tubos ocos de cobre e laca, encontrados na civilização egípcia (3000 a 1440 a.c), onde mais adiante gregos, romanos e chineses empregaram instrumental semelhante. Em 79 d.c foram encontrados nas ruínas de Pompéia vários modelos de sondas/ cateteres urinários. Entretanto, somente no século X a primeira sonda flexível foi idealizada, composta por couro animal, seguida por sondas de prata e seda trançada datadas em meados no século XIII (LENZ, 2006).

Um grande avanço ocorreu na confecção de sondas e cateteres urinários no decorrer do século XIX, em virtude da descoberta dos métodos para tratamento da borracha. Nessa época, médicos representantes da urologia francesa, como Pierre Jules Beniqué, Mercier, Nélaton, Felix Guyon, Malecot, entre outros, introduziram inovações anatômicas nas sondas e cateteres, apresentando características vistas nos dispositivos até hoje empregados. Uma das contribuições mais significativas surgiu após o desenvolvimento do látex, dando origem ao cateter de Foley. A partir do século XX, visto a proliferação do uso de uma série de polímeros sintéticos, esse material também se firmou como grande componente dos dispositivos utilizados em procedimentos no trato urinário (BEIKO et al, 2004; LENZ, 2006).

2.2.1 Aplicação de polímeros como biomateriais

O polímero ideal para essa finalidade deve atender alguns requisitos com o objetivo de não provocar respostas biológicas adversas, locais ou sistêmicas. Dessa forma, não devem exibir efeito tóxico, carcinogênico ou mutagênico (MANO et al., 2007; MIDLETON & TIPTON, 2000; ANGELOVA & HUNKLER, 1999). Bem como, atender os quesitos abaixo:

- *Biocompatível*: O material deve ter capacidade de gerar uma resposta adequada no hospedeiro, apropriada a uma determinada aplicação. Não deve provocar efeitos locais e sistêmicos nocivos (RAVAGLIOLI & KRAJEWSKI, 1992; FOURNIER et al., 2003; ANGELOVA & HUNKLER, 1999).
- *Biofuncional*: O material deve ter características mecânicas compatíveis com o cumprimento da função desejada (RAVAGLIOLI & KRAJEWSKI, 1992).
- *Esterilizável*: O material deve resistir ao processo e ser facilmente esterilizado (RAVAGLIOLI & KRAJEWSKI, 1992; MIDLETON & TIPTON, 2000).

A biocompatibilidade absoluta pode até ser possível a partir de um polímero de origem natural, entretanto, para polímeros sintéticos esse item não pode ser completamente alcançado. Visto que os polímeros sintéticos disponíveis até o momento, tem pelo menos algum efeito mínimo sobre o tecido (BEIKO et al, 2004). A interação entre o biomaterial e o meio biológico depende da resposta desencadeada pelo biomaterial no organismo e esta depende das características do material aplicado. Com base nisso, os biomateriais também podem ser classificados como:

- *Biotoleráveis*: Induzem resposta inflamatória mínima, que é bem tolerada pelo organismo. Geralmente ocorre o seu encapsulamento por tecido fibroso induzido pela liberação de compostos químicos por parte do material implantado. A maioria dos biomateriais compostos por polímeros sintéticos faz parte dessa classificação (HENCH & WILSON, 1999; VALLET-REGI, 1997).
- *Bioinertes*: Causam mínimas reações no organismo, devido a sua grande estabilidade química superficial, o encapsulamento fibroso é quase que desprezível. Podem ser citados como exemplo biomateriais compostos por Polietileno de Ultra Alto Peso Molecular (PEUAPM) e ligas metálicas inoxidáveis (VALLET-

REGI, 1997; HENCH & WILSON, 1999; QUATELA & CHOW, 2008).

- **Bioativos:** Tem capacidade de interagir de forma íntima com o tecido sem que haja intervenção do tecido fibroso. A resposta biológica causada pelos componentes orgânicos e minerais presentes nos fluidos corporais, possibilita que ocorra uma ligação de natureza química entre eles, estabelecendo forte ligação. Os materiais bioativos, por excelência, são os biovidros, vitrocerâmicas bioativas e as cerâmicas do sistema fosfato de cálcio, como a Hidroxiapatita (HA) (RIGO et al, 2004).

Os biomateriais podem ser aplicados como dispositivos permanentes, quando o material é utilizado no meio biológico por tempo indeterminado, mantendo suas características físico-químicas e mecânicas por longos períodos, ou temporários, quando se necessita do dispositivo apenas durante o processo de regeneração do tecido ou função (NAIR & LAURENCIN, 2006).

Desta forma, os polímeros utilizados devem ter características compatíveis com o tipo de aplicação, sua classificação se dá segundo Vert *et al* (1992) em:

- **Biodegradável:** Polímeros que sofrem degradação e dispersão *in vivo*, mas sem que seus produtos ou subprodutos sejam de fato eliminados pelo organismo. Sofrem o ataque de elementos biológicos afetando sua integridade, formando fragmentos ou subprodutos, que podem ser removidos do local de ação, mas não necessariamente do organismo.
- **Bioreabsorvível:** Polímeros que se degradam por meio da clivagem das cadeias que são reabsorvidas *in vivo*, sendo que sua eliminação se dá por meio de rotas metabólicas do organismo. Esse conceito se aplica quando há a eliminação total do material e dos subprodutos de degradação sem efeitos colaterais residuais.
- **Bioabsorvível:** Polímeros que podem se dissolver em fluidos corpóreos sem diminuição de massa molecular, ou seja, sem a quebra da macromolécula. Um polímero absorvível pode ser bioreabsorvível se suas moléculas forem excretadas, um exemplo, são os implantes solúveis em fluidos biológicos (BARBANTI et al, 2005).

Ainda busca-se um material ideal para a aplicação no trato urinário. O biomaterial para esse fim deve incorporar inércia biológica, estabilidade química na urina, resistência à formação de biofilmes e incrustações, promover um excelente fluxo urinário a longo prazo,

estabilidade após a colocação, nenhum desconforto significativo ao paciente e disponibilidade a um preço acessível. Infelizmente hoje não há um material que abranja todas as características ideais citadas (BEIKO et al, 2004).

2.2.2 Polímeros aplicados na fabricação de cateteres urinários

Os materiais empregados na fabricação de cateteres urinários devem ter uma combinação adequada entre suas características físicas e mecânicas para que o produto final seja bem sucedido em sua aplicação. De uma forma ideal, o cateter deve ter uma superfície lisa e ser livre de matérias estranhas. O atendimento dessas condições tenta garantir a redução do trauma mecânico e forças de cisalhamento na interface do biomaterial/tecido, facilitando a inserção e remoção do dispositivo.

Outro quesito a ser idealizado é a flexibilidade do material. Para inserção do mesmo é importante que ele seja flexível o bastante para reduzir a ocorrência de perfuração da uretra. Entretanto, ele deve ser resistente o suficiente para evitar dobras ou colapso, bem como para garantir sua integridade no momento da remoção, visto que podem ser submetidos a uma força de tração significativa, podendo causar sua ruptura (LAWRENCE & TURNER, 2004).

Diante dessas características, a utilização de polímeros se faz satisfatória nessa área. O látex, feito a partir de borracha natural, foi originalmente o material que iniciou o desenvolvimento moderno do cateter urinário. Por se tratar de uma matéria prima abundante, com baixo custo e ótimas propriedades mecânicas e de processamento, garante sua utilização até hoje, mesmo com as desvantagens relacionadas ao seu uso (LAWRENCE & TURNER, 2004). O uso de cateteres fabricados com esse material pode ser causa de um potencial desconforto ao paciente, visto o alto coeficiente de fricção com a uretra. Além do mais, é um material muito vulnerável a incrustação por depósitos de minerais, quando comparado ao silicone. Há ainda implicações consequentes da hipersensibilidade dos pacientes ao látex no desenvolvimento de uretrite e estenose uretral (RAMAKRISHNAN & MOLD, 2004).

Por se tratar de um dos grupos de biomateriais mais estudados, os silicones têm conhecida biocompatibilidade e durabilidade intrínseca, isso se deve a estabilidade química e térmica do material, baixa tensão superficial e hidrofobicidade que garante sua ampla utilização na fabricação desses dispositivos. Esse material tem caráter hipoalergênico, apresenta baixa fricção com o tecido e tem tendência reduzida para o processo de incrustação. Entretanto, o balão associado nesse material têm

tendência maior de esvaziamento, o que resulta no deslocamento e trauma mecânico da uretra (RAMAKRISHNAN & MOLD, 2004; EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY NURSES, 2012).

Quanto ao uso de PVC e PE não existem muitos estudos comparando com os demais materiais. O que se pode afirmar, é que o cateteres fabricados com esses componentes costumam ter o lúmen maior, permitindo um fluxo rápido. Por essa razão, são preferidos em casos de necessidade de um alívio rápido de curto prazo, como nos pós operatórios, por exemplo. Como possuem uma rigidez maior, podem causar um maior desconforto. Entretanto, podem ser associados com plastificantes e/ou revestimentos, que reduzem significativamente tal queixa. É necessária cautela quando se fala do uso de plastificantes, pois existem alguns com comprovada ação inflamatória sobre o tecido, fato que resulta em poucos estudos na área com esses materiais (BEIKO et al., 2004; RAMAKRISHNAN & MOLD, 2004).

Na tentativa de reduzir os problemas associados a cada material, no que se refere principalmente as características mecânicas e formação de biofilmes – levando à ITU e tendência à incrustação de cristais. É comum observar o uso de blendas poliméricas e copolímeros, bem como a fabricação de cateteres com revestimento. Como por exemplo, cateteres de látex revestidos com teflon ou silicone ou cateteres revestidos e/ou fabricados com a adição de fármacos antibióticos (LAWRENCE & TURNER, 2004).

2.3 INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS EM CATETERES URINÁRIOS

A combinação de fármacos com dispositivos médicos representa uma tecnologia emergente, explorada pela área médica e farmacêutica como estratégia para reduzir as complicações associadas à implantação de dispositivos médicos. Essa combinação pode ser projetada como estratégia para provocar efeitos que se reforçam mutuamente e/ou fornecer em determinadas circunstâncias significativas vantagens médicas sobre a administração de ambos, fármaco e o dispositivo nas suas formas convencionais, separados. Em outras palavras, são dispositivos médicos que não tem a intenção principal de funcionar como reservatórios de fármacos, mas podem conter estes últimos, visando uma ação farmacológica adjuvante (VILLANOVA et al., 2010; WU & GRAINGER, 2006).

Considerando o alto consumo de cateteres urinários – nos Estados Unidos por exemplo, são mais de 30 milhões de unidades utilizadas

anualmente, bem como suas complicações já citadas, muitos esforços têm se concentrado na modificação da superfície do cateter a fim de reduzir o desconforto resultante do trauma mecânico, bem como impedir a adesão e formação de biofilme para reduzir a incidência de ITU (WU & GRAINGER, 2006).

Quase que a totalidade dos estudos desenvolvidos na área trata da adição de agentes antibióticos aos cateteres. Observa-se basicamente a utilização da técnica de imersão, onde o cateter é imerso em uma solução com o agente antibiótico para permitir a absorção do fármaco diretamente na superfície do dispositivo ou então a fabricação do dispositivo utilizando a mistura entre polímero e fármaco como constituintes da matriz (WU & GRAINGER, 2006; BEIKO et al., 2004).

A partir da década de 1990 os primeiros estudos começam a incluir a associação entre fármaco e cateter. Reid et al (1994) realizaram um estudo *in vitro* utilizando cateteres de látex e silicone impregnados com ciprofloxacino, os resultados demonstraram que o cateter pode absorver o fármaco a partir de uma solução e que ao longo do período de 1 a 48 horas reduziu significativamente a capacidade de adesão de bactérias no cateter.

Na tentativa de promover a liberação sustentada de antibiótico Cho et al (2003) aplicou uma mistura de Gentamicina com os polímeros Poli (etilenoacetato de vinila) (EVA) e Poli (óxido de etileno) (PEO) como revestimento de um cateter. Como resultado, conseguiu uma liberação e ação antibiótica por 7 dias no teste *in vitro* e no estudo *in vivo* com coelhos atingiu 5 dias de eficácia. Utilizando o mesmo revestimento citado anteriormente e alterando o fármaco para Norfloxacin, Park et al. (2003) conseguiu um tempo de liberação maior, visto a natureza hidrofóbica do fármaco quando comparada a Gentamicina. A liberação do fármaco pôde ser detectada por até 30 dias e a inibição do crescimento bacteriano conseguiu alcançar resultados por até 10 dias.

Estudos mais atuais como o realizado por Fisher et al. (2015) incluem a impregnação de associações de fármacos: Rifampicina, Esparfloxacin e Triclosan. Seu resultado *in vitro* mostrou redução na colonização de algumas cepas de bactérias de 7 a 12 semanas. Já Shenderovich et al. (2015) manteve um único fármaco, a Tiazolidinediona-8 (TZD-8), utilizada originalmente em quadros de diabetes, recentemente estudada como inibitória na formação de biofilmes – nesse estudo foi realizada impregnação do cateter com TZD-8 com vários polímeros em diferentes proporções: PEG 400; Etilcelulose; Eudragit® e Klucel®, avaliou-se a liberação e eficácia microbiológica, onde a presença dos polímeros hidrófilos alterou significativamente esse

resultado, abrindo um novo leque de opções para o emprego de polímeros e fármacos no revestimento de cateteres.

Quando o fármaco é inserido no cateter objetivando uma ação local, o dispositivo passa a ser reconhecido como um Sistema de Liberação Modificada de Fármaco (SLMF), sistema esse caracterizado por todas as técnicas utilizadas para carrear um fármaco até um local específico do organismo, onde ele deve ser liberado e absorvido (ANSEL et al., 2000).

2.4 LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE MATRIZES POLIMÉRICAS

A liberação do fármaco a partir dos dispositivos preparados com polímeros tem início após a difusão de moléculas de água no interior da matriz, provocando o rompimento aleatório das ligações. A liberação fica então dependente dos processos de erosão, difusão e intumescimento (WINZENBURG et al., 2004). O predomínio de um desses mecanismos depende das propriedades do polímero utilizado. O processo de liberação de um fármaco a partir de uma matriz polimérica é complexo, com isso, existe uma dificuldade em predeterminar qual mecanismo de liberação irá predominar no sistema. É preciso considerar as propriedades do polímero (cristalinidade e massa molar), fármaco (solubilidade no meio biológico e massa molar) e do sistema (concentração do fármaco, estado físico do fármaco na matriz, tamanho e distribuição de partícula, porosidade e interações prováveis entre fármaco/polímero) (JEONG et al., 2003).

De forma geral quando dispositivos poliméricos entram em contato com o fluido biológico eles podem manter sua estrutura mais ou menos constante durante o processo de dissolução ou podem intumescer e posteriormente sofrer erosão (LOPES et al., 2005). Os três mecanismos principais de liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos são descritos a seguir:

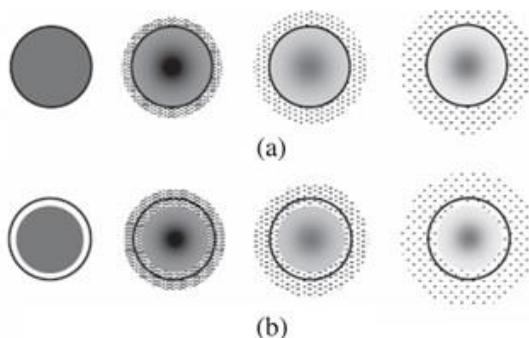
- *Erosão*: A liberação ocorre através da hidrólise da cadeia do polímero quando em contato com os fluidos biológicos. A água ataca as ligações químicas gerando oligômeros/monômeros, posteriormente ocorre a degradação através de processos enzimáticos, transformando as moléculas resultantes da erosão em moléculas menores (MIDLETON & TIPTON, 2000).
- *Difusão*: A difusão é resultado de movimentos moleculares aleatórios, que ocorrem em pequenas distâncias, através do qual a matéria é transportada de um local para outro localizado no interior

do próprio sistema (LOPES et al., 2005; MANADAS et al., 2002; COSTA & LOBO, 1999). Em termos gerais o fenômeno da difusão ocorre na seguinte ordem: a água se difunde através da membrana ou matriz, o fármaco se dissolve e se difunde para fora do polímero (MASSOD, 2007; MANADAS et al., 2002).

- *Intumescimento*: Nesse processo as matrizes (hidrofilicas) absorvem água, intumescendo, o que implica na liberação do fármaco da superfície da matriz polimérica. Conforme a água penetra no núcleo e afasta as cadeias do polímero o processo de difusão é favorecido (LOPES et al., 2005).

Os dispositivos de liberação podem ser preparados a partir de vários polímeros, os sistemas controlados por difusão são os mais frequentes (LYRA et al., 2007). Sua classificação se dá em Sistema matricial (monolítico) e reservatório, conforme ilustrado na Figura 8.

Figura 8: Esquema de liberação (a) monolítico (b) reservatório



Fonte: VILLANOVA et al., 2010.

No primeiro modelo o fármaco se encontra disperso homogeneamente ou solubilizado na matriz polimérica (Figura 8a). A liberação é controlada por difusão, essa pode ocorrer através de poros na matriz e/ou passagem através das cadeias poliméricas. A solubilidade do fármaco e sua taxa de dissolução pode influenciar significativamente a cinética de liberação do mesmo (LYRA et al., 2007; MASSOD, 2007; PEZZINI et al., 2007). Nesse tipo de sistema a liberação inicial se dá pelas partículas de fármaco presentes nas regiões mais superficiais. Contudo, com o decorrer do tempo a concentração de fármaco na superfície diminui, tornando a liberação dependente do transporte do fármaco das regiões mais internas, o que acaba gerando um decréscimo de liberação

com o passar do tempo, pelo aumento do caminho de difusão (TANDYA et al., 2007).

Já no sistema tipo reservatório, tem como característica apresentar o fármaco, na forma líquida ou sólida, em um núcleo revestido por uma membrana polimérica (Figura 8b). Nesse tipo de sistema a alta concentração de fármaco no interior do dispositivo é essencial para manter um gradiente de concentração constante através da membrana (BAJPAI et al., 2008; PEZZINI et al., 2007). A liberação do fármaco se dá por difusão através da membrana, que pode conter poros ou não. Quando a membrana não é porosa a liberação é governada pela difusão do fármaco através da membrana. Desta forma, pode ser modulada pela seleção de um polímero no qual apresente difusividade adequada. Já nos casos onde a membrana apresenta poros, a difusão do fármaco no meio que está preenchendo os poros que determinará o processo de liberação. A velocidade desse processo é dependente da velocidade de dissolução da membrana polimérica, o que depende da sua espessura e natureza (PEZZINI et al., 2007). A limitação de liberação imposta pela membrana acaba mantendo uma concentração de saturação do fármaco, o que mantém a liberação constante (ACHARYA & PARK, 2006; WADA et al., 1995).

Existe uma grande variedade de técnicas para produção de sistemas poliméricos de liberação de fármacos. A escolha depende do tipo e design do dispositivo projetado; estabilidade do polímero e fármaco ao processo; viabilidade econômica e outros. Entre elas destacam-se as técnicas de: spray-drying (evaporação de solventes), vazamento (casting); moldagem por compressão, injeção e extrusão (DOUGLAS et al., 2010; DONG et al., 2008; CHOKSHI & ZIA, 2004).

2.5 EXTRUSÃO DE MATERIAIS POLIMÉRICOS

A tecnologia de extrusão é um dos processos de fabricação mais importantes na indústria de plásticos e borrachas. Desenvolvida no final do século XVIII, inicialmente para fabricação de tubos de chumbo, hoje está entre os métodos mais utilizados no processamento de materiais poliméricos, na produção de mercadorias nos diversos setores industriais (ABEYKOON et al., 2012). Existe uma estimativa de que mais da metade dos produtos plásticos sejam fabricados por essa técnica, incluindo tubulações, perfis, chapas e filmes (MANIRUZZAMAN et al., 2012; CHOKSHI & ZIA, 2004).

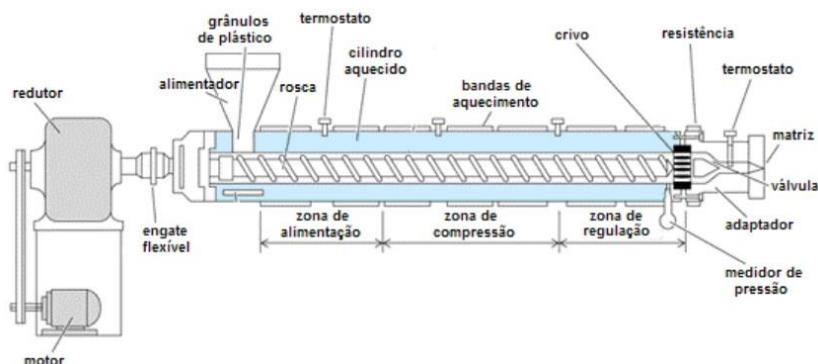
O princípio básico da extrusão é converter um material sólido em fluido pela aplicação de calor e trabalho mecânico, forçando sua

passagem através de uma matriz para formar um produto com características físicas e geométricas pré-determinadas (BORBA et al., 2005).

2.5.1 Processo de extrusão a quente e aparato instrumental

As extrusoras comercialmente disponíveis são constituídas basicamente por um alimentador, através do qual é inserido o material polimérico na maioria das vezes na forma de pellets, um canhão ou cilindro onde estão acoplados alguns dispositivos fundamentais para o processo, como sistema de aquecimento e resfriamento. Ainda no interior no cilindro fica localizada uma ou duas roscas, aparato responsável por misturar e empurrar o polímero até a matriz, onde o polímero vai ser moldado na sua forma final (STANKOVIC; FRIJLINK; HINRICH, 2015). Para monitoramento das condições de processo a extrusora conta com dispositivos medidores de temperatura, controladores de velocidade da rosca e torque (CHOKSHI & ZIA, 2004). A figura 9 ilustra com mais detalhes as partes de uma extrusora rosca única.

Figura 9: Representação dos componentes de uma extrusora com rosca única



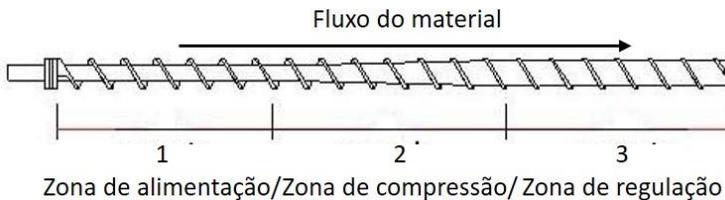
Fonte: PARENTE, 2006.

No trajeto inicial da extrusora, as partículas sólidas do polímero são aquecidas até seu ponto de fusão, causando sua plastificação. Na região intermediária, a temperatura do polímero fundido é aumentada até um nível considerável acima do ponto de fusão, enquanto as partículas sólidas remanescentes continuam sendo aquecidas até a sua fusão. Na região final da extrusora, o polímero fundido tem que alcançar um estado

termicamente homogêneo. Quando o material deixa a extrusora é então resfriado, normalmente até a temperatura ambiente (SANTOS et al., 2003). No processo de extrusão a quente as etapas de processamento: mistura, fusão, homogeneização e formação, ocorrem de forma simultânea e contínua. O material resultante pode ser o produto final ou alimentar outros processos, como moldagem por injeção, peletização, compressão e outros (SONAGLIO et al., 1995).

A energia necessária para promover a plastificação advém da soma entre o movimento rotacional e consequente cisalhamento da rosca e calor promovido pelos aquecedores acoplados no canhão (MANRICH, 2005). O sistema pode ser composto por rosca simples ou dupla, para extrusoras com rosca simples são determinadas três zonas distintas, conforme ilustrado na Figura 10.

Figura 10: Representação esquemática das zonas de uma extrusora com rosca simples



Fonte: Adaptado de CHEM-TREND, 2013.

A profundidade, juntamente com a distância entre os filetes de rosca, diferem dentro de cada zona gerando diferentes pressões ao longo de seu comprimento. Normalmente, a pressão no interior da zona de alimentação é muito baixa afim de permitir a alimentação constante e a mistura suave dos componentes. De forma gradual a pressão aumenta na zona de compressão, através da diminuição da profundidade e/ ou distância entre os filetes, o que confere um maior grau de mistura e compressão, garantindo que ao chegar na última zona o material esteja fundido de forma adequada para processamento. A modificação da profundidade e distância entre os filetes para uma forma constante e estável ajuda a manter a alta pressão, o que assegura uma taxa de liberação constante do extrudado através da matriz e consequentemente um produto extrudado uniforme (MANIRUZZAMAN et al., 2012).

Para extrusoras compostas por rosca dupla ocorre uma melhor mistura, pois é utilizado o movimento entrosado das duas roscas, o que permite diferentes configurações entre as zonas de transição. As roscas

podem girar no mesmo sentido ou em sentidos contrários, produzindo elevadas forças de cisalhamento. Entretanto, independentemente quantidade de roscas, a extrusora deve ser capaz de manter seu movimento em uma velocidade predeterminedada capaz de compensar o torque e cisalhamento gerado pelo material (STANKOVIC; FRIJLINK; HINRICHS, 2015).

2.5.1.1 Parâmetros de controle do processo

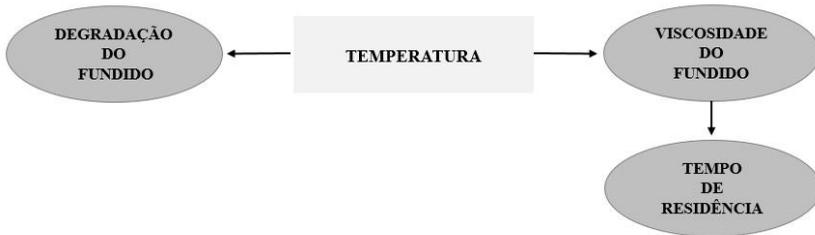
Embora o processo de extrusão seja uma simples operação tecnológica, seu controle é complexo. Devido às inúmeras variáveis envolvidas e o desconhecimento da influência da maioria delas sobre o processo (BORBA et al., 2005). É essencial assegurar que o polímero não seja degradado ou superaquecido durante o processamento (ABEYKOON et al., 2012). A baixa condutividade térmica apresentada pelos polímeros pode gerar limitação na taxa de aquecimento e consequentemente na plastificação do mesmo, no processo de resfriamento essa característica pode resultar na não uniformidade da temperatura da amostra, podendo ocasionar deformação do extrudado, delaminação, encolhimento, tensões residuais, vazios, entre outros. Por essa razão, o processamento de matrizes poliméricas exige que o equipamento promova a rápida fusão de cada componente da mistura, de forma contínua, e em seguida promova a dispersão homogênea dos componentes (DONG et al., 2008; LYONS; BLACKIE; HIGGINBOTHAM, 2008). Para tanto, se faz fundamental o monitoramento da temperatura do canhão e da matriz, e a velocidade de rosca. O perfil escolhido para esses parâmetros dependem do polímero utilizado e sua viscosidade, porcentagem da mistura dos componentes, taxa de alimentação e transferência, entre outros (MANIRUZZAMAN et al., 2012; CHOKSHI & ZIA, 2004).

2.5.1.2 Perfil de temperatura

A temperatura é o primeiro fator a ser analisado no processo de extrusão, uma vez que o polímero deve ser processado acima de sua temperatura de transição vítrea (T_g), mas abaixo de sua temperatura de degradação. Mudanças no perfil de temperatura, exercem influência direta sobre o produto final, conforme esquematizado na Figura 11. Através de alterações na viscosidade da massa fundida e tempo de residência do material no sistema, dessa forma deve ser encontrado um equilíbrio. De fato, trabalhando com temperaturas mais baixas, será

observado um torque maior e redução na capacidade de mistura, em virtude de uma maior viscosidade da massa. Elevando a temperatura, a viscosidade tende a diminuir, mas é importante determinar um limite máximo de processamento, afim de evitar a degradação (THIRY; KRIER; EVRARD, 2015).

Figura 11: Fatores influenciados pela temperatura do canhão. Adaptado



Fonte: THIRY, KRIER; EVRARD, 2015.

O perfil de temperatura empregado nas zonas de aquecimento do canhão e matriz pode seguir um aumento progressivo a partir da zona de alimentação até a matriz ou podem ser invertidas a esse padrão. Com a redução contínua a partir da zona de alimentação até a matriz. Ainda pode-se seguir um perfil variável, onde a temperatura se apresenta crescente até certa altura do canhão, com posterior decréscimo até a matriz. Perfis não variáveis também podem empregados, onde é determinada uma temperatura única para todas as zonas de aquecimento e matriz. Segundo Gilles (2005) considerando a capacidade produtiva da extrusora, a primeira zona de aquecimento pode ser mantida sob fonte de refrigeração, isso impede que o polímero sofra uma fusão prematura e acabe impedindo o fluxo de escoamento necessário na zona de alimentação. Na zona seguinte, a temperatura deve ser mantida entre 10 e 20 °C abaixo da temperatura de fusão para materiais semicristalinos e 70 °C acima da transição vítrea (T_g) para polímeros amorfos. Nas zonas seguintes, deve ocorrer a otimização da temperatura considerando a manutenção para o bom fluxo através da matriz.

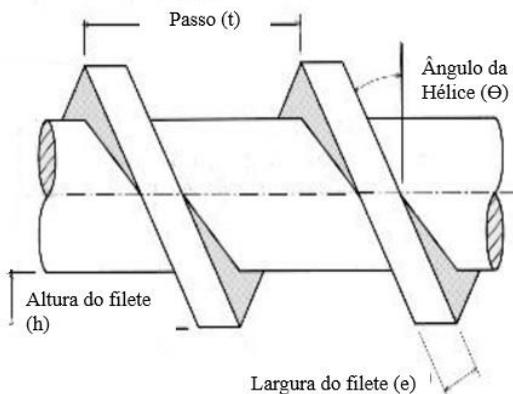
A temperatura do processo de extrusão pode ser considerada um dos fatores determinantes na qualidade do produto final. Entretanto, é importante entender que a temperatura da massa fundida será diferente da temperatura do canhão, isso ocorre devido ao efeito da energia mecânica

transferida através da rotação da rosca para o material (THIRY; KRIER; EVRARD, 2015).

2.5.1.3 Design, tamanho e velocidade da rosca

Um requisito importante para a rosca da extrusora é a capacidade de transmitir o torque necessário para sua rotação. O transporte de sólidos na extrusora de rosca única ocorre através do arraste por fricção, sendo que a força motriz no transporte é a força de fricção no canhão. Enquanto a força friccional na superfície da rosca é uma força retardadora do processo de transporte. A taxa com que ocorre o transporte da matéria na extrusora é determinada pela densidade do leito do sólido, profundidade do filete, número de filetes, largura do passo e velocidade do leito sólido ao longo do canal (RAUWENDAAL, 1993). A figura 12 ilustra as estruturas dimensionais de uma rosca.

Figura 12: Dimensão de uma rosca única



Fonte: INNOVA, 2005.

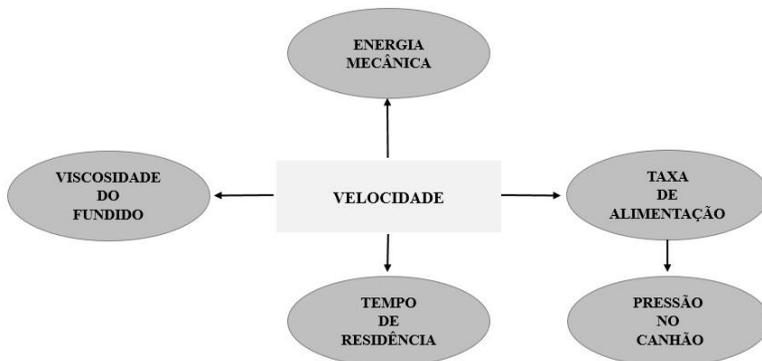
Mudanças na configuração da rosca provocam alterações no método de produção, a otimização de diferentes elementos em seu projeto permitem a adequação à diferentes aplicações do método de extrusão (THIRY; KRIER; EVRARD, 2015). A capacidade de fusão e mistura do material pode ser melhorada através da aplicação de projetos de rosca com filetes múltiplos e de largura estreita; pequenas folgas nos filetes da rosca; aumento do ângulo da hélice e aquecimento interno da rosca (RAUWENDAAL, 1993). Além disso, o tempo de residência do material no canhão será influenciado diretamente pelos elementos projetados na

rosca. Como por exemplo, a adição de artifícios para compressão, que geram um aumento no tempo de residência do material (THIRY; KRIER; EVRARD, 2015). Nakamichi et al. (2002) concluíram em seu estudo de amorfização de fármaco que foi necessário, pelo menos, uma zona de mistura para obter produtos finais lisos e homogêneos no processamento de Nifedipino e Hidroxipropilmetilcelulose (HMPC) com a zona de compressão posicionada na segunda fração do canhão.

A capacidade de processamento de uma extrusora ainda depende da relação entre o comprimento da rosca (L) e o diâmetro do canhão (D), adotada a razão L/D. Conforme essa relação aumenta ou diminui, dependendo do modelo de extrusora empregado, alguns parâmetros podem sofrer alteração, tais como: tempo de permanência do material no canhão, potência e torque do motor, eficiência da mistura, maior produtividade e etc. (GILES et al., 2005). Lang et al. (2014) modificou o tamanho da rosca, através da utilização de 3 modelos diferentes de extrusora, para avaliação da capacidade de mistura de Itraconazol, PEO e HPMC, foi observado que apenas em uma das configurações de rosca se obteve dispersões satisfatórias para o objetivo do estudo.

Outro parâmetro relacionado a rosca é a velocidade de giro durante a extrusão. Pois o volume de material processado é proporcional a velocidade de rotação da mesma, dessa forma a qualidade do processo é dependente de uma velocidade constante, fator crítico na operação. O número de rotações por minuto (RPM) determina o percentual de preenchimento, tempo de permanência e pressão interna no canhão. Bem como, o nível de torque gerado. Sendo assim, a utilização de maiores velocidades de rosca implicam na redução no torque; menor tempo de permanência do material no canhão; maior dispersão dos materiais e aumento da taxa de degradação do material, em virtude da maior energia térmica. Em contrapartida, menores números de RPM geram aumento do torque, com maior tempo de permanência do material na extrusora (BREITENBACH, 2002). Um resumo sobre a influência da velocidade de rotação da rosca pode ser observado na Figura 13.

Figura 13: Fatores influenciados pela velocidade de rotação da rosca.



Fonte: Adaptado de THIRY, KRIER; EVRARD, 2015.

Em estudo realizado por Reitz et al. (2012) na extrusão de manitol e Griseofulvina concluiu que a velocidade da rosca afetou a pressão no canhão, mistura dos componentes e a taxa de cisalhamento do processo. Além disso, os autores também constaram que a velocidade da rosca, como a temperatura, teve influência na velocidade do fluxo, impactando diretamente sobre o tempo de residência do material. Analisando de forma mais complexa, demonstraram a necessidade de encontrar um equilíbrio na velocidade de rosca. Os autores verificaram que no processamento de PEO com Clorfeniramina em baixas velocidades ocorreu degradação do polímero induzido pelo longo tempo de residência, provocando assim uma exposição mais prolongada a temperatura de extrusão. Quando incrementada a velocidade de rotação a viscosidade do fundido sofreu redução, até o ponto ideal de processamento do polímero. No entanto, com o aumento da velocidade para níveis maiores houve degradação, devido ao calor produzido pela energia mecânica de rotação da rosca. Gosh et al. (2012) demonstrou o mesmo resultando no processamento de um ativo farmacêutico termolábel, a baixa velocidade de rotação induziu degradação térmica e altas velocidades a degradação por razão mecânica.

2.6 EMPREGO DA EXTRUSÃO NA ÁREA FARMACÊUTICA

A aplicação da extrusão na área de produtos farmacêuticos teve seu início em meados da década de 1980. Nesse primeiro momento, a técnica de extrusão começou a imergir na fabricação de dispersões sólidas. Nesse método, o ativo farmacêutico é disperso em uma matriz polimérica que

apresenta melhor solubilidade, esse processo favorece a dissolução, liberação, absorção *in vivo* do fármaco (STANKOVIC; FRIJLINK; HINRICHS, 2015). Alguns exemplos de dispersões sólidas consolidadas no mercado são Nuvaring® e o Implanon®, ambos utilizados na terapia de reposição hormonal (PANSAWAT et al., 2008).

O número de patentes de produtos farmacêuticos fabricados por extrusão vem crescendo nas últimas décadas, isso se deve as inúmeras vantagens que o processo oferece quando comparado com outros métodos tradicionais envolvendo emulsificação/microencapsulação e afins. Sua conveniência está relacionada ao menor número de etapas de processamento, tempo de processo reduzido, operação contínua, boa mistura e por fim ausência de solventes ou água durante o processamento, diminuindo a ocorrência de degradação hidrolítica, por exemplo (STANKOVIC; FRIJLINK; HINRICHS, 2015; DOUGLAS et al., 2010). Esta tecnologia se mostra um método robusto e viável para produzir muitos sistemas diferentes de liberação de fármacos, incluindo reservatórios implantáveis, granulados, películas, cápsulas e comprimidos (WILLIAMS et al., 2010).

O processo de extrusão pode ser executado através de diferentes configurações de extrusoras, utilizando aparatos bem específicos. Esse fato proporciona a produção de uma grande variedade de formas farmacêuticas que podem ser administrados por via oral ou parenteral (STANKOVIC; FRIJLINK; HINRICHS, 2015), tais como: grânulos, pellets comprimidos, filmes, implantes, *stents*, inserções oftálmicas (THIRY; KRIER; EVRARD, 2015). Dispositivos médicos já produzidos por extrusão, como exemplo os cateteres, podem ser acrescidos de fármaco nesse mesmo processo. O que torna o processo de produção final do dispositivo mais prático, consolidando o mesmo como uma ótima alternativa nos casos onde se deseja incorporar fármacos em dispositivos médicos, implantáveis ou não (STANKOVIC; FRIJLINK; HINRICHS, 2015; THIRY; KRIER; EVRARD, 2015; MANIRUZZAMAN et al., 2012).

Entretanto, pelas altas temperaturas aplicadas e a instabilidade térmica de alguns fármacos, nem todos são candidatos ideais para tal processamento. Ainda mais quando se considera a temperatura necessária para processar a matriz polimérica associada, com isso se torna limitada a variedade de fármacos a ser explorada nessa área (DOUGLAS et al., 2010).

2.6.1 Extrusão de cateteres urinários de Polietileno associados a fármacos

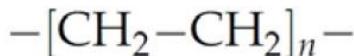
Os polietilenos (PE), são polímeros termoplásticos de uso geral. São parcialmente cristalinos, flexíveis, cujas propriedades são influenciadas pela quantidade relativa de fase amorfa e cristalina. Por possuir excelente biocompatibilidade e inércia química em meio fisiológico, biomateriais constituídos por PE podem ser empregados como próteses, condutores biliares, cateteres, suturas e outros, conforme ilustrado na Figura 14 (ROSIK et al, 1995).

Figura 14: Sonda uretral feminina constituída por um tubo de polietileno, haste reta e dispositivo de drenagem ajustável em PVC



Fonte: VESIMED, 2016.

Sua estrutura está ilustrada na Figura 15. Apesar de sua composição química se manter constante, suas propriedades físicas são influenciadas por quatro variáveis: massa molar média, distribuição da massa molar, grau de ramificações e o comprimento das cadeias laterais, obtidos por variadas condições aplicadas no processo de polimerização. Dessa forma, este polímero pode ser classificado como: Polietileno de baixa densidade (PEBD); Polietileno de alta densidade (PEAD); Polietileno linear de baixa densidade (PELBD); Polietileno de ultra alta massa molar (PEUAMM); Polietileno de ultra baixa densidade (PEUBD) (SILVA, 2001; COUTINHO et al, 2003).

Figura 15: Estrutura química do PE

Fonte: MARK, 1999.

O PEUAMM é PE de maior aplicação médica, incluindo principalmente aplicações ortopédicas, devido sua alta resistência ao desgaste. Entretanto, o PEAD também podem ser encontrado em aplicações biomédicas. Pois se trata de um material estável, bioinerte, não tóxico e que não sofre degradação quando inserido em meio biológico. O que lhe torna adequado para aplicação em cateteres urinários (AMERICAN COLLEGE OF TOXICOLOGY, 2007).

O PEAD é um polímero parcialmente cristalino, sua cristalinidade fica em torno de 60-80% e sua temperatura de fusão (T_m) na faixa de 125-135 °C. Seu módulo elástico fica entre 400-1500 Mpa e seu peso molecular (M_n) entre 50.000-200.000. O que lhe confere uma característica mais resistente quando comparado ao PEBD, por exemplo (MAITZ, 2015; COUTINHO et al, 2003).

Ambos materiais são usados na fabricação de cateteres urinários comercialmente disponíveis. A fabricação de cateteres de polietileno com adição de fármaco foi explorada por Thomé (2007), ele avaliou “*in vitro*” a concentração ótima de Triclosan como princípio ativo antimicrobiano incorporado na fabricação de cateteres compostos pela blenda de PEBD e PVC, para a redução de infecções causadas por sondas vesicais de longa permanência.

Posteriormente Thomé et al. (2012) produziu cateteres compostos por PEBD e Triclosan em diferentes concentrações, utilizando uma extrusora modelo Oryzon - OZ-E-EX - L22, com relação entre comprimento e diâmetro do parafuso (L/D) de 17 e um diâmetro do parafuso (D) de 22mm. O sistema de aquecimento foi composto por 4 zonas, onde utilizou a temperatura de 160 °C elevando até 180 °C na última zona, mantendo uma velocidade de rotação do parafuso em 90 rpm. Ele obteve amostras com 3mm de diâmetro externo e 1,5mm de diâmetro interno, compatíveis com objetivo esperado, mostrando eficácia sobre a inibição do crescimento de micro-organismos incorporados ao cateter a longo prazo.

Assim como em outros estudos que envolvem a fabricação de cateteres, o fármaco eleito tem ação antimicrobiana e antibiótica, isso ocorre devido à alta incidência de ITU e formação de biofilmes nos

cateteres. Entretanto, o processo de cateterização resulta em um trauma mecânico, o mesmo causa uma reação dolorosa e inflamatória em muitos casos. Principalmente nos casos de uso prolongado ou repetitivo, tal fato abre possibilidade para o uso de outros fármacos até então não explorados, com ação analgésica e anti-inflamatória.

2.6.2 Fármacos com ação anti-inflamatória e/ou analgésica aplicados no processo de extrusão

A extrusão de sistemas poliméricos com fármacos de ação anti-inflamatória e/ou analgésica se dá com finalidades distintas. Alguns fármacos dessa classe quando administrados via oral ocasionam desconforto gástrico. Seu uso prolongado pode levar à complicações, tais como gastrite e úlcera (THIRY; KRIER; EVRARD, 2015). No intuito de reduzir tais complicações, são associados com frequência a esses fármacos revestimentos entéricos. Assim como publicado por Vynckier e colaboradores (2015), que associaram através de extrusão os polímeros HPMC e Eudragit® com o fármaco anti-inflamatório e analgésico Naproxeno. De forma a criar uma barreira polimérica capaz de retardar a liberação do Naproxeno no estômago.

Considerando a baixa biodisponibilidade de alguns fármacos da classe, também se faz comum o desenvolvimento de sistemas implantáveis para liberação local ou sistêmica (THIRY; KRIER; EVRARD, 2015). Como o sistema implantável desenvolvido por Li e colaboradores (2012), que associaram o polímero poli (ácido láctico) (PLA) e PEG com o fármaco anti-inflamatório Dexametasona através da extrusão em diferentes proporções desses materiais afim de avaliar a cinética de liberação *in vitro* dos sistemas obtidos.

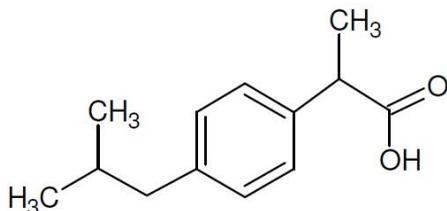
O grupo de pesquisa CIMJECT/UFSC tem utilizado o fármaco Ibuprofeno na extrusão de sistemas de liberação de fármacos. Sibilía (2013), fabricou estruturas maciças de PCL com Ibuprofeno. Paggi (2014), desenvolveu estruturas tubulares de PCL e Ibuprofeno, visando sua aplicação no campo de regeneração de nervos. Ambos estudos avaliaram a cinética de liberação do fármaco e influência desse sobre as características mecânicas da matriz polimérica.

2.6.2.1 Ibuprofeno

O Ibuprofeno é um dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) mais utilizados no tratamento de patologias associadas a processos inflamatórios e dolorosos, agudos ou crônicos. Ilustrado na Figura 16, é

um derivado do ácido fenilpropiónico, quimicamente denominado ácido α -metil-4-(2-metilpropil) benzenoacético. Atua inibindo a enzima ciclo-oxigenase (COX) responsável por converter ácido araquidônico em prostaglandinas – mediador dos sintomas inflamatórios e dor (ALMEIDA; AMARAL; LOBÃO, 2012).

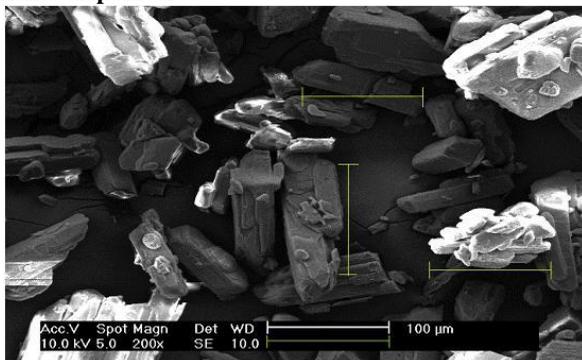
Figura 16: Estrutura molecular do Ibuprofeno



Fonte: MERCK RESEARCH LABORATORIES, 1996.

Fisicamente caracterizado por ser um pó branco, ou quase branco, de odor característico. Geralmente obtido industrialmente através da cristalização em hexano, formando agulhas alongadas (ARAÚJO et al., 2012). Cardenuto (2013) realizou a micrografia de uma amostra em pó comercialmente disponível de Ibuprofeno (Figura 17), onde é possível visualizar a estrutura em agulhas citada por Araújo et al. (2012).

Figura 17: Micrografia de uma amostra de Ibuprofeno em pó comercialmente disponível



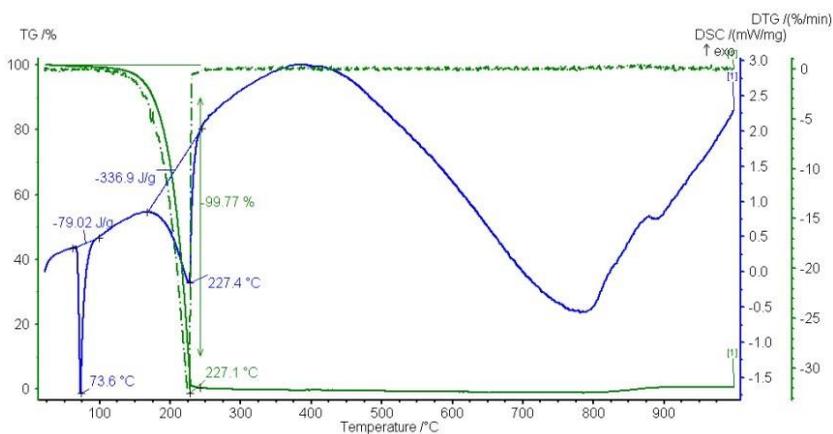
Fonte: CARDENUTO, 2003.

O Ibuprofeno apresenta ponto de fusão entre 75 e 78 °C, sendo praticamente insolúvel em água e facilmente solúvel em solventes orgânicos como etanol, acetona, clorofórmio, e ligeiramente solúvel em

acetato de etila, solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos, (BRASIL, 2010; ALMEIDA, 2009).

Em relação a estabilidade térmica do fármaco frente ao processo de extrusão, dita como uma grande preocupação nesse processo, a Figura 18 apresenta uma análise termogravimétrica exploratória realizada por Vaz (2012) onde se observa a fusão do fármaco na faixa de 73 °C e sua degradação iniciando por volta de 220 °C. Dessa forma, as temperaturas empregadas no processamento do dispositivo devem ser inferiores, para que se garanta a estabilidade do fármaco no meio.

Figura 18: Análise termogravimétrica exploratória do Ibuprofeno



Fonte: VAZ, 2012.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 SELEÇÃO DOS MATERIAIS: POLÍMERO E FÁRMACO

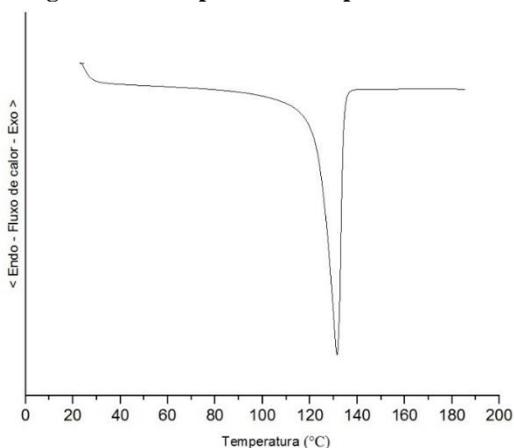
Como polímero optou-se por trabalhar com o PEAD. A escolha se deu por ser um polímero já utilizado na fabricação de cateteres urinários disponíveis no mercado. Além de ser de fácil acesso, baixo custo e processamento viável por extrusão.

Como fármaco foi selecionado o Ibuprofeno (IBP), medicamento constante na lista de fármacos essenciais da Organização Mundial de Saúde com ação anti-inflamatória, analgésica e antitérmica. Além de ser de fácil acesso, baixo custo e com alta temperatura de degradação (ALMEIDA; AMARAL; LOBÃO, 2012).

3.1.1 Polietileno de Alta Densidade (PEAD)

O Polietileno de Alta Densidade foi obtido da Braskem, código JV060U, com índice de fluidez de 6,4 g/10min (190°C/2,16 kg) e uma densidade de 0,957 g/cm³. Sua temperatura de fusão e cristalinidade se deu através da técnica de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), conforme termograma observado na Figura 19. Com temperatura de fusão em 132,53 °C e cristalinidade de 63,37%.

Figura 19: Termograma obtido por DSC dos pellets de PEAD utilizados



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

3.1.2 Ibuprofeno (IBP)

O ibuprofeno adquirido foi importado pela Valdequímica Produtos Químicos Ltda. Lote VCD56774. Com teor declarado em laudo de 99,5% e densidade de 0,59g/mL.

3.2 EXTRUSÃO VERTICAL DE TUBOS E PARÂMETROS DE PROCESSO

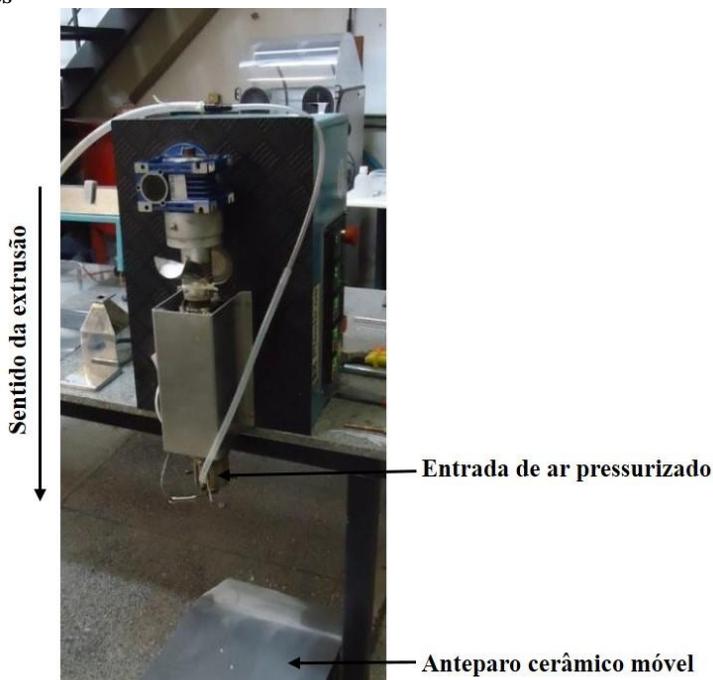
3.2.1 Adaptações do equipamento e processo

A fabricação dos tubos foi realizada em uma extrusora mono rosca modelo LAB-14, tendo uma razão de comprimento e diâmetro (L/D) igual a 20, com três zonas de aquecimento e velocidade de movimentação da rosca controlada por painel em rotações por minuto (rpm).

O processo convencional para produção de tubos envolve um processo de extrusão horizontal, onde os tubos produzidos vão sendo resfriados por um sistema a base de água, garantindo a manutenção da forma final do tubo. Entretanto, como há uma mistura de polímero com fármaco, optou-se por não utilizar esse sistema de resfriamento, pois o contato do tubo recém produzido com a água poderia afetar a quantidade final de fármaco incorporado no dispositivo, por dissolução de parte desse durante sua passagem.

Dessa forma, foi realizada uma adaptação desse processo de forma que os tubos fossem resfriados pela ação do ar somente. Para que isso fosse possível a extrusora foi posta para operar no sentido vertical. Assim como procedimento proposto Paggi (2014), que fabricou tubos de PCL e Ibuprofeno realizando as alterações visualizadas na Figura 20.

Figura 20: Equipamento disposto na vertical e adaptado para obtenção dos tubos



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Os tubos foram formados com ajuda de uma entrada de ar localizada no cabeçote, servindo de anteparo uma placa cerâmica, movimentada manualmente para que não houvesse sobreposição dos tubos recém produzidos. Utilizou-se um cabeçote com 9,0 mm de diâmetro externo e diâmetro interno do torpedo de 6,0 mm. Como o processo ocorreu na posição vertical a própria ação da gravidade, de modo constante, estirou o tubo formado e controlou suas dimensões com base na distância de 700 mm entre o cabeçote e o anteparo cerâmico.

3.2.2 Determinação das condições de processamento

Os parâmetros de processo viáveis a sofrer modificações na extrusora empregada nesse trabalho foram velocidade de rosca e temperatura das zonas de aquecimento. Para seleção da temperatura de trabalho foram considerados dois fatores: temperatura suficiente para

promover a formação de tubos uniformes e temperatura inferior a de degradação do fármaco.

Com base na temperatura de fusão do polímero os primeiros testes foram iniciados, uma temperatura de 130 °C foi aplicada a todas as zonas de temperatura. Nessa condição considerando o equipamento em sua forma adaptada, houve dificuldade para formar tubos nas dimensões requeridas, devido à alta viscosidade do material e pequena potência do motor da extrusora, não resultando no estiramento do tubo. A temperatura foi aumentada até o máximo de 180 °C para garantir que quando incorporado o fármaco não houvesse a degradação. As temperaturas a partir de 150 °C foram consideradas ótimas, visto a facilidade pela qual o material foi expelido pela extrusora e estirado até o anteparo cerâmico formando tubos em dimensões menores e mais compatíveis com a função desejada, ficando definida inicialmente a faixa de trabalho entre 150-180 °C. Inserindo o fármaco nessa faixa de temperatura selecionada, foi observado que acima de 160 °C ocorreu visível indício de degradação do Ibuprofeno. Marcado pelo amarelamento de partes dos tubos e forte odor associado. Dessa forma, as temperaturas empregadas no processamento de PEAD e Ibuprofeno foram de 150°C e 160°C.

Em relação a velocidade de rotação da rosca, foi definido como 15 rpm a velocidade mínima e 40 rpm como a velocidade máxima, capazes de promover um giro estável e plastificação do material. Dentro dessa faixa, foram determinadas quais velocidades seriam capazes de promover a manutenção da geometria dos tubos. Uma vez que o processo foi adaptado para extrusão vertical, a forma dos tubos é influenciada pela ação direta da gravidade, desta forma a velocidade de saída do material da extrusora tem forte influência sobre a geometria formada. Considerando essa análise as velocidades empregadas foram de 25 rpm e 35 rpm.

A quantidade de fármaco incorporada levou em conta as alterações que seu acréscimo causou no processo e manutenção da forma dos tubos, optou-se pela utilização de 10% de Ibuprofeno a fim de avaliar sua influência sobre as características dos tubos formados.

A Tabela 1 apresenta as condições variadas no processamento dos tubos.

Tabela 1: Condições variadas no processo de produção das amostras.

Condições de processamento	Limite mínimo	Limite máximo
Temperatura das zonas de aquecimento (° C)	150	160
Velocidade da rosca (rpm)	25	35
Fármaco (%)	0	10

3.3 MÉTODOS E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

3.3.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para análise das dimensões e microestrutura dos tubos obtidos nas diferentes condições, os mesmos foram fraturados mecanicamente em nitrogênio líquido. A fim de conservar a conformação original do material. Foi analisada a circularidade dos tubos, através da observação da borda fraturada, bem como as características microestruturais nessa secção, além da visualização das superfícies externa das amostras produzidas. Nesse ensaio, uma amostra de cada condição de processamento foi observada.

Essa observação foi realizada no MEV modelo JEOL JSM-6390LV pertencente ao Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME). Foi realizada a análise química pontual de partículas e matriz do polímero com o objetivo de diferenciar o fármaco do polímero nas estruturas observadas por MEV. Essa avaliação foi obtida com a utilização da técnica de espectrometria de energia dispersiva de raios-x (EDS) acoplada ao MEV.

3.3.2 Infravermelho por Transformada de Fourier com Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR)

A espectrometria por infravermelho foi realizada no Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC em espectrômetro *Frontier* PerkinElmer onde se explorou a técnica de refletância total atenuada (ATR), varrendo diretamente a superfície de partes dos tubos de PEAD puro, PEAD com Ibuprofeno e fármaco puro (em pastilha de KBr) na faixa entre 4000 e 450 cm^{-1} a fim de identificar o fármaco nas amostras e uma possível interação entre eles.

Também foi avaliado o fármaco antes e após o processamento. Para análise do fármaco processado houve a necessidade de extraí-lo dos

tubos, os mesmos foram cortados em pedaços menores a fim de aumentar sua superfície de contato e adicionados a 10mL de metanol. Foram mantidos em banho ultrassônico por duas horas. Posteriormente a solução foi filtrada e o metanol evaporado, o IBP residual foi recuperado e mantido em dessecador até a análise. Esse ensaio foi realizado em triplicata.

3.3.3 Difração de Raios X (DR-X)

Para determinar se houve variação na cristalinidade das amostras e forma da célula unitária em função das condições de processamento foram realizadas análises por DRX no Laboratório de Caracterização Microestrutural (LCM), em um equipamento modelo Xpert Phillips, com radiação de cobre $K\alpha$ a 40 kV e 30 mA. A varredura ocorreu em $2\theta = 5$ a 100° sob a superfície dos tubos nivelados. Nesse ensaio, foi utilizada uma amostra de cada condição de processamento.

3.3.4 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

A cristalinidade e temperatura de fusão das amostras foram determinadas utilizando o equipamento Perkin Elmer modelo DSC 600, pertencente ao Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC. Foi utilizado cerca de 5 mg de cada amostra e PEAD em pellets. Essas foram aquecidas, a uma taxa de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, da temperatura ambiente até 190°C e mantidas por 5 minutos nessa temperatura. Após, foram resfriadas a uma taxa de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ até temperatura ambiente e mantidas por 5 minutos. Foi repetido esse processo, de forma a completar 2 ciclos. Foi utilizada a primeira varredura para determinar os valores de calor e temperatura de fusão, isso porque se pretendia avaliar as características do tubo após processamento. Nesse ensaio, foi utilizada uma amostra de cada condição de processamento.

Os dados obtidos nessa técnica foram temperatura de fusão, caracterizada pelo valor máximo do pico relativo a essa transição, calor de fusão e cristalinidade. O percentual de cristalinidade (X_c) foi determinada a partir do calor de fusão da amostra, utilizando como calor de referência o calor de fusão para um polietileno 100% cristalino igual a 289,3 J/g. Onde utilizou-se como resultado a razão entre calor de fusão encontrado e calor de fusão do polietileno 100% cristalino, dividido por 100. O calor de fusão das amostras foi calculado a partir da integração da área do pico de fusão.

3.3.5 Ensaio quase-estático de flexão

Utilizou-se o equipamento DMA Q800 da TA instruments localizado no laboratório Cimject – UFSC, com a garra *single cantilever* que proporciona tanto esforços de tração quanto compressão na amostra. No programa é possível selecionar a opção de utilização de amostras tubulares onde se fornece os diâmetros interno, externo além do comprimento útil da mesma. Os parâmetros utilizados foram: temperatura do ensaio equilibrada em 30 °C, com isoterma de 1 minuto e rampa de força aplicando 2N/min. O equipamento proporciona uma força máxima de 18N, porém como as amostras são de material flexível os ensaios finalizaram quando o deslocamento chegava em média a 23,950 mm entre garras. Assim, além do valor correspondente ao módulo de flexão foi tomado como comparação a tensão no ponto de 5% de deformação.

A fixação dos tubos entre as garras do equipamento ocasiona o esmagamento dos mesmos. Com o objetivo de evitar esse processo, foi utilizado o mesmo artifício empregado por Paggi (2014) na análise de tubos flexíveis de PCL. Foram posicionados insertos metálicos nas extremidades de cada tubo, tomando o cuidado de não ultrapassar a zona de fixação. Cada inserto tinha aproximadamente 5 mm, a largura aproximada da área de fixação de cada garra.

Foram realizadas uma série de repetições onde se percebeu a reprodutibilidade do método e manutenção da integridade dos tubos ao serem fixados. Esse ensaio foi realizado em triplicata.

3.3.6 Análise dinâmico-mecânica (DMA)

Por meio de um ensaio dinâmico de flexão em dois pontos (*single cantilever*), determinou-se o comportamento do módulo de armazenamento (E'), módulo de dissipação viscosa (E'') e o fator de perda ($\tan\delta$). Os tubos foram fixados conforme esquema já relatado no ensaio quase-estático, no mesmo equipamento T.A. INSTRUMENTS DMA Q800, do laboratório CIMJECT, com frequência de 1 Hz, deformação de 0,3 %, com taxa de aquecimento de 3 °C/min, varrendo a faixa de temperaturas de 30 °C a 140 °C. Esse ensaio foi realizado em duplicata.

3.3.7 Ensaio de liberação do Ibuprofeno

3.3.7.1 Curva de calibração do IBP em metanol e solução tampão fosfato pH 7,4

Para a construção da curva de calibração foram pesados 500 mg de ibuprofeno, dissolvidos em metanol e o volume completado até 50 mL em balão volumétrico. Esta solução foi então diluída em tampão fosfato pH 7,4 e outra em metanol de modo a obter soluções de Ibuprofeno em concentrações variando entre 200 e 650 µg/mL. As soluções foram preparadas em triplicata e analisadas em espectrofotômetro UV/Vis Perkin-Elmer, modelo Lambda 750 pertencente ao Laboratório de Filmes Finos e Superfícies do departamento de física da UFSC em comprimento de onda de 265 nm contra o mesmo solvente.

A curva de calibração foi construída a partir das médias das absorvâncias de cada concentração, a equação da reta e o coeficiente de correlação foram calculados pela análise de regressão linear e utilizados para o desenvolvimento dos testes de incorporação e cinética de liberação. Esse ensaio foi realizado em triplicata.

3.3.7.2 Avaliação da incorporação de Ibuprofeno nos tubos

A mistura de polímero e fármaco foi realizada adicionando ambos em um frasco vedado e mantido em rotação constante por 1 hora, de forma ao pó do fármaco se incorporar ao máximo na superfície dos pellets do polímero. Feito isso a mistura foi processada, durante o processo foi possível visualizar que parte do fármaco ficou aderido ao canhão e rosca, visto que a fusão do fármaco ocorre em temperatura inferior à aquela praticada no processamento.

Considerando essa perda de fármaco se fez necessária a análise da quantidade média total incorporada. Foram coletados segmentos de tubos em 3 diferentes porções do material total extrudado em cada condição, cada parte foi pesada e cortada em pedaços menores a fim de aumentar sua superfície de contato com o solvente, em triplicata, e adicionados a 10mL de metanol. Foram mantidos em banho ultrassônico por duas horas, posteriormente analisados por espectrofotometria UV/Vis em 265 nm contra o mesmo solvente. Esse ensaio foi realizado em triplicata.

3.3.7.3 Ensaio de liberação do Ibuprofeno a partir dos tubos

Para as medidas de liberação do fármaco foram seccionados tubos com cerca de 30 mm de comprimento. Os mesmos foram devidamente pesados a fim de determinar a quantidade teórica de Ibuprofeno incorporada (10%). Tiveram suas extremidades lacradas, a fim de avaliar a liberação correspondente apenas a parte externa, superfície essa que na estrutura de um cateter irá entrar em contato com a mucosa da uretra. Foram adicionados em frascos identificados com 20mL de solução tampão pH 7,4 (mais tensoativo). Os frascos foram agitados horizontalmente (60 Hz) e mantidos a uma temperatura de 37 °C. As leituras foram realizadas a cada 24 horas nos primeiros dias, com alterações no intervalo de coleta ao longo do estudo, totalizando 28 dias de avaliação. A cada coleta para análise retirava-se todo o líquido dos frascos e preenchia-se novamente com 20 mL da solução tampão. As amostras foram analisadas por espectrofotometria no UV (265nm). Esse ensaio foi realizado em triplicata.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 EXTRUSÃO VERTICAL DOS TUBOS

Considerando a adaptação vertical do sistema de extrusão sem calibradores, como os convencionais. As amostras fabricadas, ao sofrerem o estiramento imposto na produção, resultaram em estruturas tubulares. Foram seccionados segmentos de amostras com cerca de 30 mm, assim como observado na Figura 21.

Figura 21: Aspecto geral dos tubos após o corte



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

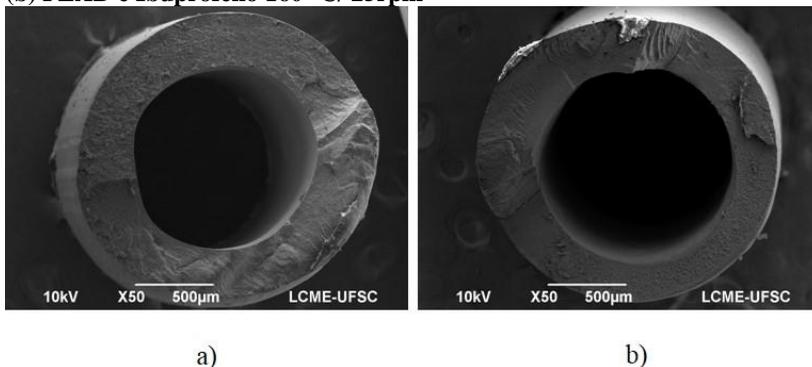
De cada condição de processamento foram selecionadas 20 amostras. Foram medidos seus diâmetros externo e interno, determinando por sua diferença a espessura da parede dos tubos. A média dos diâmetros externos obtidos foram de 1,50 mm ($DP \pm 0,12$) e espessura da parede de 0,48 mm ($DP \pm 0,12$). Existe uma série de tamanhos de cateteres urinários, a seleção do melhor tamanho se dá com base no procedimento desejado e anatomia do paciente (LENZ, 2006). Dessa forma, foi realizada uma consulta no catálogo de produtos disponível pela E-med Produtos Médicos Hospitalares Ltda (2014), onde constam uma série de cateteres urinários compostos por polietileno. A medida de diâmetro externo dos produtos disponíveis foi de 3 a 9Fr, considerando que 1Fr = 0,33 mm, os cateteres disponíveis tem de 1 mm até 3 mm. Considera-se então, que em relação ao diâmetro externo os tubos produzidos atendem as necessidades do mercado. Quanto a espessura da parede ou diâmetro interno, não foi localizado nenhum padrão em catálogo ou artigos para comparação.

4.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

4.2.1 Análise da superfície fraturada dos tubos

Para avaliar a circularidade obtida nos tubos produzidos, foi realizada sua fratura criogênica e imagens de sua superfície transversal. Não houve diferença significativa quanto a circularidade das amostras em relação a composição ou diferentes condições de processamento. Dessa forma, é ilustrada apenas uma condição de processamento de cada composição. A figura 22 apresenta uma vista geral dos tubos processados com PEAD puro (a) e PEAD com Ibuprofeno (b).

Figura 22: Imagens da superfície fraturada dos tubos produzidos com diferentes composições em aumento de 50x (a) PEAD puro 160 °C/ 25rpm (b) PEAD e Ibuprofeno 160 °C/ 25rpm



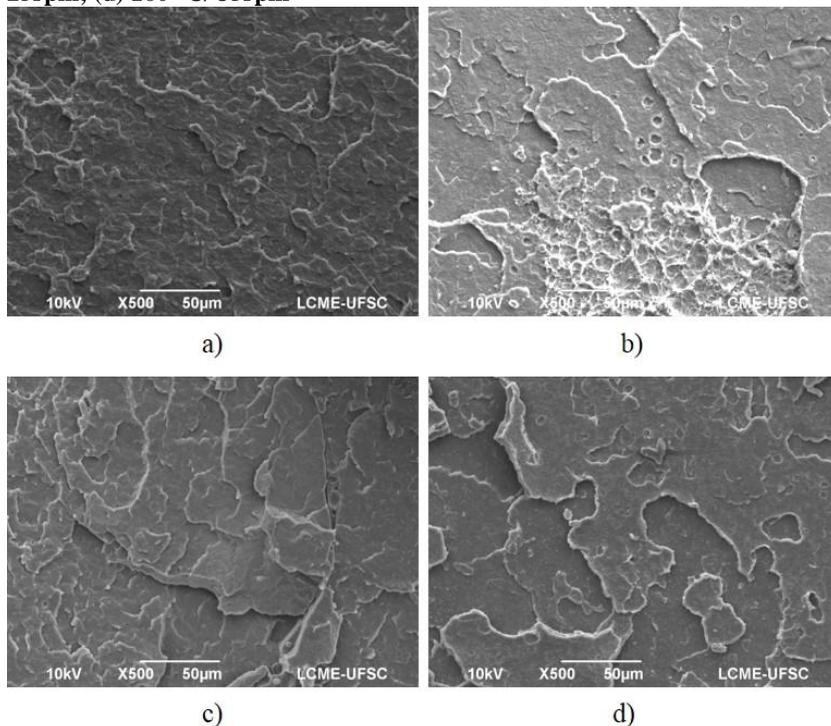
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Para iniciar a avaliação da microestrutura da superfície fraturada dos tubos foi selecionado ao aumento de 500X, com o objetivo de comparar as diferentes combinações de parâmetros de processo para uma mesma composição. A figura 23 apresenta as imagens referentes as combinações compostas por PEAD puro.

No geral, houve a formação de matrizes densas, sem inclusões. Na condição 150 °C/ 35rpm são observadas estruturas que são capazes de indicar a formação de bolhas, esse efeito pode estar associado ao fato da combinação de parâmetros não gerar uma plastificação efetiva do material, visto que a temperatura se encontra no limiar mínimo de processamento testada com bons resultados nos testes preliminares. Em relação as fendas e descontinuidades observadas, acredita-se que estão

associadas ao efeito da própria fratura criogênica e não necessariamente às características material polimérico.

Figura 23: Micrografias da superfície de fratura de tubos de PEAD obtidos com aumento de 500x (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm



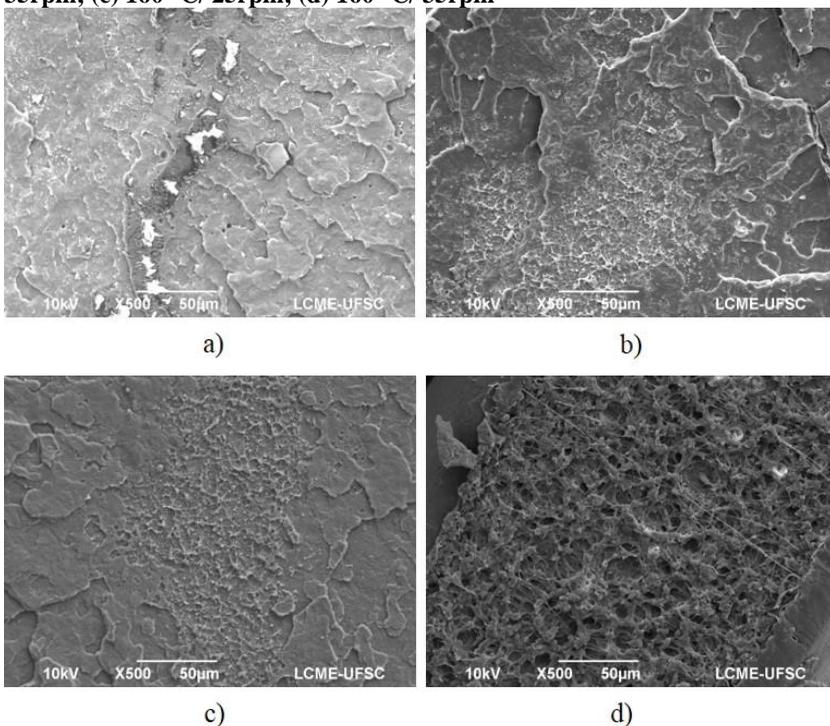
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Imagens da superfície de fratura dos tubos de PEAD com Ibuprofeno estão apresentadas na Figura 24. A inserção do fármaco provocou claras alterações quando comparado com o polímero puro nas mesmas condições. Dessa forma os efeitos observados podem ser atribuídos à presença do Ibuprofeno e somados a possível deficiência de plastificação como verificado no caso do PEAD puro.

A superfície dos tubos apresenta muitas falhas e inclusões. Claramente, elas evoluem com o aumento de temperatura, ao se comparar (a) e (b) em temperatura de 150 °C com (c) e (d) em 160 °C, e também aumentam com o incremento da velocidade de rotação da rosca, como se

observa comparando (a) em 25 rpm com (b) em 35 rpm, bem como (c) em 25 rpm com (d) em 35 rpm. Tal fenômeno pode ter sido ocasionado pela degradação térmica do Ibuprofeno, mesmo estando abaixo de sua temperatura de degradação, o tempo de residência nessas temperaturas pode ter iniciado o processo. O mesmo é capaz de envolver a liberação de gases e a formação das inclusões observadas. Em maior velocidade de rotação o atrito também é maior, nesse caso contribuindo com o fenômeno observado.

Figura 24: Micrografias da superfície de fratura de tubos de PEAD e Ibuprofeno obtidos com aumento de 500x (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm



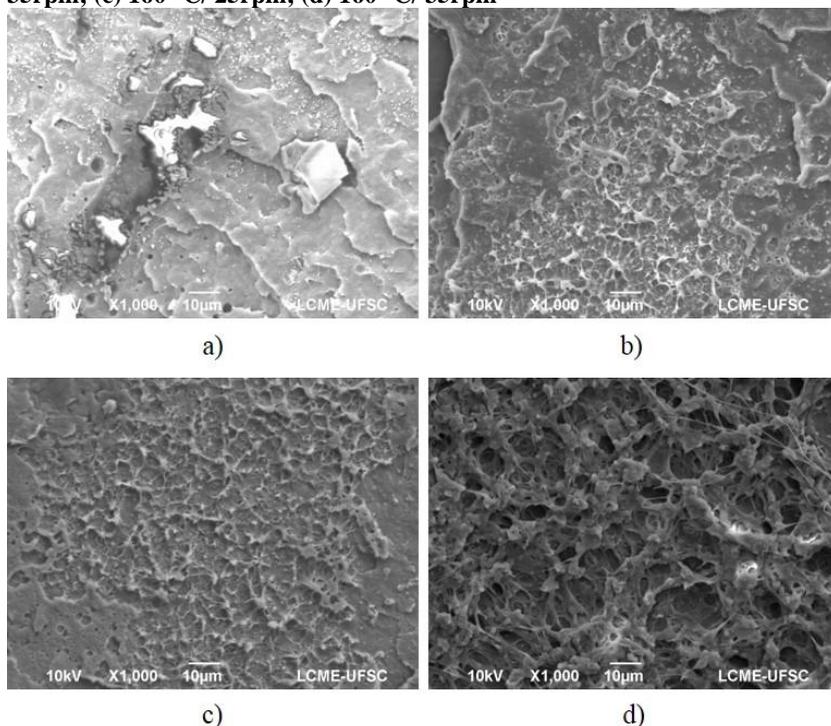
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Com o objetivo de explorar com maiores detalhes as superfícies dos tubos contendo PEBD e Ibuprofeno foi realizada a visualização do mesmo seguimento anteriormente ilustrado, entretanto, com aumento de 1000x (Figura 25). Nesse aumento, foi pretendida a verificação da

presença de partículas ou estruturas relacionadas à presença ou interação do fármaco na matriz. Entretanto, a fusão do fármaco ocorre em baixas temperaturas – cerca de 73 °C (VAZ, 2012), o que torna mais difícil sua visualização na matriz visto as temperaturas de processamento aplicadas que são capazes de promover a completa fusão no material.

Não há indicativos claros de partículas de ibuprofeno na matriz, regiões mais esbranquiçadas podem indicar a presença de fármaco fundido, mas não são facilmente observadas devido as falhas e inclusões já descritas anteriormente.

Figura 25: Micrografias da superfície de fratura de tubos de PEAD e Ibuprofeno obtidos com aumento de 1000x (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A fim de explorar a presença de partículas do fármaco na matriz polimérica foi utilizada a técnica de espectrometria de energia dispersiva de raios-x (EDS) acoplada ao MEV. A técnica de EDS considera o

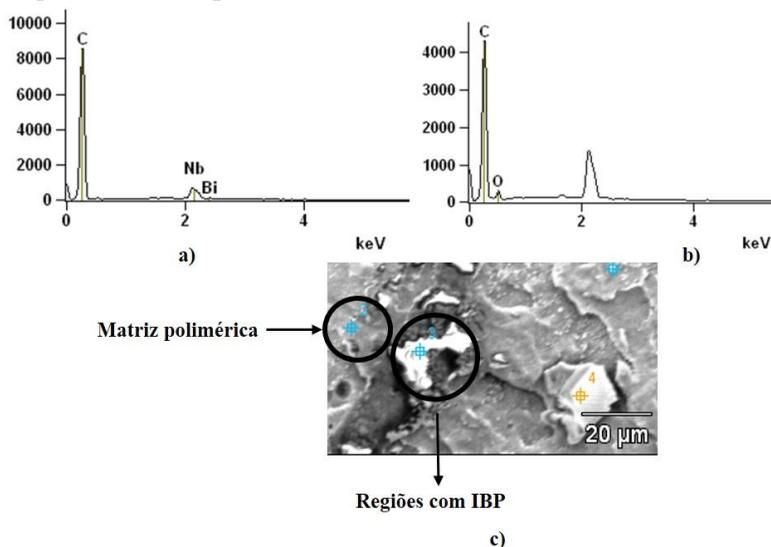
princípio de que a energia de um fóton está relacionada com a frequência eletromagnética, o que permite analisar os comprimentos de onda de modo simultâneo. Cada transição eletrônica entre átomo contribui para a produção de uma linha individual no espectro daquele elemento (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007).

Para análise optou-se pela menor temperatura e velocidade de rosca – 150 °C/ 25rpm. Com o intuito de verificar a possibilidade da ocorrência de ibuprofeno como uma das regiões/partículas com geometria variada em tom mais claro observadas na Figura 25 (a). A Figura 26 traz a análise de EDS a partir da área do tubo selecionada. Foram analisadas regiões pontuais ilustradas na Figura 26 (c), onde se esperou localizar as regiões/ partículas de fármaco, bem como uma área aparentemente livre, composta somente pelo polímero. As imagens 26 (a) e 26 (b) representam a análise para a matriz pura e região/ partícula de fármaco, respectivamente.

Devem ser desconsiderados os elementos residuais de recobrimento (Nb e Bi) para efetuar a análise da composição da área estudada. Considerando que o polímero é composto somente pelos elementos Carbono e Hidrogênio, e que o Hidrogênio não é detectado pela técnica (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007) a imagem 26 (a) vem de encontro a essa composição, pois apresenta somente um pico referente ao Carbono.

Quanto ao fármaco Ibuprofeno, sua composição se dá a partir de Carbono, Hidrogênio e Oxigênio, eliminado Hidrogênio, restam exatamente os elementos com picos detectados na imagem 26 (b), mostrando a possibilidade da análise ter referenciado uma área com fármaco fundido.

Figura 26: Análise da amostra por EDS. (a) Análise química da matriz polimérica; (b) análise química das possíveis regiões/partículas de Ibuprofeno; (c) imagem das zonas analisadas

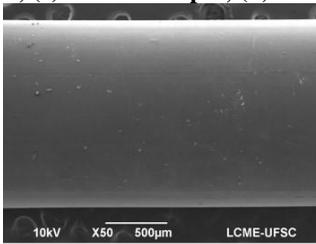


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

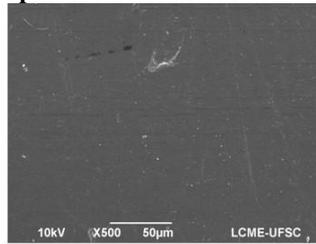
4.2.2 Análise da superfície externa dos tubos

Com o intuito de verificar o aspecto da superfície externa dos tubos foi realizada sua observação sob dois aumentos distintos para cada amostra (50x e 500x). A Figura 27 ilustra os dois aumentos para cada uma das condições de processamento aplicados para os tubos com PEAD somente. No geral é possível notar suaves linhas de fluxo, inerentes ao processo de extrusão vertical, pequenas partículas e leves marcas, atribuídas à manipulação e coleta dos tubos no processo de produção adaptado. Não houve diferença significativa entre as diferentes condições de processamento.

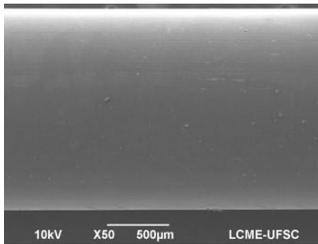
Figura 27: Micrografia da superfície externa dos tubos de PEAD puro obtidos com aumento de 50x (1) e 500x (2) - (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm



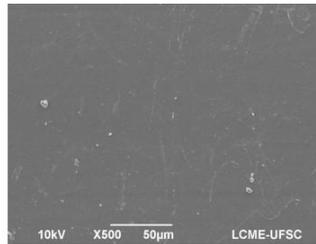
a.1)



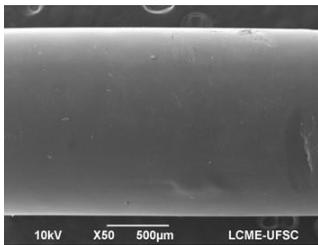
a.2)



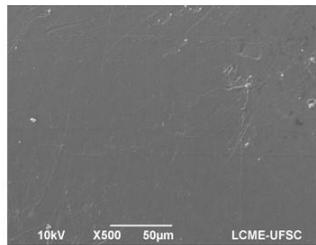
b.1)



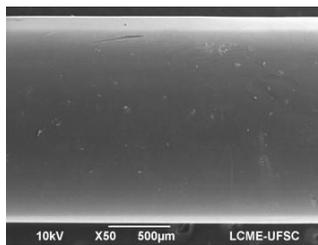
b.2)



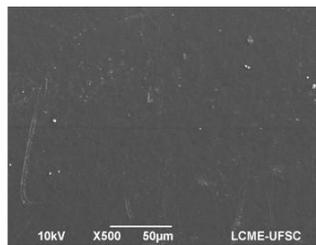
c.1)



c.2)



d.1)



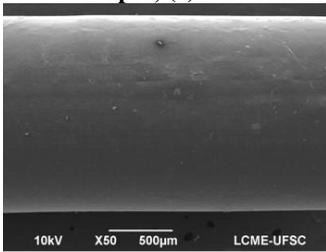
d.2)

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

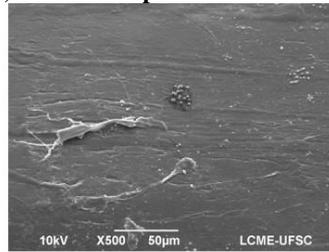
A mesma observação foi realizada com os tubos contendo PEAD e Ibuprofeno, conforme Figura 28. Com a adição do fármaco, foram verificadas alterações significativas tanto na formação de linhas direcionais de fluxo, quanto na textura da superfície, indicando que houve alteração reológica do material.

Na condição (a) 150 °C/ 25rpm, onde temperatura e velocidade de rosca são menores os efeitos foram notados de forma mais sutil, com o aumento da velocidade de rotação (b) há um visível delineamento do fluxo, que pode estar relacionado com a velocidade com que o material foi expulso da extrusora. Com o incremento da temperatura para 160 °C, foram observadas em (c) e (d) partículas em forma de agulha, assim como Araujo et al. (2012) descreve o pó do fármaco IBP. Também foram visualizadas placas bem definidas, que podem se tratar de Ibuprofeno depositado, após sofrer fusão e recristalização na superfície.

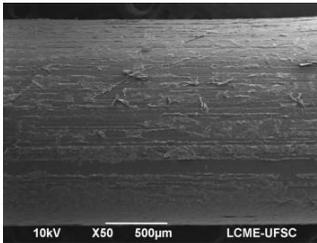
Figura 28: Micrografia da superfície externa dos tubos de PEAD e Ibuprofeno obtidos com aumento de 50x (1) e 500x (2) - (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm



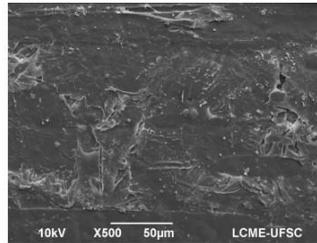
a.1)



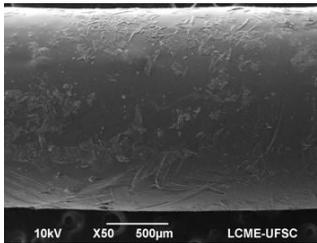
a.2)



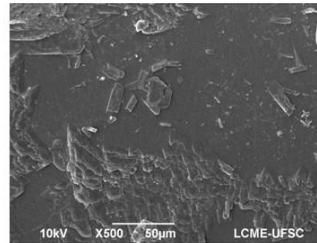
b.1)



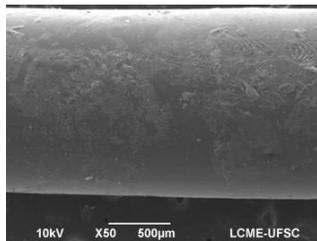
b.2)



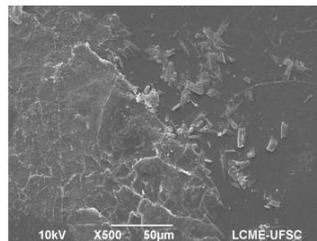
c.1)



c.2)



d.1)



d.2)

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

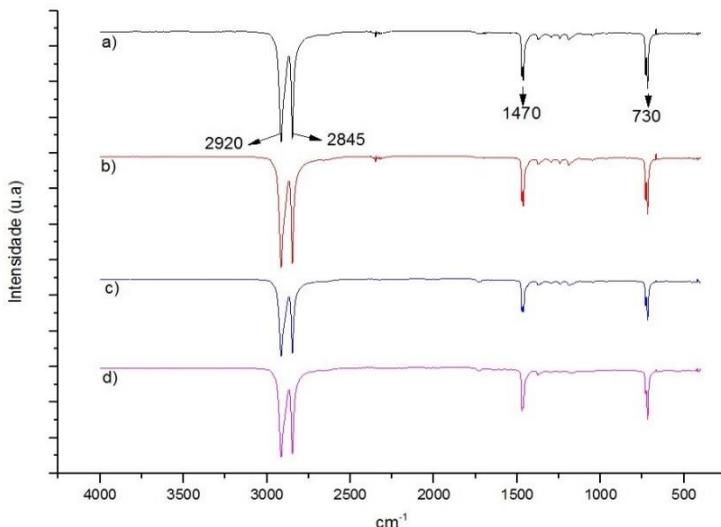
4.3 INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER COM REFLETÂNCIA TOTAL ATENUADA (FTIR-ATR)

A técnica de FTIR é capaz de caracterizar mudanças na vibração molecular de ligações químicas em frequências específicas. Cada ligação química pode apresentar três bandas de absorbância diferentes, sendo cada uma característica de um modo de vibração (*stretching*, *bending* ou *rocking*).

Para o PEAD é observada uma vibração do tipo *stretching* (valência) dada por um comprimento de onda de 2950 e 2850 cm^{-1} , referentes as bandas características ao alongamento simétrico e assimétrico dos grupos C-H em CH_2 ; outra entre 1350 e 1450 cm^{-1} referente ao movimento tipo *bending* (pêndulo) dos grupos CH_2 ; por fim a vibração tipo *rocking* (torção) de CH_2 que se localiza aproximadamente em 720 cm^{-1} . (MARK, 1999).

A Figura 29 mostra os espectros obtidos pelo modo de análise FTIR-ATR diretamente sobre as superfícies externas dos tubos, onde se observa bandas nos comprimentos de onda de: 2920, 2845, 1470 e 730 cm^{-1} , como já descritos anteriormente, característicos do PEAD. É possível verificar a presença de bandas de pequena intensidade entre 730 e 1470 cm^{-1} , os mesmos podem estar relacionados com a presença de contaminantes na superfície dos tubos, visto que o modo de produção dos mesmos se faz anteparando-os sobre uma placa.

Figura 29: Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em superfície externa de tubos de PEAD fabricados em diferentes condições de processamento (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

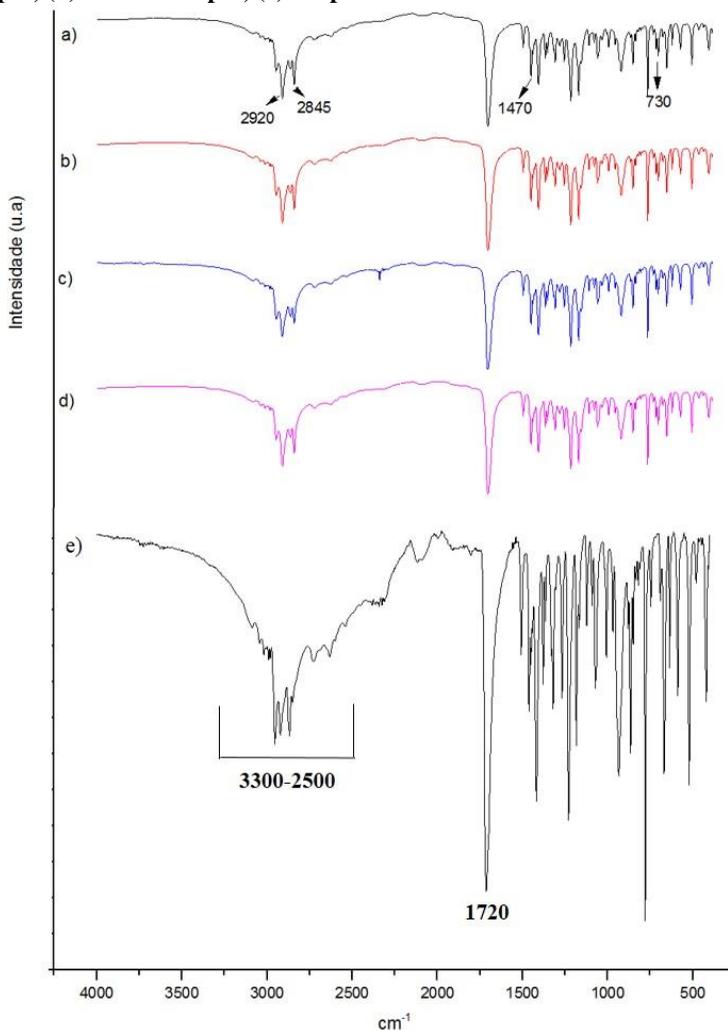
O espectro das amostras contendo PEAD e Ibuprofeno está ilustrado na Figura 30, que também apresenta o espectro do Ibuprofeno puro utilizado nesse estudo, todos obtidos pela mesma técnica de FTIR-ATR.

Um espectro característico do fármaco Ibuprofeno apresenta vibrações na região entre 3300 a 2500 cm⁻¹. Essas correspondem a uma série de sobreposições de grupos funcionais, dentre eles o estiramento do grupo OH presente em ácidos carboxílicos, vibrações C-H referentes a grupos CH₃ e também a anéis aromáticos (VAZ, 2012). Na região de 1720 cm⁻¹ verifica-se o estiramento da banda de carbonila (C=O), banda de alta intensidade que é característico do Ibuprofeno (MALLICK et al, 2011).

Conforme verificado, as amostras apresentam bandas características do fármaco, o que indica sua presença nas amostras. Considerando que a técnica de ATR varre a superfície em contato com o cristal, pode-se considerar que existe a presença de Ibuprofeno na superfície dos tubos, indo de encontro com o que foi observado na análise através de MEV. Como as bandas referentes ao PEAD ficam em regiões

comuns com as do fármaco, possivelmente encontram-se sobrepostas as mesmas.

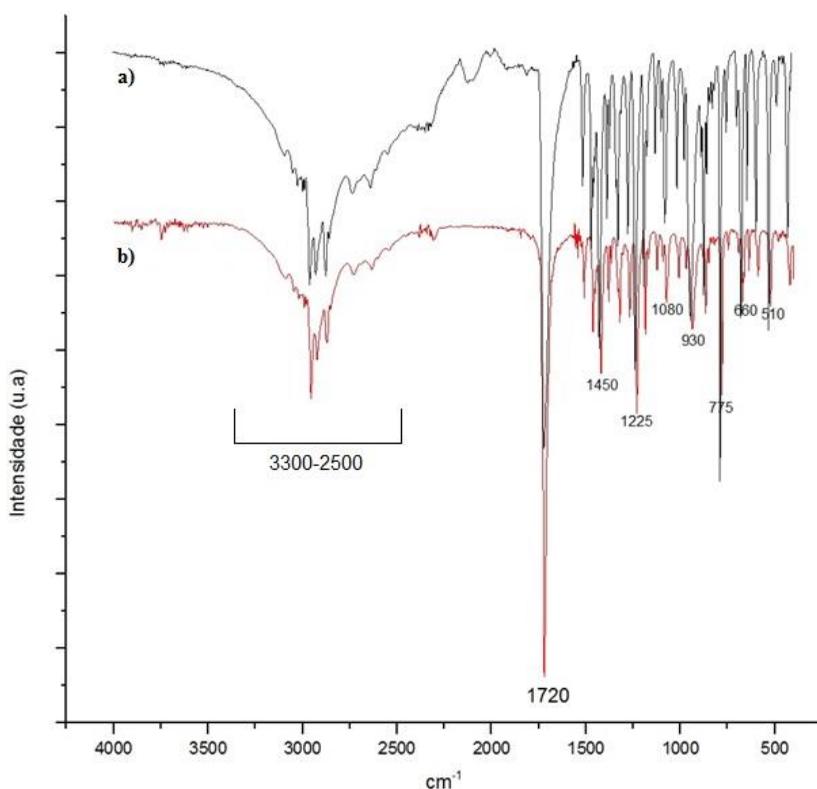
Figura 30: Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR em superfície externa de tubos de PEAD e Ibuprofeno fabricados em diferentes condições de processamento (a) 150 °C/ 25rpm; (b) 150 °C/ 35rpm; (c) 160 °C/ 25rpm; (d) 160 °C/ 35rpm; (e) Ibuprofeno comercial



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Uma das grandes preocupações da utilização de fármacos no processo de extrusão é a possível degradação do mesmo, visto as altas temperaturas empregadas no procedimento. Com o intuito de verificar a ocorrência desse fenômeno foi realizada a extração de Ibuprofeno das peças já processadas, conforme descrito na metodologia do teste. O Ibuprofeno recuperado das amostras e o espectro do ibuprofeno comercial utilizado encontram-se ilustrados na Figura 31.

Figura 31: Sobreposição de curvas obtidas por FTIR-ATR das amostras (a) ibuprofeno comercial e (b) ibuprofeno recuperado das amostras



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Comparando os espectros é possível verificar uma leve redução na intensidade das bandas relacionadas à sobreposição de grupos funcionais em 3300 a 2500 cm⁻¹. Dentre eles o estiramento do grupo OH presente

em ácidos carboxílicos, vibrações C-H referentes a grupos CH₃ e também a anéis aromáticos (VAZ, 2012). Entretanto, se mantiveram todas as bandas características do fármaco, como visto em relação a banda de alta intensidade, para ambos, em 1720 cm⁻¹. É possível relatar dessa forma, que pelo menos em parte, o fármaco não perdeu sua ação anti-inflamatória, visto a manutenção de sua estrutura.

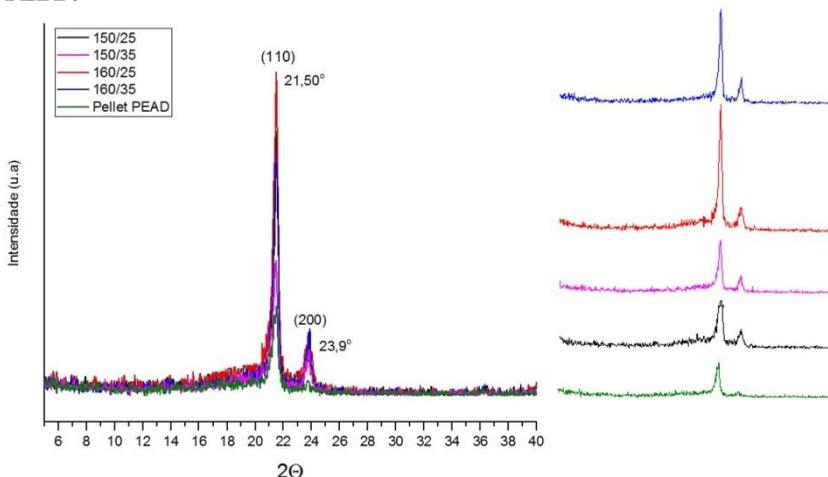
4.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DR-X)

Na técnica de difração de raios X, os raios X emitidos são difratados pela interação com os átomos do material, essa interação, quando gerada pelo arranjo organizado dos cristais aparece nos difratogramas de polímeros como picos pronunciados, enquanto a região amorfa é caracterizada por um halo difuso (CANEVAROLO, 2007).

Por se tratar de um polímero semicristalino, o polietileno apresenta uma sobreposição de picos pronunciados sobre um halo difuso. Seu cristal apresenta polimorfismo, podendo se apresentar principalmente em dois tipos de células unitárias: monoclinica e ortorrômbica. A ortorrômbica é a mais comum, sendo caracterizada por um paralelepípedo de dimensões diferentes e ângulos de 90° entre as faces. A monoclinica é uma fase metaestável formada sob condições de alongação e deformação da célula ortorrômbica. Na fase monoclinica, há três planos densamente empacotados, o mais denso é o plano (001), sua difração é a mais evidente e corresponde a em aproximadamente $2\theta = 19,4^\circ$. A presença da fase ortorrômbica pode ser identificada por dois picos, o primeiro mais intenso a $2\theta = 21,5^\circ$, no plano (110), e o segundo de média intensidade localizado em $2\theta = 23,9^\circ$, no plano (200) (PEACOCK, 2000).

Para esse teste não foi possível realizar as análises em triplicata, por essa razão foi selecionada de forma aleatória uma amostra de cada condição de processamento e a mesma foi analisada mantendo-se na forma original dos tubos. A Figura 32 traz a sobreposição e comparação dos difratogramas das amostras compostas por PEAD puro e PEAD antes do processamento, onde se localizam os dois picos principais associados a forma ortorrômbica em $2\theta = 21,5^\circ$ e $2\theta = 23,9^\circ$. Comparando os difratogramas, não houve deslocamento ou formação de novas bandas relacionadas a outras formas polimórficas, o que indica que o processamento não afetou de forma considerável a estrutura cristalina do polímero.

Figura 32: Sobreposição dos difratogramas obtidos por DR-X das amostras compostas por PEAD puro em diferentes condições de processamento: 150 °C/ 25 rpm; 150 °C/ 35 rpm; 160 °C/ 25 rpm; 160 °C/ 35 rpm e pellet do PEAD.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Os difratogramas foram analisados por deconvolução realizada no software OriginPro 8.5. O grau de cristalinidade das amostras foi determinado em função das áreas correspondentes aos picos cristalinos e da área do halo amorfo. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 2:

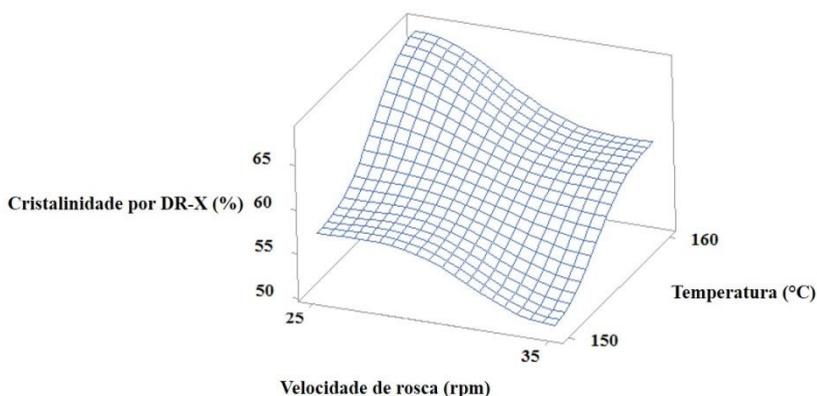
Tabela 2: Cristalinidade calculada para as amostras compostas por PEAD puro, através da técnica de DR-X.

Material/ Parâmetro	Cristalinidade (%)
PEAD em pellets	58,98
PEAD 150 °C/25 rpm	56,76
PEAD 150 °C/35 rpm	50,76
PEAD 160 °C/25 rpm	68,44
PEAD 160 °C/35 rpm	60,13

Quanto a cristalinidade, para a condição de processamento em 150 °C, independente da velocidade empregada, é possível associar uma redução em seu grau quando comparado ao PEAD antes do processamento (pellet). Com o aumento da temperatura ocorre o

incremento do grau de cristalinidade, conforme ilustra Figura 33 através da superfície resposta correspondente.

Figura 33: Superfície resposta referente a cristalinidade obtida por DR-X para amostras compostas por PEAD puro nas diferentes condições de processamento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

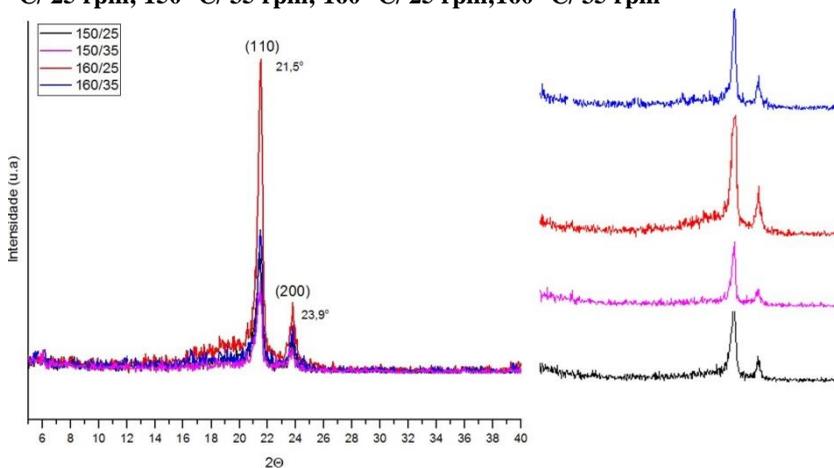
Analisando o processamento realizado em 150 °C nota-se que o incremento da velocidade de 25 para 35rpm provoca uma redução da cristalinidade. Com o incremento da temperatura para 160 °C houve um aumento significativo na cristalinidade, entretanto, se compararmos o resultado referente a velocidade de rotação da rosca de 35 rpm, a cristalinidade é reduzida novamente, da mesma forma que ocorreu com a condição de processamento em 150 °C.

Como já citado, o processo de extrusão dos tubos foi adaptado, sem a presença de calibradores, onde o tubo recém formado sofre estiramento apenas pela ação da gravidade e sua massa. Tendo como limitação seu resfriamento, que ocorre de maneira gradual durante o caminho percorrido entre o cabeçote da extrusora e a placa de recolhimento. Com isso, pode-se considerar que quanto maior a temperatura empregada, menor a viscosidade do polímero, dessa forma a massa recém extrudada tem a tendência de sofrer um maior alongamento, proporcionando um estiramento maior e aumento no nível de organização das cadeias, bem como um possível resfriamento mais lento, refletindo em um maior grau de cristalinidade.

Além disso, em velocidades de rotação de rosca menores, a massa recém fundida é empurrada de forma mais lenta, proporcionando um aumento no tempo entre o cabeçote e a placa de recolhimento, dessa forma o tubo fica mais tempo submetido a ação da gravidade e sua massa, proporcionando um maior estiramento e organização das cadeias. Além disso, o maior tempo de residência do polímero na extrusora, expõe o mesmo à alta temperatura, isso tende à facilitar a mobilidade molecular permitindo um rearranjo mais fácil das cadeias, refletindo diretamente no grau de cristalinidade das amostras.

Da mesma forma, foram realizadas análises com as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno, a sobreposição dos difratogramas pode ser observada na Figura 34. Fica evidente os mesmos picos identificados anteriormente, característicos somente do polietileno.

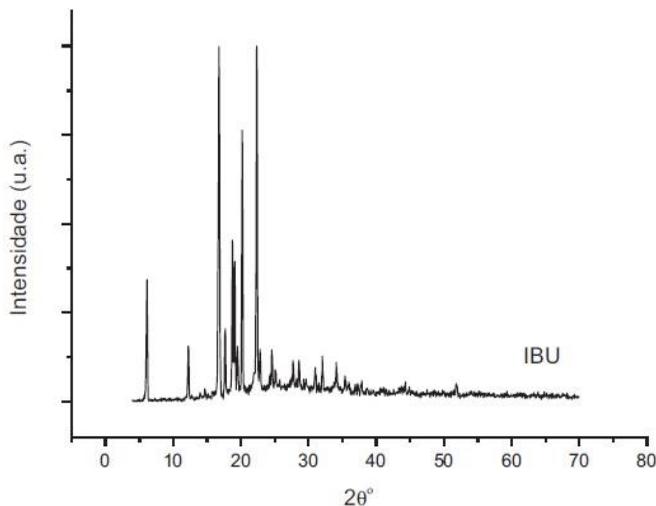
Figura 34: Sobreposição dos difratogramas obtidos por DR-X das amostras compostas por PEBD/IBP em diferentes condições de processamento: 150 °C/ 25 rpm; 150 °C/ 35 rpm; 160 °C/ 25 rpm; 160 °C/ 35 rpm



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Não é identificado o surgimento de nenhuma alteração ou pico relacionado ao fármaco ibuprofeno. Conforme estudo realizado por Pere (2014), o fármaco ibuprofeno apresenta inúmeros picos entre 4 a 30° , em particular podem ser observados picos intensos em $6,15^\circ$; $12,30^\circ$; $16,83^\circ$; $18,81^\circ$; $20,22^\circ$ e $22,40^\circ$, conforme ilustrado na Figura 35.

Figura 35: Difratoograma obtido por DR-X do fármaco ibuprofeno comercialmente disponível



Fonte: PERE, 2014.

Como o ibuprofeno funde em temperatura bem abaixo da empregada no processamento acreditava-se que essa fusão poderia facilitar possíveis interação moleculares entre as fases polímero/fármaco, entretanto, se houvesse a formação de novos grupos funcionais nas amostras provavelmente ocorreria a modificação das distâncias interplanares, como o afastamento dos planos cristalinos, e consequente alteração no difratograma, fato que não foi observado.

A cristalinidade calculada para cada amostra está disposta na Tabela 3.

Tabela 3: Cristalinidade calculada para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno através da técnica de DR-X.

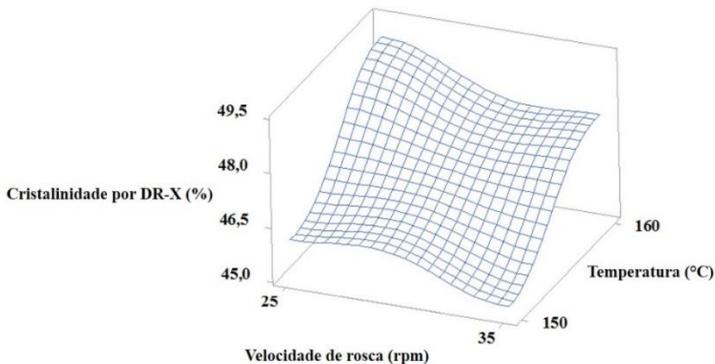
Material/ Parâmetro	Cristalinidade (%)
PEAD/IBP 150 °C/25 rpm	46,09
PEAD/IBP 150 °C/35 rpm	45,23
PEAD/IBP 160 °C/25 rpm	49,01
PEAD/IBP 160 °C/35 rpm	47,47

No geral houve a redução do grau de cristalinidade dessas amostras quando comparada àquelas compostas somente por PEAD. Dessa forma,

acredita-se que a presença do fármaco possa ter diminuído a intensidade das ligações entre as moléculas do polímero.

A Figura 36 apresenta a superfície resposta da cristalinidade obtida em função dos parâmetros empregados.

Figura 36: Superfície resposta referente a cristalinidade obtida por DR-X para amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento



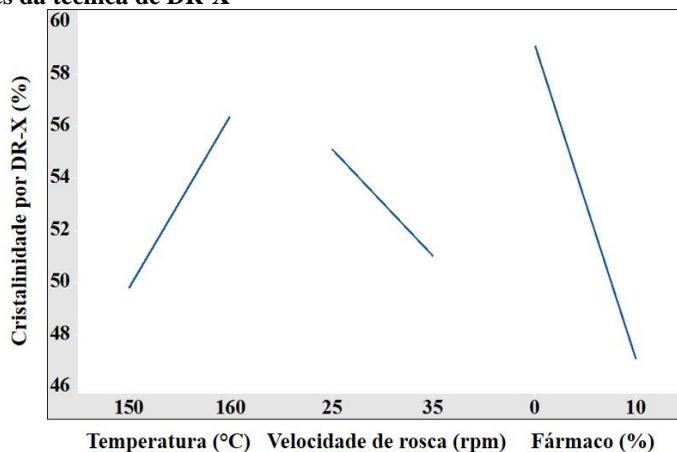
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Analisando a variação de cristalinidade entre as amostras contendo ibuprofeno se percebe o mesmo comportamento descrito anteriormente para as amostras compostas por PEAD puro, entretanto, em menor magnitude. O aumento da temperatura de processamento para 160 °C gerou o aumento da cristalinidade quando comparada a temperatura de 150 °C e a menor velocidade de rosca (25rpm) propicia o aumento dessa cristalinidade, quando comparada a 35rpm de velocidade aplicada. Os possíveis fatores envolvidos nessa variação já foram discutidos com mais detalhes anteriormente, estão relacionados basicamente com o processo de estiramento dos tubos e tempo de residência na extrusora. Entretanto, pode-se acrescentar ao mesmo um fato que foi observado através da análise por MEV. Foi verificado que nas condições onde se utilizou a temperatura de 160 °C houve uma maior tendência do fármaco em se posicionar na superfície dos tubos, estando esse na superfície é reduzida sua quantidade na matriz, sendo que possivelmente o fármaco presente na matriz tem maior capacidade de gerar perturbações nas cadeias do polímero reduzindo sua organização, conseqüentemente sua cristalinidade. Dessa forma, acredita-se que na condição de 150 °C exista

uma maior parcela de fármaco disposto na matriz, podendo contribuir para redução no grau da cristalinidade observada.

Para avaliar de forma global a influência dos parâmetros e presença do fármaco a Figura 37 ilustra a variação linear dos fatores experimentais empregados.

Figura 37: Variação linear dos fatores para a cristalinidade determinada através da técnica de DR-X

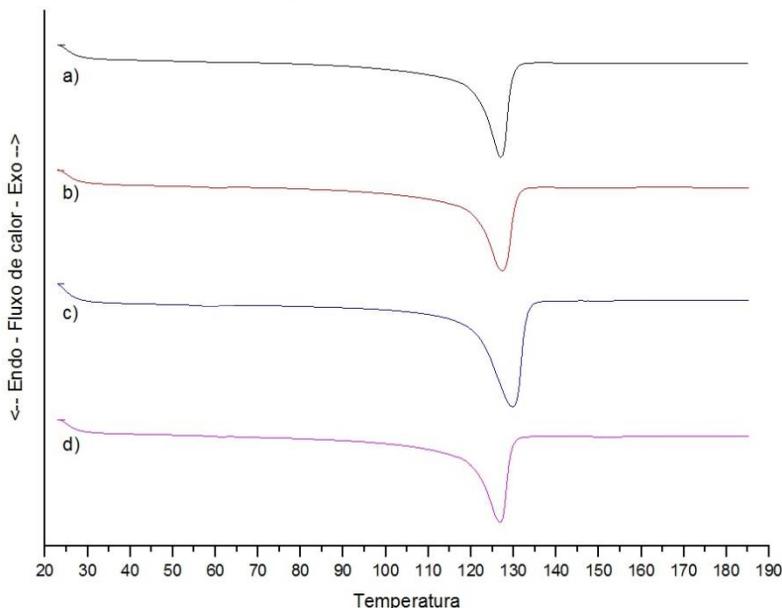


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.5 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)

Na Figura 38 é ilustrada a sobreposição dos termogramas referentes as amostras compostas por PEAD puro. Buscou-se avaliar se as condições de processamento, excluindo a adição do fármaco, causavam alguma alteração sobre a cristalinidade de polímero.

Figura 38: Sobreposição dos termogramas obtidos por DSC das amostras compostas por PEBD puro em diferentes condições de processamento: (a) 150 °C/ 25 rpm; (b) 150 °C/ 35 rpm; (c) 160 °C/ 25 rpm; (d) 160 °C/ 35 rpm, no primeiro ciclo de aquecimento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Com base na interpretação dos termogramas foi determinado o grau de cristalinidade das amostras, exposto na Tabela 4. Para isso, com auxílio do software do equipamento foi calculada a área do pico endotérmico em termos de energia por massa, assumindo que o pico endotérmico somente é ocasionado por regiões cristalinas, assim o grau de cristalinidade pode ser calculado através da razão entre entalpia de fusão obtida e entalpia de fusão do polímero 100% cristalino (100%: 289,3 J/g), multiplicada por 100.

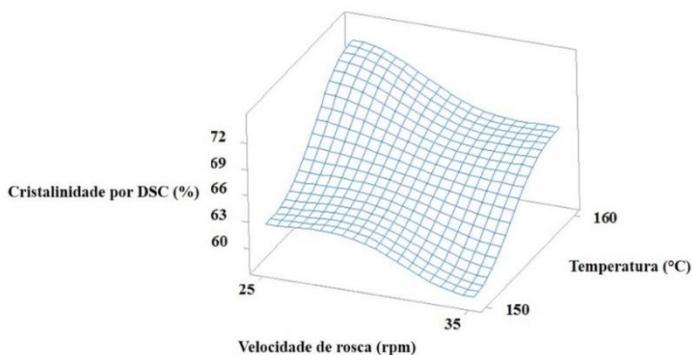
A temperatura de fusão ficou na faixa de 126,91 a 130,89 °C, próxima a temperatura encontrada anteriormente para o PEAD em pellets ilustrada na seção de materiais e métodos.

Tabela 4: Temperatura de fusão e cristalinidade calculada para as amostras compostas por PEAD e PEAD antes do processamento (pellets) a partir da técnica de DSC.

Material/ Parâmetro	Temperatura de fusão (°C)	Cristalinidade (%)
PEAD em pellets	131,42	63,37
PEAD 150 °C/25 rpm	127,42	62,41
PEAD 150 °C/35 rpm	127,39	57,97
PEAD 160 °C/25 rpm	130,89	72,91
PEAD 160 °C/35 rpm	126,91	66,87

Quanto ao comportamento das amostras em relação ao grau de cristalinidade observou-se a mesma tendência percebida na análise por DR-X. Para a condição de processamento em 150 °C, independente da velocidade empregada, é possível associar uma redução em seu grau quando comparado ao PEAD antes do processamento (pellet). Com o aumento da temperatura ocorre o incremento do grau de cristalinidade, conforme ilustra Figura 39 através da superfície resposta correspondente.

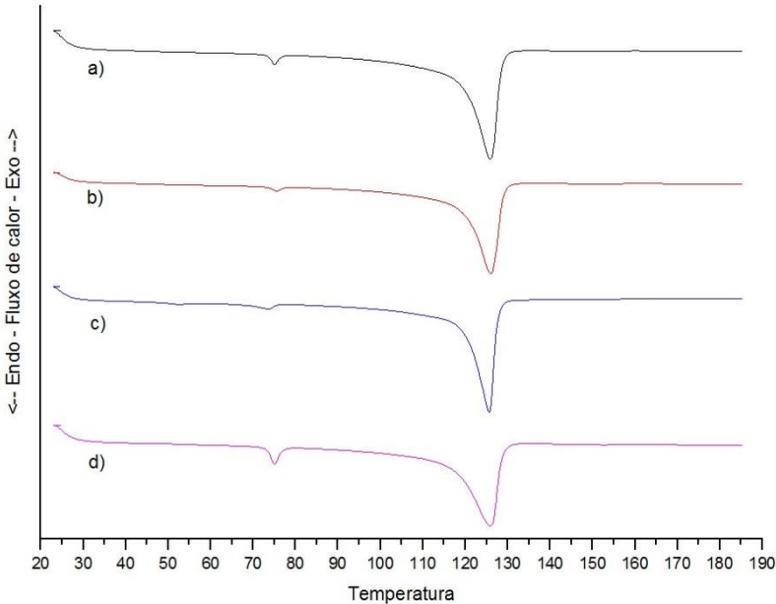
Figura 39: Superfície resposta referente a cristalinidade obtida por DSC para amostras compostas por PEAD puro nas diferentes condições de processamento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Da mesma forma, foram realizadas análises com as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno, a sobreposição dos termogramas pode ser observada na Figura 40.

Figura 40: Sobreposição dos termogramas obtidos por DSC das amostras compostas por PEBD e Ibuprofeno em diferentes condições de processamento: (a) 150 °C/ 25 rpm; (b) 150 °C/ 35 rpm; (c) 160 °C/ 25 rpm; (d) 160 °C/ 35 rpm, no primeiro ciclo de aquecimento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Com a adição do fármaco nota-se o aparecimento de seu pico de fusão, indicando esse fenômeno na faixa entre 73,40 a 75,80 °C, ficando dentro da faixa descrita na literatura. Os fármacos, podem se apresentar na forma amorfa ou cristalina, no caso do Ibuprofeno o mesmo ainda apresenta polimorfismo, fenômeno onde os cristais de um mesmo composto químico diferem em seu arranjo interno (ANDRIOLI et al., 2014). No caso da amostra processada em 160 °C/25 rpm comparando com os demais picos, nota-se um leve deslocamento da fusão à temperatura menor. O fármaco Ibuprofeno como já comentado pode-se apresentar em cristais com arranjos diferentes o que poderia influenciar em sua fusão. Fato que poderia ser visualizado através da técnica de DR-X, caso o fármaco tivesse sido detectado nas amostras. Outra hipótese para o diferente comportamento térmico dessa amostra seria alterações na formação dos cristais, relativo ao crescimento e tamanho dos mesmos, bem como foi definido em estudo realizado por Feiteira (2010) em que

atribui esses fatores como responsáveis por deslocamentos no pico de fusão de diferentes amostras de Ibuprofeno.

Nota-se ainda variações na entalpia dos picos de fusão do fármaco, assim como destacado na Tabela 5. Segundo Rawlinson et al. (2007) é possível estabelecer uma relação entre a entalpia e o grau de cristalinidade onde mostrou no seu estudo que a diminuição da entalpia de fusão do Ibuprofeno estava correlacionada com a diminuição da organização cristalina. Dessa forma, a diferença entre as intensidades dos picos pode ter sido ocasionada pela amorfização de parcelas cristalinas do fármaco, visto que a mesma pode ser influenciada pela taxa de resfriamento aplicada (DUDOGNON et al., 2008). Ainda, por se tratar de uma massa de amostra pequeno em análise (5 mg), o fármaco pode não estar distribuído uniformemente nessas frações analisadas, resultando em diferentes concentrações de fármaco nas amostras, podendo contribuir com o resultado de diferentes entalpias.

Tabela 5: Entalpia de fusão calculada a partir do pico de fusão do Ibuprofeno obtido para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno a partir da técnica de DSC.

Material/ Parâmetro	Entalpia de fusão Ibuprofeno (J/g)
PEAD/IBP 150 °C/25 rpm	3,71
PEAD/IBP 150 °C/35 rpm	1,93
PEAD/IBP 160 °C/25 rpm	2,92
PEAD/IBP 160 °C/35 rpm	7,09

Quanto ao pico de fusão associado ao polímero, houve uma intensa sobreposição dos termogramas, indicando pouca variação entre eles, na faixa de 126,10 a 127,32 °C, conforme dados expostos na Tabela 6.

Tabela 6: Temperatura de fusão e cristalinidade calculada para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno a partir da técnica de DSC.

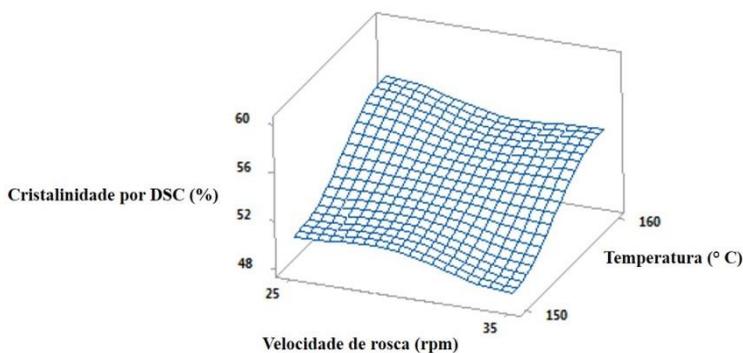
Material/ Parâmetro	Temperatura de fusão (°C)	Cristalinidade (%)
PEAD/IBP 150 °C/25 rpm	126,75	50,40
PEAD/IBP 150 °C/35 rpm	127,32	48,61
PEAD/IBP 160 °C/25 rpm	126,28	56,02
PEAD/IBP 160 °C/35 rpm	126,10	54,55

Comparando com as amostras compostas de PEAD nota-se uma redução no grau de cristalinidade obtido. Tal fato pode ser atribuído a uma perturbação causada pelo fármaco na cristalização do polímero,

dificultando a interação entre as cadeias do polímero, já comentado anteriormente.

O comportamento quanto a porcentagem cristalina entre as condições de processamento é ilustrada da Figura 41 através da superfície resposta. É possível identificar que se manteve seguindo a mesma tendência já relatada, onde a maior temperatura combinada com menores velocidades de rotação da rosca geram amostras mais cristalinas.

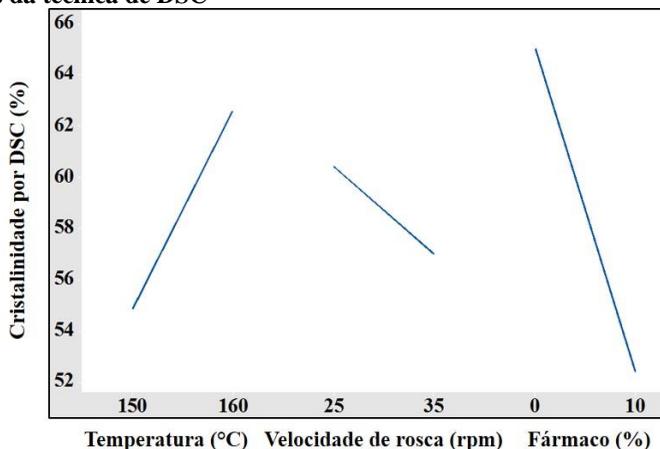
Figura 41: Superfície resposta referente a cristalinidade obtida por DSC para amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Para avaliar de forma global a influência dos parâmetros de processo e presença do fármaco a Figura 42 ilustra a variação linear dos fatores experimentais empregados. Mostrando mesma linearidade já verificada para a técnica de DR-X.

Figura 42: Variação linear dos fatores para a cristalinidade determinada através da técnica de DSC



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

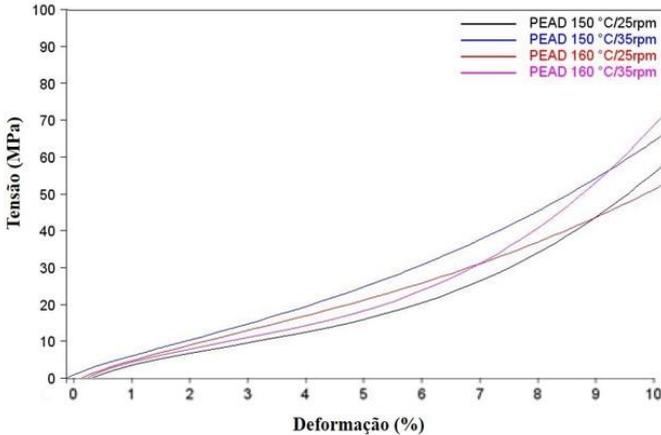
Apesar de apontarem a mesma tendência, as análises de DSC e DR-X resultaram em diferentes graus de cristalinidade para as amostras, sendo que a técnica de DR-X revelou um grau de cristalinidade ligeiramente inferior. A divergência entre os valores obtidos pelas técnicas de DSC e DR-X já foi relatada e discutida em diversos trabalhos, Gabriel (2010) e Munaro (2007), atribuíram essa diferença devida as condições de temperatura dos testes, o DR-X é realizado com temperatura próxima à ambiente e o DSC envolve mudanças conformacionais ocorridas devido ao aquecimento da amostra. Além de fatores relacionados ao cálculo da mesma, como no caso do DSC a obtenção correta da linha base e no DR-X a deconvolução mais adequada dos picos e halo amorfo.

4.6 ENSAIO QUASE-ESTÁTICO DE FLEXÃO

Esse ensaio consistiu na verificação do comportamento dos corpos de prova tubulares em relação ao módulo de flexão e a tensão referente a uma deformação pré-estabelecida. A Figura 43 e 44 ilustram uma das curvas de tensão *versus* deformação obtidas para cada condição de processamento. Dessas curvas foi extraído o módulo de flexão, entre as faixas de 1 e 2% de deformação e a tensão a uma deformação de 5%. Optou-se por esse valor de tensão, uma vez que para a maioria dos corpos de prova não foi verificado seu rompimento, devido as características do

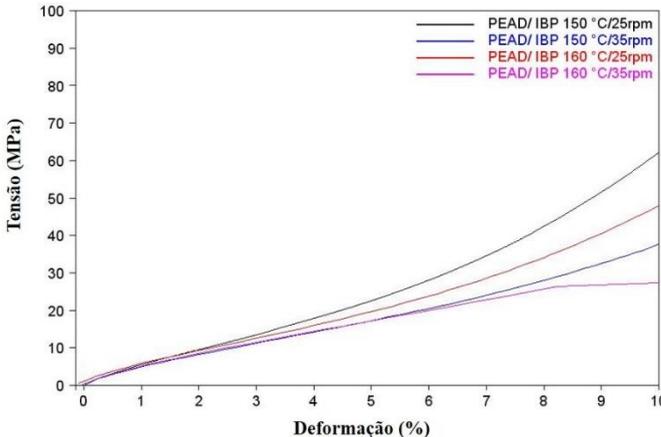
material que suportou em sua maioria, a deformação limite do equipamento (aproximadamente 22%). Entretanto, uma das amostras processadas com fármaco rompeu a uma deformação de 5%, como o número de amostras era limitado, preferiu-se manter os dados da mesma e utilizando esse limite para comparação com as demais.

Figura 43: Curvas de tensão versus deformação de uma das réplicas das amostras compostas por PEAD puro em todas condições de processamento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Figura 44: Curvas de tensão versus deformação de uma das réplicas das amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno em todas condições de processamento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 7 apresenta a média e desvio padrão para o módulo de flexão e tensão a 5% de deformação para as réplicas realizadas em cada condição estudada.

Tabela 7: Média dos valores obtidos para o módulo de flexão e tensão à deformação de 5% para todas as amostras processadas.

Amostra/ Parâmetro	Módulo de Flexão (Mpa)	Tensão à 5% de deformação (Mpa)
PEAD 150 °C/ 25 rpm	275,60 ±0,14	16,52 ±0,55
PEAD 150 °C/ 35 rpm	285,20 ±22,91	17,59 ± 2,50
PEAD 160 °C/ 25 rpm	407,90 ±44,97	23,69 ± 3,33
PEAD 160 °C/ 35 rpm	406,86 ±23,80	22,98 ±1,10
PEAD/ IBP 150 °C/ 25 rpm	386,40 ±11,45	22,20 ±0,42
PEAD/ IBP 150 °C/ 35 rpm	335,35 ±45,46	19,30 ±2,91
PEAD/ IBP 160 °C/ 25 rpm	308,15 ±27,93	18,38 ±1,76
PEAD/ IBP 160 °C/ 35 rpm	308,25 ±12,37	13,37 ±5,35

A partir da compilação dos resultados e inserção dos mesmos em programa específico, a primeira análise a ser realizada foi a determinação dos fatores relevantes através de uma análise de variância. A Tabela 8 apresenta os dados relativos ao módulo de flexão.

Tabela 8: Análise de variância para o módulo de flexão

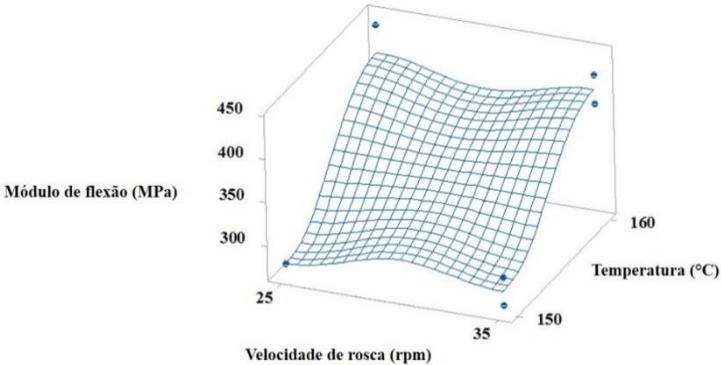
Fator	Soma dos quadrados	GI	Quadrados médios	Razão-F	Valor-P
A: Temperatura	5521,6	1	5521,6	6,9	<u>0,027</u>
B: Velocidade	449,1	1	449,1	0,56	0,473
C: Fármaco	350,0	1	350,0	0,44	0,525
AB	410,4	1	410,4	0,51	0,492
AC	32276,8	1	32276,8	40,34	<u>0,000</u>
BC	885,5	1	885,5	1,11	0,320
Erro total	7200,3	9	800,0		
Total corrigido	47093,7	15			

Considerando um nível de confiança de 95% (indicado pelo valor de P inferior a 0,05), fica evidenciado que dentre os três fatores analisados e suas inter-relações, o maior impacto nos resultados ficou a cargo do efeito combinado entre temperatura e a presença do fármaco, seguido da temperatura de processamento. De acordo com Barros Neto et al. (1996), a razão-F que relaciona os quadrados médios de cada fator com o do erro total, deve ser maior que um (01) para que a mesma seja considerada estatisticamente significativa. Porém, somente se a mesma apresentar

valor superior a quatro (04) poderá ser utilizada com função preditiva. O ajuste dos pontos experimentais ao modelo matemático utilizado (r^2), apresentou um percentual de 74,52%.

Na sequência serão apresentadas as superfícies de resposta individualizadas (0 e 10% de fármaco) visando melhor correlação das variáveis de processo. A Figura 45 apresenta a superfície de resposta gerada a partir dos dados de módulo de flexão para as diferentes combinações experimentais de amostras fabricadas sem adição de fármaco. Analisando os resultados se observa que o módulo de flexão para as amostras de PEAD puro é menor quando a amostra é processada a menor temperatura (150 °C). Tal fato pode ser relacionado com sua cristalinidade, que de acordo com os ensaios realizados se apresenta inferior quando comparada as amostras processadas a 160 °C. Com o aumento da temperatura de processamento há um aumento da cristalinidade e consequente aumento do módulo de flexão, conforme pode ser observado.

Figura 45: Superfície resposta referente ao módulo de flexão obtida pelo ensaio quase-estático para amostras compostas por PEAD puro nas diferentes condições de processamento

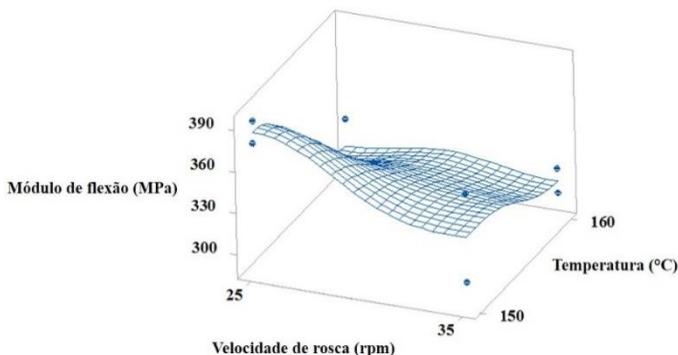


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Já para as amostras processadas com o fármaco, conforme ilustrado na Figura 46, o módulo de flexão se apresenta ligeiramente superior para o processamento em menor temperatura (150 °C), mesmo tendo essa condição um valor de cristalinidade menor quando comparada a amostra processada a 160 °C. Tal fato pode estar relacionado à forma como o fármaco encontra-se distribuído nas amostras. Para a condição de processamento em 150 °C se observou através da análise por MEV uma

quantidade inferior de fármaco na superfície dos tubos quando comparada a condição de 160 °C. Desta forma, acredita-se que existe uma maior parcela de fármaco localizado no interior da matriz dos tubos processados a 150 °C, exercendo um efeito de reforço que não é tão pronunciado na condição de 160 °C, visto a distribuição de grande parte do fármaco em sua superfície.

Figura 46: Superfície resposta referente ao módulo de flexão obtida pelo ensaio quase-estático para amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Referente ao comportamento da tensão à 5% de deformação é exposto na Tabela 9 os dados da análise de variância.

Tabela 9: Análise de variância para a tensão à 5% de deformação

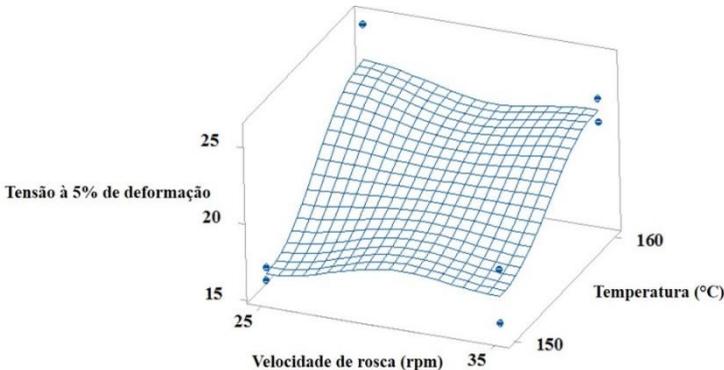
Fator	Soma dos quadrados	Gl	Quadrados médios	Razão-F	Valor-P
A: Temperatura	8,680	1	8,680	2,08	0,187
B: Velocidade	3,873	1	3,873	0,93	0,364
C: Fármaco	3,836	1	3,8357	0,92	0,366
AB	0,052	1	0,0516	0,01	0,914
AC	80,363	1	80,3628	19,26	<u>0,002</u>
BC	5,312	1	5,312	1,27	0,292
Erro total	33,379	8	4,1723		
Total corrigido	135,309	14			

Observando os valores de P inferiores a 0,05 (significativamente relevantes com 95% de confiança), detectou-se influência somente do fator de interação entre temperatura e adição de fármaco com apenas

0,002 de valor-P e razão-F mais elevada (superior a quatro, como referenciado anteriormente). Nesta análise o ajuste dos pontos ao modelo matemático (r^2) do programa apresentou um percentual de 56,83%.

Na sequência serão apresentadas as superfícies de resposta individualizadas (0 e 10% de fármaco) visando melhor correlação das variáveis de processo. A Figura 47 apresenta a superfície de resposta gerada a partir dos dados de tensão à 5% de deformação para as diferentes combinações experimentais de amostras fabricadas sem adição de fármaco. Analisando os resultados se observa que a tensão à deformação estabelecida para as amostras de PEAD puro segue a mesma tendência já discutida para o módulo de flexão. A tensão é menor quando a amostra é processada a menor temperatura, entretanto, segundo o resultado da análise de variância essa alteração não é significativa, diferentemente do ocorrido para o módulo de flexão.

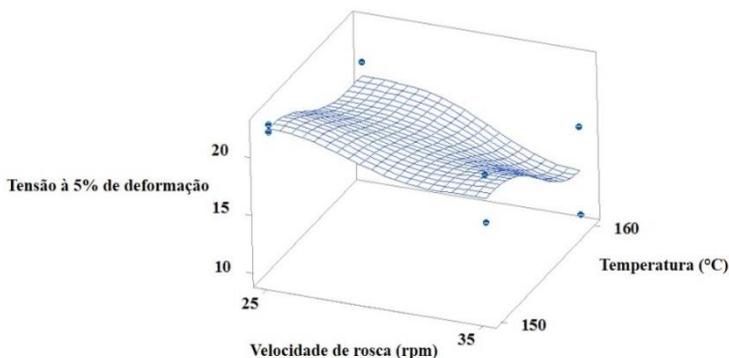
Figura 47: Superfície resposta referente a tensão à 5% de deformação obtida pelo ensaio quase-estático para amostras compostas por PEAD puro nas diferentes condições de processamento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Já para as amostras processadas com o fármaco, conforme ilustrado na Figura 48, a tensão na deformação à 5% se apresenta ligeiramente superior para o processamento em menor temperatura (150 °C), assim como foi verificado para o módulo de flexão.

Figura 48: Superfície resposta referente a tensão à 5% de deformação obtida pelo ensaio quase-estático para amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.7 ANÁLISE DINÂMICO-MECÂNICA (DMA)

Os ensaios conhecidos como dinâmico mecânicos (DMA) tem como principal objetivo relacionar as propriedades macroscópicas, como as propriedades mecânicas, com as relaxações moleculares que ocorrem no material quando o mesmo é submetido a uma tensão ou deformação oscilatória, sob variação de temperatura ou frequência (CASSU & FELISBERTI, 2005).

Polímeros apresentam de modo geral uma característica conhecida como viscoelasticidade. Esse termo se deve ao comportamento intermediário que esses materiais apresentam quando submetidos a um esforço, ficando os mesmos compreendidos entre sólidos perfeitamente elásticos ou Hookeanos. Onde a deformação é proporcional à tensão aplicada e um material viscoso que segue a lei de Newton, caracterizados pela viscosidade.

A grande significância de um ensaio dinâmico mecânico está na possibilidade de separar as componentes elástica e viscosa do material. Nesse trabalho as equações referentes às componentes elástica (armazenamento) e viscosa (perda), são obtidas a partir da variação do ângulo de defasagem entre a tensão aplicada e a resposta, o ângulo δ que descreve a defasagem, apresenta valores entre 0 e 90° (CANEVAROLO, 2007).

Com o intuito de avaliar as propriedades dinâmico-mecânicas dos tubos fabricados em PEAD puro e PEAD com Ibuprofeno, realizou-se

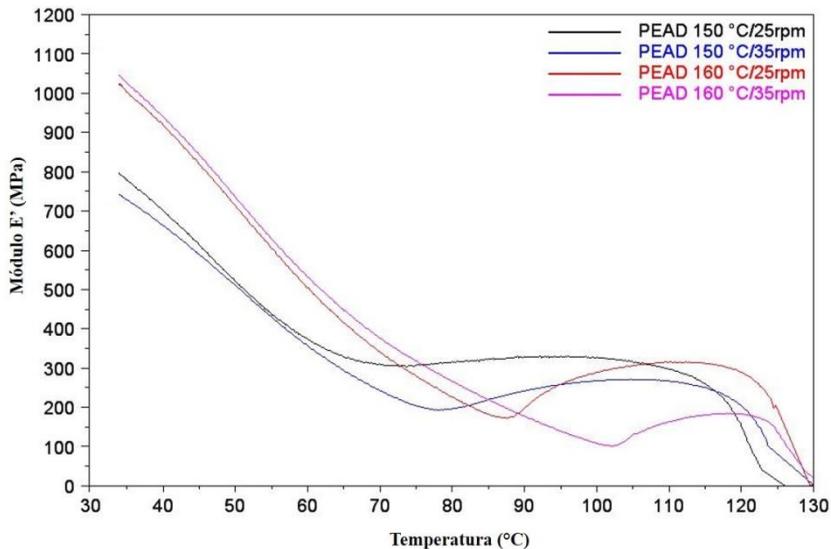
ensaios em equipamento apropriado já descrito na seção de materiais e métodos. As respostas pretendidas com o presente ensaio consistem no módulo de armazenamento (E') que se refere a parte elástica do material, o módulo de perda (E'') que consiste na porção plástica ou de dissipação de calor da amostra e por fim a razão entre ambas, a tangente de perda ($\tan \delta$) que refere-se ao amortecimento total da mesma. O uso de amostras tubulares trouxeram algumas dificuldades, principalmente em termos de fixação das mesmas. Assim, os gráficos apresentados a seguir evidenciam a presença de oscilações em determinadas regiões e/ou amostras, mesmo após repetição da análise a fim de minimizar esse efeito.

A Figura 49 apresenta as curvas para o módulo de armazenamento (E') para os tubos fabricados com PEAD puro nas diferentes condições de processamento. Como esse resultado está relacionado diretamente com à rigidez da amostra, têm-se que os tubos processados em temperaturas superiores ($160\text{ }^{\circ}\text{C}$) se mostraram mais rígidos quando comparados aos processados à $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, não apresentando alterações significativas nas diferentes velocidades de rotação de rosca. Para a temperatura de $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ os valores do módulo de armazenamento (E') ficaram em 1025 MPa para 25rpm e 1050 MPa para 35rpm . Já para a temperatura de $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ficaram em aproximadamente 800 MPa para 25rpm e 730 MPa para 35rpm .

Considerando esses resultados pode-se fazer a associação dos módulos de armazenamento obtidos com os dados de cristalinidade verificado para as amostras estudadas, onde se obteve através de análise de DSC e DR-X uma maior cristalinidade para as amostras processadas em mais alta temperatura ($160\text{ }^{\circ}\text{C}$), assim como observado para o ensaio quase-estático.

Passador et al (2013) obteve valores na ordem de 1000 MPa para o módulo de armazenamento de amostras compostas por PEAD injetadas, bem como Salmoria et al (2008), que avaliou amostras compostas por PEAD obtidas por sinterização seletiva à laser e obteve resultado semelhante para o módulo de armazenamento. Mostrando que os tubos extrudados nesse trabalho mantiveram rigidez próxima a descrita em outros trabalhos.

Figura 49: Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento (E') obtidas para as amostras compostas por PEAD puro

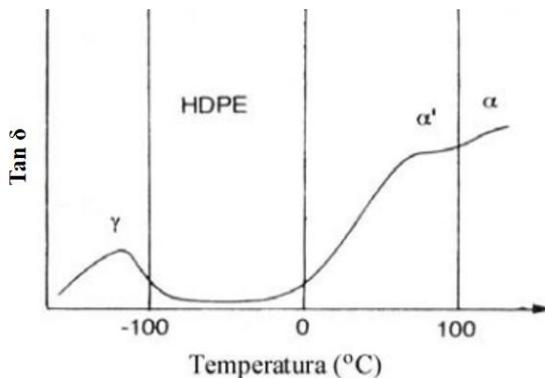


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

O perfil de queda das curvas apresentou disparidade entre as condições de processamento, fato que pode ser atribuído a uma não uniformização da estrutura do material ou até mesmo influência da limitação do teste no quesito fixação das amostras. Com isso, será analisado também o coeficiente de relação entre os módulos de perda e armazenamento, $\tan \delta$.

A relaxação molecular nos polietilenos é fortemente influenciada por variáveis que descrevem a estrutura do material, como cristalinidade, espessura lamelar e espessura da camada amorfa. Para o intervalo de temperatura trabalhado é possível observar o processo de relaxação α , visto que o mesmo ocorre num intervalo que vai da temperatura ambiente à temperatura de fusão (POPLI et al, 1983; PASSADOR et al., 2013). Muitos autores demonstraram que a transição α em polietilenos pode ser subdividida em dois processos, conforme ilustrado na Figura 50, um à altas temperaturas (α), que corresponde à movimentos intracristalinos, envolvendo movimento de segmentos de cadeias dentro da célula unitária. E outro à menores temperaturas (α'), que envolve um movimento interlamelar no contorno do cristalito e/ou mobilidade da região intercrystalina.

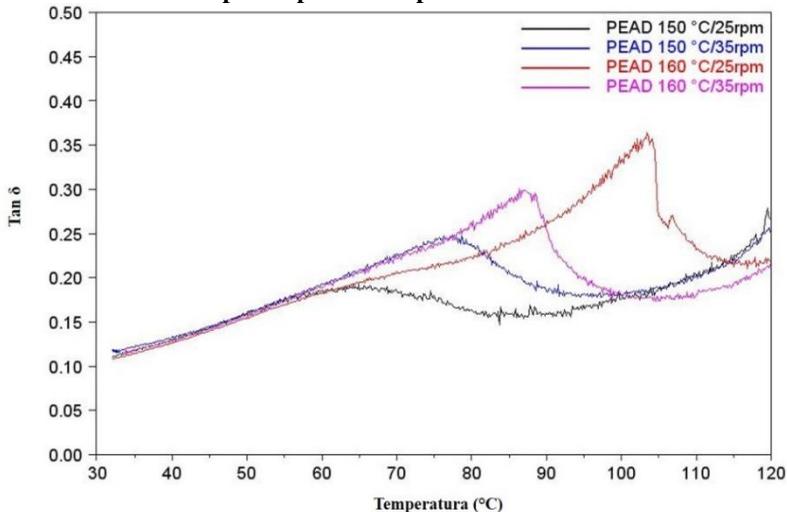
Figura 50: Diagrama esquemático mostrando os processos de relaxação do PEAD



Fonte: WASILKOSKI, 2002.

A Figura 51 traz as curvas de $\text{Tan } \delta$ para os tubos fabricados com PEAD puro nas diferentes condições de processamento. Podem ser feitas considerações principalmente em relação às regiões caracterizadas como de transição da fase α já descritas anteriormente. As amostras apresentaram divergência quanto à localização e intensidade do pico relativo a fase α . Onde para as amostras processadas em 150°C se percebe sua formação à temperaturas mais baixas quando comparada as amostras processadas em 160°C . Como descrito anteriormente a transição α pode ser subdividida em: α e α' , dependendo da temperatura envolvida. Desta forma, uma hipótese para o deslocamento para mais altas temperaturas dos picos das amostras fabricadas em 160°C seria um maior movimento intracristalino, ou seja, puramente da fração organizada cristalina do polímero, isso porque a mesma possui um grau de cristalinidade maior. Já para as amostras fabricadas em 150°C , os picos estão localizados em menores temperaturas, o que pode ser um indício de uma maior proporção de movimento interlamelar, ou seja, nas regiões menos organizadas da fração cristalina do polímero ou camadas amorfas.

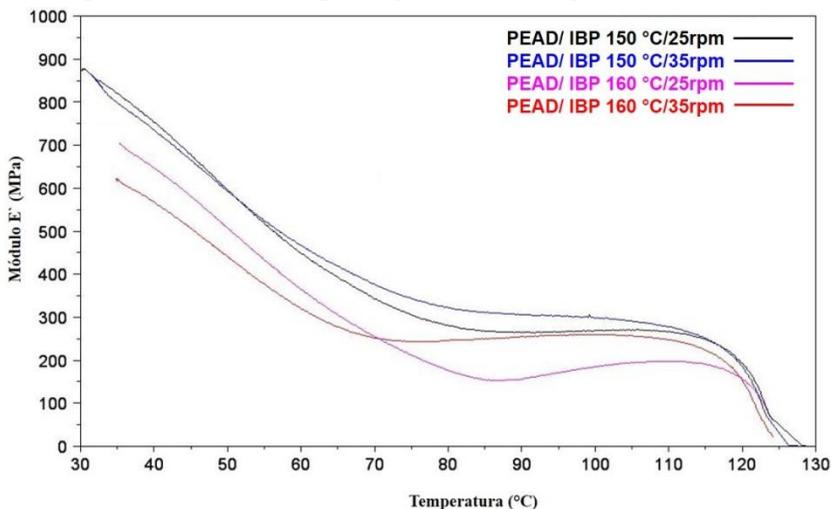
Figura 51: Sobreposição das curvas da tangente de perda (Tan δ) obtidas para as amostras compostas por PEAD puro



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 52 apresenta as curvas do módulo de armazenamento (E') obtidas a partir das amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno nas diferentes condições de processamento utilizadas. Para as amostras processadas na menor temperatura (150 °C), o valor do módulo (E') ficou em torno de 875 MPa, praticamente sobrepondo-se as curvas das duas velocidades de rotação da rosca. Sendo nessa temperatura observado o maior módulo (E') para esse grupo de amostras, fato que não corresponde com a associação realizada anteriormente com o grau de cristalinidade, visto que essa amostra se apresenta ligeiramente menos cristalina quando comparada àquelas processadas em 160 °C, onde o módulo (E') fica entre 625 e 700 MPa. Desta forma, é possível tentar estabelecer uma relação entre a rigidez da amostra e distribuição do fármaco na mesma, assim como discutido no ensaio quase-estático. Onde a possível presença de uma maior quantidade de fármaco dispersa na matriz pode estar exercendo ação de reforço sobre a mesma, dificultando o movimento entre as cadeias, tornando-a mais rígida e sobrepondo o efeito da menor cristalinidade.

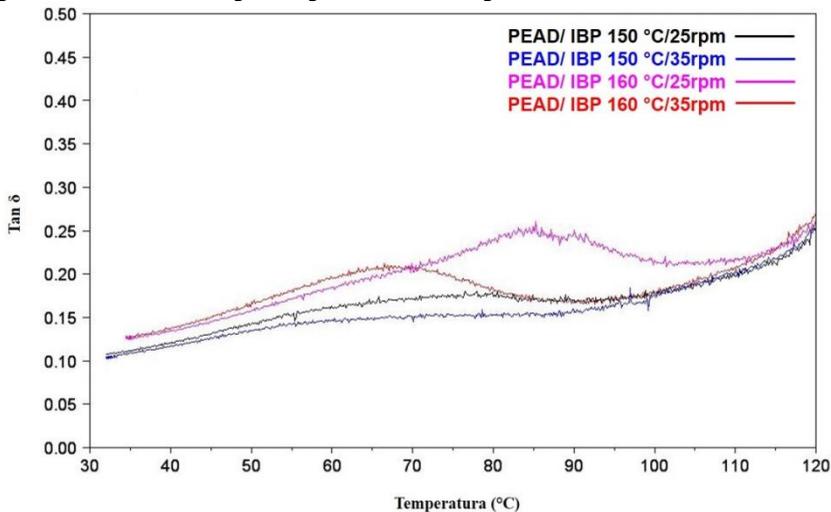
Figura 52: Sobreposição das curvas de módulo de armazenamento (E') obtidas para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

O perfil de queda das curvas mais uma vez se mostrou variado, o que pode indicar uma baixa uniformidade da estrutura do material ou alteração relativa a limitação do teste quanto a fixação da amostras. Para avaliar a relação entre o módulo de armazenamento (E') e módulo de perda (E'') segue o Figura 53 que traz a tangente de perda $\tan(\delta)$.

Figura 53: Sobreposição das curvas da tangente de perda (Tan δ) obtidas para as amostras compostas por PEAD e Ibuprofeno



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Como já foi suposto, acredita-se que na temperatura de processamento de 150 °C exista uma maior carga de fármaco localizado na matriz do polímero. A presença do fármaco pode dificultar a relaxação do material, gerando picos de Tan (δ) menores na região de temperatura de transição α . A amostra processada em 160 °C, apresenta maior quantidade de fármaco localizada na superfície, dessa forma, menor influência do mesmo sobre as propriedades de relaxação do material, sendo possível verificar a transição α mais nitidamente. Para a velocidade de rotação de 25rpm o pico encontra-se mais alongado, ou seja, distribuído sobre uma maior faixa de temperatura, com valor máximo deslocado para mais altas temperaturas. Segundo descrito por Cassu & Felisberti (2005) a largura dos picos de tangente de perda (Tan δ) pode estar relacionada com um maior espectro de relaxação do material, sendo que uma faixa mais ampla de frequência pode ser absorvida por ele.

O deslocamento para mais altas temperaturas pode ser resultado de um maior índice cristalino nessa condição de processamento em 160 °C, com isso os movimentos intracristalinos são mais pronunciados.

4.8 INCORPORAÇÃO DE IBUPROFENO NOS TUBOS

Com objetivo de avaliar a eficiência do processo de extrusão em incorporar o Ibuprofeno nos tubos foi realizada a quantificação do fármaco em triplicata de fragmentos de tubos coletados de três zonas distintas de cada produção realizada com a adição do fármaco, sua média está exposta na Tabela 8.

A partir dos resultados se observa uma razoável eficiência de incorporação de Ibuprofeno nos tubos, considerando as condições trabalhadas e limitações do processo de produção.

Tabela 10: Média de Ibuprofeno incorporado nos tubos.

Parâmetro de processamento	Média de Ibuprofeno incorporado (%)	Desvio padrão (\pm)
150 °C/25 rpm	81,34	2,34
150 °C/35 rpm	82,56	1,98
160 °C/25 rpm	79,98	1,12
160 °C/35 rpm	83,07	0,74

Os resultados demonstram que houve perda de Ibuprofeno no processo de produção, fato que já se previa, visto que a faixa de fusão do fármaco é de 75 °C e a temperatura trabalhada na extrusora foi superior a esse valor, dessa forma quando a extrusora era alimentada com a mistura polímero/fármaco parte do fármaco visualmente se aderiu no canhão e na rosca reduzindo sua disponibilidade no meio e conseqüentemente reduzindo sua concentração na peça final. A média de fármaco incorporada não apresentou diferença significativa quanto as condições de processamento, o que demonstra que apesar de ter ocorrido perda a mesma é constante, contribuindo para reprodutibilidade do processo.

4.9 LIBERAÇÃO DE IBUPROFENO A PARTIR DOS TUBOS

A partir da metodologia descrita na seção de materiais e métodos, os corpos de prova tubulares contendo Ibuprofeno foram submetidos ao ensaio de liberação deste fármaco por um período de 28 dias. Considerando que os corpos de prova tinham aproximadamente o mesmo tamanho (30,0 mm) a variação de sua massa se deu devido a pequenas alterações estruturais dos tubos, relacionadas ao diâmetro externo e interno. As amostras utilizadas nesse ensaio obtiveram o valor médio de massa de 40,14 mg (\pm 4,56 mg), onde 10% desse valor é correspondente

a massa de Ibuprofeno, ficando em média 4,01 mg ($\pm 0,456$ mg) como total teórico incorporado por amostra.

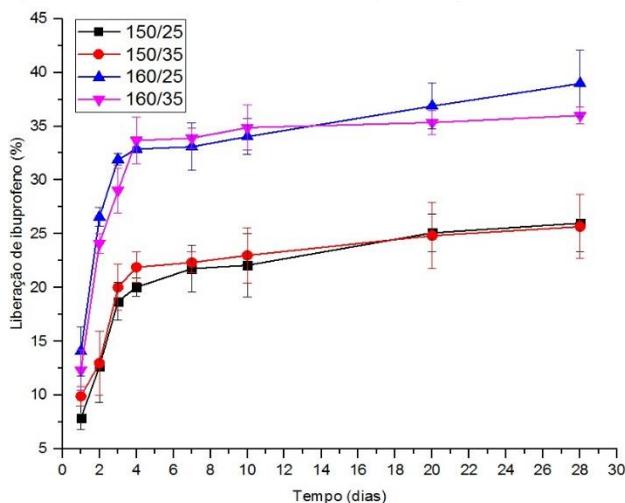
Os valores obtidos estão expostos na Tabela 9. Onde é possível verificar a porcentagem liberada por tempo em dias, os valores descritos não estão considerando a perda no processo de produção.

Tabela 11: Dados obtidos a partir do ensaio de liberação de Ibuprofeno a partir de amostras tubulares fabricadas com diferentes combinações de parâmetros.

Tempo (Dias)	Liberação cumulativa de Ibuprofeno (%)			
	150/25	150/35	160/25	160/35
1	7,90 \pm 1,09	9,91 \pm 0,89	14,09 \pm 2,30	12,34 \pm 1,89
2	12,65 \pm 3,33	12,99 \pm 2,98	26,56 \pm 0,88	24,12 \pm 0,91
3	18,72 \pm 1,75	20,03 \pm 2,14	31,90 \pm 0,54	29,04 \pm 2,09
4	20,04 \pm 0,83	21,90 \pm 1,40	32,87 \pm 0,21	33,67 \pm 2,18
7	21,76 \pm 2,17	22,34 \pm 0,99	33,09 \pm 2,21	33,90 \pm 0,95
10	22,08 \pm 2,97	23,00 \pm 2,56	34,03 \pm 1,65	34,87 \pm 2,09
20	25,09 \pm 1,74	24,83 \pm 3,09	36,87 \pm 2,13	35,34 \pm 1,11
28	26,00 \pm 2,65	25,67 \pm 2,98	38,97 \pm 3,09	36,90 \pm 0,76

Para melhor visualização dos resultados a Figura 54 traz o gráfico que ilustra os dados da tabela acima.

Figura 54: Curvas de liberação de ibuprofeno em função do tempo para as amostras processadas nas diferentes condições de processamento.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Analisando o perfil de liberação das amostras pode-se verificar que a liberação de ibuprofeno ocorreu de forma não linear em relação ao tempo para todas as condições de processamento.

Observando o gráfico contendo as 4 curvas é possível perceber que a velocidade de rotação da rosca não gerou modificação significativa no perfil de liberação, ficando a temperatura como fator determinante na diferença entre os perfis. Para ambas temperaturas se observou dois comportamentos distintos, inicialmente uma rápida liberação do fármaco, entre os dias 1 e 4, posteriormente seguida por uma liberação lenta.

As amostras processadas em 150 °C proporcionaram a liberação rápida de aproximadamente 20% de ibuprofeno até o 4° dia, com o incremento da temperatura para 160 °C, a liberação inicial saltou para quase 35% em média. Quanto ao comportamento da liberação após o 4° dia ambas temperaturas liberam uma pequena parcela, de forma mais lenta e que praticamente se mantém até o final do período de 28 dias.

Esse comportamento de liberação rápida pode ser atribuído à deposição do fármaco nas áreas mais superficiais dos tubos, uma vez que nessa região o fármaco seria solubilizado mais rapidamente e liberado para o meio. Esse fenômeno foi observado na análise por MEV, onde se verificou grandes regiões que foram atribuídas ao fármaco fundido ou cristalizado na superfície dos tubos. Ainda se observou que quanto maior a temperatura, maiores as regiões onde se atribui a presença do fármaco, dessa forma, poderia se justificar que em 160 °C a porcentagem liberada foi superior a de 150 °C.

Em estudos anteriores desenvolvidos por Sibilía (2013) e Paggi (2014) foi observado comportamento semelhante quanto a liberação de Ibuprofeno, em ambos estudos foi utilizado o mesmo fármaco e esse foi associado com o polímero PCL, utilizando a técnica processamento por extrusão. Sibilía (2013) produziu estruturas cilíndricas maciças e obteve a liberação de até 30% do fármaco até o 3° dia. Enquanto Paggi (2014) alcançou até 70% da liberação do fármaco no mesmo período, considerando que ele trabalhou com estruturas tubulares semelhantes à deste estudo, entretanto, o mesmo utilizou o tubo aberto, dessa forma propiciou a entrada do meio de dissolução no interior do tubo, aumentando a área de contato do meio com a superfície e obtendo conseqüentemente um grau de liberação maior.

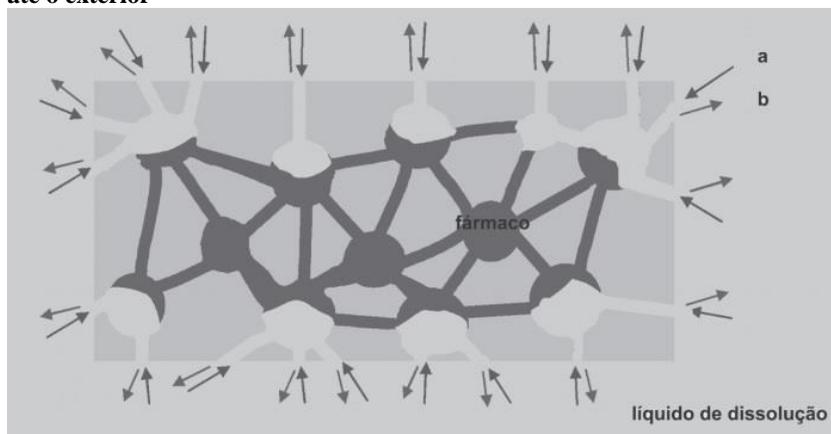
Após o 4° dia desse experimento houve um perfil de liberação lenta para todos os casos, acredita-se que essa porção de fármaco liberado seja referente ao conteúdo localizado no interior da matriz polimérica, isso porque, para que esse conteúdo seja liberado é necessário que ocorra difusão do meio de liberação na matriz e posterior solubilização do

fármaco no meio. Considerando a baixa permeabilidade do PEAD ao meio aquoso espera-se que a taxa de difusão seja bastante dificultada, ocorrendo de forma muito lenta, assim como observado.

Dentre os mecanismos mais conhecidos para liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas, o presente experimento mostrou-se propenso a ter início com a dissolução do fármaco aderido à superfície, seguido de difusão do mesmo a partir da própria superfície do material e também pela permeação do fármaco através das regiões amorfas e possíveis poros da matriz. Lopes et al. (2005) propõe um modelo que expressa liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas insolúveis em água e inertes, nesse caso o termo inerte se deve ao comportamento do polímero quando em presença de meio aquoso, que mantém praticamente constante sua estrutura. Segundo o mesmo, a dissolução do fármaco verifica-se após penetração do líquido de dissolução nos poros/ espaçamentos do sistema matricial, seguindo-se a etapa de difusão lenta do fármaco dissolvido nos canalículos, como pode ser visto na Figura 55.

Como foi observado na análise por MEV as matrizes de PEAD e Ibuprofeno se apresentam menos densas quando comparadas ao polímero puro, as falhas e inclusões observadas podem facilitar a penetração do agente dissolutor, em pequeno grau, mas suficiente para promover alguma liberação do fármaco disposto na matriz.

Figura 55: Etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais inertes ou hidrofóbicos: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior



Fonte: LOPES et al, 2005.

Considerando as características químicas do polímero PEAD não era esperado que houvesse contribuição dos fenômenos de erosão e intumescimento para a liberação do fármaco, visto que esses processos são característicos de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas hidrofílicas e/ou biodegradáveis. Desta forma, considerado o período da análise a condição que de fato gerou maior influência na cinética de liberação do fármaco foi a quantidade de Ibuprofeno cristalizada e/ou recristalizada nas superfícies dos tubos e essa foi diretamente proporcional ao aumento da temperatura. Com isso, pode-se considerar a variação da temperatura como uma forma de tentar modular a quantidade de fármaco liberada por tempo.

A cinética de liberação encontrada nesse estudo quando aplicada a modelos matemáticos que relacionam a cinética de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas não obteve resultado satisfatório aplicável, visto que a maioria dos modelos utiliza como teoria a liberação a partir dos mecanismos tradicionais de liberação, envolvendo: difusão, intumescimento e erosão, podendo ou não identificar a sobreposição dos mesmos. Desta forma, dificultando o estudo da cinética obtida, visto que o fator de maior influência observado foi a dissolução do fármaco presente na superfície dos tubos.

5 CONCLUSÕES

As amostras fabricadas mostraram manutenção de sua forma tubular, considerando o sistema vertical de extrusão com resfriamento ao ar. Os tubos obtidos apresentaram dimensões compatíveis com a aplicação proposta, visto a ampla faixa de diâmetros de cateteres urinários empregados na prática clínica.

A análise por MEV revelou que a inserção do fármaco promoveu a formação mais pronunciada de poros e inclusões na matriz, quando comparada a amostras com PEAD puro. Ainda, se observou a tendência de deposição de Ibuprofeno na superfície externa dos tubos, confirmado pela técnica FTIR-ATR. Sendo que a quantidade de Ibuprofeno depositada na superfície foi proporcionalmente superior com aumento de temperatura.

Alterações significativas nos percentuais de cristalinidade foram observadas através das técnicas de DR-X e DSC. As amostras compostas por PEAD puro apresentaram cristalinidade superior quando comparadas com as amostras contendo Ibuprofeno, sugerindo que a presença do fármaco atuou impedindo ou reduzindo a ordem estrutural na matriz. Ainda, avaliando o efeito da temperatura e velocidade de rosca na cristalinidade de cada grupo, se percebeu a mesma tendência para ambos os grupos. Um aumento do grau de cristalinidade com o aumento da temperatura e redução da velocidade de rotação da rosca, devido provavelmente ao tempo de residência na extrusora, taxa de resfriamento e estiramento dos tubos pré-fabricados.

A temperatura de processamento e presença do fármaco mostraram influência significativa para os valores de módulo de flexão. Para as amostras processadas sem a adição do fármaco o módulo de flexão foi proporcional a cristalinidade apresentada pelas amostras, onde os tubos produzidos em maiores temperaturas (160 °C) se apresentaram mais cristalinos, dessa forma mais rígidos. Quando as amostras foram acrescidas de fármaco esse comportamento não se repetiu, se atribuiu a localização do fármaco no interior da matriz como influência mais significativa para os resultados. Para as amostras processadas em maior temperatura (160 °C) o módulo de flexão foi menor, visto que se atribui a essa condição uma grande concentração de fármaco na superfície, e portanto, menor quantidade na matriz. Fato que pode ser verificado através da análise por MEV e posteriormente no teste de liberação. Para as amostras processadas a 150 °C, acredita-se que a quantidade presente na matriz seja maior, dessa forma gerando maior influência nas propriedades mecânicas da amostra e aumento sua rigidez.

Na avaliação da tensão à 5% de deformação o item estatisticamente relevante, foi a interação entre temperatura e presença do fármaco. Seu comportamento foi similar à discutida para o módulo de flexão, indicando maiores valores de tensão para as amostras apontadas com maiores módulos de flexão.

No estudo das propriedades viscoelásticas a análise do módulo de armazenamento (E') mostrou-se compatível com o que foi determinado no ensaio quase-estático de tensão *versus* deformação. As amostras compostas por PEAD puro tiveram o valor desse módulo aparentemente dependente da cristalinidade da amostra, onde amostras consideradas mais cristalinas, apresentaram valores mais elevados desse módulo, relacionado com a rigidez. As amostras com fármaco, apresentaram comportamento diferente. A presença do fármaco sobrepôs o efeito da cristalinidade obtida. Tendo como condição principal a disposição do fármaco no interior da matriz polimérica, o que ocasionou uma maior rigidez.

Na análise da tangente de perda, $\tan(\delta)$, a faixa de temperatura aplicada no teste permitiu o estudo da transição α do polietileno. Nas amostras compostas somente por PEAD, houve deslocamento da T_α para mais altas temperaturas e picos mais intensos nas amostras mais cristalinas (processadas em 160 °C). Fato esse, atribuído a um maior movimento intracristalino. Para as amostras com fármaco, a presença de maior quantidade de Ibuprofeno disposto nas matrizes processadas em 150 °C pode ter gerado menores relaxações. Dessa forma, com picos mais sutis, devido a menor cristalinidade. Já para as amostras tidas a 160 °C, o efeito da cristalinidade pode ter causado o deslocamento do pico das mesmas a maiores temperaturas e intensidades.

A avaliação sobre a incorporação de ibuprofeno nos tubos demonstrou que houve cerca de 20% de perda do fármaco no processo, sendo possível associar a mesma à incrustação do ibuprofeno na rosca e canhão da extrusora. Entretanto, essa perda se manteve praticamente constante entre as diferentes condições, demonstrando que a perda ocorrida durante o processo é pouco influenciada pelas condições de processamento impostas.

Os ensaios de liberação do fármaco Ibuprofeno presente nos tubos demonstraram que somente a temperatura de processamento influenciou significativamente os resultados. Para as amostras fabricadas a 160 °C houve a liberação inicial, até o 4º dia, de aproximadamente 33% do total de fármaco inserido. Já para a temperatura de 150 °C, esse valor ficou na média de 20%. Posteriormente, houve a liberação total no final do período ensaiado de em média 37% para a condição de maior temperatura e 25%

para a menor temperatura. Os fenômenos possivelmente envolvidos na liberação do Ibuprofeno a partir dos tubos foram a dissolução do fármaco presente na superfície e difusão. A dissolução superficial ocorreu de forma mais intensa no processamento em 160 °C, confirmando a presença de uma maior parcela de fármaco na superfície dessa condição. A difusão de fármaco das camadas mais superficiais e da matriz dos tubos ocorreu de forma lenta, caracterizada pela liberação do fármaco após o 4 ° dia. Devido as características químicas do polímero, que apresenta baixa permeabilidade, dificultando o processo.

Como foram obtidos perfis diferentes de acordo com a temperatura de processamento empregada, a mesma pode vir a ser utilizada para modular a quantidade de fármaco liberada. Onde maiores temperaturas proporcionam maior exteriorização do fármaco, promovendo rápida liberação. E temperaturas menores, promovem uma maior parcela do fármaco na matriz, responsável pela liberação mais lenta através de difusão. A formação de um perfil de liberação rápido nos primeiros dias de teste mostra que a aplicação desse sistema pode ser útil na aplicação em cateteres urinários. Uma vez que o processo de cateterismo pode gerar trauma mecânico e dor. A rápida liberação do fármaco pode auxiliar na redução dos sintomas inflamatórios locais, dor e inchaço, reduzindo o desconforto do paciente ao procedimento. O perfil de liberação mais lento, pode ser mais aplicável ao procedimento de cateterismo de demora. Onde o paciente passa longos períodos com o cateter inserido, tendo sua mobilidade reduzida, ficando susceptível a novos traumas e dor devido a movimentos bruscos e/ou deslocamento do cateter, necessitando de uma liberação lenta e gradual do fármaco.

5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Após a realização dos experimentos e conclusões desenvolvidas com esse trabalho, foi possível levantar algumas estratégias relacionadas ao seu melhoramento e novas perspectivas para otimizar a aplicação do mesmo. As principais questões visadas encontram-se descritas abaixo:

- Aprimorar o método de extrusão vertical dos tubos, através do desenvolvimento de acessórios periféricos que auxiliem no controle dimensional dos tubos produzidos.
- Reduzir a quantidade de fármaco introduzida, de forma a tentar diminuir a influência do mesmo nas características mecânicas dos tubos.

- Investigar a liberação de Ibuprofeno a longo prazo, a fim de avaliar a cinética de liberação ocorrida pelo processo de difusão, por se tratar de um processo mais lento e passível de avaliação através de modelos matemáticos usualmente aplicáveis a sistemas polímero/fármaco.
- Promover a análise *in vitro* de um estudo de citotoxicidade do sistema PEAD/Ibuprofeno.

REFERÊNCIAS

- ABEYKOON, Chamil et al. A review and evaluation of melt temperature sensors for polymer extrusion. **Sensors And Actuators**, Belfast, v. 182, n. , p.16-27, 2012.
- ACHARYA, G., PARK, K. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 58, pp. 387–401, 2006.
- ALMEIDA, Fernando. **Cateterismo Intermitente Limpo: O que é isso?** 2010. Disponível em:
<<http://www.drfernandoalmeida.com.br/blog/2010/05/12/cateterismo-intermitente-limpo-o-que-e-isso/>>. Acesso em: 11 nov. 2015.
- ALMEIDA, Hugo; AMARAL, Maria Helena; LOBÃO, Paulo. Comparative study of sustained-release lipid microparticles and solid dispersions containing ibuprofen. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**. Porto, p. 529-536. set. 2012.
- ALMEIDA, J. P. P. E. H. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e microparticulas lipídicas contendo ibuprofeno**. 2009. 136f. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade) – Fundação Oswaldo Cruz, São Paulo, 2009.
- AMERICAN COLLEGE OF TOXICOLOGY. Final report on the safety assessment of polyethylene. **International journal of toxicology**, v. 26 Suppl 1, p. 115–27, jan. 2007.
- ANDRIOLI, Andrea et al. Caracterização do insumo ibuprofeno e a correlação com propriedades de dissolução e de fluxo. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 3, p.401-411, dez. 2014.
- ANGELOVA, N. e HUNKELER, D. **Rationalizing the design of polymeric biomaterials**. Tibtech October, v. 17, p. 409 - 421, 1999.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. **Formas farmacêuticas & Sistemas de liberação de fármacos**. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.

ARAUJO, Gabriel Lima Barros de et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 33, n. 1, p.27-36, 2012.

BAJPAI, A.k. et al. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress In Polymer Science**, Jabalpur, v. 33, n. , p.1088-1118, 2008.

BARBANTI, Samuel H.; ZAVAGLIA, Cecília A. C.; DUEK, Eliana A. R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros**, São Carlos , v. 15, n. 1, Mar. 2005.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I.S.; BRUNS, R.E. **Planejamento e otimização de experimentos**. 2ª Ed. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 299p, 1996.

BEIKO, Darren T. et al. URINARY TRACT BIOMATERIALS. **The Journal Of Urology**. Ontario, p. 2438-2444. jun. 2004.

BOENMED. **Latex Foley Catheter**. 2015. Disponível em: http://boenmedical.com/a/Medical_Instrument/Urology/2014/0310/297.html. Acesso em: 12 nov. 2015.

BORBA, A. M.; SARMENTO, S. B. S.; LEONEL, M. Efeito dos parâmetros de extrusão sobre as propriedades funcionais de extrudados da farinha de batata-doce. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 25, n. 4, p. 835-843, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia brasileira**. Brasília: Anvisa, 2010. 904 p.

BREITENBACH, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.54, p.107–117, 2002.

BRUNNER, L.S., SUDDARTH, D.S. **Tratado de Enfermagem: Médico-Cirúrgica**. v.1, v.2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

CANEVAROLO, S.V. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. 448f. Artliber: São Paulo, 2007.

CARDENUTO, M.R. **Fabricação de dispositivos porosos de policaprolactona e ibuprofeno por sinterização seletiva a laser para aplicações em regeneração óssea**, 2013, 83 f. Dissertação de Mestrado (Engenharia Mecânica), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

CASSU, S.N.; FELISBERTI, M.I. Comportamento dinâmico-mecânico e relaxações em polímeros e blendas poliméricas. **Química nova**, v. 28, p. 255-263, 2005.

CHEM-TREND (Org.). **Os Agentes de Purga Melhoram a Eficiência, Reduzem o Desperdício e Diminuem os Custos Gerais do Processamento de Termoplásticos**. 2013. Disponível em: <http://www.chemtrend.com/pt-br/por_aplicacao/processo_termoplastico/agente_de_purga>. Acesso em: 10 fev. 2015.

CHEN, QIZHI; LIANGA, SHULING; THOUASB, GEORGE A. Elastomeric biomaterials for tissue engineering. **Progress In Polymer Science**, Australia, n. , p.675-702, 2012.

CHIONO, V. et al. Melt-extruded guides for peripheral nerve regeneration. Part I: Poly(ϵ -caprolactone). **Biomed Devices**, v. 11, p. 1037-1059, 2009.

CHO, YW et al. Gentamicin-releasing urethral catheter for short-term catheterization. **J Biomater Sci Polym**. V 14, p. 963–72, 2003.

CHOCAIR. **Calculose urinária Diagnóstico e tratamento clínico das doenças do sistema urinário**. Disponível em: <http://www.chocairmedicos.com.br/servicos/nefrologia/calculose-urinaria/>. Em 11 nov, 2015.

CHOONG, S; WOOD, S; FRY, C; WHITFIELD, H. Catheter associated urinary tract infection and encrustation. **Institute of Urology and Nephrology**. Elsevier Science B.V. London, UK. 2001.

CHOKSHI, R., ZIA, H. Hot-melt extrusion technique: a review. **Iranian Journal of Pharmaceutical research**, v.3, p.3-16, 2004.

COSTA, P e LOBO, J.M.S. Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. XLIX, n. 4, p.181-190, 1999.

COUTINHO, F. M. B., MELLO, I. V., SANTA MARIA, L. C. Polietileno: principais tipos, propriedades e aplicações. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 13, nº 1, p. 1-13, 2003.

DEDAVID, BERENICE ANINA; GOMES, CARMEM ISSE; MACHADO, GIOVANNA. **Microscopia eletrônica de varredura** **microscopia eletrônica de varredura aplicações e preparação de amostras**: Materiais Poliméricos, metálicos e semicondutores. 2007. Disponível em: <<http://www.pucrs.br/edipucrs/online/microscopia.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2015.

DIS MED. **Cateter urinar - sonda nelaton**. 2015. Disponível em: <<http://www.dismed.ro/products/CATETER-URINAR-%2d-SONDA-NELATON.html>>. Acesso em: 11 nov. 2015.

DONG, Z., CHATTERJI, A., SANDHU, H., CHOI, D. S., CHOKSHI, H., SHAH, N. Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 355, pp. 141–149, 2008.

DOUGLAS, P., ANDREWS, G., JONES, D., WALKER, G. Analysis of in vivo drug dissolution from PCL melt extrusion. **Chemical Engineering Journal**, v.164, p.359-370, 2010.

DUDOGNON, Emeline et al. Evidence for a New Crystalline Phase of Racemic Ibuprofen. **Pharm Res**, [s.l.], v. 25, n. 12, p.2853-2858, 18 jun. 2008.

E-MED PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA (São Paulo). **Manual do usuário • cateter ureteral endomaster**. 2014. Disponível em: <<http://www.e-med.net.br/wp-content/uploads/2015/11/Cateter-ureteral-Endomaster.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2015.

ERCOLE, Flávia Falci et al. Revisão integrativa: evidências na prática do cateterismo urinário intermitente/demora. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, Belo Horizonte, v. 1, n. 21, p.1-10, fev. 2013.

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY NURSES
(Org.). **Catheterisation Indwelling catheters in adults: Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care.** 2012. Disponível em:
<http://www.nursing.nl/PageFiles/11870/001_1391694991387.pdf>.
Acesso em: 11 jan. 2015.

FEITEIRA, Joana Catarina. **Estudo sobre polimorfismo de compostos orgânicos: Ibuprofeno e Carboxamidas.** 2010. 73 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências e Tecnologia, Química, Universidade de Coimbra, Portugal, 2011.

FISHER, Leanne E. et al. Biomaterial modification of urinary catheters with antimicrobials to give long-term broadspectrum antibiofilm activity. **Journal Of Controlled Release.** Nottingham, p. 57-64. jan. 2015.

FOURNIER, E. et al. Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility. **Biomaterials,** Angers, n. 65, p.3311-3331, 9 mar. 2003.

GABRIEL, M. **Estudo do processamento de PEUAMM e PE-glicol por moagem de alta energia.** Dissertação de mestrado - UEPG. Ponta Grossa. 2010.

GILES, H.F.; WAGNER, J.R.; MOUNT, E.M. **Extrusion – The Definitive Processing Guide and Handbook.** New York: William Andrew 2005, 542 p.

GOSH, I., VIPPAGUNTA, R., LI, S., VIPPAGUNTA, S. Key considerations for optimization of formulation and melt-extrusion process parameters for developing thermosensitive compound. **Pharm. Dev. Technol.** 17, 502–510. 2012.

GUYTON AC, HALL JE. **Tratado de Fisiologia Médica.** 11ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

HENCH, L.L., WILSON, J. **An Introduction to Bioceramics.** Singapore: ed. World Scientific Publishch, 1999.

INNOVA. **Manual de extrusão**. 2005. Disponível em: <http://www.innova.ind.br/upload/others/files/Manual_de_Extrusao.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2015.

JEONG, J-C., LEE, J., CHO, K. Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly(ϵ -caprolactone) microspheres. **Journal of Controlled Release**, vol. 92, pp. 249–258, 2003.

LANG. B; W, MCGINITY J; O, WILLIAMS R.. Dissolution enhancement of itraconazole by hot-melt extrusion alone and the combination of hot-melt extrusion and rapid freezing--effect of formulation and processing variables. **Mol Pharm.**, Austin, v. 11, n. 1, p.186-196, 6 jan. 2014.

LAWRENCE, E.I.; TURNER, I.g.. Materials for urinary catheters: a review of their history and development in the UK. **Medical Engineering & Physics**, Bath, v. 27, p.443-453, dez. 2004.

LENZ L., L. Cateterismo vesical: cuidados, complicações e medidas preventivas. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. 35(1):82-91. 2006.

LI, DEXIA et al. PLA/F68/Dexamethasone implants prepared by hot-melt extrusion for controlled release of anti-inflammatory drug to implantable medical devices: I. Preparation, characterization and hydrolytic degradation study. **International Journal Of Pharmaceutics**. Chengdu, p. 365-372. nov. 2012.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 2, n. 41, 2005.

LYONS, J.G., BLACKIE, P., HIGGINBOTHAM, L.C. The significance of variation in extrusion speeds and temperatures on a PEO/PCL blend based matrix for oral drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.351, p.201–208, 2008.

LYRA, M.A.M.; SOARES – SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M.T.; LA ROÇA, M. F.; BARRAZA, J.A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P.J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Lat. Am. J. Pharm**, V.26, p. 784-93, 2007.

MAITZ, M.f.. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. **Biosurface And Biotribology**, Dresden, v. 1, p.161-176, ago. 2015.

MALLICK, Subrata et al. Study of particle rearrangement, compression behavior and dissolution properties after melt dispersion of ibuprofen, Avicel and Aerosil. **Results In Pharma Sciences**, Orissa, v. 1, p.5-2011, jan. 2010.

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

MANIRUZZAMAN, Mohammed et al. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: An in vitro and in vivo evaluation. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, Kent, v. 80, n. p.433-442, 2012.

MANO, J. F. et al. Natural origin biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine: present status and some moving trends. **Jornal Soc Interface**, Braga, v. 17, n. 4, p.999-1030, 22 dez. 2007.

MANRICH, S. **Processamento de termoplásticos: rosca única, extrusão e matrizes, injeção e moldes**. 1º Ed. Editora Artliber, São Paulo, 2005.

MARK, J. E. (ED.). **Polymer data handbook**. New York: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1999. p. 1112.

MASSOD, S.H. Application of fused deposition modelling in controlled drug delivery devices. **Assembly Automation**, v. 27, n. 3, p. 325-22, 2007.

MAZZO, Alessandra et al. Cateter urinário: Mitos e rituais presentes no preparo do paciente. **Acta Paul Enferm.**, São Paulo, v. 6, n. 25, p.889-894, abr. 2012.

- MAZZO, Alessandra et al. Cateterismo urinário: facilidades e dificuldades relacionadas à sua padronização. **Texto & Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 2, n. 20, p.333-339, jun. 2011.
- MERCK RESEARCH LABORATORIES. **The Merck Index**. 12. ed. USA: Merck & CO, 1996.
- MIDLETON, J.C. e TIPTON, A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. **Biomaterials**, v. 21, p. 2335-2346, 2000.
- MUNARO, M. **Desenvolvimento de blendas de polietileno com desempenho aperfeiçoado para utilização no setor elétrico**. Tese de Doutorado-Engenharia e Ciência de Materiais, UFP. Curitiba. 2007.
- NAIR, LAKSHMI S.; LAURENCIN, CATO T. Polymers as Biomaterials for Tissue Engineering and Controlled Drug Delivery. **Adv Biochem Engin/biotechnol**, Heidelberg, n., p.47-49, 2006.
- NAKAMICHI, K., NAKANO, T., YASUURA, H., IZUMI, S., KAWASHIMA, Y. The role of the kneading paddle and the effects of screwrevolution speed andwater content on the preparation of SD using twin-screw extruder. **Int. J. Pharm.** 241, 203–211, 2002.
- PAGGI, Rodrigo Acácio. **Fabricação de dispositivos bioreabsorvíveis de policaprolactoa pela técnica de extrusão aplicáveis na regeneração de nervos do sistema nervoso periférico**. 2013. 245 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Mecânica, Centro Tecnológico, Ufsc, Florianópolis, 2014.
- PANSAWAT, N., JANGCHUDA, K., JANGCHUDA, A., WUTTIJUMNONGA, P., SAALIC, F. K., EITENMILLER, R. R., PHILLIPS, R. D. Effects of extrusion conditions on secondary extrusion variables and physical properties of fish, rice-based snacks. **LWT**, vol. 41, pp. 632-641, 2008.
- PARENTE, Ricardo Alves. **Elementos estruturais de plástico reciclado**. 2006. 141 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Estruturas, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.
- PARK, JH et al. Norfloxacin-releasing urethral catheter for long-term catheterization. **J Biomater Sci Polym**. Seoul, p. 951-962. jul. 2003.

PASSADOR, Fabio R. et al. Nanocompósitos de Blendas HDPE/LLDPE e OMMT – Parte I: Avaliação das Propriedades Termomecânicas e da Resistência ao Intemperismo. **Polímeros**, São Carlos, v. 23, n. 4, p.521-530, 2013.

PEACOCK, A, J. **Handbook of polyethylene: structure, properties and applications**, Marcel Dekker, New York, 2000.

PERE, Cristiane Patricia Pissinato. **Micropartículas lipídicas sólidas obtidas por spray drying para liberação intraocular de ibuprofeno**. 2014. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2014.

PEZZINI, B.R.; SEGATTO SILVA, M.A.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, 2007.

POPLI, R. et al. **Dynamic Mechanical Studies of The. Cap Alpha. And. Beta. Relaxations of the Polyethylenes**. United States: N. p., 1983.

POSPISIL, Jan, and Peter P. Klemchuk. **Oxidation Inhibition in Organic Materials**. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1990.

QUATELA, V.C.; CHOW, J. Synthetic Facial Implants. **Facial Plastic Surgery Clinic of North America**, v. 16, p. 1-10, 2008.

QUINTEN, T., DE BEER, T., VERVAET, C., REMON, J. P. Evaluation of injection moulding as a pharmaceutical technology to produce matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.71, p.145–154, 2009.

RAMAKRISHNAN, K; MOLD, J. Urinary Catheters: A Review. **The Internet Journal Of Family Practice**. Ouhsc, p. 1-12. jan. 2004.

RAUWENDAAL, Chris. Conceitos Sobre Projetos de Roscas Para Extrusão. **Polímeros: Ciência e tecnologia**, Losaltos Hills, v. 7, p.37-44, mar. 1993.

RAVAGLIOLI A, KRAJEWSKI A: **Bioceramics: materials, properties, applications**. New York, Chapman e Hall, 1992.

RAWLINSON CF, Williams AC, Timmins P, Grimsey I. Polymer-mediated disruption of drug crystallinity. **Int. J. Pharm.** 336:42–8. 2007.

REID, Gregor et al. Effects of Ciprofloxacin, Norfloxacin, and Ofloxacin on In Vitro Adhesion and Survival of *Pseudomonas aeruginosa* AK1 on Urinary Catheters. **Antimicrobl Agents And Chemotherapy**, Toronto, v. 38, n. 7, p.1490-1495, jul. 1994.

REITZ, E., VERVAET, C., NEUBERT, R.H., THOMMES, M. Solid crystal suspensions containing griseofulvin – preparation and bioavailability testing. **Eur. J. Pharm.Biopharm.** 83, 193–202. 2012.

RIGO, E.C.S. et al. Evaluation in vitro and in vivo of biomimetic hydroxyapatite coated on titanium dental implants. **Materials Science and Engineering**, v. 24, p. 647–651, 2004.

ROSIK, J. M.; ULANSKI, P.; PAJEWSKI, L. A.; YOSHII, F.; MAKUUCHI, K. Radiation formation os hydrogels for biomedical purposes. **Radiat. Phys. Chem.**, v. 46 (2); p. 161-168, 1995.

SAFDAR, Nasia et al. Patient perspectives on indwelling urinary catheter use in the hospital. **American Journal Of Infection Control**. Madison, p. 1-2. out. 2015.

SALMORIA, Gean Vitor et al. Selective laser sintering of PA12/HDPE blends: Effect of components on elastic/plastic behavior. **Polymer Testing**, Florianópolis, v. 27, p.654-659, abr. 2008.

SANTOS, Wilson N. dos et al. Propriedades Térmicas de Polímeros por Métodos Transientes de Troca de Calor. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, v. 13, n. 4, p.265-269, nov. 2003.

SHENDEROVICH, Julia et al. Local sustained-release delivery systems of the antibiofilm agent thiazolidinedione-8 for prevention of catheter-associated urinary tract infections. **International Journal Of Pharmaceutics**. Jerusalem, p. 164-170. mar. 2015.

SIBILIA, Francesca. **Resorbable pcl meshes ibuprofen-loaded for orbital floor repair**. 2013. 105 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Biomédica, Politécnico di Milano, Milan, 2013.

SILVA, C. E. R. **Estudo de blendas potencialmente biodegradáveis de Poli(3- Hidroxibutirato) (PHB) e Polietileno de baixa densidade (PEBD)**. Dissertação de mestrado. Unicamp - Faculdade de Engenharia Química, maio de 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. **Bexiga Urinária: Cateterismo Intermitente**. Brasília: Projeto Diretrizes., 2008. 8 p. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/8_volume/12-Bexiga.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2015.

SONAGLIO, D., BATAILLE; B., ORTIGOSA, C., JACOB, M. Factorial design in the feasibility of production microcel MC 101 *pellets* by extrusion/spheronization. **Int. J. Pharm.**, vol.115, pp. 53-60, 1995.

SOUZA, Adenícia Custódia Silva e et al. Cateterismo urinário: conhecimento e adesão ao controle de infecção pelos profissionais de enfermagem. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiás, v. 9, n. 3, p.724-735, dez. 2007.

STANKOVIC, Milica; FRIJLINK, Henderik W.; HINRICHS, Wouter L.j.. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. **Drug Discovery Today**, Netherlands, v. 00, n. 00, p.1-12, fev. 2015.

TANDYA, A., MAMMUCARI, R., DEHGhani, F. FOSTER, N.R. Dense gas processing of polymeric controlled release formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 328, pp. 1-11, 2007.

THIRY, J.; KRIER, F.; EVRARD, B.. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. **International Journal Of Pharmaceutics**. Liege, p. 227-240. jan. 2015.

THOMÉ, I.p.s. et al. Bactericidal Low Density Polyethylene (LDPE) urinary catheters: Microbiological characterization and effectiveness. **Materials Science And Engineering C**, Criciúma, v. 32, p.263-268, mar. 2012.

THOMÉ, Ivanir PrÁ da Silva. **Avaliação in vitro da utilização de cateteres urinários com aditivo antimicrobiano.** 2007. 99 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2007.

VALLET-REGI., M. Introduction to the world of biomaterials. **Anal. Quím. Int.** Ed., v. 93, p. 6 – 14. 1997.

VAZ, J.H.P.A. **Estudo da viabilidade de incorporação dos fármacos Ibuprofeno e naproxeno em um polímero de coordenação de cobre (II).** 2012, 103 f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação em Química), Universidade de São Paulo, São Paulo.

VERT, M.; LI, M. S.; SPENLEHAUER, G. & GUERIN, P. **Journal of Materials Science**, vol. 3, p.432, 1992.

VESIMED INOVAÇÕES MÉDICAS LTDA. (Org.). **Sonda Uretral Feminina.** 2016. Disponível em: <<http://catalogohospitalar.com.br/sonda-uretral-feminina.html>>. Acesso em: 14 jan. 2016.

VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n.1, p. 51-64, 2010.

VYNCKIER, A. K. et al. Enteric protection of naproxen in a fixed-dose combination product produced by hot-melt co-extrusion. **International Journal Of Pharmaceutics.** Ghent, p. 243-249. jun. 2015.

WADA, R., HYON, S-H., IKADA, Y. Kinetics of diffusion-mediated drug release enhanced by matrix degradation. **Journal of Controlled Release**, vol. 37, pp. 151-160, 1995.

WASILKOSKI, Cleuza Maria. **Caracterização do polietileno de baixa densidade através da técnica de análise dinâmico-mecânica e comparação com a análise por impedância dielétrica.** 2002. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa Interdisciplinar de Pósgraduação em Engenharia, Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2002.

WILLIAMS D.F. **Definitions in Biomaterials. Progress in Biomedical Engineering**, Amsterdam: Elsevier. v. 4, chap. 6, p. 49-59, 1987.

WILLIAMS, Marcia et al. Hot-melt extrusion technology: optimizing drug delivery. **European Industrial Pharmacy**, Europa, v. 7, n., p.7-10, out. 2010.

WINZENBURG, G., SCHMIDT, C., FUCHS, S. KISSEL, T. Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 56, pp.1453–1466, 2004.

WU, PENG; GRAINGER, DAVID W. Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis. **Biomaterials**, Fort Collins, v. 27, p.2450-2467, jan. 2006.

ZEPON, K.M. **Fabricação por extrusão de dispositivos poliméricos para liberação de antibiótico visando aplicações médicas**. 2011, 132 f. Dissertação de Mestrado (Ciência e Engenharia de Materiais), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.