



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

CRISTIANE MAYUMI WADA

**MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE IMPLANTES COM
NANOCARREADORES DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTOS DE
CÂNCER**

Florianópolis

2022

Cristiane Mayumi Wada

**MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE IMPLANTES COM
NANOCARREADORES DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTOS DE
CÂNCER**

Tese submetida ao Programa de Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de doutora em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria

Coorientadora: Prof. Dr.^a Izabelle de Mello Gindri

Florianópolis

2022

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

Mayumi Wada, Cristiane

Moldagem por injeção de implantes com nanocarreadores de fármacos para tratamentos de câncer. / Cristiane Mayumi Wada ; orientador, Gean Vitor Salmoria, coorientadora, ^a Izabelle de Mello Gindri, 2022.
181 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. Engenharia de materiais. 3. Polímeros. 4. Biomateriais. 5. Moldagem por injeção. I. Vitor Salmoria, Gean . II. de Mello Gindri, ^a Izabelle . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. IV. Título.

Cristiane Mayumi Wada

Moldagem por injeção de implantes com nanocarreadores de fármacos para tratamentos de câncer

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

Prof. Rodrigo Acácio Paggi, Dr.
Instituto Federal de Santa Catarina - IFSC

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

Prof. Guilherme Mariz de O. Barra, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

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

Prof. Dr. João Batista Rodrigues Neto
Coordenador do Programa

Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria
Orientador

Florianópolis, 1 de novembro de 2022.

Este trabalho é dedicado à minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, meus pais, irmã e meu namorado pelo apoio. Aos meus tios e primos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria e coorientadora Dr^a. Isabelle de Mello Gindri por todos os ensinamentos, apoio e orientação.

Ao Rogério Antônio Campos do programa de ciência e engenharia de materiais – PGMAT/UFSC e o Tadeu do programa de engenharia mecânica - POSMEC/UFSC por toda a ajuda.

À UFSC pela estrutura, professores por todo o ensinamento e o funcionário Jair pela ajuda.

Amigos do laboratório NIMMA - Núcleo de inovação em moldagem e manufatura aditiva que contribuíram direta e indiretamente, Gustavo, Lya, Carolina, Manoella, Henrique, Filipe, Joffre e Vinícius.

Amigos do laboratório de engenharia biomecânica – LEBm/HU-UFSC que também me ajudaram direta e indiretamente, Lucas, Loise, Renata, Natália, Suzan, Amaury, Antônio, Prof. Dr. Carlos Rodrigo de Mello Roesler e aos alunos da iniciação científica Gabriela, Thais e Gabriel.

Ao Núcleo de Pesquisa em Materiais Cerâmicos e Compósitos - CERMAT-UFSC, Douglas Fabris pelas análises no MEV.

Ao laboratório de usinagem e comando numérico – USICON/UFSC, Rafael e Hélio.

Ao laboratório de pesquisa em polímeros e compósitos – POLICOM, Vinícius.

Ao Politecnico di Milano - Polimi, laboratório Biocell pelos ensaios biológicos, Prof. Dr. Silvia Farè, Matteo, Kátia, Paolo e colegas de laboratório.

À Banca Prof. Dr. Rodrigo Paggi, Prof. Dr. Carlos Henrique Ahrens e Prof. Dr. Guilherme Barra pelas contribuições no trabalho.

Amigas de Florianópolis Carolina, Sandyla, Thais, Nayara, Amanda, Raquel, Fernanda, Natália.

Amigos de São Paulo que mesmo de longe me apoiaram.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ pelo fomento.

Ao Programa Institucional de Internacionalização - CAPES/PRINT pelo fomento do doutorado sanduíche na Itália.

“Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o que você faz com aquilo que você sabe.” (Aldous Huxley).

RESUMO

No Brasil, os cânceres do colo do útero e do intestino estão entre os tumores mais frequentes. Em tumores sólidos, a penetração do medicamento quimioterápico é dificultada, o que ocasiona uma baixa eficácia no método convencional intravenoso. Este estudo investigou a produção através do processo de moldagem por injeção de implantes com nanocarreadores de fármacos e sistemas de dois fármacos buscando a atuação de forma sinérgica no tratamento do câncer. Este trabalho teve como objetivo, uma alternativa no tratamento quimioterápico do câncer do intestino e do câncer do colo do útero através da fabricação de uma tela polimérica em poli (ε-caprolactona) (PCL) e um implante intrauterino (DIU) em polietileno de alta densidade (PEAD) para a liberação controlada dos fármacos. Foram feitas caracterizações físico-químicas e mecânicas, bem como ensaios de liberação *in vitro* dos fármacos e testes biológicos em cultura celular para a comprovação da eficácia dos implantes. Os resultados mostraram que a fabricação dos implantes foi viável e é possível obter a reprodutibilidade de geometria e composição, e que os implantes apresentaram perfil de liberação e atividade antiproliferação celular para o tratamento localizado de câncer. O 5-fluorouracil (5-FU), como um agente quimioterápico amplamente utilizado, foi comprovado ser eficaz em uma série de cânceres. A fim de preservar a fertilidade do paciente e evitar a cirurgia, a terapia hormonal à base de progesterona (PG) demonstrou-se um fator protetivo para o câncer do endométrio e do ovário. Nos implantes poliméricos tipo DIU, a formulação de composição com os fármacos 5-fluorouracil (5-FU) e progesterona (PG) PEAD/5-FU/PG mostrou grande possibilidade de obter-se efeito sinérgico no tratamento de câncer por terapia hormonal e quimioterápica em um mesmo dispositivo de liberação. Uma alternativa para aumentar a eficácia no local de interesse e reduzir efeitos sistêmicos é através da utilização de implantes poliméricos com nanocarreadores, como micelas que facilitam o transporte controlado de quimioterápicos. Para os implantes tipo tela, o uso de nanocarreadores micelares cetil fosfato de potássio (CFP) como na tela de composição PCL/5-FU/CFP pareceu ser uma alternativa para controle da liberação de fármacos muito solúveis, prolongando a liberação, a biodisponibilidade e o efeito terapêuticos deste tipo de implante.

Palavras-chave: Moldagem por injeção. Implante intrauterino (DIU). Tela polimérica. Dispositivo de liberação nanocarreadores de fármacos. Tratamento de câncer.

ABSTRACT

In Brazil, cervical and intestinal cancers are among the most frequent tumors. In solid tumors, the penetration of the chemotherapy drug is difficult, which causes a low attempt in the conventional method. This study investigated the production through the injection molding process of implants with drug nanocarriers and two-drug systems seeking to act synergistically in the treatment of cancer. This study aimed, as an alternative in the chemotherapy treatment of bowel cancer and cervical cancer through the fabrication of a polymeric mesh in poly(ϵ -caprolactone) PCL and an intrauterine implant (IUD) in High-density polyethylene (HDPE) for controlled drug delivery. Physicochemical and mechanical characterizations were performed, as well as *in vitro* release tests of drugs and biologicals in cell culture to prove the implementation of the implants. The results showed that the manufacture of the implants was feasible, and it is possible to obtain geometry and composition reproducibility, and that the implants have a delivery profile and anti-cell proliferation activity for the treatment of localized cancer. 5-Fluorouracil (5-FU), as a widely used chemotherapeutic agent, has been proven to be effective in several cancers. In order to preserve the patient's fertility and avoid surgery, hormone therapy based on progesterone (PG) has been shown to be a protective factor for endometrial and ovarian cancer. For IUD polymeric implants, the HDPE/5-FU/PG composition formulation showed a great possibility of obtaining a synergistic effect in the treatment of cancer by hormone therapy and chemotherapy in the same delivery device. An alternative to increase effectiveness at the site of interest and reduce systemic effects is through the use of polymeric implants with nanocarriers, such as micelles that facilitate the controlled transport of chemotherapy drugs. For mesh implants, the use of micellar nanocarriers potassium cetyl phosphate (PCP) as in the PCL/5-FU/PCP composition mesh seemed to be an interesting alternative to control the release of very soluble drugs, prolonging the release, bioavailability, and therapeutic effect of this type of implant.

Keywords: Injection molding. Intrauterine implant (IUD). Polymeric mesh. Nanocarrier drug delivery device. Cancer treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estadiamento do carcinoma de colo uterino.....	35
Figura 2 – Adenocarcinoma no intestino.....	36
Figura 3 - Comportamento dos sistemas de liberação do fármaco de forma convencional, controlada e prolongada.....	39
Figura 4 – Mecanismos de liberação de fármacos em sistema de reservatório e sistema matricial.	40
Figura 5 – Esquema de liberação controlada de fármacos com matriz polimérica biodegradável.	42
Figura 6 - Fatores que influenciam a cinética de liberação do fármaco.....	43
Figura 7 – Principais modelos matemáticos da cinética de liberação de fármacos.....	44
Figura 8 - Exemplos de variados biomateriais e suas vias de liberação do fármaco para uso <i>in vivo</i>	47
Figura 9 - Mecanismo de ação do dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU -LNG).	48
Figura 10 – DIU PEAD/5-FU/PG fabricado por sinterização seletiva a laser (SLS).....	49
Figura 11 - Estrutura química da progesterona (PG).....	50
Figura 12 - Estrutura química da 5-Fluorouracila (5-FU).....	50
Figura 13 - Imagens do microscópio das telas de PCL fabricados por moldagem por injeção com poros de 0,5mm (a) e 0,8mm (b) PCL/IBP com poros de 0,5mm (c) e 0,8mm (d).....	51
Figura 14 - Estrutura química da policaprolactona (PCL).	52
Figura 15 - Ilustração da estrutura de micelas (a) reversas e (b) normais.....	53
Figura 16 - Estrutura química do surfactante cetil fosfato de potássio (CFP).....	54
Figura 17 - Ciclo de injeção e as etapas de uma máquina injetora.....	55
Figura 18 – Partes da máquina injetora de termoplásticos.....	56
Figura 19 – Fluxograma da geometria do implante e para qual tratamento de câncer está relacionado.....	60
Figura 20 – Fluxograma da sequência experimental do dispositivo intrauterino (DIU) de PEAD.	61
Figura 21 - Fluxograma da sequência experimental da tela de PCL.....	62
Figura 22 – Desenho do DIU no software CAD SolidWorks® (a) renderizado (b) com as medidas em mm.....	65
Figura 23 – Desenho da tela no software CAD Solidworks® (a) renderizado (b) com as medidas em mm.....	66
Figura 24 – Simulação de injeção no Moldflow® do DIU com o polímero PEAD.....	66
Figura 25 - Simulação de injeção no Moldflow® da tela com o polímero PCL.....	67
Figura 26 - Usinagem CNC em resina: (a) primeira etapa de desbaste do molde do DIU.....	68
Figura 27 – Usinagem CNC: (a) da cavidade do molde do DIU (b) molde do DIU em alumínio com canal de injeção pronto.....	70
Figura 28 – Usinagem do molde da tela (a) em resina (b) molde da tela em resina com o canal de injeção pronto.....	71
Figura 29 - Molde da tela em alumínio com canal e furo para o extrator.....	72
Figura 30 – Máquina de moldagem por injeção Arburg 270S 250-70 utilizada para a fabricação das peças.....	74
Figura 31 - Molde montado no porta molde na máquina injetora em (a) resina e (b) alumínio.	76
Figura 32 – Peça do DIU após ser injetada e retirada com o extrator.....	76
Figura 33 - DIUs com canal de alimentação moldados por injeção de PEAD/5-FU/PG em molde de alumínio.....	77

Figura 34 – Molde na máquina injetora: (a) molde em alumínio montado no porta molde (b) Peça injetada.....	78
Figura 35 – Peça final da tela em PCL com os fármacos.....	79
Figura 36 – Espectrofotômetro de infravermelho (FTIR).....	80
Figura 37 – Aparelho de calorimetria diferencial de varredura (DSC).....	81
Figura 38 – (a) Equipamento de análise dinâmico-mecânica DMA Q800 da TA Instruments (b) amostra de DIU fixada na garra tipo cantilever único. (c) amostra da tela fixada na garra tipo cantilever único.	82
Figura 39 – Aparelhos utilizados no ensaio de liberação (a) agitador e (b) espectrofotômetro UV-Visível.....	84
Figura 40 - Aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC – DAD) Waters Alliance e2695®	85
Figura 41 - Espectrofotômetro UV.....	86
Figura 42 – Imagens das geometrias dos implantes do DIU a) desenho do DIU feito no software CAD Solidworks® b) molde em alumínio do DIU usinado na CNC c) peça em PEAD fabricada por moldagem por injeção.....	88
Figura 43 - MEV dos corpos de prova do DIU de PEAD superficial com aumento de 500x: (a) PEAD puro (b) PEAD/ 5-FU (c) PEAD/PG (d) PEAD/5-FU/PG (e) PEAD/5-FU/CFP.....	90
Figura 44 – Análise dos corpos de prova seccionados de PEAD (aumento de 500x): (a) PEAD puro (b) PEAD/5-FU c) PEAD/PG (d) PEAD/5-FU/PG (e) PEAD/5-FU/CFP.....	91
Figura 45 – Análise de EDS de um corpo de prova de PEAD/5-FU: (a) MEV (b) EDS (c) %peso e %atômica.....	93
Figura 46 – Análise de EDS da amostra de DIU de PEAD/5-FU/PG: (a) MEV (b) EDS (c) %peso %atômica.....	94
Figura 47 - Análise de EDS da amostra de DIU de PEAD/5-FU/CFP: (a) MEV (b) EDS (c) %peso e %atômica.....	95
Figura 48 - Análise de EDS da amostra de DIU de PEAD/5-FU/CFP: (a) MEV (b) EDS (c) %peso e %atômica.....	96
Figura 49 – Espectro FTIR do DIU com PEAD/5-FU/PG, PEAD/PG, PEAD/5-FU, PEAD, 5-FU e PG.....	97
Figura 50 - Espectro FTIR das amostras de PEAD, PEAD/5-FU, 5-FU, CFP e PEAD/5-FU/CFP.....	98
Figura 51 – Curvas de DSC do PEAD/5-FU/PG, PEAD/PG, PEAD/5-FU, PEAD, 5-FU e PG.....	99
Figura 52 - Curvas de DSC do PEAD, 5-FU, CFP, PEAD/5-FU e PEAD/5-FU/CFP.....	100
Figura 53 – Ensaio de flexão com a garra cantiléver único.....	101
Figura 54 – Curvas tensão-deformação dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.....	102
Figura 55 - Curvas de fadiga dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.....	107
Figura 56 – Representação esquemática das propriedades viscoelásticas versus temperatura do PEAD.....	110
Figura 57 – Ensaio dinâmico-mecânico (DMA) do DIU de PEAD puro.....	111
Figura 58 – Curvas do módulo de armazenamento (E') em função da temperatura dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.....	112
Figura 59 – Curvas do módulo de perda (E'') em função da temperatura dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.....	113
Figura 60 - Curvas Tan delta em função da temperatura dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.....	114
Figura 61 - Curva de calibração da 5-fluorouracila.....	115

Figura 62 - Curva de calibração da progesterona.....	116
Figura 63 - Curva de liberação da 5-fluorouracila (5-FU) em função do tempo das amostras de PEAD/5-FU.	117
Figura 64 - Curva de liberação da progesterona (PG) em função do tempo das amostras de PEAD/PG.....	118
Figura 65 – Curva de calibração do fármaco 5-fluorouracil (5-FU).	119
Figura 66 – Curva de calibração do hormônio progesterona (PG).....	119
Figura 67 – Cromatograma da calibração do 5-FU obtido do HPLC-DAD da amostra de PEAD/5-FU/PG.	120
Figura 68 - Cromatograma da calibração da PG obtido do HPLC-DAD da amostra de PEAD/5-FU/PG.....	120
Figura 69 - Curvas de liberação da 5-fluorouracila (5-FU) e da progesterona (PG) em função do tempo.....	121
Figura 70 – Condutividade das amostras de PEAD/5-FU/CFP.....	122
Figura 71 – Curva de calibração do CFP.....	122
Figura 72 – Amostras em meio de cultura.....	123
Figura 73 – Células L929 cultivadas por 24h.....	123
Figura 74 – Células fibroblastos L929 com alamar blue.....	124
Figura 75 –.....	125
Figura 76 - A viabilidade celular de HeLa cultivadas na presença de meio de cultura eluída após 1, 3 e 7 dias em contato com implantes de PEAD, PEAD/5-FU, PEAD/PG, PEAD/5-FU/PG e PEAD/5-FU/CFP.	128
Figura 77 - Viabilidade celular por Alamar Blue – redução resazurina.....	130
Figura 78 - Amostras do DIU em contato com as células de HeLa em meio de cultura.....	131
Figura 79 - Atividade metabólica das amostras de PEAD puro do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.	131
Figura 80 - Atividade metabólica das amostras de PEAD/5-FU do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.	132
Figura 81 - Atividade metabólica das amostras de PEAD/PG do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.	132
Figura 82 - Atividade metabólica das amostras de PEAD/5-FU/PG do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.	133
Figura 83 - Atividade metabólica das amostras de PEAD/5-FU/CFP do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.	134
Figura 84 - Imagens de MEV mostrando a cultura de células sobre amostras de PEAD puro nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.....	134
Figura 85 - Imagens do MEV das amostras de PEAD/5-FU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.....	136
Figura 86 - Imagens do MEV das amostras de PEAD/PG nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.	137
Figura 87- Imagens do MEV das amostras de PEAD/5-FU/PG nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.....	138
Figura 88 - Imagens do MEV das amostras de PEAD/5-FU/CFP nos dias 1, 3, 7, 14 e 21...	140
Figura 89 – Imagens das geometrias dos implantes da tela (a) desenho da tela feito no software CAD Solidworks (b) molde em alumínio da tela usinado na CNC (c) peça em PCL fabricada por moldagem por injeção.	141
Figura 90 – MEV da tela: (a) PCL com aumento de 30x, (b) PCL puro com aumento de 500x (c) análise de EDS.	143
Figura 91 – MEV da tela: (a) PCL/5-FU com aumento de 30x com as dimensões (b) PCL/5-FU 500x (c) análise de EDS.	144
Figura 92 – MEV da tela: (a) PCL/5-FU/CFP 30x e dimensões (b) PCL/5-FU/CFP 500x (c) análise de EDS.....	145
Figura 93 – Espectro FTIR da tela de PCL, PCL/5-FU, 5-FU, CFP e PCL/5-FU/CFP.	147

Figura 94 – Curvas de DSC do PCL, 5-FU, CFP, PCL/5-FU e PCL/5-FU/CFP.....	148
Figura 95 - Curvas tensão-deformação das telas: (a) PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.	149
Figura 96 – Curva de fadiga da tela de (a) PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.....	152
Figura 97 - Curvas do módulo de armazenamento em função da temperatura da tela de (a) PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.....	153
Figura 98 - Curvas do módulo de perda em função da temperatura da tela de (a) PCL, (b) PCL/5- FU e (c) PCL/5-FU/CFP.	154
Figura 99 – Curva Tan δ em função da temperatura da tela de (a)PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.....	155
Figura 100 - Curvas de liberação da 5-fluorouracil (5-FU) em função do tempo para a tela de PCL/5-FU.....	156
Figura 101 - Curvas de liberação da 5-fluorouracil (5-FU) em função do tempo para a tela de PCL/FU/CFP.....	157
Figura 102 - Condutividade das amostras de PCL/5-FU/CFP.....	158
Figura 103 – Curva de calibração do CFP.	158
Figura 104 – Viabilidade celular da cultura de fibroblastos tipo L929 em presença de meio eluido de amostras de telas de PCL, PCL/5-FU e PCL/5-FU/CFP depois de 1, 3 e 7 dias...	159
Figura 105 – Amostras da tela em uma placa de 24 poços preparadas para o MEV.....	160
Figura 106 - Atividade metabólica das amostras de PCL da tela nos dias 1, 3, 7, 14 e 21....	160
Figura 107 - Atividade metabólica das amostras de PCL/5-FU da tela nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.	161
Figura 108 - Atividade metabólica das amostras de PCL/5-FU/CFP da tela nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.....	161
Figura 109 – Imagens do MEV das amostras de tela de PCL nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.....	162
Figura 110 - Imagens do MEV das amostras de telas de PCL/5-FU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.	163
Figura 111 - Imagens do MEV das amostras de PCL/5-FU/CFP nos dias 1, 3, 7, 14 e 21...	164
Figura 112 - Dimensões do DIU no CAD solidworks®.	179
Figura 113 - Dimensões da tela no CAD solidworks®.....	181

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Subdivisões dos estádios do câncer do colo do útero.....	33
Quadro 2 - Estadiamento do câncer colorretal.	36
Quadro 3 - Resumo das características dos implantes <i>drug delivery</i> e suas vantagens.....	46
Quadro 4 - Propriedades do polietileno de alta densidade (PEAD).....	63
Quadro 5 - Propriedades do poli(ε-caprolactona) (PCL).....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros de corte para a fabricação do molde em resina do DIU.	69
Tabela 2 - Parâmetros de corte para a fabricação do molde em alumínio do DIU.	70
Tabela 3 - Parâmetros de corte para a fabricação do molde em resina da tela.	72
Tabela 4 - Parâmetros de corte para a fabricação do molde em alumínio da tela.	73
Tabela 5 - Parâmetros utilizados na máquina injetora utilizando o polímero PEAD.	74
Tabela 6 - Parâmetros utilizados na máquina injetora da tela de PCL.0	77
Tabela 7 – Dimensões dos corpos de prova (DIU) de PEAD puro e com os fármacos.	89
Tabela 8 - Dimensões dos corpos de prova (DIU) de PEAD com os fármacos.	89
Tabela 9 – Dados da temperatura de fusão e entalpias do PEAD puro, FU, PG, PEAD/FU/PG, PEAD/PG, PEAD/FU.	99
Tabela 10 - Dados da temperatura de fusão e entalpias do PEAD/5-FU/CFP.	100
Tabela 11 - Valores dos módulos de flexão obtidos das amostras do DIU.	102
Tabela 12 - Análise de variância (ANOVA) para os valores dos módulos de flexão das amostras do DIU.	103
Tabela 13 – Teste de Tukey para comparação de médias dos módulos de flexão das amostras do DIU.	103
Tabela 14 – Valores das tensões à 5% de deformação obtidos das amostras do DIU.	104
Tabela 15 - Análise de variância para as tensões à 5% de deformação das amostras do DIU.	104
Tabela 16 - Teste de Tukey para comparação de médias das tensões à 5% de deformação das amostras do DIU.	105
Tabela 17 - Valores das tensões à 10% de deformação obtidos das amostras do DIU.	105
Tabela 18 - Análise de variância para as tensões à 10% de deformação das amostras do DIU.	106
Tabela 19 - Teste de Tukey para comparação de médias das tensões à 10% de deformação das amostras do DIU.	106
Tabela 20 - Valores da resistência à fadiga para corpos de prova do DIU.	108
Tabela 21 – Análise de variância (ANOVA) para a resistência à fadiga (ciclos) das amostras do DIU.	108
Tabela 22 – Teste de Tukey para comparação de médias da resistência à fadiga (ciclos) das amostras do DIU.	108
Tabela 23 - Análise de variância (ANOVA) da viabilidade celular dos fibroblastos L929 em contato com as amostras do DIU por 1 dia.	125
Tabela 24 – Teste de Tukey da viabilidade celular dos fibroblastos L929 em contato com as amostras do DIU por 1 dia.	126
Tabela 25 – Análise de variância (ANOVA) da viabilidade celular dos fibroblastos de L929 em contato com as amostras do DIU por 7 dias.	126
Tabela 26 – Teste de Tukey da viabilidade celular das células L929 em contato com as amostras do DIU por 7 dias.	127
Tabela 27 - Análise de variância (ANOVA) da viabilidade celular de HeLa em contato com as amostras do DIU de PEAD/FU/PG.	128
Tabela 28 – Teste de Tukey da viabilidade celular das células de HeLa em contato com as amostras do DIU de PEAD/5-FU/PG.	128
Tabela 29 - Análise de variância (ANOVA) da viabilidade celular de HeLa em contato com as amostras do DIU por 3 dias.	129
Tabela 30 - Teste de Tukey da viabilidade celular das células HeLa em contato com as amostras do DIU por 3 dias.	129

Tabela 31 – Dimensões da tela de PCL e PCL/5-FU.....	142
Tabela 32 - Dimensões da tela de PCL/5-FU/CFP.	142
Tabela 33 - Dados da temperatura de fusão e entalpias do PCL puro, 5-FU, PCL/5-FU.	148
Tabela 34 - Valores dos módulos de flexão obtidos das amostras da tela.	150
Tabela 35 – Análise de variância para os módulos de flexão das amostras da tela.	150
Tabela 36 - Valores das tensões à 5% de deformação obtidos das amostras da tela.	150
Tabela 37 - Análise de variância para as tensões à 5% de deformação das amostras da tela.	151
Tabela 38 - Valores da resistência à fadiga para corpos de prova da tela.....	152

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetil-salicílico
ANOVA	Análise de variância
ATR	Reflectância total atenuada
CFP	Surfactante cetil fosfato de potássio
CNC	Controle numérico computadorizado
DMA	Análise dinâmico-mecânica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EDS	Espectroscopia por energia dispersiva
EPR	Efeito de permeabilidade e retenção
EVA	Poli (etileno-co-acetato de vinila)
FdUMP	Fluorodeoxiuridina monofosfato
FdUTP	Fluorodeoxiuridina trifosfato
FTIR	Espectroscopia de infravermelho
FUTP	Trifosfato de fluorouridina
5-FU	5-Fluorouracil
GL	Graus de liberdade
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HPV	Papilomavírus humano
IBP	Ibuprofeno
LNG	Levonorgestrel
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MI	Moldagem por injeção
NIMMA	Núcleo de inovação em moldagem e manufatura aditiva
PASA	Ácido poliaspártico
PCL	Poli(ϵ -caprolactona)
PEAD	Polietileno de alta densidade
PG	Progesterona
PGA	Ácido poliglicólico
PLA	Ácido Polilático
PLGA	Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)
QM	Quadrado médio

RNA	Ácido ribonucleico
SLS	Sinterização seletiva a laser
SQ	Soma dos quadrados
Tan δ	Tangente de perda

LISTA DE SÍMBOLOS

%C	Grau de cristalinidade
E	Módulo de flexão
E'	Módulo de armazenamento
E''	Módulo de perda
ΔH_m	Entalpia de fusão da amostra
ΔH_{m0}	Entalpia de fusão do polímero
K	Constante cinética
Mt	Quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t
M_∞	Quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito
n	Expoente de liberação
t	Tempo
td	Tempo característico de difusão do solvente
Tg	Temperatura de transição vítrea
Tm	Temperatura de fusão
tr	Tempo de relaxação do polímero
Xc	Grau de cristalinidade

Sumário

1	INTRODUÇÃO	27
1.1	OBJETIVOS	31
1.1.1	<i>Objetivo geral</i>	31
1.1.2	<i>Objetivos específicos</i>	31
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	32
2.1	CÂNCER	32
2.1.1	<i>Câncer do colo do útero</i>	32
2.1.2	<i>Câncer colorretal (intestino)</i>	36
2.2	SISTEMAS E MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	37
2.2.1	<i>Implantes de liberação controlada de fármacos</i>	45
2.3	DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS (DIUs) E DE TELAS PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS	47
2.3.1	<i>Dispositivos intrauterinos (DIUs) para liberação de fármacos</i>	47
2.3.2	<i>Telas poliméricas para liberação controlada de fármacos</i>	50
2.3.3	<i>Nanocarreamento micelar de fármacos</i>	52
2.4	MOLDAGEM POR INJEÇÃO (MI)	54
2.4.1	<i>Parâmetros de processo</i>	56
3	MATERIAIS E MÉTODOS	59
3.1	SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL	59
3.2	MATERIAIS UTILIZADOS	63
3.2.1	<i>Polietileno de alta densidade (PEAD)</i>	63
3.2.2	<i>Poli(ϵ-caprolactona) (PCL)</i>	63
3.2.3	<i>5-Fluorouracil (5-FU)</i>	64
3.2.4	<i>Progesterona (PG)</i>	64
3.2.5	<i>Surfactante cetil fosfato de potássio (CFP)</i>	64
3.3	DEFINIÇÃO DA GEOMETRIA E DIMENSÕES DO DIU E DA TELA POLIMÉRICA	65
3.3.1	SOFTWARE DE SIMULAÇÃO DA MOLDAGEM POR INJEÇÃO DO DIU E DA TELA	66
3.3.2	FABRICAÇÃO DO MOLDE EM RESINA E ALUMÍNIO	67
3.3.3	<i>Parâmetros e fabricação por moldagem por injeção</i>	73
3.4	MÉTODOS E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	79
3.4.1	<i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	79
3.4.2	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO (FTIR)	80
3.4.3	CALORÍMETRO DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)	80
3.4.4	<i>Ensaio mecânicos</i>	81
3.4.4.1	<i>Ensaio de flexão</i>	83
3.4.4.2	<i>Ensaio de fadiga</i>	83
3.4.4.3	<i>Ensaio dinâmico-mecânico (DMA)</i>	83
3.5	ENSAIO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO	84
3.6	CULTURA CELULAR	86
3.6.1	<i>Teste de citotoxicidade por contato indireto</i>	86
3.6.2	<i>Teste de citocompatibilidade por contato direto</i>	86
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	88

4.1	CARACTERIZAÇÃO DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU) DE PEAD	88
4.1.1	<i>Análises dimensionais dos corpos de prova</i>	88
4.1.2	<i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	89
4.1.3	<i>Espectroscopia de infravermelho (FTIR)</i>	96
4.1.4	<i>Calorímetro diferencial de varredura (DSC)</i>	98
4.1.5	<i>Ensaio mecânicos</i>	101
4.1.5.1	Módulo de flexão e tensão à 5% e 10% de deformação	101
4.1.5.2	Ensaio de fadiga.....	106
4.1.5.3	Ensaio dinâmico-mecânico (DMA).....	109
4.1.6	<i>Ensaio de liberação dos fármacos</i>	114
4.1.7	<i>Condutividade</i>	121
4.1.8	<i>Cultura celular</i>	122
4.1.8.1	Teste de citotoxicidade por contato indireto.....	123
4.1.8.2	Teste de citocompatibilidade por contato direto.....	130
4.2	CARACTERIZAÇÃO DA TELA DE PCL.....	141
4.2.1	<i>Análises dimensionais dos corpos de prova</i>	141
4.2.2	<i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	142
4.2.3	<i>Espectroscopia de infravermelho (FTIR)</i>	146
4.2.4	<i>Calorímetro diferencial de varredura (DSC)</i>	147
4.2.5	<i>Ensaio mecânicos</i>	149
4.2.5.1	Módulo de flexão e tensão à 5% de deformação	149
4.2.5.2	Ensaio de fadiga.....	151
4.2.5.3	Ensaio dinâmico-mecânico.....	153
4.2.6	<i>Ensaio de liberação dos fármacos</i>	155
4.2.7	<i>Condutividade</i>	157
4.2.8	<i>Cultura celular</i>	158
4.2.8.1	Teste de citotoxicidade por contato indireto.....	158
4.2.8.2	Teste de citocompatibilidade por contato direto.....	159
5	CONCLUSÕES	166
5.1	FABRICAÇÃO E TESTES COM O IMPLANTE INTRAUTERINO (DIU)	166
5.2	FABRICAÇÃO E TESTES COM A TELA POLIMÉRICA	167
5.3	SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS	168
	REFERÊNCIAS	171
	APÊNDICE A	179
	APÊNDICE B	181

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o surgimento de produtos farmacêuticos modernos e o grande crescimento da indústria de biotecnologia revolucionaram a abordagem no desenvolvimento dos sistemas de liberação controlada. Estudos realizados e a fabricação de implantes com formulações complexas que controlam a taxa e o período de liberação de medicamentos e, em áreas específicas do corpo para tratamento têm se tornado cada vez mais comum (DEL VALLE; GALÁN; CARBONELL, 2009). A Progestasert® é um exemplo de produto oferecido no mercado, um implante intrauterino no formato de T que libera o hormônio progesterona através de uma membrana de poli (etileno-co-acetato de vinila) (EVA) para atuar como contraceptivo, que foi lançado pela empresa americana Alza. Outro exemplo é o Zoladex® LA que é um implante subcutâneo utilizado no tratamento do câncer de mama e próstata, contendo o fármaco acetato de goserelina disperso em uma matriz de poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) que, após controlar a liberação do fármaco por três meses, é biodegradada e eliminada do organismo (VILLANOVA, 2010). Porém, na literatura há poucos estudos que envolvam o processo de moldagem por injeção para liberação controlada de fármacos quimioterápicos. Como pode ser observado no trabalho do CHEN et al. (2014) que investigaram o preparo e as propriedades de implantes injetados à base de poli (ϵ -caprolactona) (PCL) com o quimioterápico 5-fluorouracil (5-FU) com foco no tratamento de tumores malignos.

O câncer do colo do útero, também chamado de câncer cervical é o terceiro tumor mais frequente entre as mulheres no Brasil, estimam-se 16.710 novos casos em mulheres para o ano de 2022. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na região Norte (26,24/100 mil). As mulheres acometidas normalmente são de uma classe de população menos favorecida na questão educacional, socioeconômica e em regiões com menos condições de assistência médica (INCA, 2021).

Outro câncer de grande incidência no Brasil é o câncer de intestino, também chamado de câncer colorretal. Estima-se no ano de 2022 45.630 novos casos, sendo 21.970 em homens e 23.660 casos em mulheres, sendo o terceiro câncer mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres. O número de óbitos do câncer do cólon e reto supera o câncer do colo uterino na população feminina (INCA, 2021). O aumento progressivo desses casos deve-se ao processo de industrialização dos alimentos, assemelhando-se a características de países mais desenvolvidos onde o câncer colorretal é a segunda ou terceira causa mais importante das neoplasias malignas (FANG CHIA, 2002).

O câncer ocorre pelo crescimento celular anormal, que fica fora do controle parcial ou total do organismo, tendendo à autonomia e à perpetuação. Entre os tipos de tratamento para o câncer podem ser citadas como terapias de primeira linha a ressecção do tumor, quimioterapia e radioterapia. A quimioterapia é majoritariamente recomendada e caracteriza-se por uma terapia sistêmica, pois faz-se uso de medicamentos que podem ser administrados por via oral, ou diretamente na corrente sanguínea para atingir as células cancerígenas e assim torna-se possível a cura de alguns tumores (RODRIGUES; POLIDORI, 2012).

Em tumores sólidos, a penetração do medicamento quimioterápico é dificultada, o que ocasiona uma baixa eficácia no método convencional. Deste modo, necessita-se de uma dosagem maior, mas a toxicidade é um fator limitante. Por isso, necessita-se de um outro método que diminua os efeitos colaterais (HANAFY *et al.*, 2009). Uma alternativa para aumentar a eficácia no local de interesse e reduzir efeitos sistêmicos é através da utilização de implantes poliméricos carregados com quimioterápicos. Em 1996, o FDA aprovou a primeira formulação para este fim, o implante Gliadel. Este material contém carmustina e polifeprosano 20 e é recomendado no tratamento do câncer cerebral. Além disso, várias pesquisas relataram a obtenção de uma maior eficácia terapêutica, bem como baixos efeitos colaterais na administração de 5-fluorouracila (5-FU) com uma infusão contínua quando comparado com a injeção em bolus (administração do medicamento direto na veia) (LI, 2018). A progesterona também tem um papel importante no tratamento. YOO (2013) realizou um estudo por teste *in vivo* e mostrou que o receptor da progesterona inibiu a proliferação celular no epitélio cervical e vaginal.

Estudos têm sido realizados na fabricação de dispositivos carregados de medicamento para que sejam implantados próximos ou diretamente no local do tumor. Salmoria *et al.* (2018) desenvolveram um implante intrauterino de polietileno (PE) carregado com o quimioterápico 5-fluorouracila (5-FU) e o hormônio progesterona (PG) fabricado por sinterização seletiva a laser (SLS) para o tratamento do câncer de endométrio. Outro trabalho de Salmoria *et al.* (2018) foram a fabricação de hastes implantáveis de polietileno/5-fluorouracila (PE/5-FU) por extrusão para o tratamento do câncer. Outros estudos têm sido feitos também no laboratório NIMMA – UFSC como o processo de impressão 3D (FDM) com poli(ϵ -caprolactona) (PCL)/5-FU e celulose/5-FU.

Uma alternativa para aumentar a eficácia no local de interesse e reduzir ainda mais efeitos sistêmicos é utilização de implantes poliméricos com nanocarreadores, como micelas que facilitam o transporte controlado de quimioterápicos (JAIN, 2008). Agentes portadores de fármacos em nanoescala como micelas têm melhorado a eficácia do tratamento, evitando

toxicidade em células normais, mostrando alta seletividade as células tumorais por meio do efeito de permeabilidade e retenção (EPR) (SENAPATI, 2018).

A moldagem por injeção é uma das técnicas mais utilizadas na indústria de termoplásticos para fabricar diferentes formas, tamanhos, e se necessário peças de maior complexidade. Além disso, o processo de moldagem por injeção é a escolha mais economicamente viável para a produção em larga escala (SALMORIA *et al.*, 2017). A partir deste processo pode-se fabricar dispositivos utilizando-se polímeros biomédicos associados ou não a formulações farmacêuticas. É interessante ressaltar a importância da escolha do polímero conforme a aplicação pretendida, se for utilizado um polímero bioreabsorvível, os quais possuem a capacidade de serem absorvidos pelo corpo humano, e se utilizar um polímero bioinerte será necessária a cirurgia de remoção. Os biomateriais são empregados em componentes implantados no corpo humano, estes não devem produzir substâncias tóxicas e devem ser compatíveis com os tecidos do corpo (CALLISTER; RETHWISCH, 2013).

Com a versatilidade da técnica de moldagem por injeção é possível explorar a produção de componentes com características de geometria e dimensão bem definidas, utilizados em sistemas de liberação de fármaco específicos (GARCÍA, 2014). Assim, este estudo tem como inovação a fabricação por moldagem por injeção de telas polimérica e implantes intrauterinos (DIUs) para a liberação controlada de fármacos (5-fluorouracila e progesterona) nanocarreados por agente micelar (surfactante cetil fosfato de potássio), buscando uma sinergia entre os fármacos e o sistema micelar para o tratamento do câncer.

Os polímeros escolhidos neste trabalho para a fabricação dos implantes foram PEAD e PCL. O polietileno é o polímero que melhor se adequa para a utilização em implantes intrauterinos, pois é um polímero inerte e não-degradável. Para o DIU não é conveniente um polímero que se degrada, uma vez que estes produtos podem se acumular na cavidade intrauterina ou serem expelidos, causando desconforto para o paciente. Um implante polimérico bioreabsorvível como o PCL, é a melhor escolha para a fabricação da tela, pois pode ser implantado no local da ressecção tumoral no intestino e não necessitaria de uma cirurgia de retirada por ser bioreabsorvível. O surfactante cetil fosfato de potássio (CFP) foi escolhido por ser biocompatível. Neste trabalho foi possível desenvolver dois dispositivos desde a criação do seu design até a fabricação e caracterização mecânica e biológica, e assim envolvendo áreas multidisciplinares.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento e caracterização de dispositivos de liberação com nanocarreadores micelares de fármacos quimioterápicos por moldagem por injeção para tratamentos de câncer de colo de útero e de câncer de intestino.

1.1.2 Objetivos específicos

- Investigar as condições de fabricação dos implantes por moldagem por injeção e otimizar os parâmetros de processo a serem usados na fabricação da série a ser caracterizada.
- Analisar a morfologia, a superfície e características dimensionais dos implantes através da microscopia eletrônica de varredura (MEV).
- Investigar a composição química alcançada nos implantes por FTIR e análise térmica DSC.
- Estudar o comportamento mecânico por ensaios de flexão, viscoelasticidade e fadiga.
- Analisar o comportamento dos implantes em ensaio de liberação dos fármacos e investigar em testes de citotoxicidade e citocompatibilidade o comportamento biológico em cultura de células.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CÂNCER

Câncer é um crescimento anormal das células causadas por múltiplas mudanças na expressão gênica levando à proliferação celular desregulada, morte celular e em última análise, evoluindo para uma população de células que podem invadir tecidos e causar metástases. (RUDDON, 2007).

Abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas. Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Quando começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas. Se o ponto de partida são os tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, são chamados sarcomas. (INCA, 2021).

Um tumor tem propriedades previsíveis. A taxa de incidência de vários cânceres é fortemente relacionada à fatores ambientais e estilo de vida, e os cânceres têm certas características de crescimento, entre as quais estão as habilidades de crescer de forma incontrolada, invadir tecidos próximos e metástase (RUDDON, 2007).

2.1.1 Câncer do colo do útero

O câncer do colo do útero é o terceiro tumor mais frequente entre as mulheres no Brasil, estimam-se 16.710 novos casos em mulheres no ano de 2020 (INCA, 2021).

O câncer do colo do útero é causado pela infecção persistente de alguns tipos de Papilomavírus humano (HPV). Pelo menos 13 tipos de HPV são considerados oncogênicos, apresentando maior risco ou probabilidade de provocar infecções persistentes e estar associados a lesões precursoras. Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. Outros fatores ligados à imunidade, à genética e ao comportamento sexual podem influenciar os mecanismos que determinam a progressão para lesões precursoras ou câncer. (INCA, 2021) (BERNHEIM, 2012).

Através do exame preventivo Papanicolau é possível se detectar as lesões precursoras. Contudo, apesar das ações preventivas, ainda é um desafio para países em desenvolvimento (MELO et al., 2012). As mulheres acometidas normalmente são de uma classe de população menos favorecida na questão educacional, socioeconômica e em regiões com menos condições de assistência médica (INCA, 2021).

Estadiamento é um sistema que os especialistas utilizam para estabelecer a extensão da disseminação do câncer. O câncer de colo de útero classifica-se em estágios de 0 a IV (zero a 4). As fases são mostradas no quadro 1 abaixo.

Quadro 1 - Subdivisões dos estágios do câncer do colo do útero.

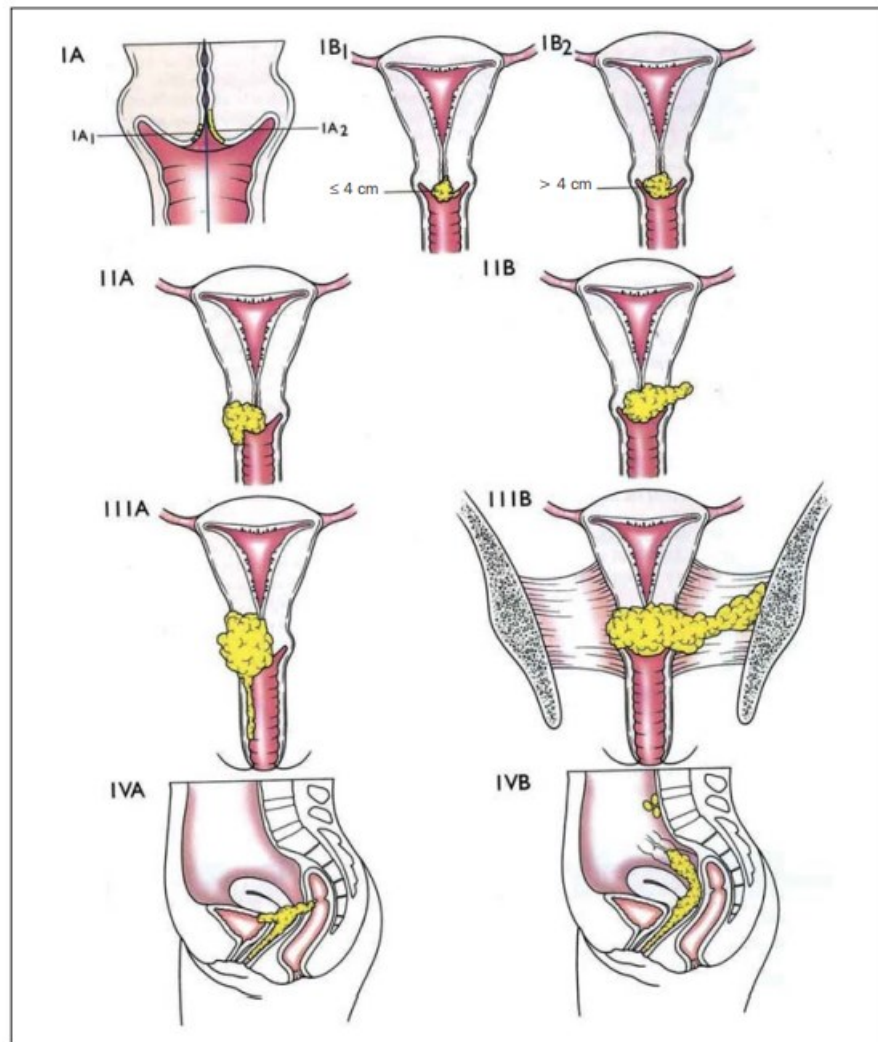
Estágio 0	Este é o estágio da doença pré-cancerosa, ou seja, pequenas lesões confinadas à camada superficial (epitélio) do colo do útero. Essas lesões também são chamadas de carcinoma em Situ.	
Estágio I	Primeiro estágio do câncer invasivo, mesmo quando ainda não é macroscopicamente visível, mas comprovado após exame laboratorial microscópico de biópsias. Em largura, a lesão não se estende além do colo do útero propriamente dito. Dependendo das dimensões da lesão e sua visibilidade macroscópica. Distingue-se várias sub-etapas.	
	Estágio IA	Câncer microscópico invasivo que não é macroscopicamente visível e cresceu menos de 5 mm no estroma e tem menos de 7 mm de largura.
	Estágio IA1	Invasão estromal é inferior a 3 mm em profundidade e até 7 mm de largura.
	Estágio IA2	Invasão estromal entre 3 e 5 mm de profundidade e até 7 mm de largura.
	Estágio IB	Câncer macroscopicamente visível ou câncer microscopicamente invasivo maior que o estágio IA2
	IB1	Lesão de menos de 4 cm no maior diâmetro.
IB2	Lesão de mais de 4 cm no maior diâmetro.	
Estágio II	Câncer que se estende para os tecidos além do útero, mas não tanto quanto os ossos pélvicos ou o terço inferior da vagina.	
	Estágio IIA	Macroscopicamente visível, o câncer se estende além do colo uterino, sem extensão para o paramétrio.
	Estágio IIA1	A lesão é macroscopicamente visível sendo menor que 4 cm no maior diâmetro.

		Estágio IIA2	A lesão é macroscopicamente visível sendo mais de 4 cm no maior diâmetro
	Estágio IIB	Câncer macroscopicamente visível com extensão para o paramétrio.	
Estágio III	Câncer que se estende para a parede pélvica, ossos e ou para o terço inferior da vagina e/ou comprimir um ou ambos os ureteres.		
	Estágio IIIA	Nenhuma extensão para a parede pélvica, mas o envolvimento do terço inferior da vagina.	
	Estágio IIIB	Câncer que se estende até a parede pélvica e/ou comprime um ou ambos os ureteres.	
Estágio IV	Câncer avançado e metastático.		
	Estágio IVA	Invasão dos órgãos pélvicos adjacentes (bexiga, reto) e/ou extensão para o abdômen ou na virilha.	
	Estágio IVB	Com metástase para os pulmões ou fígado, por exemplo.	

Fonte: Adaptada de Bernheim (2012).

Na figura 1 observa-se o estadiamento do carcinoma do colo uterino do estágio I ao IV.

Figura 1 - Estadiamento do carcinoma de colo uterino.



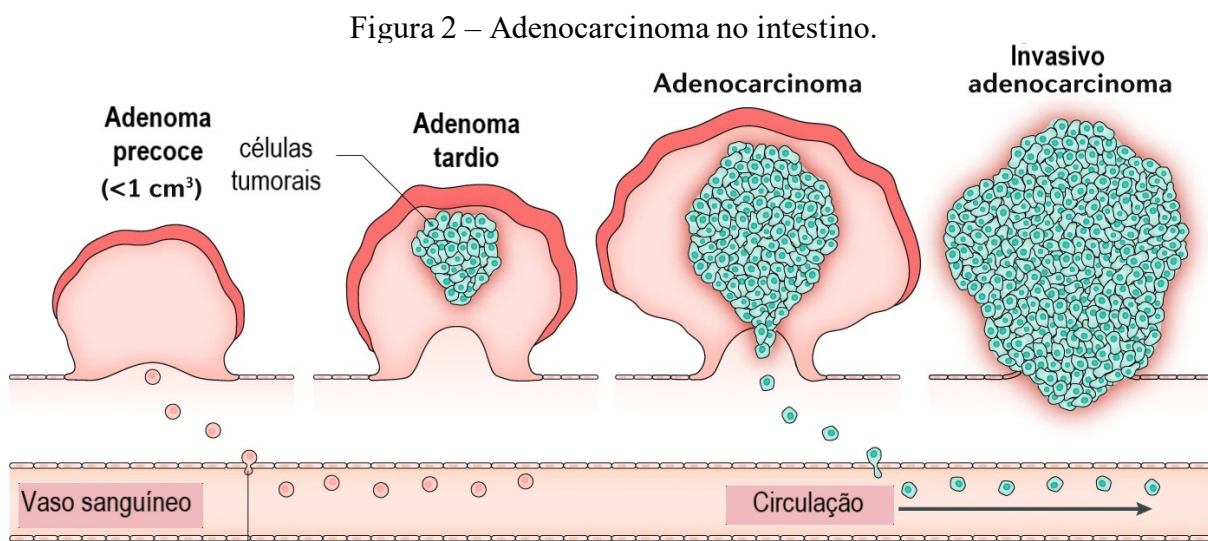
Fonte: CAMISÃO *et al.* (2007).

Para alguns estágios do câncer de colo do útero, o tratamento principal é a radioterapia e a quimioterapia é administrada em conjunto (quimiorradiação concomitante). A quimioterapia potencializa a radioterapia e pode ser usada para tratar a disseminação da doença para outros órgãos. Também pode ser útil no tratamento da recidiva da doença após o tratamento com quimiorradiação (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Em tumores sólidos, a penetração do medicamento quimioterápico é dificultada, o que diminui a eficácia no método convencional. E com o aumento da dosagem ocorre o risco de toxicidade (HANAFY *et al.*, 2009). Além disso, várias pesquisas relataram a obtenção de uma maior eficácia terapêutica, bem como baixos efeitos colaterais na administração de 5-FU com uma infusão contínua quando comparado com a injeção em bolus (administração do medicamento direto na veia) (LI, 2018). Como alternativa, os implantes com sistema de liberação controlada podem atuar próximo ou diretamente no local do tumor, diminuindo os efeitos colaterais e a dor do paciente com as injeções.

2.1.2 Câncer colorretal (intestino)

O câncer colorretal abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. É tratável e, na maioria dos casos, curável, ao ser detectado precocemente, quando ainda não se espalhou para outros órgãos. Grande parte desses tumores se inicia a partir de pólipos, lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso. Uma maneira de prevenir o aparecimento dos tumores seria a detecção e a remoção dos pólipos antes de se tornarem malignos (INCA, 2021). Na figura 2 observa-se o adenoma no intestino e sua evolução.



Fonte: Adaptada de MAGRÍ e BARDELLI (2019).

O sistema de estadiamento utilizado para o câncer colorretal é o sistema TNM da *American joint Committee on Cancer*. TNM é a abreviatura de tumor (T), linfonodo (N) e metástase (M). O T acompanhado de um número (0 a 4) é usado para descrever o tumor primário, particularmente o seu tamanho. Pode também ser atribuída uma letra minúscula "a" ou "b" com base na ulceração e taxa mitótica (AMERICAN CANCER SOCIETY *et al.*, 2021). No quadro 2 observa-se o estadiamento do câncer colorretal.

Quadro 2 - Estadiamento do câncer colorretal.

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
TO	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor que invade a submucosa
T2	Tumor que invade a muscular própria

T3	Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos pericólicos não peritonizados		
T4	Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou que perfura o peritônio visceral		
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados		
NO	Ausência de metástases em linfonodos regionais		
N1	Metástases em 1 a 3 linfonodos regionais		
N2	Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais		
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada		
MO	Ausência de metástase à distância		
M1	Presença de metástase à distância		
Agrupamento por estádios			
O	Tis	NO	MO
I	T1,2	NO	MO
IIA	T3	NO	MO
IIB	T4	NO	MO
IIA	T1,2	N1	MO
IIB	T3,4	N1	MO
IIC	Qualquer T	N2	MO
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptada de AMERICAN CANCER SOCIETY (2021).

Atualmente, a maior parte do tratamento quimioterápico para o câncer de cólon após a cirurgia de ressecção tumoral é administrado por injeção intravenosa. No entanto, a dose de 5-FU é insuficiente para inibir o crescimento de células cancerosas do cólon, sugerindo que um sistema de liberação direcionada ou um tratamento local deve ser aplicado para aumentar a dose efetiva de 5-FU no local da ressecção (LI, 2018). A utilização de um implante para a liberação controlada do fármaco quimioterápico no local da ressecção seria uma solução.

2.2 SISTEMAS E MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

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

lento do efeito, a degradação de certos fármacos pelas enzimas do trato gastrointestinal e as possibilidades de absorção irregular (AULTON, 2005).

A tecnologia de liberação controlada de fármacos representa uma das áreas da ciência que envolvem campos multidisciplinares. A biologia, farmácia, química, física e medicina trabalham juntas para fornecer avanços rápidos e consistentes nesta área. Portanto, o desenvolvimento de técnicas que possam liberar os fármacos de forma controlada é atualmente uma das áreas mais importantes da pesquisa de fármacos (MAINARDES; SILVA, 2004).

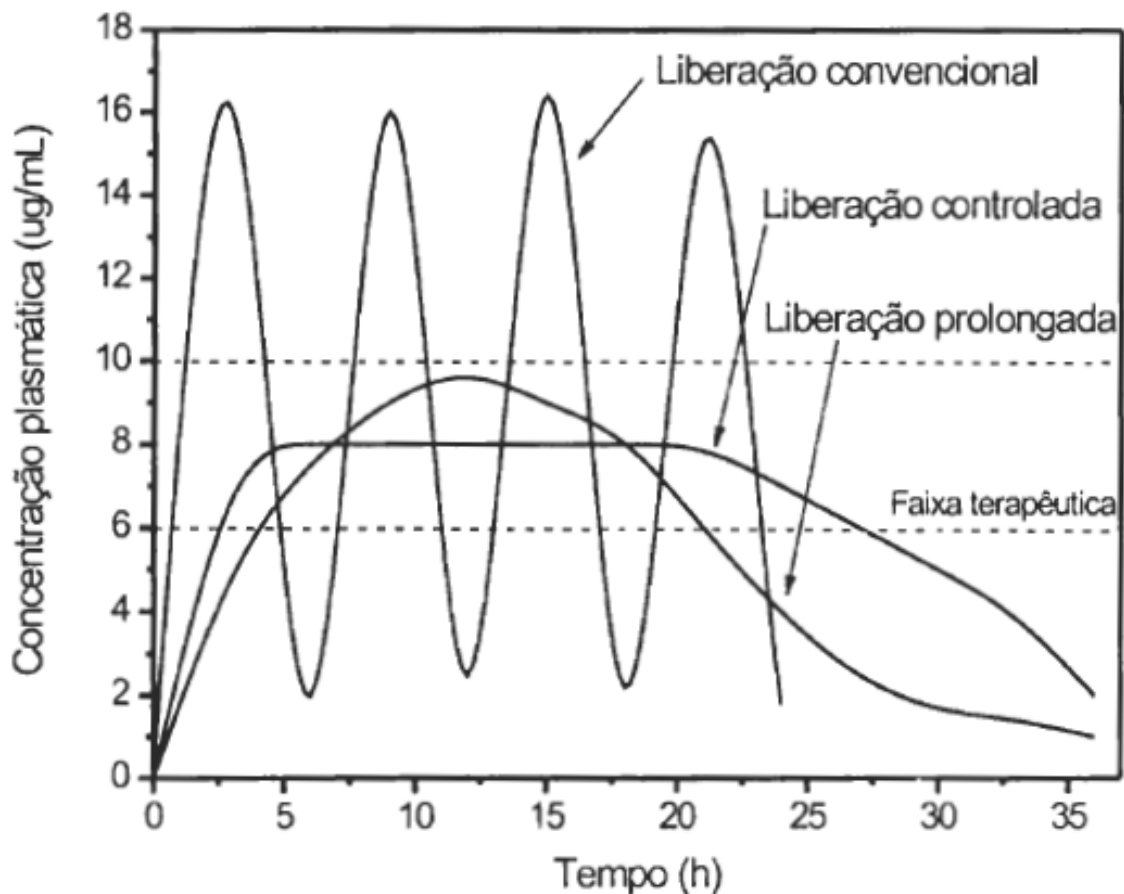
Sistemas de liberação de fármacos implantáveis têm a vantagem de manter uma liberação controlada no local específico de ação para que sejam mais seguros e confiáveis (DEL VALLE; GALÁN; CARBONELL, 2009). Muitos estudos foram feitos para delinear os sistemas de liberação controlada, em que objetivava eliminar ou reduzir as concentrações plasmáticas cíclicas observadas após a administração de um sistema de liberação convencional (AULTON, 2005).

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

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

Na figura 3 observa-se o gráfico da concentração plasmática *versus* tempo com os diferentes sistemas de liberação. Na liberação convencional, a cada dose aplicada o fármaco é absorvido de uma vez, o que provoca picos de concentração, e assim pode ocorrer a extrapolação ao atingir um nível tóxico. Outra desvantagem da liberação convencional seria a necessidade de administrar mais de um comprimido por dia, o que reduz a adesão ao tratamento. Já na liberação controlada a curva está sempre dentro da faixa terapêutica, assim o fármaco é liberado de forma gradual e promove-se uma maior eficácia no tratamento, evitando que níveis tóxicos sejam alcançados, assim como muitos efeitos colaterais.

Figura 3 - Comportamento dos sistemas de liberação do fármaco de forma convencional, controlada e prolongada.



Fonte: RODRIGUES; SILVA (2005).

Mecanismos de liberação do fármaco

Há diversos tipos de mecanismos de liberação de fármaco disponíveis atualmente, mas o sistema de matriz polimérica e o sistema de reservatório são os mais comuns. O

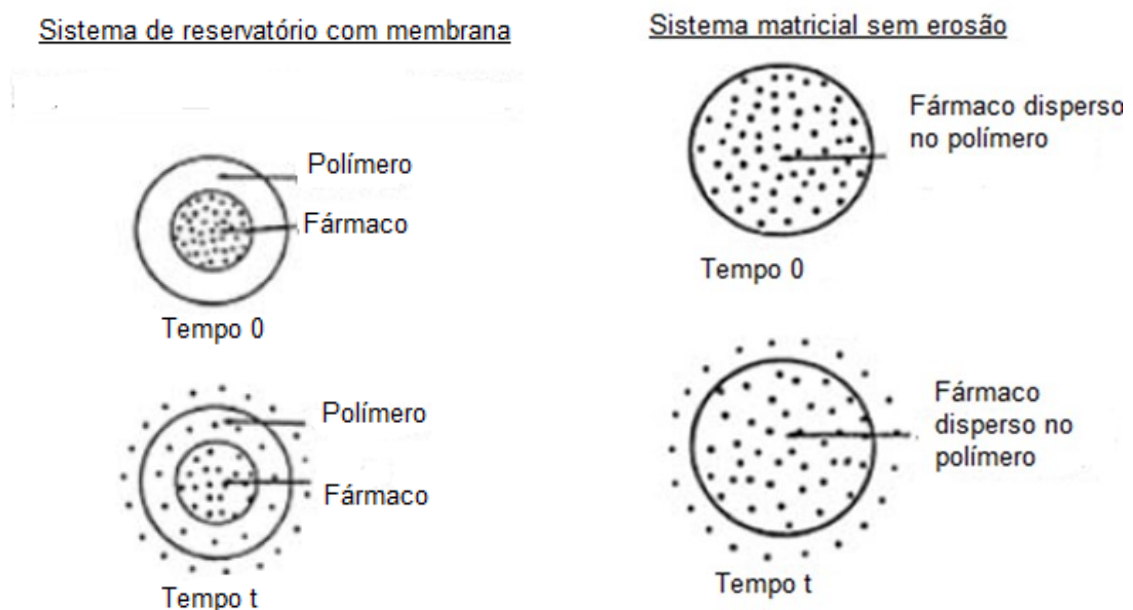
desenvolvimento dos dispositivos iniciou-se com o uso de polímeros não biodegradáveis, que dependem do processo de difusão, e subsequentemente progrediu-se para o uso de polímeros biodegradáveis, em que ocorrem o inchaço e a erosão (DEL VALLE; GALÁN; CARBONELL, 2009). Neste trabalho foi utilizado o polímero não-degradável PEAD com os sistema matricial e o polímero biodegradável PCL com sistema matricial bioerodível.

A seguir serão detalhados os mecanismos de liberação de fármacos em sistemas compostos de polímeros bioinertes e biodegradáveis. Os mesmos encontram-se demonstrados na figura 4.

I. Sistemas de polímeros não-degradáveis:

- **Sistema Matricial:** o fármaco é disperso homogeneamente na matriz durante o processamento e o mecanismo de liberação é através da difusão.
- **Sistema Reservatório:** O fármaco é depositado em um núcleo isolado do meio externo rodeado por uma membrana permeável não-degradável. O mecanismo de liberação também é difusivo onde as propriedades de espessura e permeabilidade da membrana controlarão a liberação do fármaco (FANG CHIA, 2002).

Figura 4 – Mecanismos de liberação de fármacos em sistema de reservatório e sistema matricial.



Os polímeros biodegradáveis mais populares atualmente que estão sendo pesquisados incluem o ácido poliglicólico (PGA), ácido polilático (PLA), poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA), ácido poliaspártico (PASA) e policaprolactona (PCL) (RAJGOR; BHASKAR; PATEL, 2011).

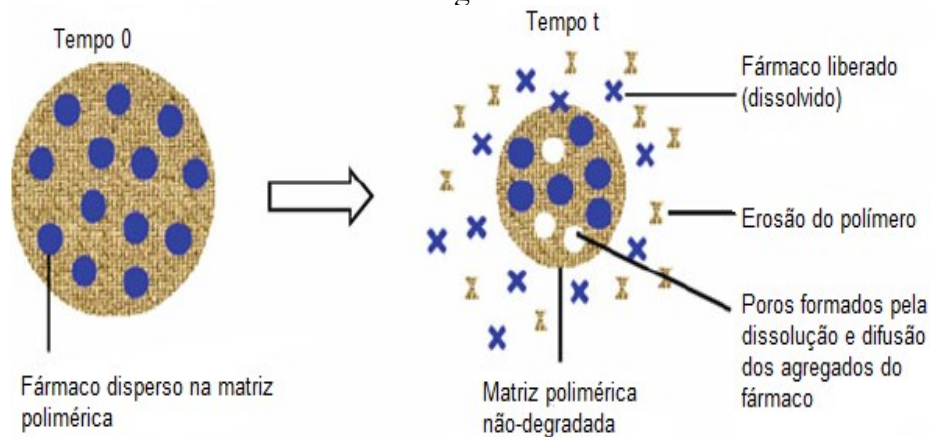
II. Sistemas de polímeros biodegradáveis.

- **Sistema matricial bioerodível:** o fármaco é disperso em um polímero que é lentamente erodido, *in vivo*, por processos biológicos a uma taxa controlada (figura 5).

- **Sistema tipo reservatório bioerodível:** apresenta semelhanças ao sistema bioerodível descrito para sistemas matriciais. O mecanismo de liberação de fármacos de ambos os sistemas é bastante semelhante. No entanto, estes sistemas bioerodíveis, em contraste, contêm um polímero com membrana que se degrada a uma taxa mais lenta do que a taxa esperada de difusão de fármacos através da membrana. Portanto, a membrana permanece intacta enquanto o fármaco é liberado completamente. Eventualmente, a membrana polimérica externa é degradada, *in vivo* e, finalmente, eliminada (RAJGOR; BHASKAR; PATEL, 2011).

As principais vantagens dos sistemas biodegradáveis incluem o fato de que os polímeros usados para a fabricação do sistema de liberação são absorvidos ou excretados pelo corpo. Isso faz com que não tenha a necessidade de remoção cirúrgica do implante após a conclusão da terapia, aumentando assim a aceitação do paciente. No entanto, ao se fabricar novos sistemas biodegradáveis, muitas variáveis devem ser consideradas. Por exemplo, a cinética de degradação do polímero, *in vivo*, deve permanecer em uma taxa constante para manter a liberação controlada do fármaco. Muitos fatores podem afetar a taxa de degradação do polímero no corpo. Alterações no pH ou temperatura corporal podem causar um aumento ou diminuição transitória na taxa de degradação do sistema. A área da superfície do sistema de liberação também desempenha um papel importante na sua degradação (RAJGOR; BHASKAR; PATEL, 2011).

Figura 5 – Esquema de liberação controlada de fármacos com matriz polimérica biodegradável.



Fonte: Adaptada de HUYNH; LEE (2014).

Lei *et al.* (2010) produziram stents com uma série de filmes multicamadas à base de poli(ϵ -caprolactona) (PCL), um polímero biodegradável como um sistema matricial contendo o quimioterápico 5-fluorouracila. A vantagem dos stents poliméricos é que podem ser carregados com maiores quantidades de fármaco do que os metálicos.

Klauss (2010) fabricou por sinterização seletiva a laser (SLS) dispositivos poliméricos porosos do tipo matriz e reservatório para a liberação de fármaco. Utilizou-se o polímero inerte PEAD e o polímero bioreabsorvível PCL com o fármaco progesterona.

Cinética de liberação de fármacos

Em sistemas matriciais de polímeros inertes o fármaco é liberado essencialmente por difusão. Enquanto que em sistemas matriciais à base de polímeros hidrofílicos, a difusão do soluto, o intumescimento da matriz polimérica e a degradação do material são as principais forças motrizes para o transporte de soluto a partir de matrizes poliméricas contendo fármaco.

Especificamente, a lei de difusão de Fick fornece o fundamento para a descrição do transporte de soluto a partir da matriz dos polímeros. Difusão fickiana ou caso I refere-se ao processo de transporte do soluto em que o tempo de relaxação do polímero (t_r) é muito maior do que o tempo característico de difusão do solvente (t_d). Esse tempo de relaxação é o tempo que a cadeia leva para entrar em equilíbrio com a presença do soluto ou do solvente. No transporte caso II a difusão é muito mais rápida se comparado com o processo de relaxação das cadeias, que ocorrem simultaneamente. Difusão anômala ou não-Fickiana ocorre quando os

tempos da difusão e da taxa de relaxação das cadeias são comparáveis. O objetivo da modelagem matemática é simplificar o complexo processo de liberação e para se obter conhecimento sobre os mecanismos de liberação de um material específico (FU; KAO, 2010).

Os fatores que podem influenciar na cinética de liberação do fármaco como a matriz, o meio de liberação e compostos do fármaco estão descritos na figura 6.

Figura 6 - Fatores que influenciam a cinética de liberação do fármaco.

Matriz	Meio de liberação	Compostos do fármaco
<ul style="list-style-type: none"> • Composição • Estrutura • Intumescimento • Degradação 	<ul style="list-style-type: none"> • pH • Temperatura • Força iônica • Enzimas 	<ul style="list-style-type: none"> • Solubilidade • Estabilidade • Interação com a matriz

Fonte: adaptada de (FU; KAO, 2010).

Os modelos matemáticos podem ajudar a explicar o mecanismo de transporte e os mais utilizados são os que descrevem o mecanismo de liberação do fármaco por difusão Fickiana, não-Fickiana e transporte de ordem zero (tipo II). Os principais modelos utilizados na interpretação de dados de liberação de fármacos estão resumidos na figura 7.

Figura 7 – Principais modelos matemáticos da cinética de liberação de fármacos.

Modelo	Equação	Aplicação
Higuchi	$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{\frac{1}{2}}$	Difusão Fickiana
Ritger-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^n$	n=1, Transporte caso II; n=0.5, Difusão Fickiana; 0.5 < n < 1, Difusão não-fickiana
Peppas-Sahlin	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m}$	Difusão não-fickiana
Alfrey	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t + k_2 t^{\frac{1}{2}}$	Difusão não-fickiana (Sigmoid)
Zero order	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_d t$	Transporte caso II

Fonte: Adaptada de FU; KAO (2010).

Higuchi (1961) descreve o mecanismo de liberação dos fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick, que está dependente da raiz quadrada do tempo. Porém, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode tornar-se insuficiente. O M_t representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t , M_∞ a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito e K a constante cinética. A equação de Ritger-Peppas (1987) é geralmente utilizada para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo que prevalece não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes. Neste modelo n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco. Um outro modelo matemático de referência é o de Peppas-Sahlin (1989); em uma tentativa de quantificar as contribuições relativas dos dois fenômenos responsáveis pela liberação (difusão e relaxamento). Neste modelo, K_1 e K_2 representam constantes que refletem as contribuições relativas do mecanismo de difusão *Fickiana* e do mecanismo de erosão/relaxamento (transporte Caso II) e o coeficiente m é o expoente de difusão *Fickiana* da preparação farmacêutica que apresente uma liberação modificada, qualquer que seja a sua forma. Alfrey *et al.* (1966) desenvolveram uma aproximação para o caso de transporte de solvente em um polímero. Os dois fenômenos controladores da liberação podem ser considerados como aditivos. No modelo de ordem zero o fármaco é liberado no tempo t e K é a constante de liberação de ordem zero. Desse modo, um

gráfico da fração liberada do fármaco *versus* tempo será linear se as condições previamente estabelecidas forem cumpridas. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005) (COSTA, 2002).

Hou *et al.* (2011) estudaram a cinética da liberação do 5-FU de implantes de PCL e foi definida plotando os dados de liberação *versus* o tempo e ajustando esses dados a três métodos de liberação de fármaco amplamente utilizados de modelos cinéticos, o modelo de ordem zero, o modelo Higuchi e o modelo Ritger-Peppas. A que melhor se adequou foi a equação de Ritger-Peppas ($r > 0,999$).

Salmoria *et al.* (2018) estudaram a liberação dos implantes intrauterinos e o modelo cinético que melhor descreveu a liberação da progesterona é a de ordem zero com coeficiente de correlação maior que 0,99.

2.2.1 Implantes de liberação controlada de fármacos

Um foco principal da pesquisa relacionada a medicamentos tem sido a síntese e descoberta de agentes farmacologicamente ativos potentes para gerenciar, tratar ou curar doenças. No entanto, é aparente que o benefício terapêutico e a potência de um fármaco não estão diretamente correlacionados; em vez disso, está ligado ao método de formulação e distribuição do medicamento no corpo. O modo de administração afeta vários fatores que contribuem para a eficácia terapêutica, incluindo farmacocinética, distribuição, captação e metabolismo celular, excreção e depuração, bem como toxicidade. Além disso, os medicamentos podem perder sua atividade farmacológica devido a alterações em fatores ambientais, como umidade, temperatura e pH, que podem ocorrer no corpo ou durante o armazenamento. À medida que a indústria de biotecnologia continua a desenvolver novas classes de biofármacos, é necessário melhorar a compreensão fundamental de como a entrega de medicamentos afeta a segurança e a eficácia, juntamente com novas tecnologias de entrega. No entanto, a entrega de medicamentos continua a ser um desafio importante, incluindo nosso conhecimento limitado das barreiras biológicas que limitam a distribuição de drogas. Essas necessidades e limitações não atendidas deram origem a esforços consideráveis de pesquisa voltados para o design, implementação e tradução de biomateriais para entrega de medicamentos (FENTON, 2018) (SENAPATI, 2018) (quadro 3).

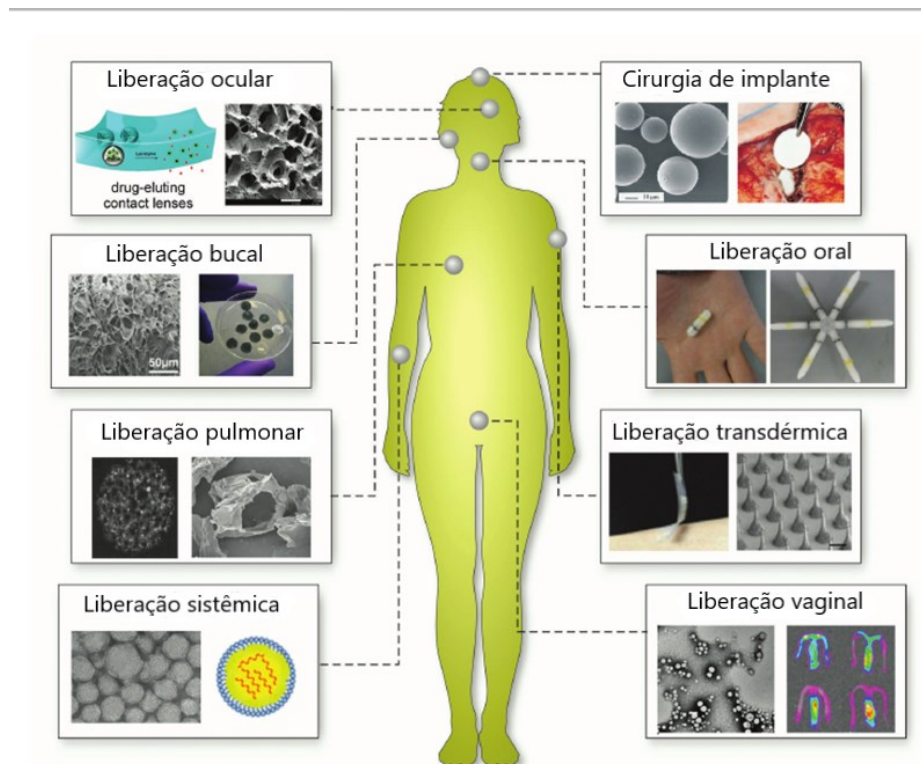
Quadro 3 - Resumo das características dos implantes *drug delivery* e suas vantagens.

Características	Potenciais vantagens
Liberação do fármaco localizada	O(s) medicamento(s) são liberados nas imediações do implante. Ação pode ser por difusão, limitada ao local específico de implantação.
Melhora do paciente	O paciente não precisa cumprir repetidas e oportunas ingestões de medicamentos durante todo o período de implantação. A conformidade é limitada à implantação única (e potencial remoção no caso de implantes não biodegradáveis).
Efeitos colaterais minimizados	Liberação controlada por longos períodos de tempo e possível dosagem localizada no local de ação; efeitos adversos longe do local de ação são minimizados; repetidos picos e vales de concentração da dosagem de liberação do fármaco no plasma são evitados.
Baixa dose	A implantação localizada de medicamentos em locais específicos pode evitar a primeira passagem de efeitos hepáticos, reduzindo assim a dose necessária para garantir biodisponibilidade sistêmica.
Melhora na estabilidade do fármaco	Proteção do fármaco de rápida degradação no sistema gastrointestinal e hepatobiliar.
Adequação em relação à administração direta	A permanência no hospital ou monitoramento contínuo pela equipe de saúde pode não ser necessário para doenças crônicas.
Fácil paralização de liberação de fármacos	Se houver reação alérgica ou outra reação adversa ao medicamento, a descontinuidade da terapia pela remoção do implante é possível.

Fonte: Adaptada de KUMAR (2018).

Além de comprimidos e injeções, os biomateriais foram desenvolvidos para administrar fármacos em uma variedade de outras maneiras, como observa-se na figura 8. Os biomateriais têm melhorado a entrega de fármacos por vias orais e injetáveis que são os modos mais comuns de administração de medicamentos, ao mesmo tempo em que se cria novos caminhos para a entrega de fármacos, incluindo vias pulmonar, transdérmica, ocular e nasal. Cada rota tem suas próprias vantagens e limitações, exigindo que o design de biomateriais seja exclusivamente adequado para administração do medicamento à via de administração pretendida (FENTON, 2018).

Figura 8 - Exemplos de variados biomateriais e suas vias de liberação do fármaco para uso *in vivo*.



Fonte: adaptada de FENTON *et al* (2018).

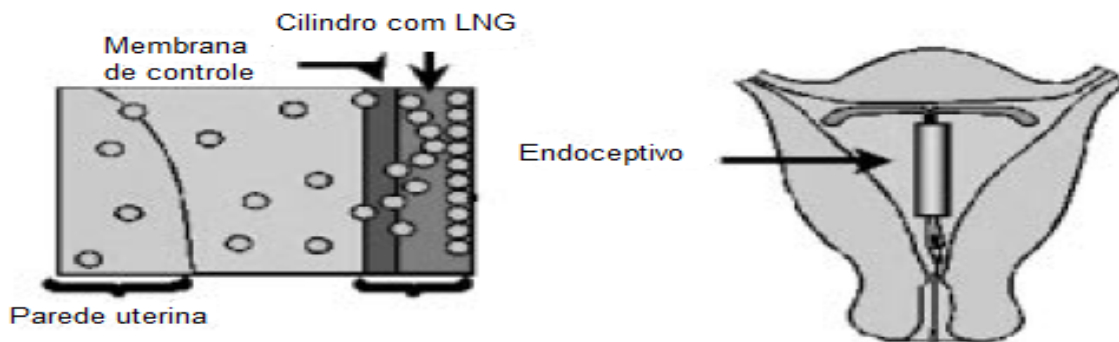
2.3 DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS (DIUs) E DE TELAS PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.

2.3.1 Dispositivos intrauterinos (DIUs) para liberação de fármacos.

O uso de dispositivos intrauterinos com levonorgestrel (DIU-LNG), além de seu efeito contraceptivo, diminui significativamente o sangramento uterino. Isso faz com que os DIUs LNG expressem benefícios como o controle do sangramento uterino, especialmente na metrorragia ou menometrorragia por doenças orgânicas como a miomatose uterina .

Este tipo de dispositivo em forma de T, tem uma haste vertical de levonorgestrel coberto por uma membrana de polidimenilsiloxano, que regula a liberação de levonorgestrel. O dispositivo inserido no útero libera 20 microgramas de levonorgestrel por um período mínimo de 5 anos (figura 9).

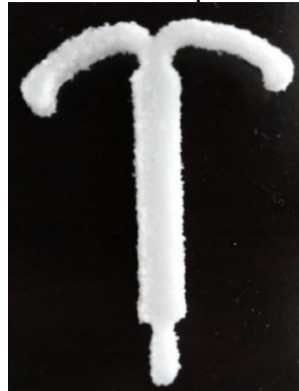
Figura 9 - Mecanismo de ação do dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU -LNG).



Fonte: VALDÉS (2004).

Além das aplicações como método contraceptivo e o controle do sangramento excessivo, o DIU tem sido recentemente estudado para aplicações no tratamento quimioterápico do câncer do colo do útero e do endométrio. A fim de preservar a fertilidade do paciente e evitar a cirurgia, a terapia hormonal à base de progesterona demonstrou-se um fator protetivo para o câncer do endométrio e do ovário. No entanto, efeitos colaterais como náuseas, vômitos e dores de cabeça estão associados ao tratamento oral (KIM; CHAPMAN-DAVIS 2010). A administração de progesterona através de um sistema de liberação de fármaco intrauterino pode ser uma rota alternativa. Um estudo feito por Salmoria et al. (2018) detalha pela primeira vez a produção e caracterização de um implante intrauterino de PE carregado com dois fármacos distintos (5-FU e a progesterona). O DIU foi fabricado por sinterização seletiva a laser (SLS) como mostra a figura 10. Inicialmente o dispositivo mostrou uma liberação rápida devido às características hidrofílicas do 5-FU. É um perfil desejável por liberar uma concentração inicial alta do fármaco onde se encontram as células cancerígenas após a implantação. Os DIUs de PE/5-FU/PG mostraram uma liberação do fármaco com valores em torno de 30 mg/g. Os resultados demonstraram que o dispositivo desenvolvido tem potencial para o tratamento do câncer.

Figura 10 – DIU PEAD/5-FU/PG fabricado por sinterização seletiva a laser (SLS).



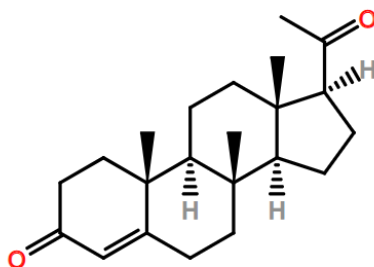
Fonte: SALMORIA *et al* (2018).

O polietileno é o polímero que melhor se adequa para a utilização em implantes intrauterinos, pois é um polímero inerte e não-degradável. Para o DIU não é conveniente um polímero que se degrada, uma vez que estes produtos podem se acumular na cavidade intrauterina ou serem expelidos, causando desconforto para o paciente.

Uma compreensão da estrutura molecular e do processo de formação do polietileno é fundamental para sua aplicação clínica. O polietileno de alta densidade (PEAD) é o mais econômico, mais comum e de fácil disponibilidade. O processo de fabricação foi otimizado para aplicações comerciais em grande escala, levando a produção de produtos de PEAD de baixo custo e alta qualidade. O PEAD é comumente usado em implantes médicos. A biocompatibilidade do polietileno foi bem estabelecido, com uma forte ênfase na funcionalidade biológica do dispositivo no controle de sua biocompatibilidade geral, dada a influência da resistência à fadiga e corrosão em locais de suporte de carga, por exemplo. (PAXTON, 2019).

O papilomavírus humano é a principal causa de câncer cervical, mas outros cofatores não virais também são necessários para a incidência da doença. O colo uterino é um tecido responsivo ao hormônio, e os hormônios femininos têm implicação na carcinogênese cervical. YOO (2013) realizou um estudo por teste *in vivo* e mostrou que o receptor da progesterona inibiu a proliferação celular no epitélio cervical e vaginal (figura 11).

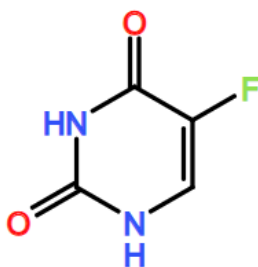
Figura 11 - Estrutura química da progesterona (PG).



Fonte: Elaborada pelo autor.

O 5-fluorouracil (5-FU) (figura 12), como um agente quimioterápico amplamente utilizado, foi comprovado ser eficaz em uma série de cânceres, incluindo câncer colorretal e de mama. A solubilidade do 5-FU é de $12,2 \text{ mg mL}^{-1}$ em água à temperatura ambiente, e é um fármaco hidrofílico. O 5-FU é um análogo do uracil com um átomo de flúor na posição C-5 no lugar do hidrogênio. Entra rapidamente na célula usando o mesmo mecanismo de transporte facilitado como o uracil. O 5-FU é convertido intracelularmente a vários metabólitos ativos: fluorodeoxiuridina monofosfato (FdUMP), fluorodeoxiuridina trifosfato (FdUTP) e trifosfato de fluorouridina (FUTP), e estes metabólitos podem levar à apoptose celular, danificando o DNA e o RNA. O 5-FU afeta não apenas as células cancerosas, mas também os tecidos normais (YUAN, 2014) (LI, 2010).

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



Fonte: Elaborada pelo autor.

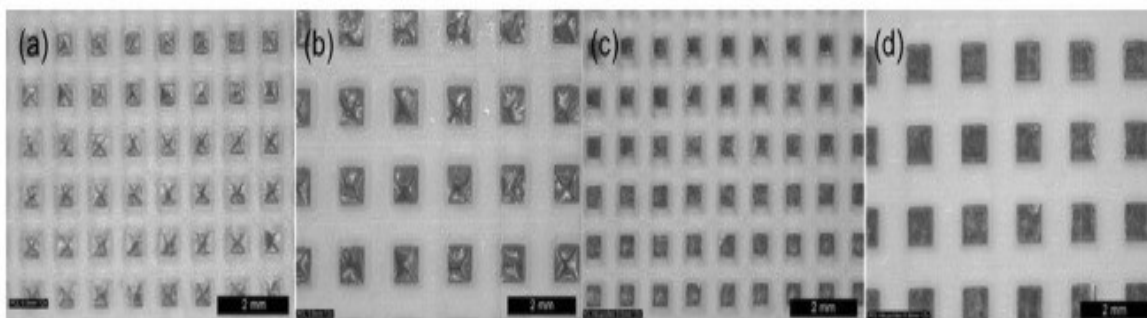
2.3.2 Telas poliméricas para liberação controlada de fármacos

Li *et al.* (2010) estudaram os perfis de liberação de fármacos de implantes cilíndricos de PCL carregados com praziquantel (PZQ) relacionados com o diâmetro dos implantes e quantidade de fármaco. Em geral, quanto maior o diâmetro dos implantes, a liberação do

medicamento é retardada; a liberação mais rápida do medicamento pode ser obtida do implante carregado com mais fármaco; a liberação do fármaco dos implantes com tampa é ligeiramente mais lenta do que o dos correspondentes implantes sem tampa. O efeito da carga dos fármacos na liberação depende do diâmetro do implante, ou seja, o efeito é enfraquecido conforme o aumento do diâmetro dos implantes. Todos os dados seguem o modelo *Ritger-Peppas* e a difusão Fickiana é o mecanismo de liberação predominante. O que ocorre com os implantes, com o tempo de liberação prova que o fármaco é gradualmente liberado da camada exterior para a camada interna dos implantes.

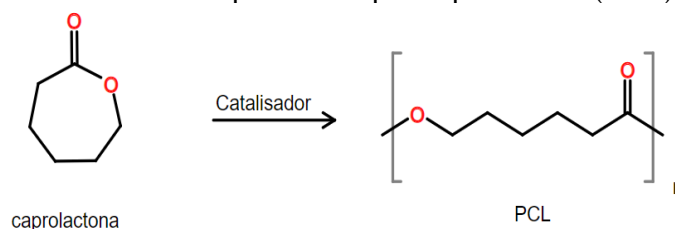
Salmoria *et al.* (2017) investigaram a fabricação de telas reabsorvíveis de poli (ϵ -caprolactona) /ibuprofeno (PCL/IBP) por moldagem por injeção para aplicação em reparo orbital ocular (figura 13). Os tamanhos das dimensões dos poros usados demonstram que as telas microporosas podem ser fabricadas por moldagem por injeção usando um molde protótipo. As propriedades mecânicas foram observadas como dependentes da composição e morfologia do material. Menor rigidez, resistência e alongamento na falha foram observados para as amostras de 0,8 mm de tamanho de poros. As telas de PCL/ibuprofeno inicialmente mostraram uma liberação rápida do fármaco, mas após 3 dias a liberação foi lenta e controlada. Os resultados dos testes de citotoxicidade das telas PCL/ibuprofeno indicaram que a grande quantidade de ibuprofeno liberado foi muito alta e resultou em toxicidade celular. No entanto, após esta inicial liberação, as telas de PCL/ibuprofeno mostraram uma boa interação com as células semeadas em sua superfície. A presença de uma baixa concentração de ibuprofeno não influencia negativamente a viabilidade celular em cultura. Este sistema de liberação de fármacos têm um grande potencial para tratamento quimioterápico local em regiões de lesão cancerígena colorretal.

Figura 13 - Imagens do microscópio das telas de PCL fabricados por moldagem por injeção com poros de 0,5mm (a) e 0,8mm (b) PCL/IBP com poros de 0,5mm (c) e 0,8mm (d).



As telas assim como o DIU podem ser carregadas com fármacos quimioterápicos. No câncer colorretal, normalmente ocorre a ressecção do tumor, e em seguida, continua-se com o tratamento quimioterápico. Um implante polimérico bioreabsorvível como o PCL (figura 14), seria a melhor escolha para este caso, pois seria implantado no local da ressecção tumoral e não necessitaria de uma cirurgia de retirada por ser bioreabsorvível.

Figura 14 - Estrutura química da policaprolactona (PCL).



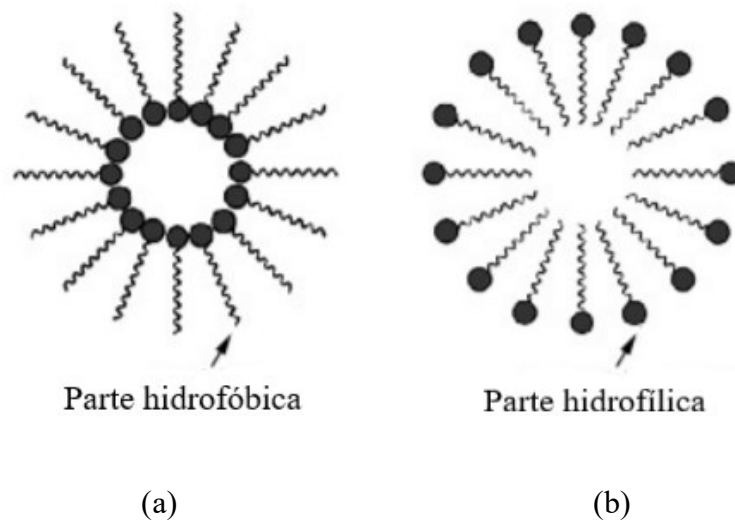
Fonte: Elaborada pelo autor.

2.3.3 Nanocarreamento micelar de fármacos

A nanotecnologia tem proporcionado uma verdadeira revolução na medicina, em que se utiliza sistemas ou partículas de tamanhos nanométricos. A evolução nos métodos de síntese e no entendimento das propriedades das nanopartículas tem possibilitado o desenvolvimento de sistemas para o tratamento do câncer, como o sistema de *drug delivery* diretamente nas células cancerosas, diminuindo os efeitos colaterais e potencializando a ação do princípio ativo (JAIN, 2008) (SENAPATI, 2018).

Micelas como suspensão coloidal formada a partir de agentes micelares como surfactantes têm atraído atenção considerável devido às várias vantagens no tratamento do câncer e em sistemas de liberação de fármacos. Estas estruturas têm provado sua capacidade de transportar fármacos quimioterápicos pouco solúveis em meios polares ou apolares, como regiões celulares com predominância de proteínas hidrofóbicas; melhorar a estabilidade do fármaco e aumentar o acúmulo do fármaco no local do tumor, levando a melhora na eficácia terapêutica. Micelas são compostas de componentes hidrofóbicos e hidrofílicos arranjados principalmente em estruturas esféricas nanométricas podendo ser micelas normais (centro apolar e superfície polar) ou micelas reversas (centro polar e superfície apolar) (figura 15). (HANAFY *et al.*, 2018) (PEER, 2007) (BATRAKOVA, 2006).

Figura 15 - Ilustração da estrutura de micelas (a) reversas e (b) normais.



Fonte: adaptada de Baruwati (2007).

Uma alternativa para aumentar a eficácia no local de interesse e reduzir efeitos sistêmicos é através da utilização de implantes poliméricos com nanocarreadores, como micelas que facilitam o transporte controlado de quimioterápicos (JAIN, 2008). Comparado ao quimioterápico convencional, agentes portadores de fármacos em nanoescala têm demonstrado potencial para enfrentar alguns desses desafios, melhorando a eficácia do tratamento, evitando toxicidade em células normais devido a características como o acúmulo de alta seletividade em tumores por meio do efeito de permeabilidade e retenção (EPR) (SENAPATI, 2018).

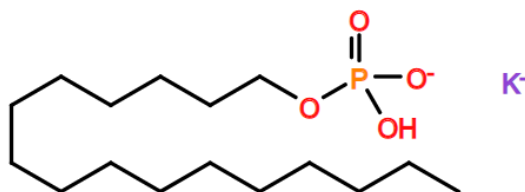
A incorporação dos fármacos aos nanocarreadores pode ocorrer por diversos métodos, que em muitos casos utilizam mecanismos de auto-organização. Os fármacos podem, por exemplo, ser dispersos em uma matriz polimérica, encapsulados no núcleo ou adsorvidos na superfície dos nanocarreadores. O uso de micelas como nanocarreadores fazem o transporte do fármaco e oferecem um número de vantagens incluindo principalmente absorção intracelular relativamente maior em comparação com as micropartículas (REIS, 2006) (ZHANG, 2014). O quimioterápico paclitaxel encapsulado em micelas poliméricas mostrou alta capacidade de eficiência em pacientes com neoplasias malignas avançadas (SHI et al, 2015). Outro estudo feito por YUAN et al. (2014) avaliaram qualitativamente a compatibilidade do polímero-fármaco, e a função das micelas era o transporte do quimioterápico 5-flourouracil (5-FU).

Sistemas de micelas poliméricas tem se tornado cada vez mais importante na oncologia, e todas as evidências sugerem uma expectativa crescente no tratamento do câncer (GONG, 2012). As micelas atuarão como agente transportador do fármaco (nanocarreadores de fármacos) no tratamento de câncer em tecidos epiteliais e conjuntivos, bem como câncer do

colo do útero, potencializando os efeitos benéficos dos agentes terapêuticos e minimizando possíveis efeitos colaterais.

Um emulsificante aniônico do grupo dos sais de ésteres fosfóricos é o cetil fosfato de potássio (amphisol® K) (figura 16), que pode ser utilizado para a formação de micelas nanocarreadoras de fármaco. Facilitando o transporte do fármaco até o local do tumor.

Figura 16 - Estrutura química do surfactante cetil fosfato de potássio (CFP).



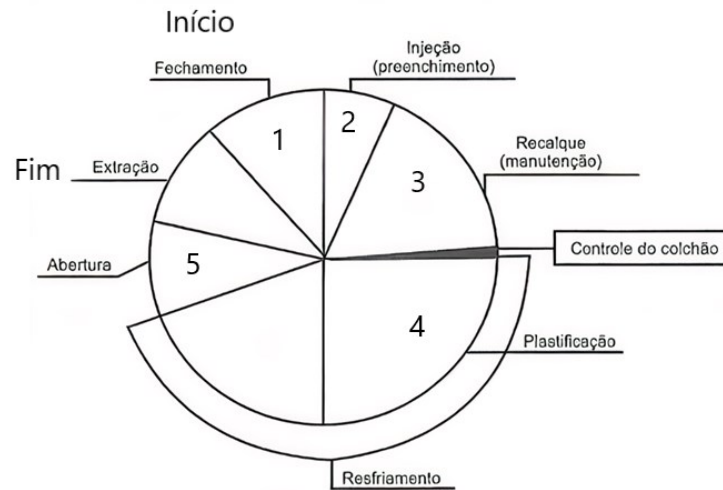
Fonte: Elaborada pelo autor.

2.4 MOLDAGEM POR INJEÇÃO (MI)

A moldagem por injeção é uma das técnicas de processamento polimérico mais importantes para a área de implantes médicos. O foco principal é a produção de peças com complexidade geométrica, performance mecânica, conformidade dimensional e biocompatibilidade (SALMORIA, 2017).

A MI é um processo cíclico e possui estágios (FERNANDES *et al.*, 2016) (figura 17), o ciclo de injeção é o intervalo total de tempo entre o instante em que o molde se fecha durante um ciclo e o período correspondente em que ele se encerra no ciclo seguinte. O ciclo da máquina é a soma do tempo para injeção, do tempo para resfriar a peça injetada, e do tempo de abertura e fechamento do molde (HARADA, 2004).

Figura 17 - Ciclo de injeção e as etapas de uma máquina injetora.



Fonte: Adaptado de HARADA (2004).

Fechamento: O fechamento do molde é realizado pelo sistema hidráulico, que movimenta a placa móvel na direção da placa fixa.

Injeção (preenchimento): o polímero fundido é injetado sob pressão dentro de um molde fechado.

Recalque: finalizando o preenchimento das cavidades com volume de fundido maior que o volume real da cavidade, a pressão nas paredes é mantida constante até a solidificação da peça. Esta manutenção da pressão nas cavidades é conhecida como recalque, e se destina a compensar a contração da peça moldada durante seu resfriamento.

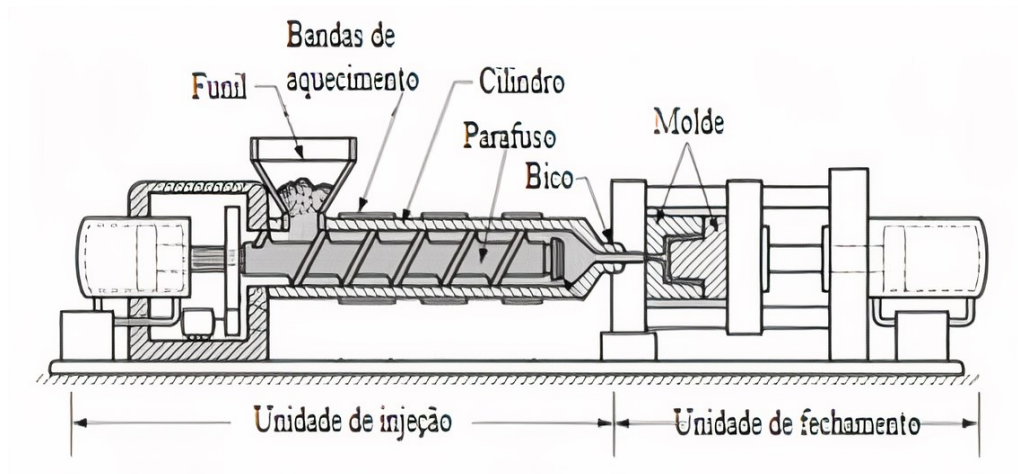
Plastificação: o parafuso gira e o polímero é transportado e aquecido dentro do cilindro de injeção até atingir o estado fundido.

Resfriamento: tempo para a peça resfriar dentro do molde até que seja suficientemente rígida para ser ejetada.

Abertura e extração: abertura do molde para retirar a peça.

Na figura 18 observa-se a máquina injetora dividida em duas unidades, uma de injeção e outra de fechamento. O material em pellets ou em pó é adicionado no funil e passa pelo cilindro com bandas de aquecimento. O material se funde conforme passa pelo parafuso e chega até o molde para a injeção da peça final.

Figura 18 – Partes da máquina injetora de termoplásticos.



Fonte: Adaptada de FERNANDES, et al. (2016).

2.4.1 Parâmetros de processo

Na moldagem de termoplásticos pelo processo de injeção deve-se levar em conta a grande quantidade de fatores que podem afetar os resultados tanto em termos de performance como econômicos.

Segundo (GALDAMEZ; CARPINETTI, 2004) (HARADA, 2004) (CAVALHEIRO, 2007) os principais parâmetros de processo são:

Temperatura da massa plástica: Para que o polímero preencha a cavidade do molde é necessário que sua viscosidade seja reduzida até um valor ideal, determinado pelas dimensões dos canais de injeção, espessura da peça, e pressão disponível. Esta diminuição de viscosidade é obtida através do aumento no calor transmitido ao polímero diretamente pelas resistências de aquecimento do cilindro e pelo calor gerado pelo atrito da massa polimérica ao ser movimentado para a parte frontal do cilindro da injetora.

Pressão de injeção: é a pressão com que o material é injetado no molde. A pressão de injeção a ser adotada depende da facilidade de fluxo do material usado, complexidade da peça e temperatura do molde.

Pressão de recalque: é a pressão que atua dentro do tempo de recalque. Essa operação é realizada no processo de moldagem plástica para garantir que todas as cavidades do molde sejam completamente preenchidas e evitando rechupes, linhas de solda e empenamento.

Tempo, posição ou pressão de comutação: é a passagem do final da fase de injeção para o recalque. Esta passagem pode ser controlada pelo tempo de injeção, por posição de injeção, por pressão de injeção, para na sequência atuar o recalque.

Velocidade de rotação do parafuso: influencia a temperatura de massa devido o atrito. Quanto maior for seu valor, maior será a velocidade de escoamento do material pela cavidade, consequentemente, maior a taxa de cisalhamento.

Contrapressão: é a pressão que se opõe ao retorno da rosca durante a dosagem do material. Esta pressão evita que o parafuso recue por conta da pressão do material fundido durante a dosagem.

Temperatura do cilindro de aquecimento: influencia na temperatura da massa. As zonas de aquecimento do cilindro servem para controlar a temperatura, sendo compostas de resistências elétricas que fornecem calor para compensar as perdas de calor do cilindro para o ambiente.

Curso de dosagem: Nas injetoras o curso de dosagem possui uma escala, graduada, para referências nas próximas injeções.

A fabricação de implantes para liberação controlada de fármacos por moldagem por injeção iniciou em 2010. CHEN *et al.* (2014) investigaram o preparo e as propriedades de implantes injetados à base de policaprolactona (PCL) com o quimioterápico 5-fluorouracila (5-FU) com foco no tratamento de tumores malignos. Os implantes foram preparados por moldagem por injeção e os efeitos da carga de fármacos do poli (etileno glicol) (PEG) como aditivo na liberação do fármaco foram investigados. O teste de liberação *in vitro* mostrou que a duração da liberação do medicamento variou de 18 a 565 h dependendo da composição do implante. Depois da injeção intratumoral, a liberação *in vivo* de 5-FU dos implantes PCL/5-FU25% e PCL / PEG5%/5-FU25% foram aparentemente acelerados. O presente estudo demonstrou que os implantes com carga de 5-FU minimizaram a exposição sistêmica do fármaco e exerceram atividade antitumoral desejável.

García (2014) estudou a viabilidade da moldagem por injeção para a fabricação de *stents* para a desobstrução das artérias e liberação do fármaco, usando-se um polímero bioinerte (PEBD) e um polímero bioreabsorvível (PCL). Os *stents* foram moldados sem fármaco e com o fármaco ácido acetil-salicílico (AAS). Concluiu-se que foi possível fabricar moldes em

alumínio e injetar *stents* poliméricos com fármaco moldados por injeção. Salmoria *et al.* (2017) estudaram o processo de moldagem por injeção para a fabricação de telas poliméricas reabsorvíveis de policaprolactona/ibuprofeno (PCL/IBP) para o reparo da órbita ocular. Esta técnica de fabricação é a mais economicamente viável para a produção em larga escala.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo foram descritas as sequências experimentais dos dois implantes, o do DIU e a da tela. Assim como, os parâmetros utilizados na fabricação do molde e na injeção das peças, além de todos os ensaios de caracterização mecânica e biológica.

3.1 SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL

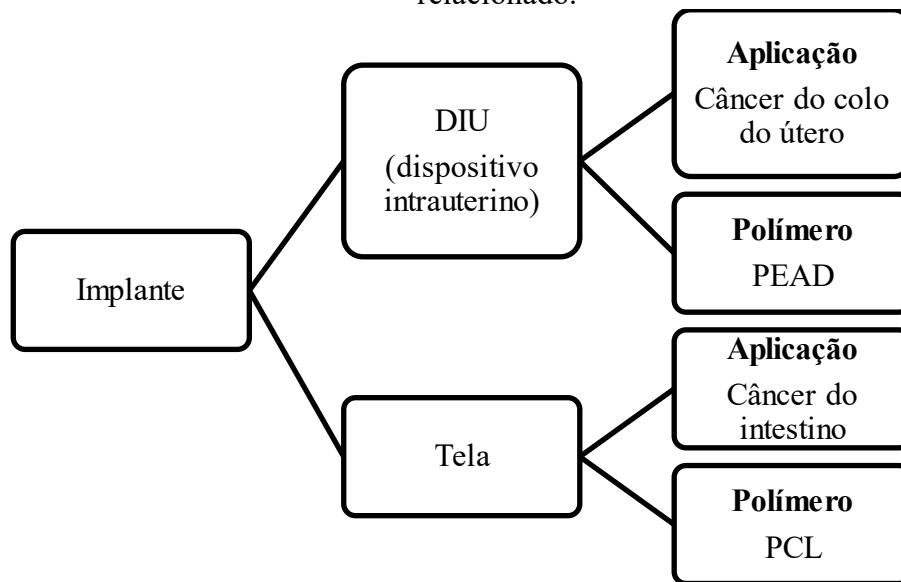
Primeiramente, foi realizado o projeto dimensional do DIU e da tela, a escolha dos fármacos a serem utilizados e os polímeros. Em seguida, foi feito o design do DIU e da tela através do software CAD Solidworks® com as dimensões requeridas. Com a ajuda do software de simulação de injeção foi possível verificar se as dimensões requeridas foram atendidas. A etapa do design e simulação é importante para evitar erros de projeto

Na etapa seguinte, foi fabricado os moldes para serem utilizados na moldagem por injeção. Neste estudo foram fabricados dois moldes, o molde do DIU e da tela.

Nas etapas subsequentes, as peças foram injetadas utilizando-se dois polímeros, o polietileno de alta de densidade (PEAD) no DIU e a policaprolactona (PCL) na tela (figura 19). A peça do DIU é composta dos fármacos 5-fluorouracila e a progesterona e a tela contém o fármaco 5-fluorouracil. O surfactante cetil fosfato de potássio (CFP) também foi utilizado para a formação de micelas.

Por fim, foram feitas análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia por infravermelho (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e ensaios mecânicos (DMA). Outra análise feita foi a de liberação controlada dos fármacos, e a caracterização biológica foi realizada através da cultura celular (*in vitro*) para o teste de citotoxicidade e citocompatibilidade.

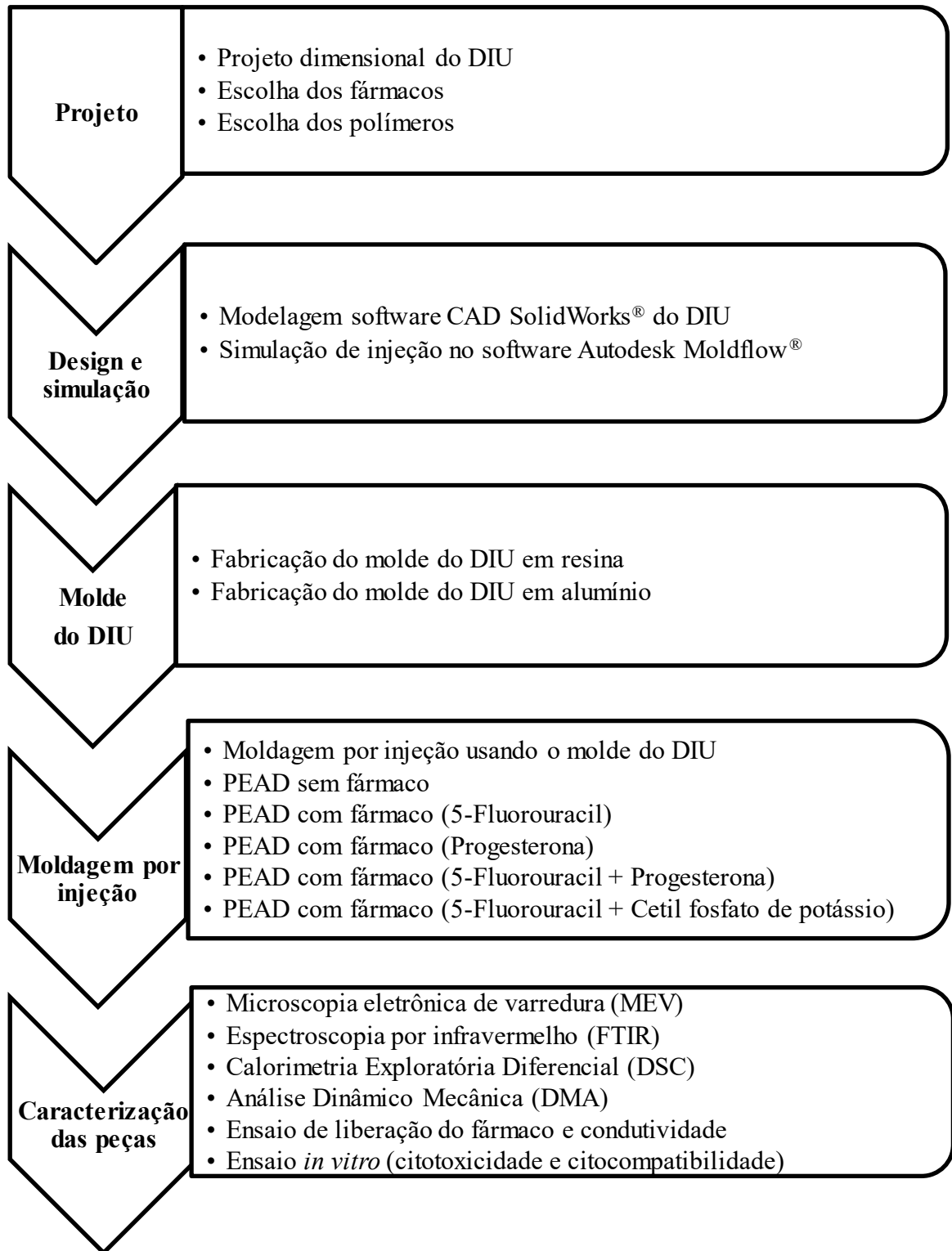
Figura 19 – Fluxograma da geometria do implante e para qual tratamento de câncer está relacionado.



Fonte: Elaborada pelo autor.

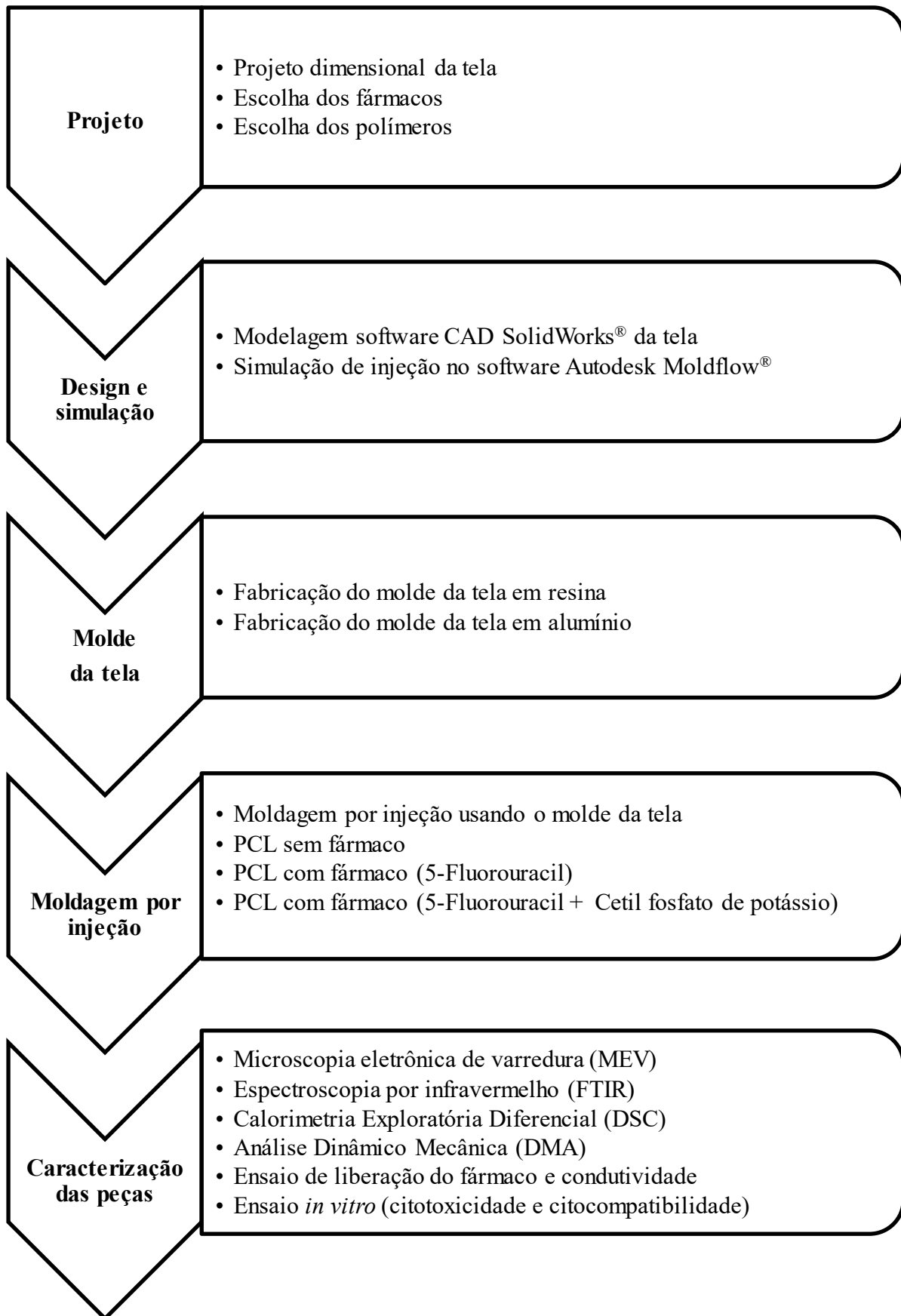
A sequência de etapas deste estudo está demonstrada na figura 20 para o DIU e figura 21 para a tela.

Figura 20 – Fluxograma da sequência experimental do dispositivo intrauterino (DIU) de PEAD.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 21 - Fluxograma da sequência experimental da tela de PCL.



3.2 MATERIAIS UTILIZADOS

Nesta sessão foram descritos os materiais utilizados tal como os polímeros, fármacos e suas propriedades, assim como os aparelhos utilizados na caracterização e os parâmetros escolhidos.

3.2.1 Polietileno de alta densidade (PEAD)

Utilizou-se o polietileno de alta densidade (PEAD) fabricado pela BRASKEM para a fabricação do DIU, com temperatura de fusão (T_m) de 136,14 °C, índice de fluidez de 6,4 g/10 min, e densidade de 0,957 g/cm³ a 25 °C. Os pellets de 4 mm possuem cristalinidade de 62,41%. No quadro 4 são apresentadas as propriedades do PEAD.

Quadro 4 - Propriedades do polietileno de alta densidade (PEAD).

Polietileno de alta densidade (PEAD)	
Tipo de polimerização	Coordenação
Tipo de cadeia	Linear/Apolar
Densidade (g/cm³)	0,94 - 0,97
Cristalinidade (%)	até 95
T_m (°C)	130 - 135
T_g (°C)	-110
ΔH (J/g)	130-141
Resistência à tração (MPa)	43
Módulo de elasticidade (GPa)	0,9
Peso Molecular (g/mol)	200.000-500.000

Fonte: Adaptada de COUTINHO (2003).

3.2.2 Poli(ε-caprolactona) (PCL)

O polímero que foi utilizado neste estudo para a fabricação da tela é poli(ε-caprolactona) (PCL) que foi fornecido pela empresa Sigma-Aldrich (referência 440744) na forma de pellets com diâmetro médio de 3 mm. Possui massa molar em torno de 70.000 a 90.000 g/mol com temperatura de fusão de 60 °C, densidade de 1,145 g/mL a 25 °C e índice de fluidez 1.00 g/10min. No quadro 5 observa-se as propriedades do PCL.

Quadro 5 - Propriedades do poli(ϵ -caprolactona) (PCL).

Poli(ϵ-caprolactona) (PCL)	
Tipo de polimerização	(cadeia) Abertura de anel
Tipo de cadeia	Linear/ polar
Densidade (g/cm³)	1,14
Cristalinidade (%)	55
Tm, °C	59-64
Tg (°C)	-60
ΔH (J/g)	65-75
Resistência à tração (MPa)	16,9
Módulo de elasticidade (GPa)	0,4
Tempo de degradação (Meses)	24-36

Fonte: Adaptada de WANG (2016).

3.2.3 5-Fluorouracil (5-FU)

O fármaco 5-fluorouracil é um agente antineoplásico fabricado pela Nantong Haiers Pharmaceutical Co., Ltd/China e fornecido pela Fagron SM Empreendimentos Farmacêuticos Ltda. A temperatura de fusão é de 290,52 ° C, peso molecular de 130,08 g/mol e o fármaco é fornecido na forma de pó. É um fármaco hidrofílico, cuja solubilidade em água é 12,2 mg/mL.

3.2.4 Progesterona (PG)

A progesterona é um hormônio esteróide, um fármaco lipofílico. E possui temperatura de fusão entre 128-132 °C e peso molecular de 314,46 g/mol. A progesterona foi fabricada pela Hubei Gedian Humanwell Pharmaceutical Co., Ltda/China e fornecido por Fagron SM Empreendimentos Farmacêuticos Ltda.

3.2.5 Surfactante cetil fosfato de potássio (CFP)

O cetil fosfato de potássio (CFP) é um emulsionante aniônico óleo/água. Apresenta alta estabilidade mesmo sob variações de temperatura e pH, devido à formação de cristais

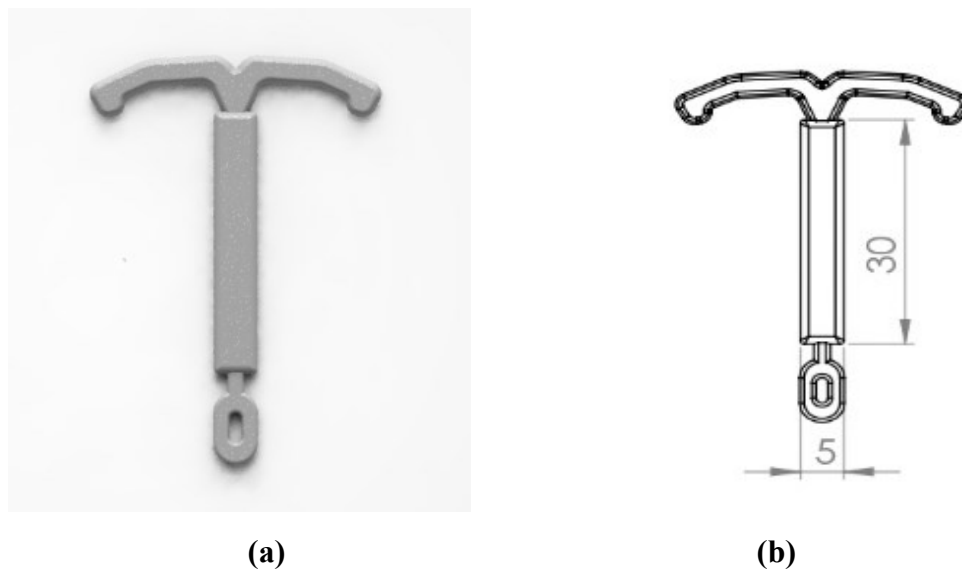
líquidos. Exibe coloração branca e temperatura de fusão entre 153-157 °C. Possui fórmula molecular $C_{16}H_{34}O_4P.K$ e peso molecular de 360,51 g/mol.

A mistura do polímero com os fármacos foi feita de forma manual para diminuir os custos de produção, com a adição de 7% de cada fármaco quando na composição tem dois fármacos e 10% de fármaco quando tem apenas um fármaco na composição.

3.3 DEFINIÇÃO DA GEOMETRIA E DIMENSÕES DO DIU E DA TELA POLIMÉRICA

O projeto do DIU foi feito no software CAD SolidWorks® 2017 na forma de âncora (figura 22). A haste central possui a medida de 30 x 5 x 2 mm (medidas no APÊNDICE A). Área de 8,49 cm² e volume de 0,50 cm³, o DIU pesa 0,42 g. A geometria e dimensão do DIU foi adaptada dos DIUs que já são comercializados devido sua anatomia e facilidade na inserção.

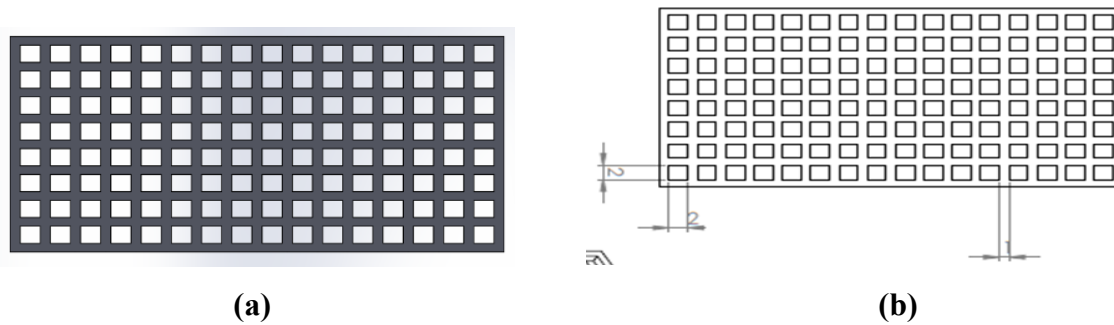
Figura 22 – Desenho do DIU no software CAD SolidWorks® (a) renderizado (b) com as medidas em mm.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O projeto da tela polimérica com poros de 2 mm, comprimento 50 x 25 mm e espessura de 1 mm foi feita também no software CAD Solidworks® 2017 (figura 23) (medidas no APÊNDICE B) com área de 25,98 cm², volume de 0,712 cm³ e peso da tela de 0,34 g.

Figura 23 – Desenho da tela no software CAD Solidworks® (a) renderizado (b) com as medidas em mm.



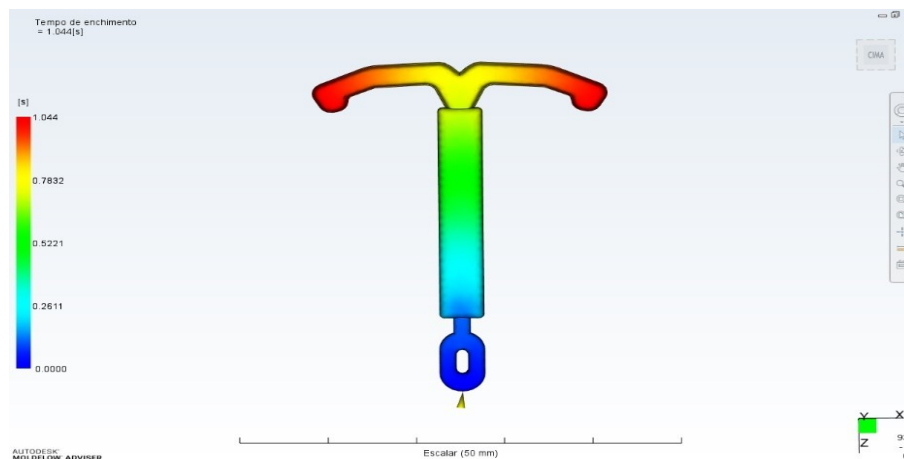
Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3.1 Software de simulação da moldagem por injeção do DIU e da tela.

A simulação de injeção dos corpos de provas do DIU e da tela no software CAD foi realizada no Autodesk Moldflow® 2019. No software é possível escolher o polímero e o ponto de injeção. A simulação é utilizada para visualizar eventuais erros de preenchimento e assim corrigir o projeto, assim como testar o melhor ponto de injeção e melhorar o tempo de preenchimento.

Na figura 24 observa-se a simulação do DIU com o polímero PEAD e o melhor ponto de injeção indicado na parte inferior da peça, e foi possível estimar o tempo de preenchimento no molde que foi de 1,04 s.

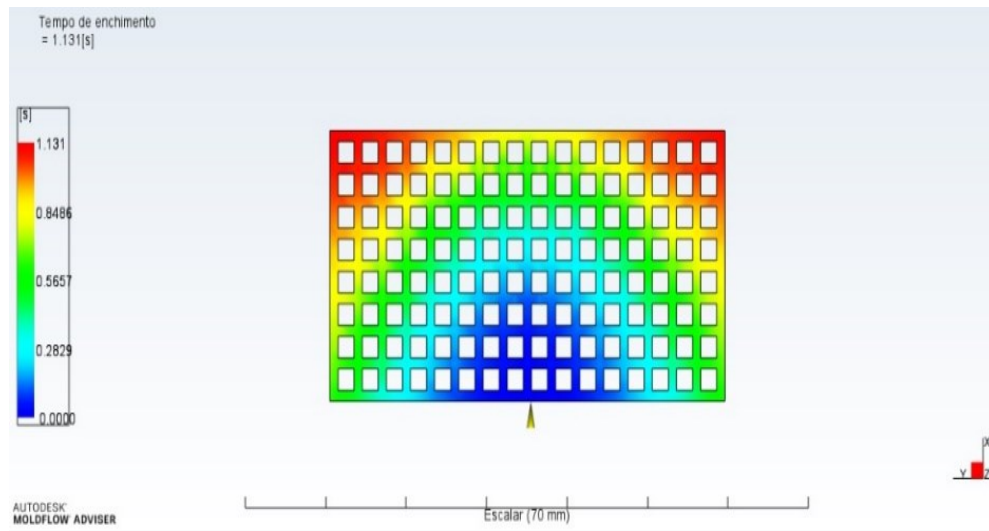
Figura 24 – Simulação de injeção no Moldflow® do DIU com o polímero PEAD.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na figura 25 observa-se a simulação da tela com a utilização do polímero PCL. O ponto de injeção escolhido possibilitou o preenchimento total da peça no tempo de 1,13s.

Figura 25 - Simulação de injeção no Moldflow® da tela com o polímero PCL.



Fonte: Elaborada pelo autor.

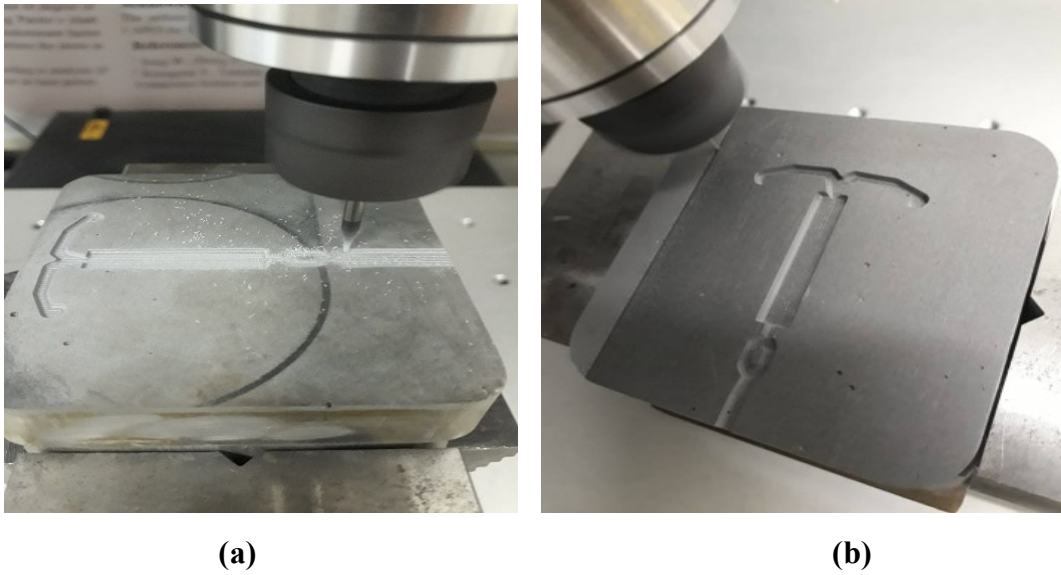
3.3.2 Fabricação do molde em resina e alumínio

Os moldes em resina epóxi foram utilizados nas dimensões 70 x 70 x 30 mm. Primeiro foi feito o fresamento para homogeneizar a superfície (Powermax ZX 50 FC) e depois utilizado para a furação no molde para o encaixe do extrator da máquina injetora.

Em seguida, o perfil do DIU foi usinado na máquina CNC da ROLAND MDX 540 (26 (a) e (b)). Através da CNC é possível usinar geometrias complexas e utilizar mais de uma ferramenta com diâmetros diferentes. A CNC apresenta um sistema de coordenadas X, Y e Z em que a máquina se movimenta. Uma definição importante é o ponto zero. O ponto zero também pode ser denominado como ponto de referência do programa e zero-peça. Após escolher os parâmetros o software indica o tempo total de usinagem da peça e a simulação do molde final.

A fabricação foi feita em duas etapas: primeiro foi a operação de desbaste que visa dar forma a peça e segundo o acabamento que é o resultado da peça final. O tempo total de usinagem do molde de resina foi de 3,6 horas.

Figura 26 - Usinagem CNC em resina: (a) primeira etapa de desbaste do molde do DIU
(b) acabamento do molde do DIU.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Foram feitos testes com diferentes parâmetros até encontrar os mais adequados com um bom acabamento superficial sem rugosidade (tabela 1). Na fabricação do molde em resina do DIU a ferramenta utilizada para o desbaste e acabamento foram os mesmos. Alterou-se parâmetros como profundidade de corte axial e corte radial.

Tabela 1- Parâmetros de corte para a fabricação do molde em resina do DIU.

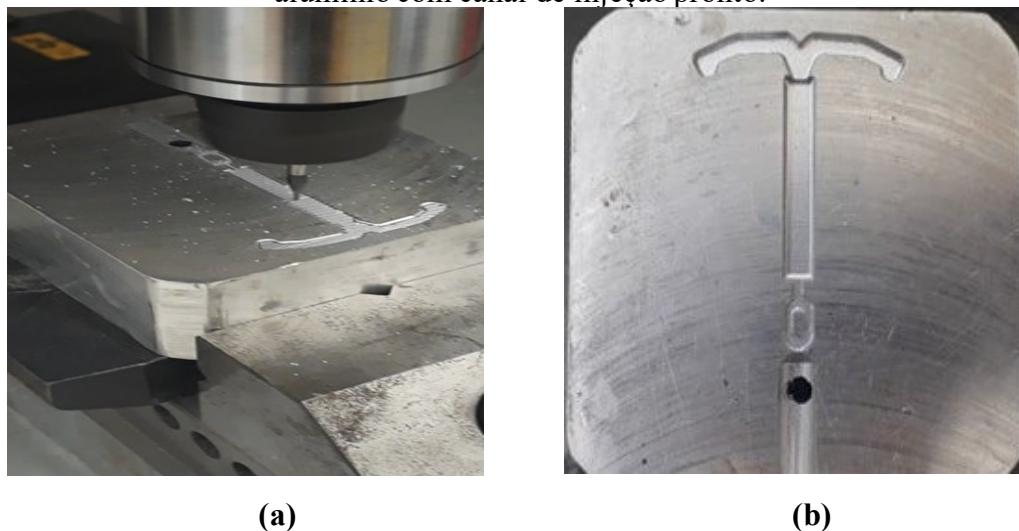
PARÂMETROS (RESINA)	DESBASTE	ACABAMENTO
Velocidade de corte (vc- feed rate) [mm/min]	360	360
r.p.m. do cabeçote (spindle) [r.p.m.]	12000	12000
Profundidade de corte axial (ap- cutting-in amount) [mm]	0,2	0,1
Profundidade de corte radial (ae- path rate) [mm]	0,6	0,1
Sobremetal (finish margin) [mm]	0,1	0
Tipo de corte	Discordante (upcut)	Discordante (upcut)
Ferramenta	E2-1-38-3	E2-1-38-3

Fonte: Elaborada pelo autor.

As ferramentas da máquina possuem uma nomenclatura para identificação, o E significa que a ferramenta é de topo esférico, o primeiro número é o número de gumes, o segundo é o diâmetro, o terceiro é o comprimento de corte e o quarto corresponde ao comprimento total.

Foi testado o molde protótipo do DIU em resina na injetora para verificar a eficácia do molde e posteriormente usinar o molde em alumínio para ser o molde definitivo por ter uma maior resistência e ser possível a reprodutibilidade das peças (figuras 27 (a) e (b)).

Figura 27 – Usinagem CNC: (a) da cavidade do molde do DIU (b) molde do DIU em alumínio com canal de injeção pronto.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os parâmetros foram ajustados conforme mostra a tabela 2. A velocidade de corte é menor para o molde de alumínio, pois pode ocorrer a quebra da ferramenta. No molde de alumínio a usinagem levou 3,7 horas, um pouco a mais que o de resina, pois a velocidade de corte precisa ser reduzida.

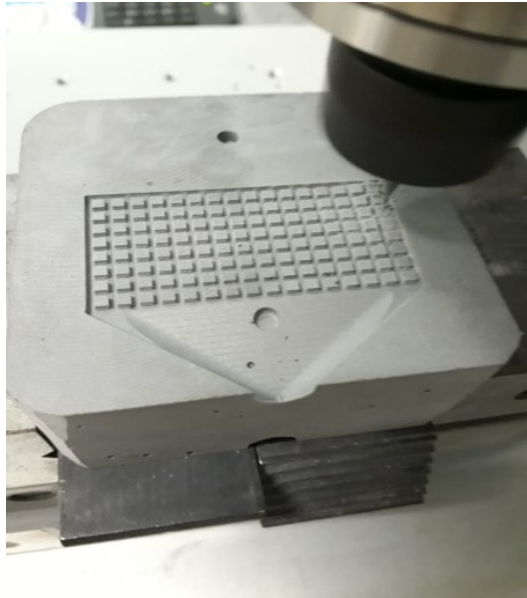
Tabela 2 - Parâmetros de corte para a fabricação do molde em alumínio do DIU.

PARÂMETROS (ALUMÍNIO)	DESBASTE	ACABAMENTO
Velocidade de corte (vc- feed rate) [mm/min]	240	120
r.p.m. do cabeçote (spindle) [r.p.m.]	12000	12000
Profundidade de corte axial (ap- cutting-in amount) [mm]	0,05	0,1
Profundidade de corte radial (ae- path rate) [mm]	0,6	0,1
Sobremetal (finish margin) [mm]	0,05	0
Tipo de corte	Discordante (upcut)	Discordante (upcut)
Ferramenta	E2-1-3-38	E2-1-3-38

Fonte: Elaborada pelo autor.

Utilizou-se os moldes em resinas com as dimensões 70 x 70 x 30 mm para usinar o perfil da tela. Na figura 28 (a) observa-se a usinagem da tela na máquina CNC e no (b) o molde em resina pronto. Antes de fabricar o molde definitivo em alumínio, usinou-se o protótipo em resina para testar a eficácia da injeção e reprodutibilidade.

Figura 28 – Usinagem do molde da tela (a) em resina (b) molde da tela em resina com o canal de injeção pronto.



(a)



(b)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na tabela 3 observa-se os parâmetros de corte utilizados e o tempo de usinagem do molde da tela de resina foi de 10,4 horas. Por ser uma geometria mais complexa que o DIU o tempo de usinagem foi mais elevado.

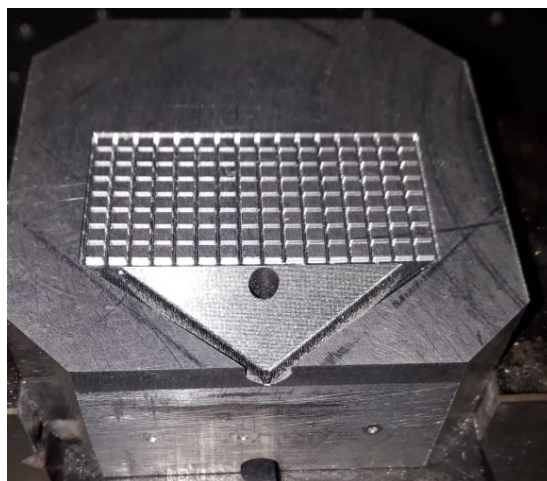
Tabela 3 - Parâmetros de corte para a fabricação do molde em resina da tela.

PARÂMETROS (RESINA)	DESBASTE	ACABAMENTO
Velocidade de corte (vc- feed rate) [mm/min]	240	120
r.p.m. do cabeçote (spindle) [r.p.m.]	12000	12000
Profundidade de corte axial (ap- cutting- in amount) [mm]	0,05	0,1
Profundidade de corte radial (ae- path rate) [mm]	0,6	0,1
Sobremetal (finish margin) [mm]	0,05	0
Tipo de corte	Discordante (upcut)	Discordante (upcut)
Ferramenta	E2-1-3-38	R2-0,5-1,5-38

Fonte: Elaborada pelo autor.

Usinou-se o molde da tela em alumínio para ser utilizado na injetora (figura 29). O furo no molde para o extrator foi projetado para que fosse na região do canal para não prejudicar a geometria da tela.

Figura 29 - Molde da tela em alumínio com canal e furo para o extrator.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os parâmetros de corte para o molde de alumínio da tela estão na tabela 4. Após adicionar os parâmetros no programa é possível ver a simulação da peça final e o tempo de

usinagem. Assim, ainda é possível alterar os parâmetros caso seja necessário. Como no molde de resina, no molde de alumínio utilizou-se duas ferramentas, uma para o desbaste e outra para o acabamento. O tempo de usinagem do molde de alumínio foi de 17,9 horas.

Tabela 4 - Parâmetros de corte para a fabricação do molde em alumínio da tela.

PARÂMETROS (ALUMÍNIO)	DESBASTE	ACABAMENTO
Velocidade de corte (vc- feed rate) [mm/min]	160	160
r.p.m. do cabeçote (spindle) [r.p.m.]	12000	12000
Profundidade de corte axial (ap- cutting-in amount) [mm]	0,05	0,05
Profundidade de corte radial (ae- path rate) [mm]	0,6	0,3
Sobremetal (finish margin) [mm]	0,05	0,2
Tipo de corte	Discordante (upcut)	Discordante (upcut)
Ferramenta	E2-1-3-38	R2-0,5-1,5-38

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3.3 Parâmetros e fabricação por moldagem por injeção

Na figura 30 observa-se a máquina de moldagem por injeção Arburg 270S 250-70 que foi utilizada neste trabalho e pertence ao laboratório de núcleo de inovação em moldagem e manufatura aditiva (NIMMA -UFSC). O parafuso utilizado foi de 12 mm.

Figura 30 – Máquina de moldagem por injeção Arburg 270S 250-70 utilizada para a fabricação das peças.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A tabela 5 apresenta os parâmetros que foram utilizados para injetar as peças do DIU de PEAD. Estes parâmetros são baseados no trabalho de García (2014) e Salmoria e Sibilia (2017) que utilizaram os polímeros PE e PCL, mas houve reajustes como temperatura e pressão de injeção. Alguns parâmetros foram alterados quando se adicionou os fármacos. A progesterona apresentou uma maior dificuldade de injeção do que o 5-fluorouracil.

Tabela 5 - Parâmetros utilizados na máquina injetora utilizando o polímero PEAD.

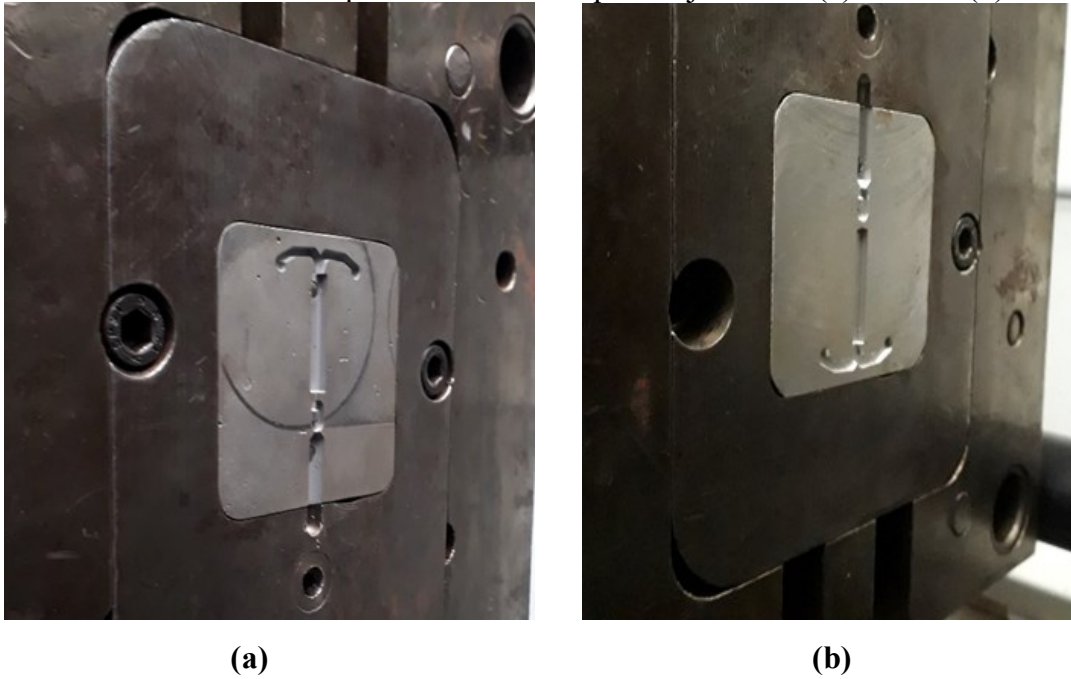
PARÂMETROS (DIU)	PEAD	PEAD/ 5-FU	PEAD/ PG	PEAD/ 5-FU/ PG	PEAD/ 5-FU/CFP
Pressão de injeção (Bar)	600	620	620	620	550
Velocidade de injeção (cm³/s)	10	10	10	10	10
Ponto de comutação (cm³)	1	1	1	1	1

Pressão de recalque (Bar)	580	580	600	600	580
Tempo de recalque (s)	1	2	2	2	2
Contrapressão (Bar)	-40	-50	-50	-40	-50
Velocidade de dosagem (mm/s)	80	80	80	80	80
Força para manter fechado o molde (kN)	14	14	14	14	14
Tempo de resfriamento (s)	12	12	12	12	12
Tempo de retardo para dosagem (s)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Temperatura do molde (°C)	30	30	30	30	30
Temperaturas no canhão (zonas 1, 2, 3 e 4) (°C)	150	150	150	150	150
	180	180	160	160	180
	210	210	180	180	190
	250	220	200	200	205

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na figura 31 tem-se o molde fixado no porta molde na máquina injetora em (a) resina (b) e em alumínio. Não houve diferença significativa nas peças injetadas em molde de resina e de alumínio, as peças apresentaram um bom acabamento. Como o protótipo em resina apresentou um bom desempenho, fez-se o molde definitivo em alumínio para a fabricação de todas as peças.

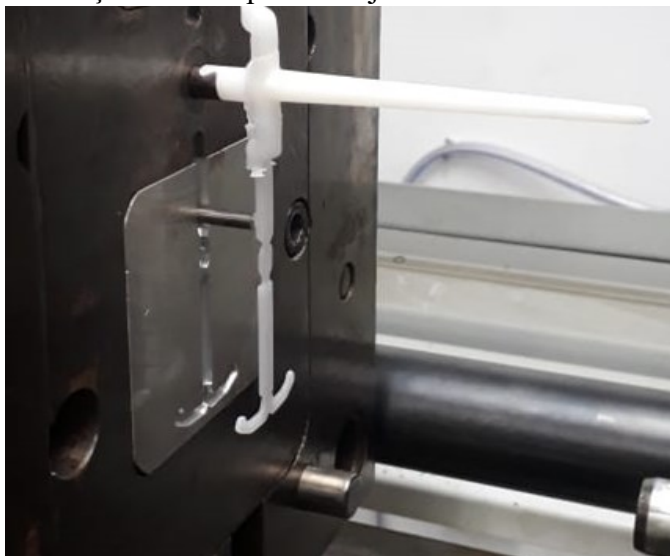
Figura 31 - Molde montado no porta molde na máquina injetora em (a) resina e (b) alumínio.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Nas figuras 32 e 33 observa-se as peças injetadas com as buchas. O polímero PEAD apresenta facilidade de ser injetado devido sua viscosidade, o que contribui na fabricação de peças em larga escala. Após a peça ser injetada e esperar o tempo de resfriamento o molde se abre e o extrator facilita a retirada da peça do molde.

Figura 32 – Peça do DIU após ser injetada e retirada com o extrator.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Quando se adiciona fármacos junto com o PEAD é necessário a mudança dos parâmetros para ocorrer a injeção das peças.

Figura 33 - DIUs com canal de alimentação moldados por injeção de PEAD/5-FU/PG em molde de alumínio.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A tabela 6 apresenta os parâmetros utilizados na máquina injetora para a fabricação das peças da tela de PCL. Teve-se uma maior dificuldade para a moldagem da tela e encontrar os parâmetros adequados para a injeção e isso ocorreu devido à complexidade da geometria da peça e viscosidade do polímero. Apesar da temperatura de fusão do polímero PCL ser baixa ($\sim 60^{\circ}\text{C}$) o material é bastante viscoso, por isso é necessário trabalhar com uma temperatura mais elevada.

Tabela 6 - Parâmetros utilizados na máquina injetora da tela de PCL.0

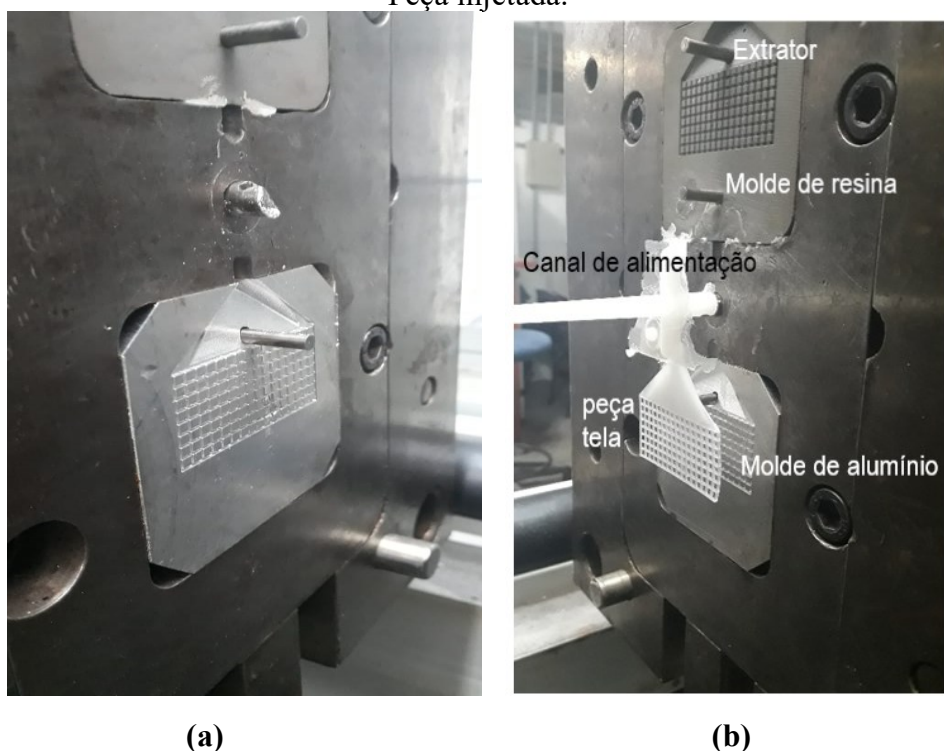
PARÂMETROS (TELA)	PCL	PCL/ 5-FU	PCL/ 5-FU/ CFP
Pressão de injeção (Bar)	2500	2500	2500
Velocidade de injeção (cm³/s)	10	30	30
Ponto de comutação (cm³)	1,2	1,2	1,2
Pressão de recalque (Bar)	860	860	860
Tempo de recalque (s)	2	2	2
Contrapressão (Bar)	-40	45	-50

Velocidade de dosagem (mm/s)	40	45	60
Força para manter fechado o molde (kN)	14	14	14
Tempo de resfriamento (s)	100	100	100
Tempo de retardo para dosagem (s)	0,5	0,5	0,5
Temperatura do molde (°C)	30	30	30
Temperaturas no canhão (zonas 1, 2, 3 e 4) (°C)	125	125	125
	170	160	160
	200	190	180
	230	225	215

Fonte: Elaborada pelo autor

Com o molde em resina foi possível injetar as peças, mas para a fabricação de uma grande quantidade de amostras é mais adequado utilizar o molde de alumínio. Na figura 34 (a) tem-se o molde de alumínio da tela fixado no porta molde da injetora e na figura 34 (b) a peça com o canal de alimentação extraída do molde. Após a extração da peça do molde inicia-se todo o ciclo novamente.

Figura 34 – Molde na máquina injetora: (a) molde em alumínio montado no porta molde (b) Peça injetada.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O que dificulta encontrar os parâmetros adequados quando se tem mistura de fármacos com o polímero é a temperatura de degradação. E assim não é possível trabalhar com temperaturas muito elevadas, outros parâmetros devem ser ajustados para se conseguir injetar as peças. Na figura 35 a peça da tela apresentou um bom acabamento.

Figura 35 – Peça final da tela em PCL com os fármacos.



Fonte: Elaborada pelo autor.

3.4 MÉTODOS E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

Nesta sessão foram descritos os aparelhos utilizados para a caracterização e seus parâmetros.

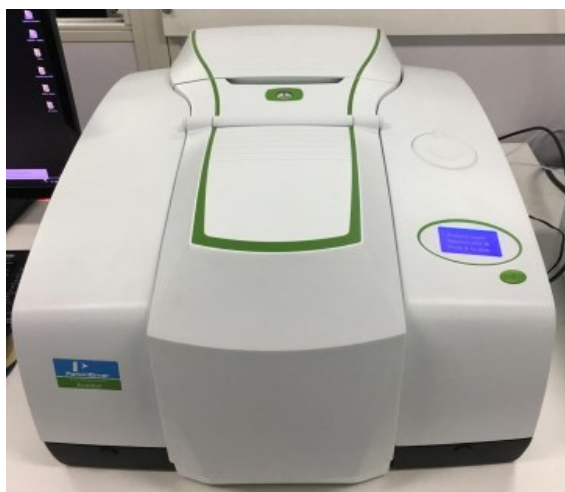
3.4.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Foram utilizados corpos de provas nas dimensões ~5x5 mm retirados da haste central do DIU e da malha da tela para a investigação das características microscópicas através de um microscópio eletrônico de varredura modelo HITACHI TM3030, disponibilizado no Laboratório CERMAT-UFSC, com voltagem de aceleração: 5kV e 15kV; magnificação 15x a 30.000x. Antes das análises as amostras foram recobertas em ouro através de um metalizador modelo D2 Diode Sputtering System. Foi feita a análise do formato e distribuição das partículas de fármaco. Também foi realizada a caracterização química pela técnica de espectroscopia de energia dispersiva (EDS) para identificar as partículas de fármaco.

3.4.2 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

A técnica de FTIR é utilizada para a identificação, e determinação de grupos funcionais, além da obtenção do espectro vibracional completo da molécula (CANEVAROLO, 2007). Foi utilizado um espectrofotômetro de infravermelho Perkin-Elmer Frontier MIR/NIR (figura 36) do LEBm (UFSC) com a técnica de reflectância total atenuada (ATR). A região espectral do infravermelho corresponde à radiação com um número de onda entre 4000 e 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} . Os grupos funcionais característicos de cada polímero foram identificados e verificou-se possíveis alterações decorrentes da degradação.

Figura 36 – Espectrofotômetro de infravermelho (FTIR).



Fonte: Elaborada pelo autor.

3.4.3 Calorímetro diferencial de varredura (DSC)

Os testes de DSC foram feitos em um calorímetro diferencial de varredura Perkin-Elmer 4000 (figura 37) do laboratório de engenharia biomecânica (LEBM) da UFSC. As amostras foram cortadas no micrótomo em lâminas em torno de 5 mg. As amostras foram aquecidas de 0 a 300 $^{\circ}\text{C}$ numa taxa de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Realizou-se uma varredura de 4.000 a 400 cm^{-1} . Nesta análise identificou-se a cristalinidade e temperatura de fusão (T_m) dos polímeros e o efeito da presença do fármaco nestas propriedades.

Figura 37 – Aparelho de calorimetria diferencial de varredura (DSC).



Fonte: Elaborada pelo autor.

Além da possibilidade de determinar as temperaturas de transições também foi possível obter uma estimativa da cristalinidade do material e as quantidades das substâncias em uma mistura. A cristalinidade pode ser determinada relacionando a entalpia de fusão do material semicristalino (ΔH_m) com a entalpia de fusão do mesmo material caso fosse 100% cristalino (ΔH_{m0}), no caso do polietileno (PEAD), 293 J/g e da policaprolactona (PCL) de 139,5 J/g. O grau de cristalinidade pode ser obtido utilizando a equação 1:

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

Onde:

X_c = grau de cristalinidade

ΔH_m = entalpia de fusão da amostra

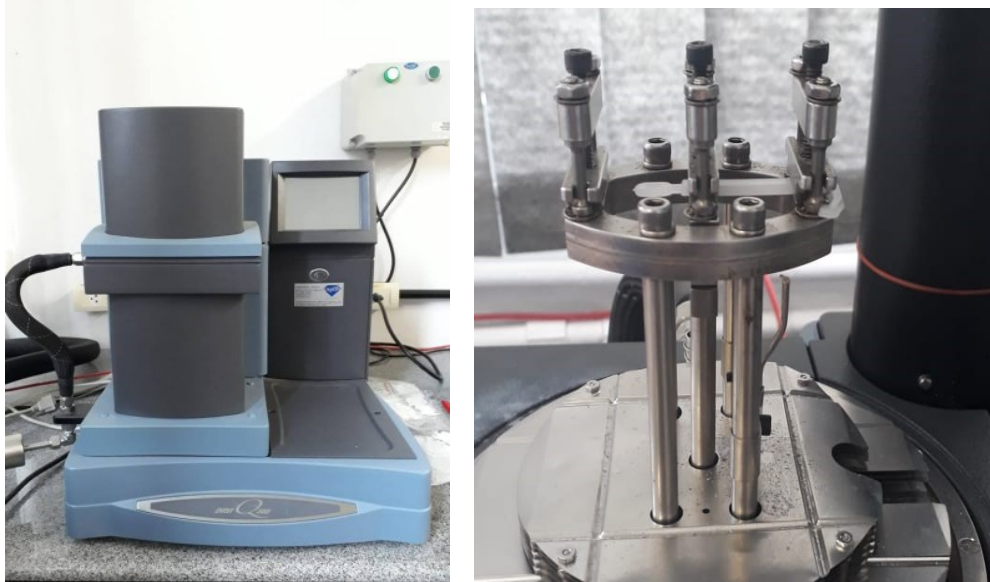
ΔH_{m0} = entalpia de fusão do polímero

3.4.4 Ensaios mecânicos

Corpos de prova retirados da haste do DIU nas dimensões 29x5mm e da tela 28,3x24,5 mm fabricados com os polímeros PEAD e PCL respectivamente carregados com os fármacos foram avaliados mecanicamente sob flexão com a garra tipo cantilever único, no equipamento de análise dinâmico-mecânica DMA Q800 da TA Instruments (figura 38), no laboratório NIMMA da UFSC. As amostras foram fixadas entre duas garras, uma fixa e outra móvel. Os

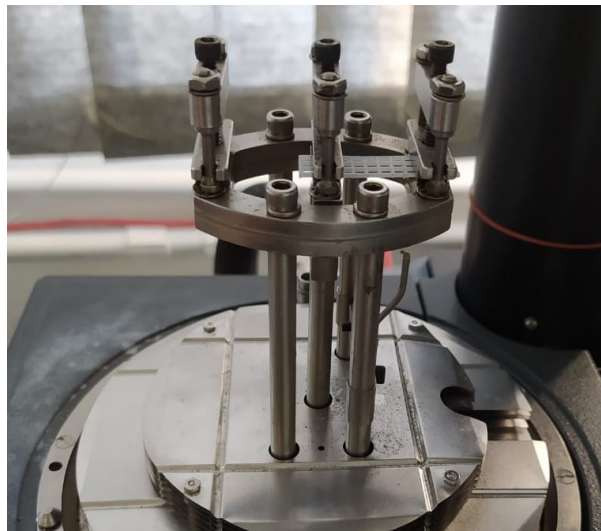
ensaios realizados foram de flexão, de fadiga e dinâmico-mecânico, e utilizou-se 3 amostras para cada condição.

Figura 38 – (a) Equipamento de análise dinâmico-mecânica DMA Q800 da TA Instruments (b) amostra de DIU fixada na garra tipo cantilever único. (c) amostra da tela fixada na garra tipo cantilever único.



(a)

(b)



(c)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os resultados obtidos desses ensaios foram submetidos a análises estatísticas de análises de variância (ANOVA) e teste de Tukey que consiste em comparar todos os possíveis

pares de médias e se baseia na diferença mínima significativa (D.M.S.), considerando os percentis do grupo.

3.4.4.1 Ensaio de flexão

No ensaio de flexão, os corpos de prova foram submetidos à uma taxa de carregamento de 2N/minuto, até uma força de 18N (força máxima do equipamento) e isoterma de 3 min. Para um melhor controle dos resultados todos os ensaios foram realizados em câmara fechada com uma temperatura estável de 30 °C. Deste ensaio é obtida uma curva de tensão (MPa) versus deformação (%), e a partir da mesma é possível obter informações como o módulo de flexão (E) e as tensões máximas.

O módulo de flexão caracteriza rigidez do material até uma certa deformação, já que os materiais poliméricos apresentam comportamentos viscoelásticos. Esse módulo, portanto, foi calculado utilizando uma região linear de até 2% de deformação. Como o movimento das garras não é grande o suficiente para ocorrerem grandes deformações plásticas e, por isso não ser possível obter uma tensão máxima de ruptura, foi estabelecido uma deformação de 5% e 10% como base de comparação das tensões que ocorrem acima da região elástica.

3.4.4.2 Ensaio de fadiga

Para o ensaio de fadiga, os corpos de prova de PCL e PEAD foram submetidas a uma amplitude de deslocamento de 1500 µm para cada componente (ascendente e descendente), com frequência de 1 Hz, a uma temperatura estável de 37 °C, com o objetivo de simular a estadia no interior do corpo humano.

3.4.4.3 Ensaio dinâmico-mecânico (DMA)

Utilizando um ensaio dinâmico de flexão em dois pontos (cantilever único) com uma variação de temperatura, foi possível verificar o comportamento viscoelástico das amostras relacionados ao módulo de armazenamento (E') que é uma medida da energia mecânica que o material é capaz de armazenar na forma de energia elástica, também se verificou o módulo de perda que é a energia plástica (E'') e, por fim, do amortecimento ou atrito interno ($\tan \delta$). Os ensaios foram realizados utilizando três amostras para cada composição e temperatura com

uma frequência de 1 Hz, deformação de 0,3 %, taxa de aquecimento de 3 °C/min até 130 °C e isoterma de 3 min para as amostras de PEAD, e de 3°C/min até 65 °C com deformação de 0,2% e isoterma de 3 min para as amostras de PCL e temperatura de equilíbrio de 30°C.

3.5 ENSAIO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

Para a realização do ensaio de liberação dos fármacos feito no LEBm - UFSC, os corpos de prova com peso de 10 mg cortados dos implantes do DIU e da tela foram colocados em frascos junto a uma solução tampão PBS e etanol (80:20) de 3 mL de fosfato com pH 7,4 de acordo com a condição *sink* e foram agitados horizontalmente a 60 Hz (figura 39 (a)) e mantidos a uma temperatura de $37^{\circ} \pm 0.5$ °C. Periodicamente a cada 48h foi retirado todo o líquido dos frascos e novamente preenchido com a solução tampão. Após as coletas as amostras foram analisadas no espectrofotômetro UV-visível modelo UV-5200 da Global trade technology (figura 39 (b)), para a leitura da absorbância o comprimento de onda utilizado para a 5-fluorouracila foi 266 nm e a progesterona 247 nm, de acordo com a varredura e a literatura essas são as absorbâncias máximas. Utilizou-se 3 amostras para cada condição.

Figura 39 – Aparelhos utilizados no ensaio de liberação (a) agitador e (b) espectrofotômetro UV-Visível.



(a)



(b)

Fonte: Elaborada pelo autor.

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC) tem a capacidade de realizar separações e análises quantitativas de uma grande quantidade de compostos presentes em vários

tipos de amostras, em escala de tempo de poucos minutos, com alta resolução, eficiência e sensibilidade (COLLINS, 1997).

As 3 amostras com peso de $\sim 0,60$ g foram colocados em frascos junto a uma solução tampão PBS e metanol (80:20) de 10 mL com pH 7,4 de acordo com a condição *sink* e foram agitados horizontalmente a 60 Hz e mantidos a uma temperatura de $37^\circ \pm 0.5$ °C. A quantificação simultânea de progesterona e 5-FU foi determinada por cromatografia líquida de alto eficiência (HPLC - DAD) (figura 40) (Waters Alliance e2695[®]) no laboratório de biomecânica (Lebm/HU). As separações foram obtidas por gradiente de eluição com uma coluna Luna C18 4,6 μ m (150 \times 4,6 mm) de Phenomenex[®] (EUA), fase móvel A: água (0,5% de ácido fórmico) e B: metanol, temperatura da coluna 30 °C, temperatura da amostra 25°C, volume de injeção de 20 μ L, fluxo de 1mL/min e detecção em 239 para a PG e 266 nm para o 5-FU.

Figura 40 - Aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC – DAD) Waters Alliance e2695[®].



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os parâmetros utilizados foram baseados no trabalho de Wu *et al* (2000) que utilizaram a coluna C18 e fase móvel metanol:água (80:20) (0,5% ácido fórmico) para quantificar a progesterona.

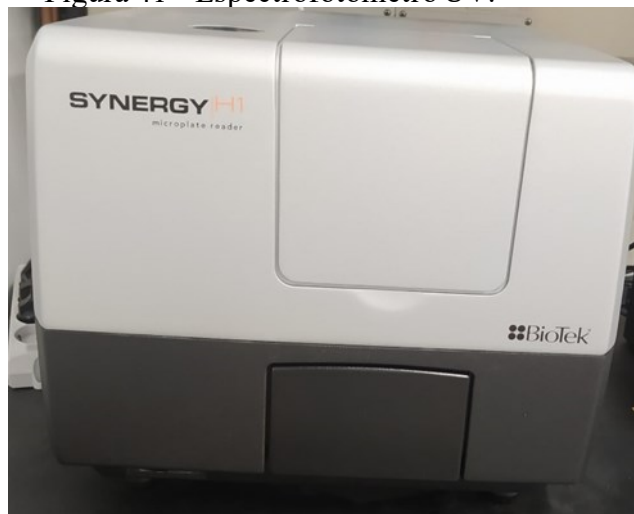
3.6 Cultura celular

O ensaio de cultura celular foi realizado no politecnico di Milano (departamento CMIC) no laboratório biocell. Foi feito o teste de citotoxicidade por contato indireto e teste de citocompatibilidade por contato direto

3.6.1 Teste de citotoxicidade por contato indireto

A citotoxicidade das amostras foi avaliada pelo teste de contato indireto de acordo com a norma ISO 10993-5 (2009). As amostras do DIU e da tela foram desinfetadas com etanol 70% e esterilizadas com luz UV 30 min de cada lado da amostra. Foram preparados eluatos em que as amostras foram imersas em meio de cultura por 1, 3 e 7 dias. Para a avaliação *in vitro*, células de fibroblastos de rato (L929) e HeLa foram semeadas e cultivadas por 24h em placas de cultura contendo os eluatos para testar se ocorreu ou não a liberação de produtos tóxicos. A leitura é feita em um espectrofotômetro UV (Figura 41).

Figura 41 - Espectrofotômetro UV.



Fonte: Elaborada pelo autor.

3.6.2 Teste de citocompatibilidade por contato direto

Os testes de contato direto foram realizados semeando-se as células de fibroblastos de rato (L929) e HeLa diretamente nas amostras. O teste de citocompatibilidade direta foi avaliada após as amostras permanecerem 24h em solução tampão de fosfato estéril. Assim, a viabilidade celular será avaliada no ensaio, após 1, 3, 7, 14 e 21 dias de cultura. Foram utilizadas 4 amostras do DIU e da tela de cada condição para o alamar blue e 2 amostras de cada condição para o MEV.

3.6.3 Teste de atividade metabólica

O princípio deste teste consiste em medir a viabilidade celular pela atividade metabólica por alamar blue. O sal de resazurina é usado como indicador de oxirredução e da função mitocondrial, onde as células viáveis reduzem a resazurina (azul não-fluorescente) à resorufina (rosa fluorescente). A atividade metabólica é medida em RFU (unidades de fluorescência relativa).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo os resultados e discussão foram divididos em duas partes. A primeira é da caracterização do DIU e a segunda parte da caracterização da tela.

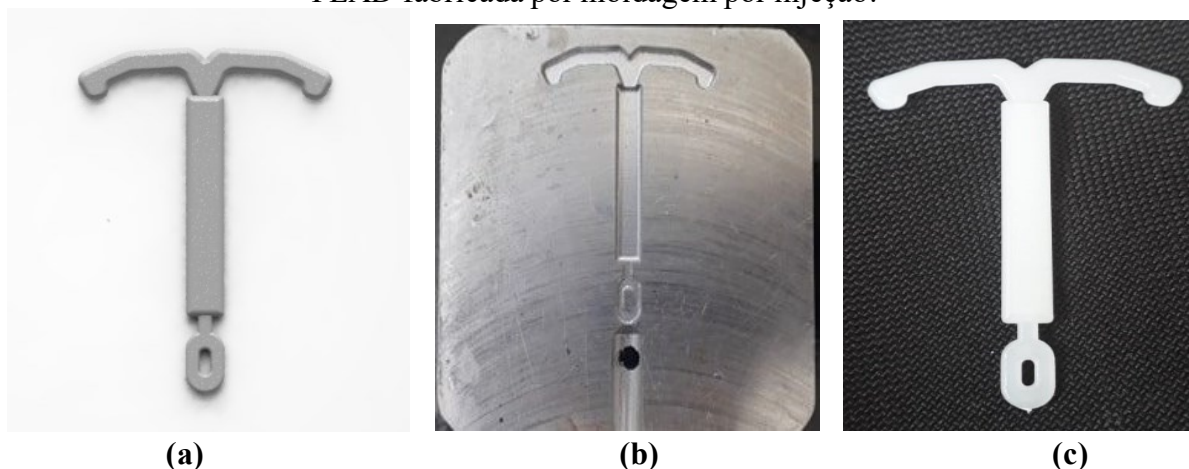
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU) DE PEAD

Nesta sessão foi realizada a caracterização do DIU, primeiro foi feita a análise dimensional dos corpos de prova, depois o MEV, EDS, FTIR e DSC. Depois os ensaios mecânicos como o ensaio de flexão, fadiga e viscoelasticidade. O ensaio de liberação do fármaco e condutividade. E por fim, o ensaio de citotoxicidade e citocompatibilidade.

4.1.1 Análises dimensionais dos corpos de prova

A figura 42 (a) apresenta a imagem do DIU projetada no software CAD Solidworks®, na figura 42 (b) o molde em alumínio do DIU usinado na CNC para ser utilizada na máquina injetora e, por fim, na figura 42 (c) a peça fabricada por moldagem por injeção de PEAD. Foram utilizadas para análise dimensional 5 amostras de cada condição com e sem fármaco. As peças tiveram uma excelente reprodutibilidade e um bom acabamento sem rugosidades ou rebarbas.

Figura 42 – Imagens das geometrias dos implantes do DIU a) desenho do DIU feito no software CAD Solidworks® b) molde em alumínio do DIU usinado na CNC c) peça em PEAD fabricada por moldagem por injeção.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Para investigar a precisão dimensional dos corpos de prova em relação ao modelo original e verificar possíveis influências da composição na qualidade geométrica, realizou-se

medições dos seus comprimentos (C), larguras (L) e espessuras (E), os quais estão dispostos na tabela 7 e 8.

Tabela 7 – Dimensões dos corpos de prova (DIU) de PEAD puro e com os fármacos.

	PEAD			PEAD/5-FU			PEAD/PG		
	C	L	E	C	L	E	C	L	E
Média	29,12	4,98	1,89	29,11	5,01	1,91	29,04	5,05	1,93
Desvio									
Padrão	0,019	0,00	0,00	0,02	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00

Fonte: Elaborada pelo autor.

C = comprimento L = largura E = espessura

Tabela 8 - Dimensões dos corpos de prova (DIU) de PEAD com os fármacos.

	PEAD/5-FU/PG			PEAD/5-FU/CFP		
	C	L	E	C	L	E
Média	29,12	4,99	2,04	29,41	4,99	2,04
Desvio						
Padrão	0,02	0,00	0,01	0,02	0,00	0,01

Fonte: Elaborada pelo autor.

C = comprimento L = largura E = espessura

Através da análise de variância (ANOVA), foi realizada análise estatística para as comparações entre as dimensões dos corpos de prova puro e com fármaco. Nessas análises não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias das dimensões dos corpos de prova, o que mostra que a presença do fármaco na estrutura do material não provocou alterações significativas nas condições geométricas dos corpos de prova injetados.

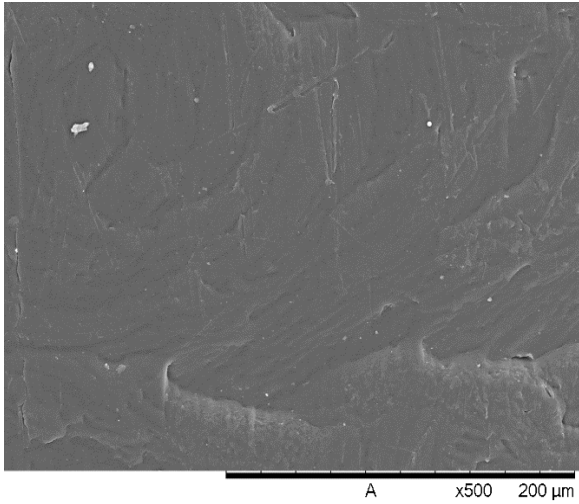
4.1.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Utilizou-se a microscopia eletrônica de varredura para a realização das análises morfológica dos corpos de prova do DIU visando avaliar a homogeneização da superfície, se houve a presença de imperfeições, bolhas ou irregularidades, também foi possível observar através da técnica de espectroscopia de energia dispersiva (EDS) a presença do fármaco.

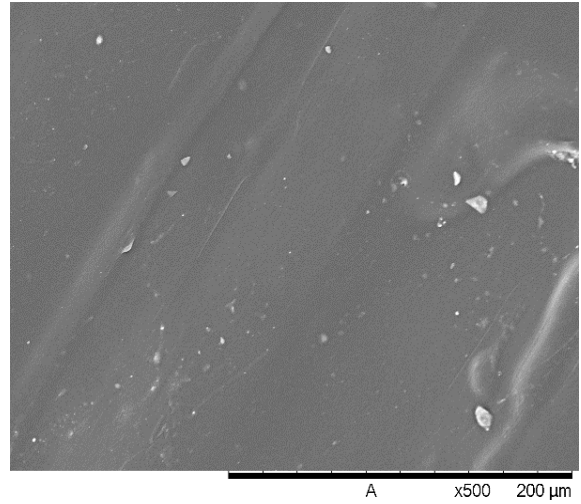
Na figura 44 (a) o DIU com PEAD puro está com aumento de 500x, e apresenta uma certa irregularidade na superfície que pode ter sido causada pelo fluxo do material durante a injeção. Na figura 44 (b) observa-se alguns aglomerados que podem ser pela presença do fármaco 5-fluorouracila (5-FU). A figura 44 (c) representa a imagem do PEAD com o hormônio progesterona (PG), e é possível observar uma maior irregularidade na superfície que pode ter sido causado pela mistura do polímero com o fármaco. O mesmo ocorre na figura 44 (d) com a

presença dos dois fármacos 5-FU e PG. E na figura 43 (e) observa-se a presença de aglomerados que podem ser pela presença do fármaco 5-FU.

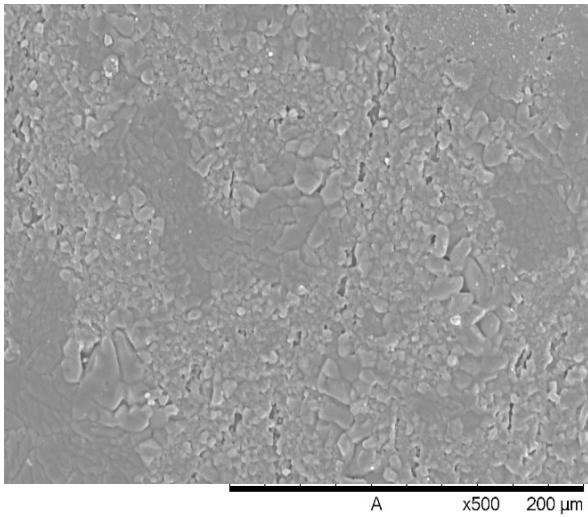
Figura 43 - MEV dos corpos de prova do DIU de PEAD superficial com aumento de 500x: (a) PEAD puro (b) PEAD/ 5-FU (c) PEAD/PG (d) PEAD/5-FU/PG (e) PEAD/5-FU/CFP.



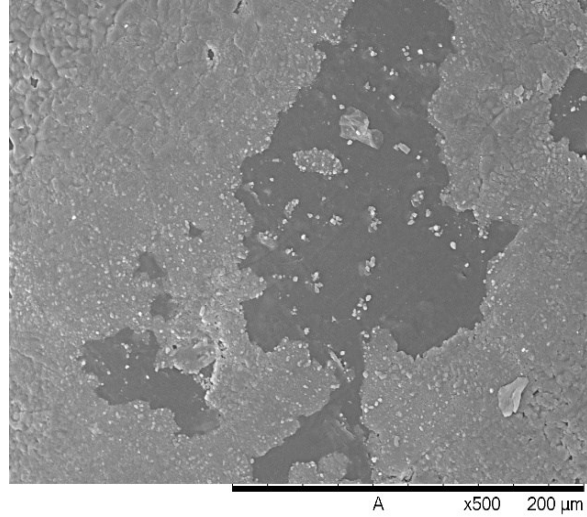
(a)



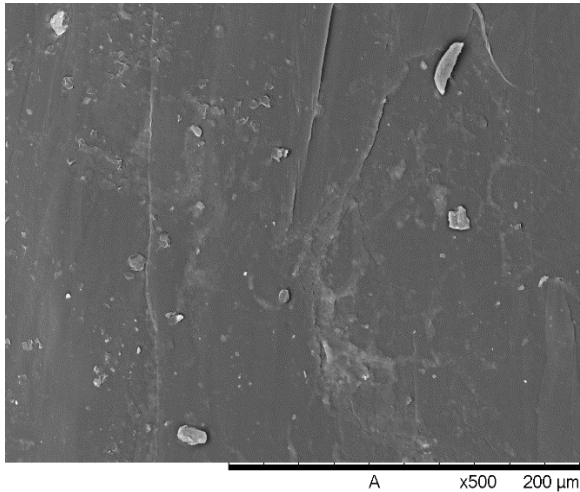
(b)



(c)



(d)

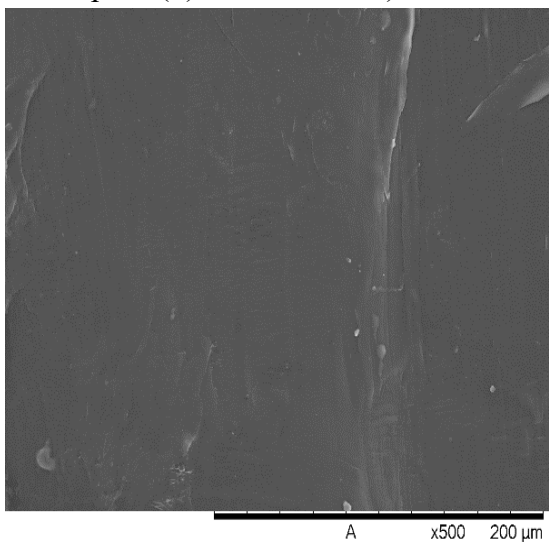


(e)

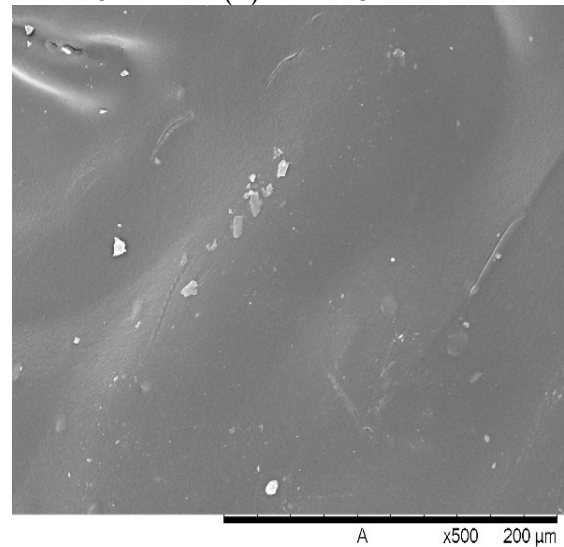
Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi analisada a superfície dos corpos de prova seccionados de PEAD puro (figura 44 (a)) com aumento de 500x. e as amostras apresentaram uma superfície homogênea. A figura 44 (c) é do PEAD/PG e já apresenta certas irregularidades, e pode ser atribuída à presença do fármaco que influencia na fluidez do material fundido. A amostra com PEAD/5-FU (figura 44 (b)) apresenta partículas e agregados indicando a presença do fármaco disperso na matriz de polietileno, assim como acontece na figura 44 (d) de PEAD/5-FU/PG. A figura 44 (e) apresenta irregularidade na superfície e possivelmente devido ao CFP e o 5-FU.

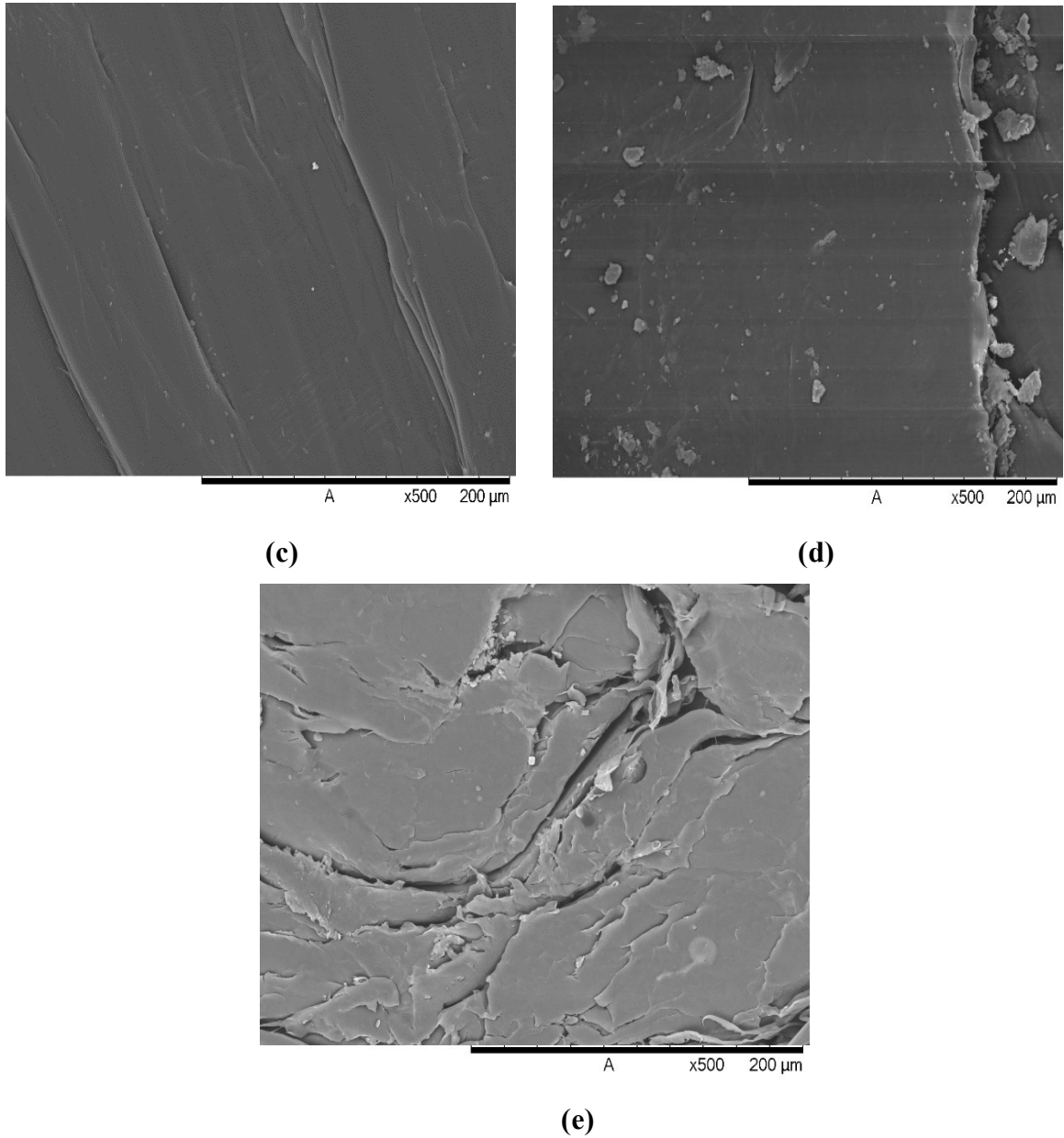
Figura 44 – Análise dos corpos de prova seccionados de PEAD (aumento de 500x): (a) PEAD puro (b) PEAD/5-FU c) PEAD/PG (d) PEAD/5-FU/PG (e) PEAD/5-FU/CFP.



(a)



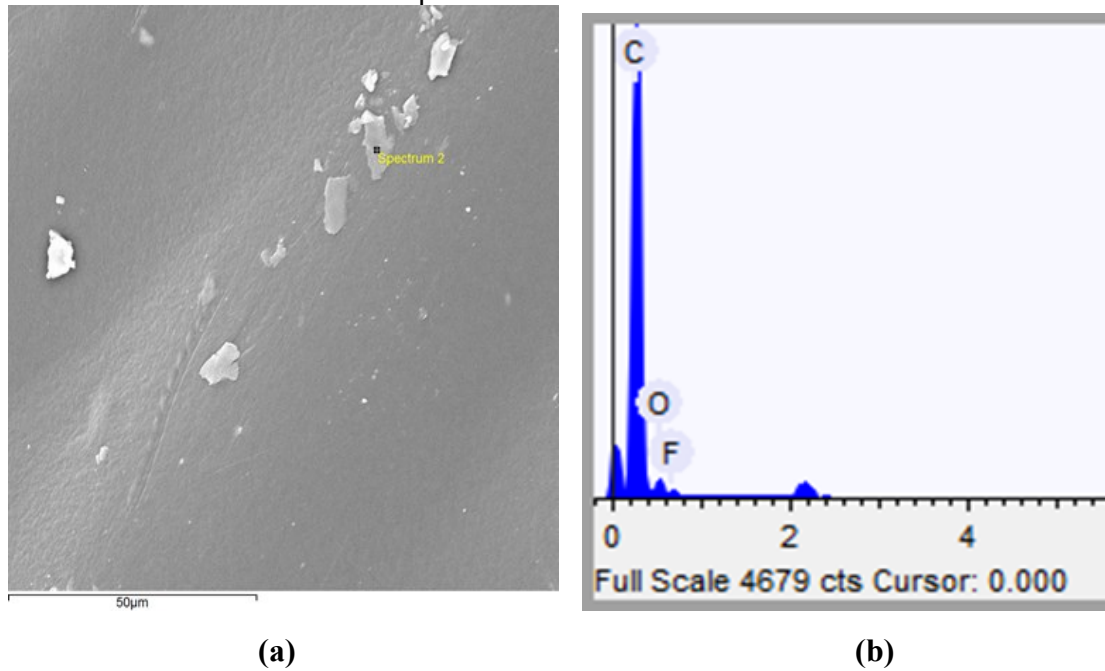
(b)



Fonte: Elaborada pelo autor.

A espectroscopia de energia dispersiva (EDS) é uma técnica analítica que permite analisar a composição de uma amostra e foi feito para confirmar a presença das partículas dos fármacos. A análise de EDS na figura 45 mostrou a presença dos átomos de carbono, oxigênio e flúor na amostra, o que confirma a presença do fármaco 5-fluorouracil na amostra de PEAD/5-FU.

Figura 45 – Análise de EDS de um corpo de prova de PEAD/5-FU: (a) MEV (b) EDS (c) %peso e %atômica.



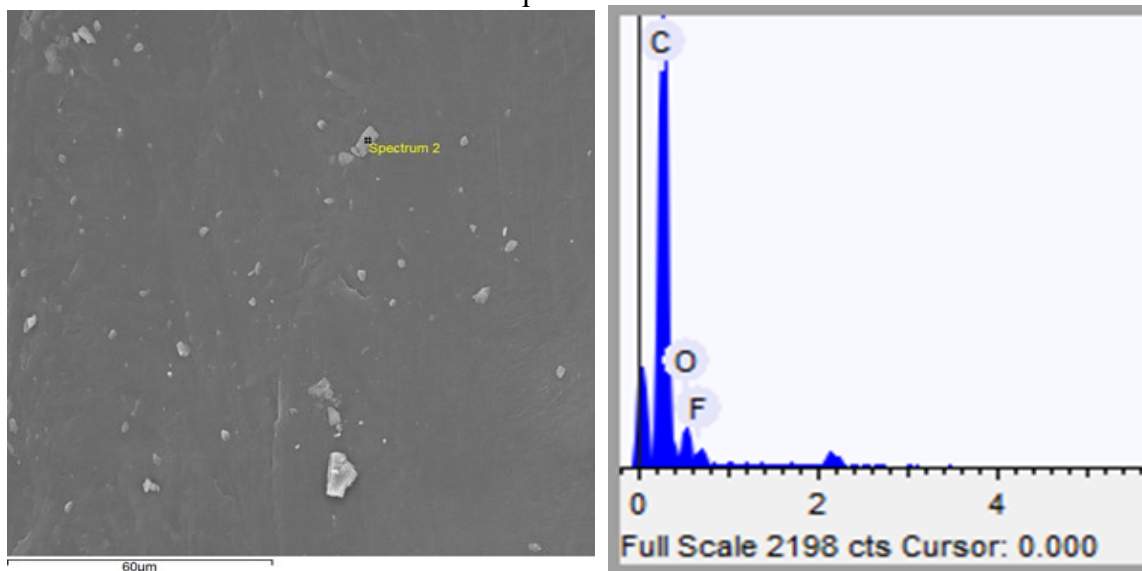
Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	83,17	87,27
Oxigênio	12,59	9,92
Flúor	4,24	2,81

(c)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na amostra de PEAD/5-FU/PG também é possível observar a presença do fármaco 5-FU na figura 46.

Figura 46 – Análise de EDS da amostra de DIU de PEAD/5-FU/PG: (a) MEV (b) EDS (c) %peso %atômica.



(a)

(b)

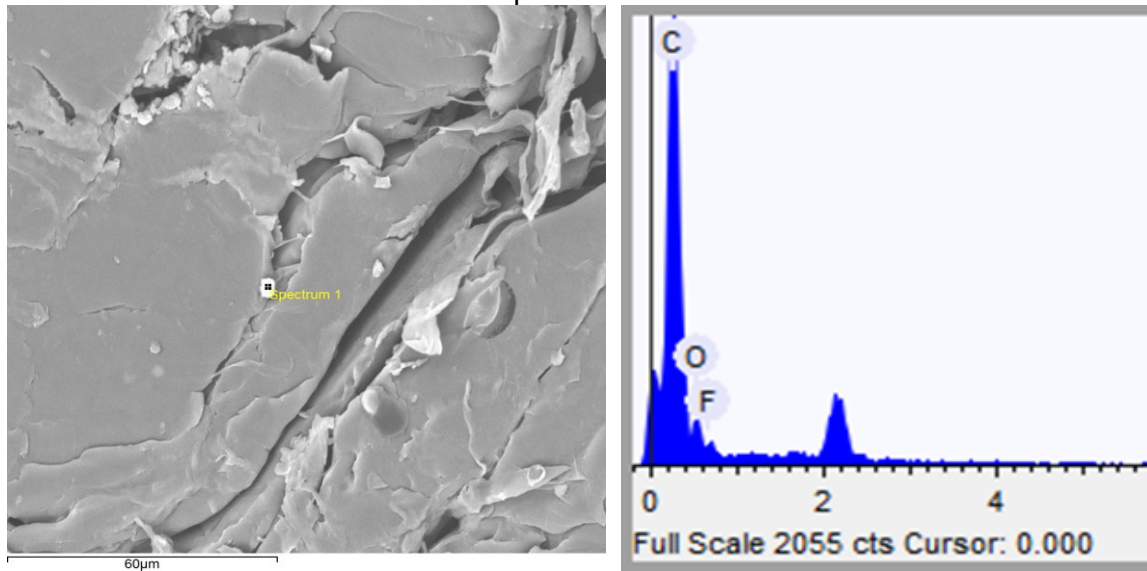
Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	73,17	79,20
Oxigênio	18,99	15,44
Flúor	7,84	5,36

(c)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na figura 47 na análise de EDS confirma a presença de fármaco 5-FU na amostra do DIU.

Figura 47 - Análise de EDS da amostra de DIU de PEAD/5-FU/CFP: (a) MEV (b) EDS (c) %peso e %atômica.



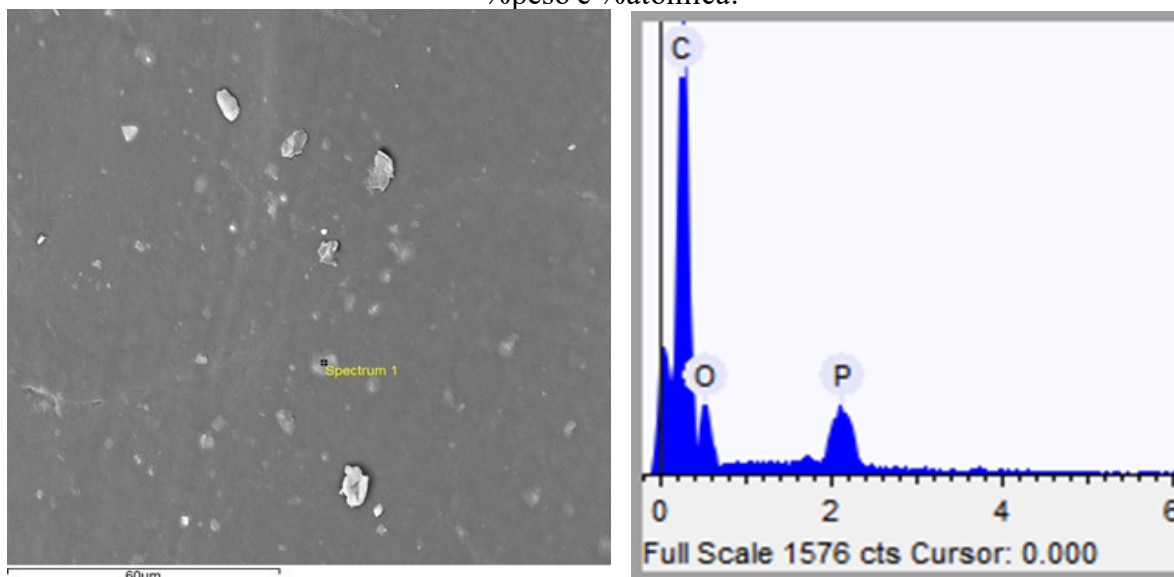
Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	76,47	81,94
Oxigênio	16,65	13,39
Flúor	6,89	4,67

(c)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na figura 48 também foi possível confirmar a presença de partículas do surfactante CFP da amostra do DIU de PEAD/5-FU/CFP através da ocorrência de fósforo nas partículas analisadas.

Figura 48 - Análise de EDS da amostra de DIU de PEAD/5-FU/CFP: (a) MEV (b) EDS (c) %peso e %atômica.



(a)

(b)

Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	70,18	76,08
Oxigênio	28,92	23,54
Fósforo	0,90	0,38

(c)

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1.3 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

A figura 49 apresenta as curvas obtidas de amostras do DIU de PEAD puro. Verificou-se nas amostras de PEAD, os espectros de infravermelho das amostras de 2950 e 2850 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos simétricos e assimétricos dos grupos C-H e C-H₂, sinais na faixa de 1350 e 1450 cm^{-1} correspondentes às deformações angulares dos grupos C-H₂, e sinal localizado em 720 cm^{-1} , correspondente à vibração angular assimétrica do grupo C-H₂.

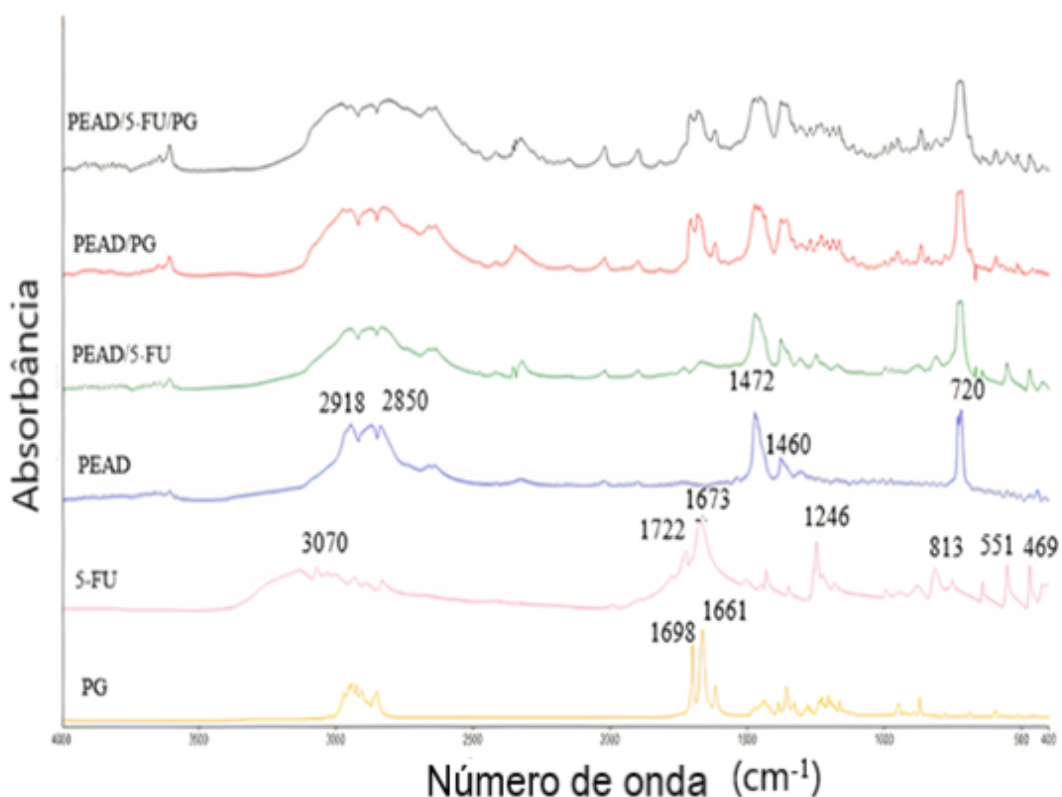
No espectro do fármaco puro de 5-fluorouracil (5-FU) identificou-se os espectros na faixa entre 3200 e 3000 cm^{-1} e se referem aos estiramentos do grupo N-H e =C-H. As bandas em 2938 cm^{-1} e 2831 cm^{-1} são atribuídos ao grupo -CH₂. O pico em 1723 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo C=O e o presente na faixa de 1650 cm^{-1} e 1580 cm^{-1} corresponde ao estiramento dos grupos C=N e C=C. As bandas em 1450 cm^{-1} e 1350 cm^{-1} são atribuídos a compostos de pirimidina substituídos. A absorção das bandas em 1180 cm^{-1} e 1250 cm^{-1} são

atribuídos às ligações de C-O e C-N, respectivamente. A banda de absorção em 1230 cm^{-1} é devido à ligação de flúor no anel. As bandas observadas em 820 cm^{-1} e 550 cm^{-1} .

Nas amostras de PEAD/5-FU, além das bandas características já citadas do PEAD, localizou-se em baixos números de onda, 643 e 551 cm^{-1} , bandas referentes à distorção planar do anel heterocíclico na estrutura química do fármaco, indicando a presença do fármaco 5-FU.

Como observa-se na figura 49 a progesterona (PG) tem bandas características localizadas em 1661 cm^{-1} e 1670 cm^{-1} correspondentes ao grupo carbonila (C3-cíclico e C20-ligado ao radical metil). A banda característica da ligação dupla da progesterona está localizada entre 900 cm^{-1} e 850 cm^{-1} .

Figura 49 – Espectro FTIR do DIU com PEAD/5-FU/PG, PEAD/PG, PEAD/5-FU, PEAD, 5-FU e PG.

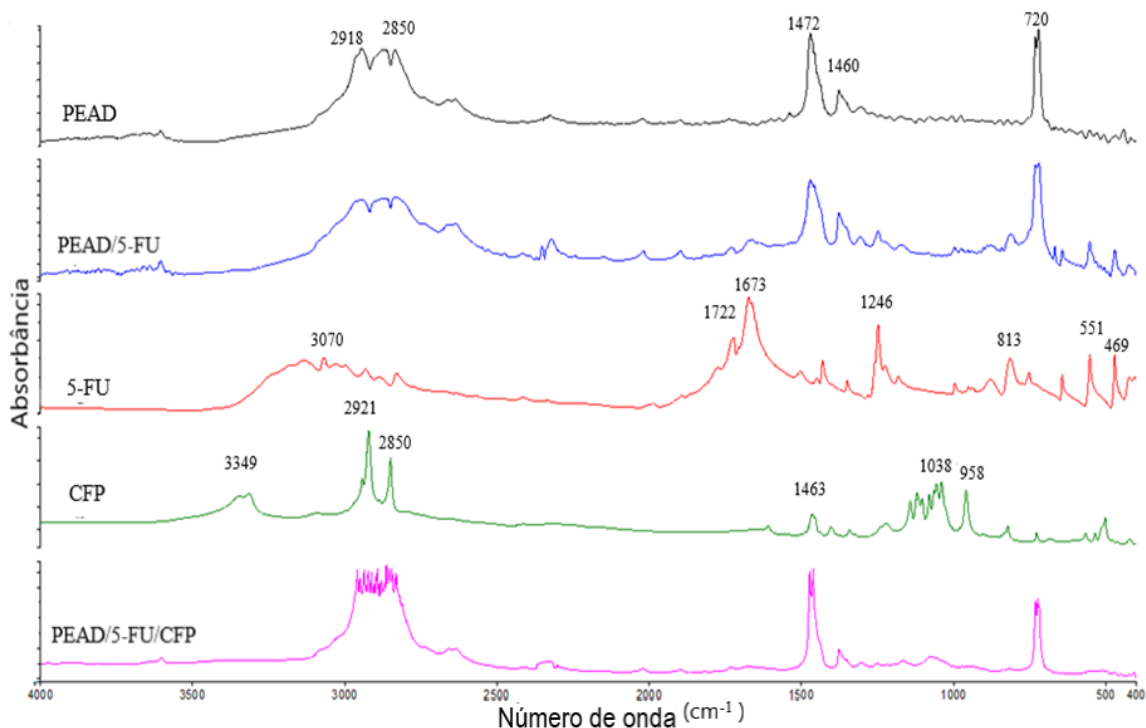


Fonte: Elaborada pelo autor.

A figura 50 apresenta os espectros obtidos das amostras de PEAD com surfactante. As bandas características de CFP que são atribuídos aos grupos de ligação única $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ e PO_4 foram encontrados no espectro infravermelho. As bandas em 2921 e 2850 cm^{-1} são

contribuídos pela vibração dos grupos de ligação simples $-CH_3$ e $-CH_2$, e as bandas em 1080 cm^{-1} são devidos à vibração dos grupos PO_4 no CFP (TANG,2021).

Figura 50 - Espectro FTIR das amostras de PEAD, PEAD/5-FU, 5-FU, CFP e PEAD/5-FU/CFP.



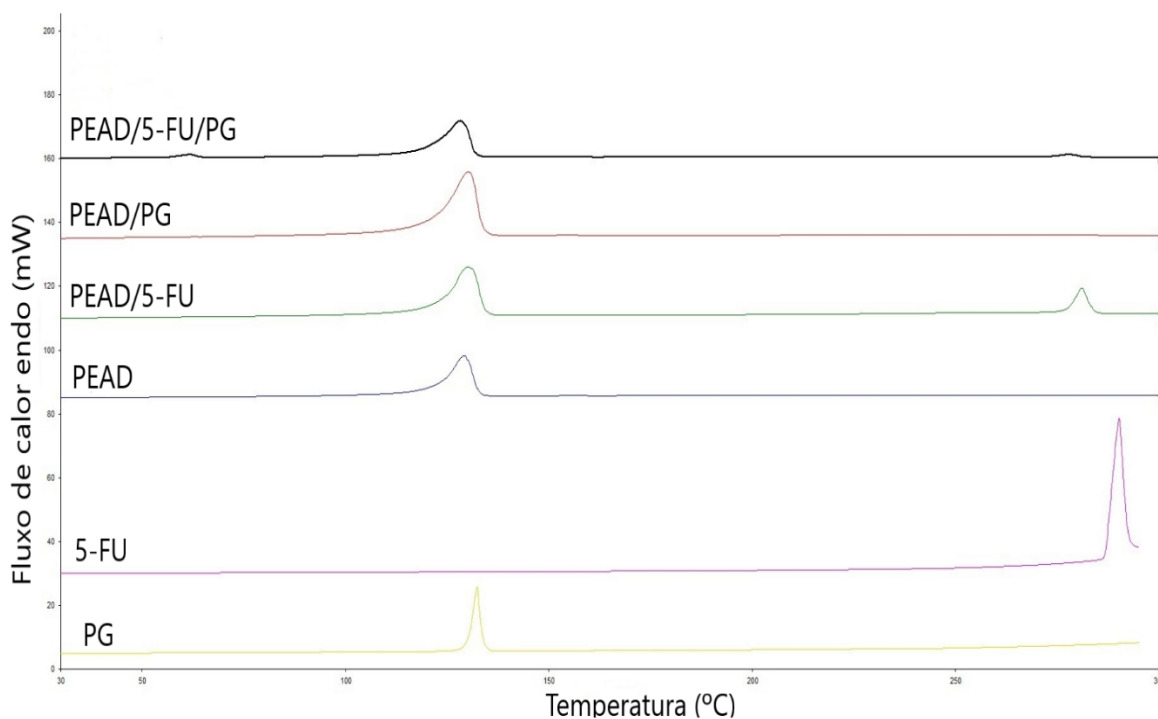
Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1.4 Calorímetro diferencial de varredura (DSC)

A fusão é uma transição de primeira ordem, característica dos polímeros semicristalinos. Essa transição sempre ocorre em uma faixa de temperatura, devido à distribuição de tamanho das regiões cristalinas presentes nas macromoléculas. A temperatura na qual desaparece totalmente a cristalinidade é referida como ponto de fusão do polímero e corresponde, aproximadamente, ao máximo do pico de fusão na curva DSC (CANEVAROLO, 2007).

Na figura 51 observa-se as curvas de DSC do polímero e dos fármacos. Os picos estão relacionados à temperatura de fusão.

Figura 51 – Curvas de DSC do PEAD/5-FU/PG, PEAD/PG, PEAD/5-FU, PEAD, 5-FU e PG.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Obteve-se os valores das temperaturas de fusão cristalina e das entalpias de fusão na tabela 9. Os valores de grau de cristalinidade ($X_c\%$) foram adquiridos pela razão entre a média das entalpias de fusão de cada amostra e do valor teórico para o PEAD 100% cristalino ($\Delta H_{100\%} = 293 \text{ j/g}$) (COSTA, 2016).

Tabela 9 – Dados da temperatura de fusão e entalpias do PEAD puro, FU, PG, PEAD/FU/PG, PEAD/PG, PEAD/FU.

Material	T_{m1}^a (°C)	T_{m2}^b (°C)	ΔH_1 (J/g)	ΔH_2 (J/g)	$X_c\%$
PEAD	129,18	-	168,2	-	57
5-FU	-	290,2	-	173,2	-
PG	132,4	-	77,6	-	-
PEAD/5-FU	130,11	281,07	133,7	29,4	45,63
PEAD/PG	130,18	-	153,4	-	52,35
PEAD/5-FU/PG	128,21	277,58	130,6	4,5232	44,57

Fonte: Elaborada pelo autor.

^a Temperatura de fusão abaixo de 150 °C.

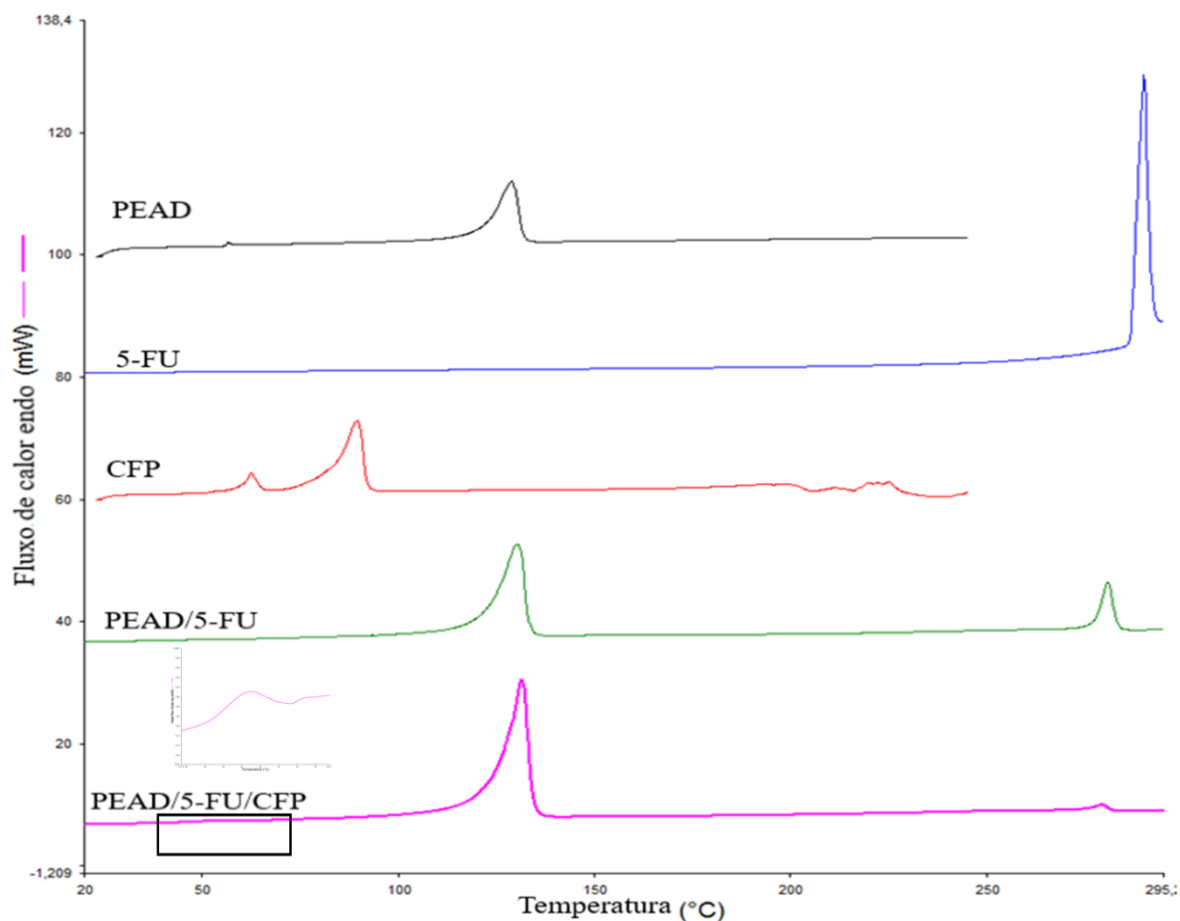
^b Temperatura de fusão acima de 150 °C.

ΔH = entalpia, $X_c\%$ = % de cristalinidade

Considerando os valores de porcentagem de cristalização encontrados na literatura, o PEAD é um polímero com alto grau de cristalização, de 75% a 95% (CANEVAROLO, 2007). Contudo, os valores encontrados e apresentados na tabela 9 estão abaixo do mínimo apontado pela literatura. Isso pode ser explicado mais uma vez pelas condições físicas e químicas que estes polímeros foram expostos no decorrer deste trabalho.

Na figura 52 observa-se as curvas de DSC do polímero e do surfactante amphisol®. Assim é possível analisar a temperatura de fusão e a entalpia de fusão do polímero, do fármaco e do surfactante.

Figura 52 - Curvas de DSC do PEAD, 5-FU, CFP, PEAD/5-FU e PEAD/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na tabela 10 tem-se os valores de temperatura de fusão e as entalpias do PEAD/5-FU/CFP.

Tabela 10 - Dados da temperatura de fusão e entalpias do PEAD/5-FU/CFP.

Material	T _{m1} ^a (°C)	T _{m2} ^a (°C)	T _{m3} ^b (°C)	ΔH ₁ (J/g)	ΔH ₂ (J/g)	ΔH ₃ (J/g)	Xc%
PEAD	-	129,18	-	-	168,2	-	-

5-FU	-	-	290,2	-	-	173,2	-
CFP	62,53	89,53	-	16,44	121,99	-	-
PEAD/5-FU	-	130,11	281,07	-	133,7	29,4	45,63
PEAD/5FU/CFP	51,39	131,63	279,34	0,22	144,86	2,91	49,44

Fonte: Elaborada pelo autor.

^a Temperatura de fusão abaixo de 150 °C.

^b Temperatura de fusão acima de 150 °C.

ΔH = entalpia de fusão, Xc% = porcentagem de fármaco.

4.1.5 Ensaio mecânicos

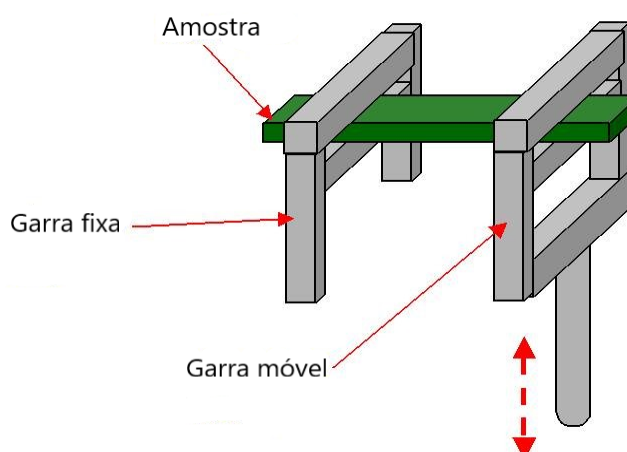
Os ensaios mecânicos foram realizados para se entender o comportamento do material e se houve diferença significativa quando se compara o material puro e com o fármaco.

4.1.5.1 Módulo de flexão e tensão à 5% e 10% de deformação

O teste de flexão mede a força necessária para flexionar um material plástico e determina a resistência à flexão ou rigidez de um material. O módulo de flexão é indicativo de quanto o material pode flexionar antes da deformação permanente. Como resultado, um gráfico de tensão em função da deformação é gerado por um software que realiza a leitura dos dados gerados pelo equipamento do ensaio. Através deste gráfico é possível analisar o comportamento do material, bem como obter as propriedades obtidas no ensaio (SHRIVASTAVA, 2018).

Utilizou-se a garra cantiléver único no ensaio de flexão como indicado na figura 53. A amostra é fixada em duas garras, uma é móvel e outra fixa.

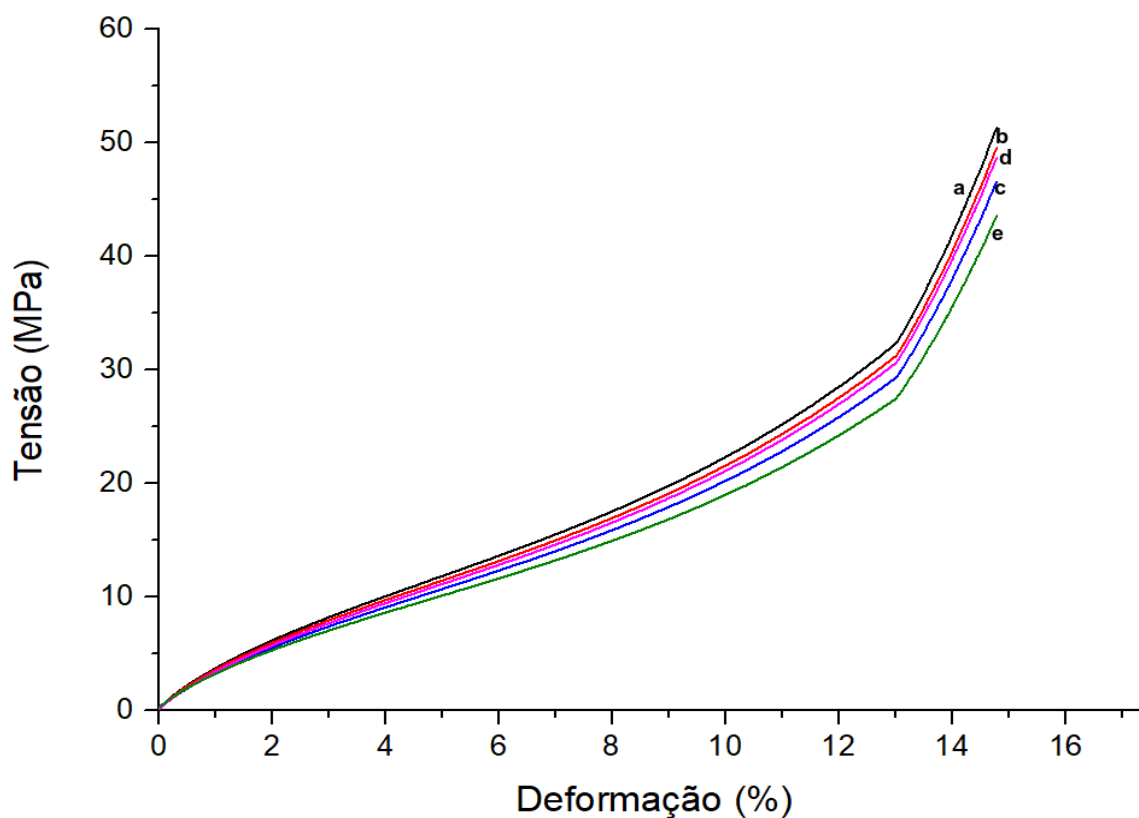
Figura 53 – Ensaio de flexão com a garra cantiléver único.



Fonte: Adaptada de MENCZEL (2009).

Realizou-se os ensaios mecânicos para verificar o comportamento das amostras sob flexão, e assim determinar o módulo de flexão e a tensão referente à uma deformação no regime plástico pré-definida de 5% e 10%. O módulo de flexão foi extraído de uma região de até 2% de deformação, na qual o polímero ainda se encontra num regime elástico visível (figura 54).

Figura 54 – Curvas tensão-deformação dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A tabela 11 apresenta as médias dos valores dos módulos de flexão obtidos e seus respectivos desvios padrões para cada condição.

Tabela 11 - Valores dos módulos de flexão obtidos das amostras do DIU.

Amostra	Módulo de elasticidade (MPa)	Desvio padrão (\pm)
PEAD	297,01	9,88
PEAD/5-FU	322,09	23,65

PEAD/PG	273,12	15,94
PEAD/5-FU/PG	315,38	3,93
PEAD/5-FU/CFP	209,15	32,82

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em uma análise preliminar percebe-se que as amostras de PEAD/5-FU apresentaram um módulo superior comparado com o restante das condições. Percebe-se também que as amostras de PEAD/5-FU/CFP apresentaram o menor módulo. Visando a obtenção de conclusões mais confiáveis na determinação das diferenças significativas com a adição de fármacos foi realizada uma análise de variância (ANOVA) com o auxílio do software estatístico Biostat® 5.3. Considerando um nível de confiança de 95%, no qual o p-valor deve ser inferior a 0,05 para que a diferença entre as médias não seja considerada aleatória, a tabela 12 apresenta os resultados dessa análise.

Tabela 12 - Análise de variância (ANOVA) para os valores dos módulos de flexão das amostras do DIU.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	4	27,2e+03	67,9 e+02	14,9711	0,0006
Erro	10	45,4 e+02	453,733		

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

Na análise de variância o valor de p foi menor que 0,05 o que indica que foi significativo e existe uma diferença nas médias. A partir disso é feito o teste Tukey que faz comparações múltiplas. Este teste compara grupos em pares conforme observa-se na tabela 13 e constatou-se que houve diferença apenas quando se compara com o PEAD/5-FU/CFP. Entre as outras condições não houve diferença significativa. De modo geral observa-se um efeito de aumento na rigidez (aumento do módulo) com a adição de 5-FU e efeitos plastificantes (diminuição do módulo) com a adição de progesterona e do surfactante cetil fosfato de potássio (CFP).

Tabela 13 – Teste de Tukey para comparação de médias dos módulos de flexão das amostras do DIU.

Tukey	Diferença	Q	p
Médias (1 e 2)	25	2,0328	ns
Médias (1 e 3)	24	1,9515	ns

Médias (1 e 4)	27,6667	2,2497	ns
Médias (1 e 5)	83,33	7,1827	<0,01
Médias (2 e 3)	49	3,9843	ns
Médias (2 e 4)	2,6667	0,2168	ns
Médias (2 e 5)	113,3333	9,2155	<0,01
Médias (3 e 4)	51,6667	4,2012	ns
Médias (3 e 5)	64,3333	5,2311	<0,05
Médias (4 e 5)	116	9,4323	<0,01

Fonte: Elaborada pelo autor.

1 = PEAD, 2 = PEAD/5-FU, 3 = PEAD/PG, 4 = PEAD/5-FU/PG, 5 = PEAD/5-FU/CFP.

ns = Não significativo.

Para analisar o comportamento das amostras acima de uma região elástica foi pré-estabelecida uma deformação de 5% e 10% como base de comparação. Os valores das tensões e dos desvios padrões estão na tabela 14.

Tabela 14 – Valores das tensões à 5% de deformação obtidos das amostras do DIU.

Amostra	Tensão a 5% de deformação (MPa)	Desvio padrão (±)
PEAD	11,47	0,37
PEAD/5-FU	12,19	0,73
PEAD/PG	10,2	0,43
PEAD/5-FU/PG	11,97	0,73
PEAD/5-FU/CFP	7,88	1,35

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em uma análise preliminar o PEAD/5-FU apresentou um valor superior e o PEAD/5-FU/CFP um valor inferior aos demais. Seguiu-se a mesma metodologia de análise apresentada para o módulo de flexão, e realizou-se uma análise de variância (ANOVA) para a verificar se a adição de fármaco influencia na tensão necessária para induzir uma deformação de 5% no material, e os resultados estão representados na tabela 15.

Tabela 15 - Análise de variância para as tensões à 5% de deformação das amostras do DIU.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	4	37,83	9,457	13,9361	0,0007
Erro	10	6,786	0,679		

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

Na análise de variância o valor de p foi menor que 0,05 o que indica que foi significativo e existe uma diferença nas médias. Observa-se na tabela 16, através do teste Tukey que houve diferença apenas quando se compara com o PEAD/FU/CFP. Entre as outras condições não houve diferença significativa.

Tabela 16 - Teste de Tukey para comparação de médias das tensões à 5% de deformação das amostras do DIU.

Tukey	Diferença	Q	p
Médias (1 e 2)	0,7167	1,5068	ns
Médias (1 e 3)	1,27	2,6702	ns
Médias (1 e 4)	0,5	1,0513	ns
Médias (1 e 5)	3,59	7,5481	<0,01
Médias (2 e 3)	1,9867	4,1771	ns
Médias (2 e 4)	0,2167	0,4556	ns
Médias (2 e 5)	4,3067	9,055	<0,01
Médias (3 e 4)	1,77	3,7215	ns
Médias (3 e 5)	2,32	4,8779	<0,05
Médias (4 e 5)	4,09	8,5994	<0,01

Fonte: Elaborada pelo autor.

1 = PEAD, 2 = PEAD/5-FU, 3 = PEAD/PG, 4 = PEAD/5-FU/PG, 5 = PEAD/5-FU/CFP.

ns = não significativo.

Na tabela 17 observa-se os valores das tensões à 10% de deformação obtidos das amostras do DIU.

Tabela 17 - Valores das tensões à 10% de deformação obtidos das amostras do DIU.

Amostra	Tensão a 10% de deformação (MPa)	Desvio padrão (\pm)
PEAD	21,77	0,49
PEAD/5-FU	21,69	1,05
PEAD/PG	18,6	0,97
PEAD/5-FU/PG	21,46	1,05
PEAD/5-FU/CFP	14,26	2,04

Fonte: Elaborada pelo autor.

Realizou-se uma análise de variância (ANOVA) para a verificação da influência da adição de fármacos na tensão necessária para induzir uma deformação de 10% no material, e

os resultados estão representados na tabela 18. O valor de p foi menor que 0,05 o que demonstra que houve diferença significativa.

Tabela 18 - Análise de variância para as tensões à 10% de deformação das amostras do DIU.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	4	126,171	31,543	20,7927	0,0002
Erro	10	15,17	1,517		

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

Observa-se na tabela 19, através do teste Tukey que houve diferença apenas quando se compara com o PEAD/5-FU/CFP. Entre as outras condições não houve diferença significativa nas médias.

Tabela 19 - Teste de Tukey para comparação de médias das tensões à 10% de deformação das amostras do DIU.

Tukey	Diferença	Q	P
Médias (1 e 2)	0,0767	0,1078	Ns
Médias (1 e 3)	3,1767	4,4672	Ns
Médias (1 e 4)	0,3133	0,4406	Ns
Médias (1 e 5)	7,51	10,561	<0,01
Médias (2 e 3)	3,1	4,3594	Ns
Médias (2 e 4)	0,2367	0,3328	Ns
Médias (2 e 5)	7,4333	10,4532	<0,01
Médias (3 e 4)	2,8633	4,0266	Ns
Médias (3 e 5)	4,333	6,0938	<0,05
Médias (4 e 5)	7,1967	10,1204	<0,01

Fonte: Elaborada pelo autor.

1 = PEAD, 2 = PEAD/5-FU, 3 = PEAD/PG, 4 = PEAD/5-FU/PG, 5 = PEAD/5-FU/CFP.

ns = não significativo.

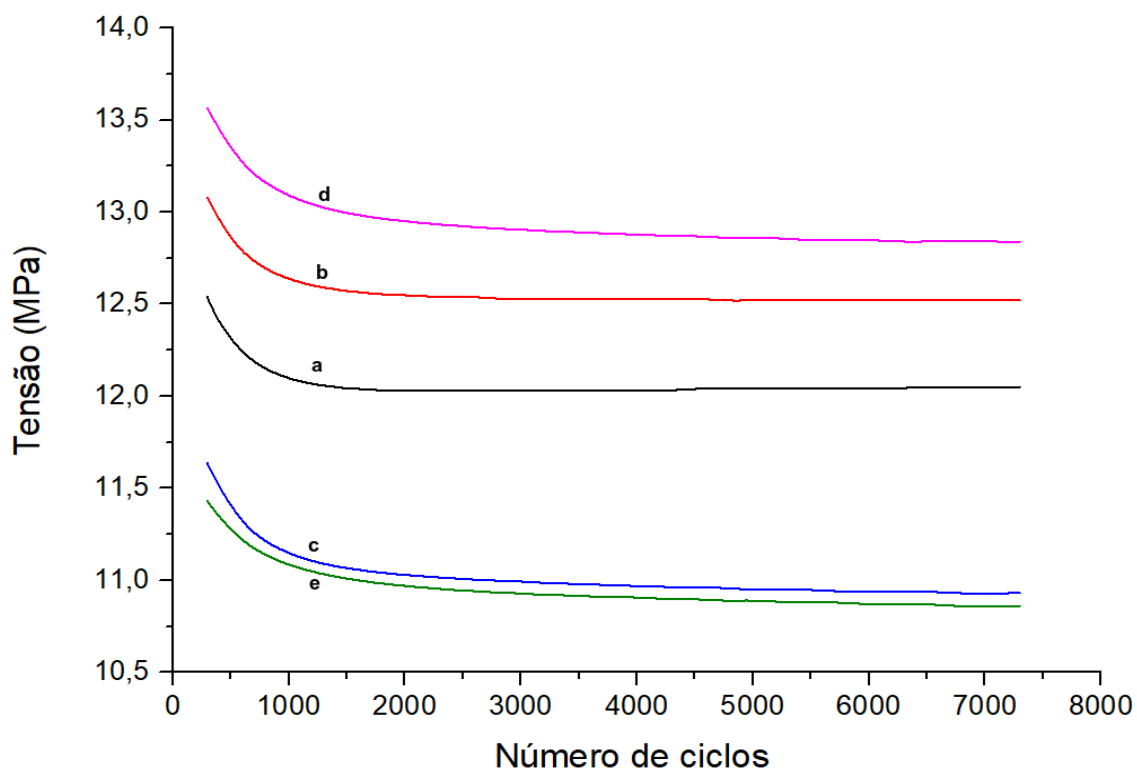
4.1.5.2 Ensaio de fadiga

O ensaio de fadiga consiste em aplicar cargas ou deformações cíclicas em um componente ou corpo de prova, para se determinar a vida ou a resistência em fadiga.

Na extremidade da parte móvel é imposta uma força ou deformação oscilatória com uma determinada amplitude e frequência prescrita. Todas estas análises foram realizadas em uma temperatura constante de 37°C.

A fadiga do DIU foi avaliada através do levantamento de curvas de tensão aplicada para impor a amplitude de deformação desejada versus número de ciclos até a ruptura, para cada condição de ensaio estudada. Os resultados obtidos podem ser avaliados na figura 55. Ocorre um decaimento nas curvas e depois se estabiliza e permanece praticamente constante de modo semelhante a maioria dos polímeros, e em especial como o PE mostrado na figura 55.

Figura 55 - Curvas de fadiga dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O número de ciclos utilizado como referência foi extraído da porção inferior da curva onde se dava o início da fase retilínea. Esta consiste no número de ciclos na qual se verificou um decréscimo pronunciado da tensão até sua estabilização (tabela 20). Este conceito de ensaio de fadiga obedece à definição de vida em serviço, o qual se refere ao número de ciclos para que ocorra redução significativa do desempenho ou rigidez (SURESH, 1998).

Tabela 20 - Valores da resistência à fadiga para corpos de prova do DIU.

POLÍMERO/FÁRMACO	RESISTÊNCIA À FADIGA (CICLOS)	DESVIO PADRÃO (±)
PEAD	1645,4	49,56
PEAD/5-FU	1649,67	52,79
PEAD/PG	1685,6	34,65
PEAD/5-FU/PG	1648	11,36
PEAD/5-FU/CFP	1231,34	81,86

Fonte: Elaborada pelo autor.

Foi realizada a análise de variância (tabela 21) e o valor de p foi menor que 0,05 o que indica que houve uma diferença significativa.

Tabela 21 – Análise de variância (ANOVA) para a resistência à fadiga (ciclos) das amostras do DIU.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	4	43,8 e+04	11 e+04	42,2066	0,0000368
Erro	10	26 e+03	26 e+02		

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

Através do teste Tukey mostrada na tabela 22 houve diferenças significativa nas amostras de PEAD/5-FU/CFP.

Tabela 22 – Teste de Tukey para comparação de médias da resistência à fadiga (ciclos) das amostras do DIU.

Tukey	Diferença	Q	p
Médias (1 e 2)	4,2667	0,145	ns
Médias (1 e 3)	40,2	1,3663	ns
Médias (1 e 4)	2,6	0,0884	ns
Médias (1 e 5)	414,0567	14,0729	<0,01
Médias (2 e 3)	35,9333	1,2213	ns

Médias (2 e 4)	1,6667	0,0566	ns
Médias (2 e 5)	418,3233	14,2179	<0,01
Médias (3 e 4)	37,6	1,2779	ns
Médias (3 e 5)	454,2567	15,4392	<0,05
Médias (4 e 5)	416,6567	14,1613	<0,01

Fonte: Elaborada pelo autor.

1 = PEAD, 2 = PEAD/5-FU, 3 = PEAD/PG, 4 = PEAD/5-FU/PG, 5 = PEAD/5-FU/CFP.

ns = não significativo.

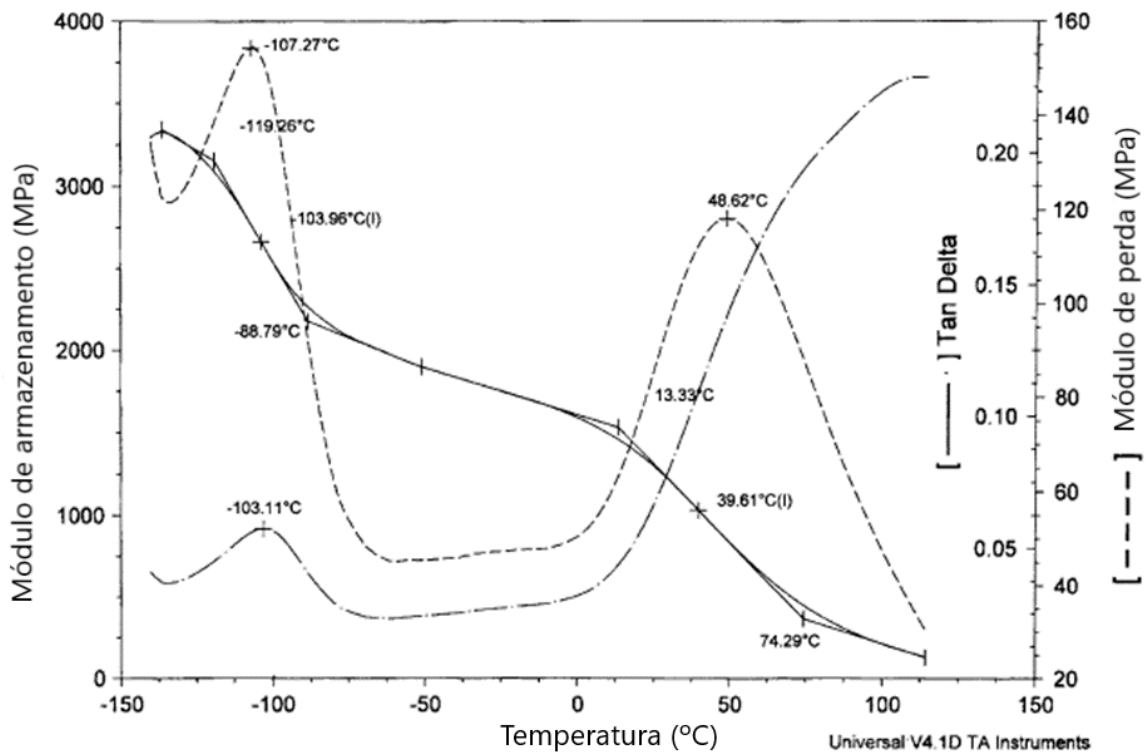
4.1.5.3 Ensaio dinâmico-mecânico (DMA)

A análise dinâmico-mecânica consiste, de modo geral, em se aplicar uma tensão ou deformação mecânica oscilatória, normalmente senoidal, de baixa amplitude a um sólido ou líquido viscoso, medindo-se a deformação sofrida por este ou a tensão resultante, respectivamente, sob variação de frequência ou de temperatura (CASSU, 2005).

Esta técnica de caracterização fornece informações a respeito do módulo elástico (E'), do módulo de dissipação viscosa (E'') e do amortecimento mecânico ou atrito interno ($\tan \delta = E''/E'$) de um material, quando sujeito a uma solitação dinâmica. Todos os materiais poliméricos são viscoelásticos, isto é, apresentam, quando deformados, um comportamento simultâneo característico dos materiais elásticos e plásticos (CANEVAROLO, 2007).

Um exemplo de caracterização do ensaio dinâmico-mecânico do PEAD é apresentado na figura 56.

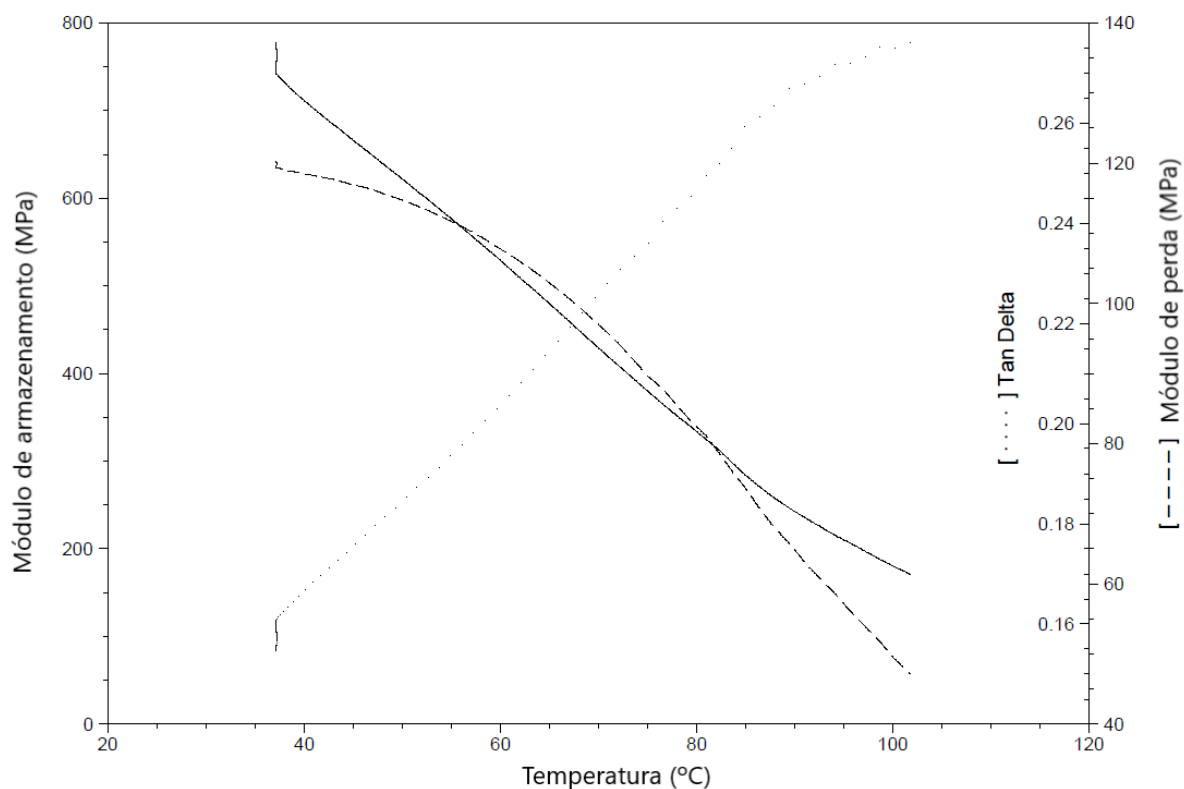
Figura 56 – Representação esquemática das propriedades viscoelásticas versus temperatura do PEAD.



Fonte: adaptada de SEWDA (2013).

A figura 57 apresenta o gráfico do módulo de armazenamento (E'), módulo de perda e Tan delta da amostra do implante (DIU) de PEAD puro.

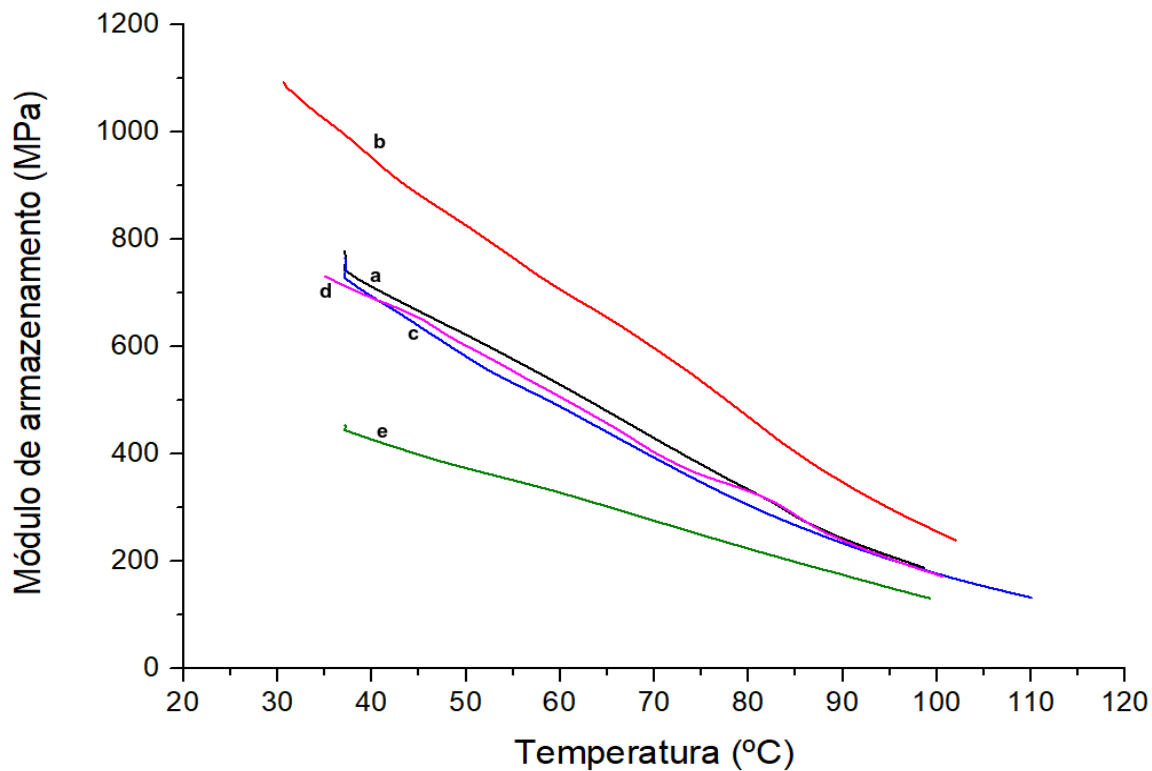
Figura 57 – Ensaio dinâmico-mecânico (DMA) do DIU de PEAD puro.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A figura 58 apresenta as curvas do módulo de armazenamento (E') obtidas através do ensaio dinâmico-mecânico das amostras de PEAD com os fármacos. Percebe-se que o perfil de queda é similar para todas as curvas. Essa queda é causada pelo aumento da temperatura e ocorre devido ao aumento da mobilidade molecular, quebra de ligações intermoleculares das fases cristalinas e o consequente aumento da fase amorfa. O módulo superior das amostras de PEAD/5-FU sugere que o fármaco causa um efeito enrijecedor (endurecedor ou “hardening”) a estrutura do polímero. A adição de progesterona não resultou em alteração significativa no módulo do PEAD. Com a adição do surfactante o módulo foi relativamente inferior apresentando assim, um comportamento semelhante à de um aditivo plastificante, como já observado nos ensaios mono-tônicos de flexão tipo “single cantiliver” (Tabela 11).

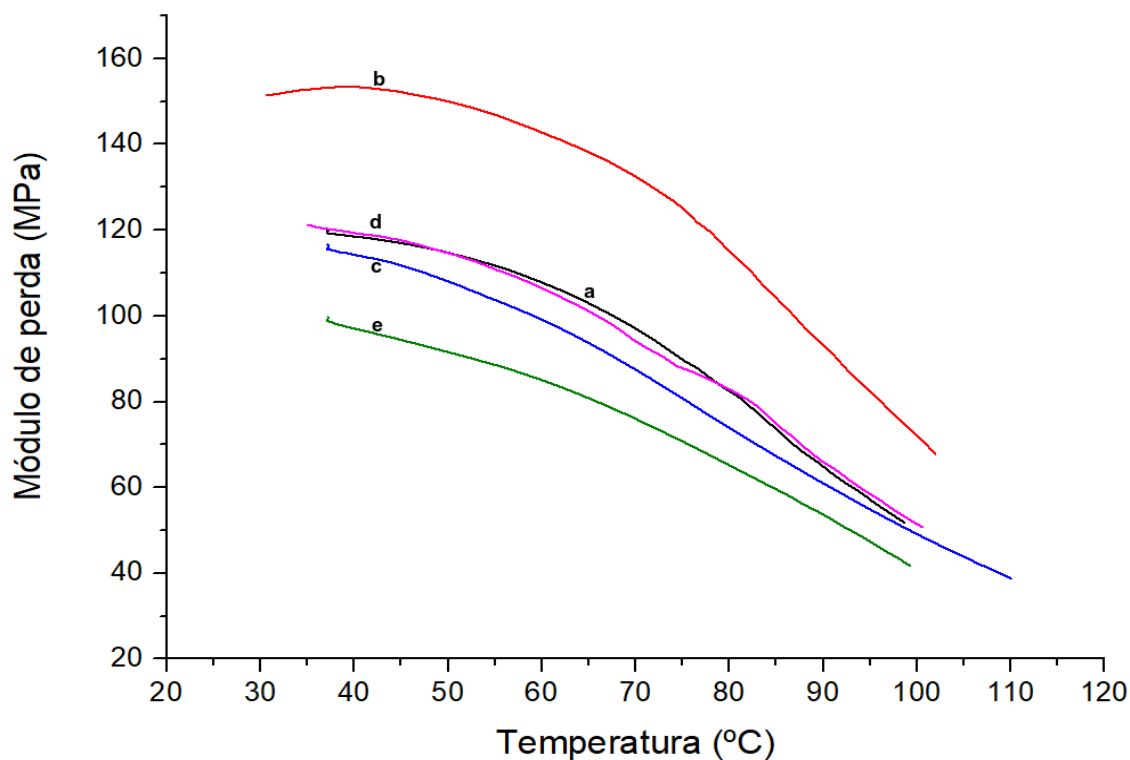
Figura 58 – Curvas do módulo de armazenamento (E') em função da temperatura dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A figura 59 apresenta as curvas referentes ao módulo de perda (E'') para as amostras de PEAD com os fármacos. A amostra de PEAD/5-FU apresentou uma maior variação de pico em relação às outras condições.

Figura 59 – Curvas do módulo de perda (E'') em função da temperatura dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.



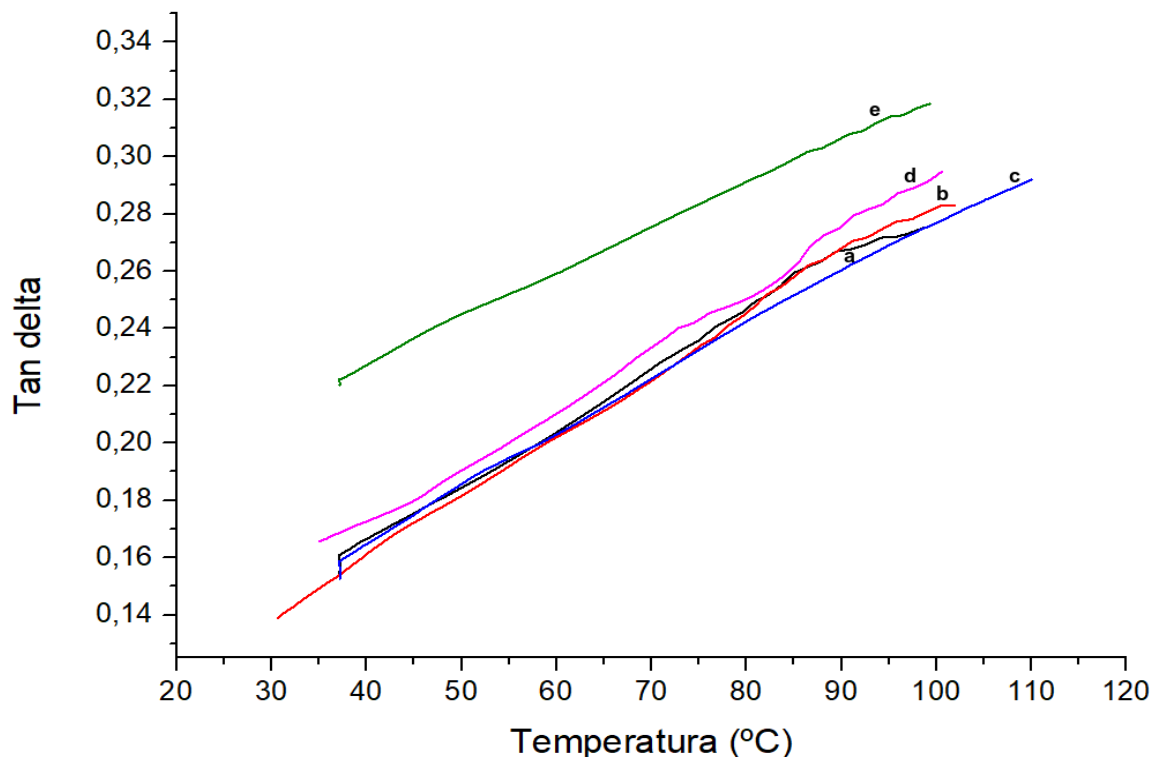
Fonte: Elaborada pelo autor.

Por ser um polímero semicristalino, as propriedades do PEAD estão associadas pela quantidade de componentes cristalinos e amorfos. A partir do gráfico de módulo de perda E'' versus temperatura, a transição de relaxação na faixa de temperatura de 20 e 70 °C pode possivelmente ser devido à transição α . A relaxação da fase α está associada à mobilidade do segmento da cadeia nas fases cristalinas, provavelmente devido à reorientação das áreas defeituosas nos cristais. A posição e a intensidade desta transição dependem em muitos fatores, como a taxa de aquecimento, densidade e ramificação. Um aumento na densidade (que normalmente é o resultado do aumento da cristalinidade) aumenta a intensidade deste pico e, portanto, a transição α é mais proeminente no caso do PEAD (MOLEFI *et al.*, 2010) e (MOHANTY *et al.*, 2006).

A figura 60 apresenta as curvas referentes ao Tan delta para as amostras de PEAD com os fármacos. E a amostra de PEAD/5-FU/CFP apresentou maiores valores em relação às outras formulações. Quanto maior o valor de tan delta, mais efetivo o fenômeno de relaxação visco-elástica do material, ou seja, o material absorve mais energia, resultando muitas vezes em maior tenacidade devido ao caráter viscoso mais pronunciado que o elástico (CASSU, 2005). De

modo geral o comportamento viscoelástico PEAD é pouco afetado pela adição destes componentes.

Figura 60 - Curvas Tan delta em função da temperatura dos DIUs: (a) PEAD, (b) PEAD/5-FU, (c) PEAD/PG, (d) PEAD/5-FU/PG e (e) PEAD/5-FU/CFP.

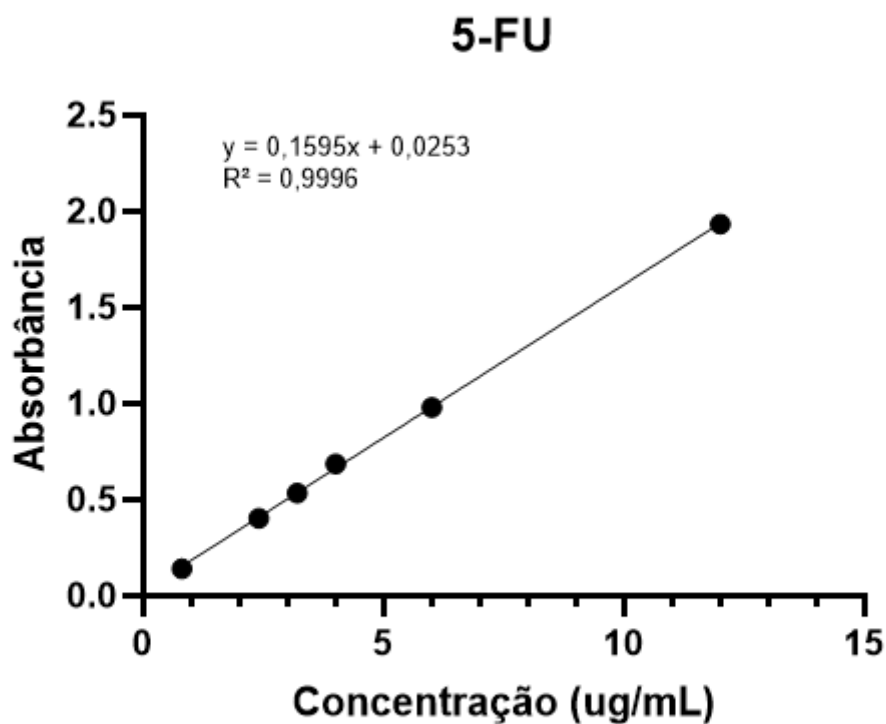


Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1.6 Ensaio de liberação dos fármacos

Nas amostras de PEAD/5-FU a determinação da concentração de 5-fluorouracila liberada na solução foi feita por espectroscopia no ultravioleta (UV), em 266 nm. A quantidade de 5-fluorouracila liberada foi determinada pela curva de calibração da 5-fluorouracila em tampão fosfato salino (PBS) e etanol (80:20) mostrada na figura 61. PBS é uma solução tampão que mimetiza a concentração de íons, osmolaridade e o pH dos fluidos corporais humanos. A equação da reta obtida foi: $y = 0,1595x - 0,0253$ $R^2 = 0,9996$. R^2 é chamado de coeficiente de determinação e é um indicativo da linearidade do método desenvolvido. Métodos devem ter linearidade alta, ou seja, próximas a 1 para que possam ser utilizados em uma técnica espectrofotométrica.

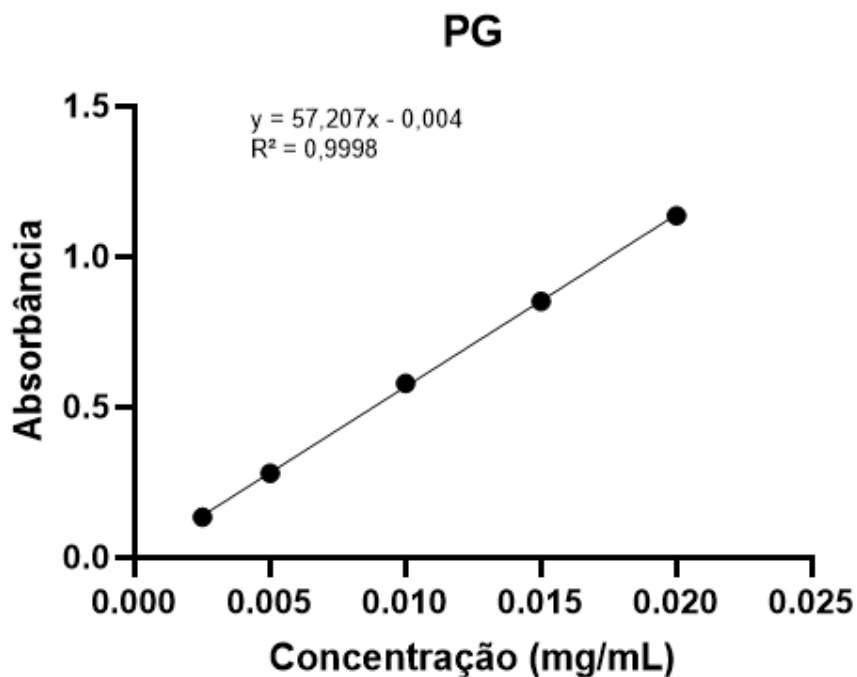
Figura 61 - Curva de calibração da 5-fluorouracila.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Nas amostras de PEAD/PG a determinação da concentração de progesterona liberada na solução foi feita por espectroscopia no ultravioleta (UV), em 247 nm. A quantidade de progesterona liberada foi determinada pela curva de calibração de progesterona em tampão fosfato salino (PBS) e etanol (80:20) mostrada na figura 62. A equação da reta obtida foi: $y = 57,207x - 0,004$ $R^2 = 0,9998$.

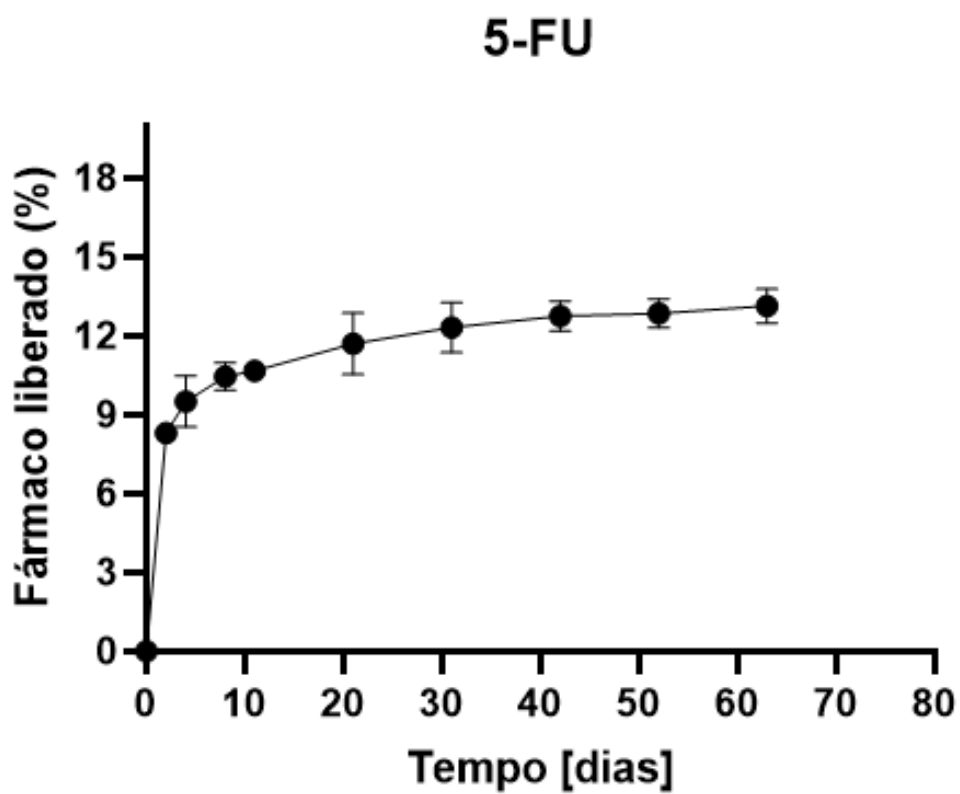
Figura 62 - Curva de calibração da progesterona.



Fonte: Elaborada pelo autor.

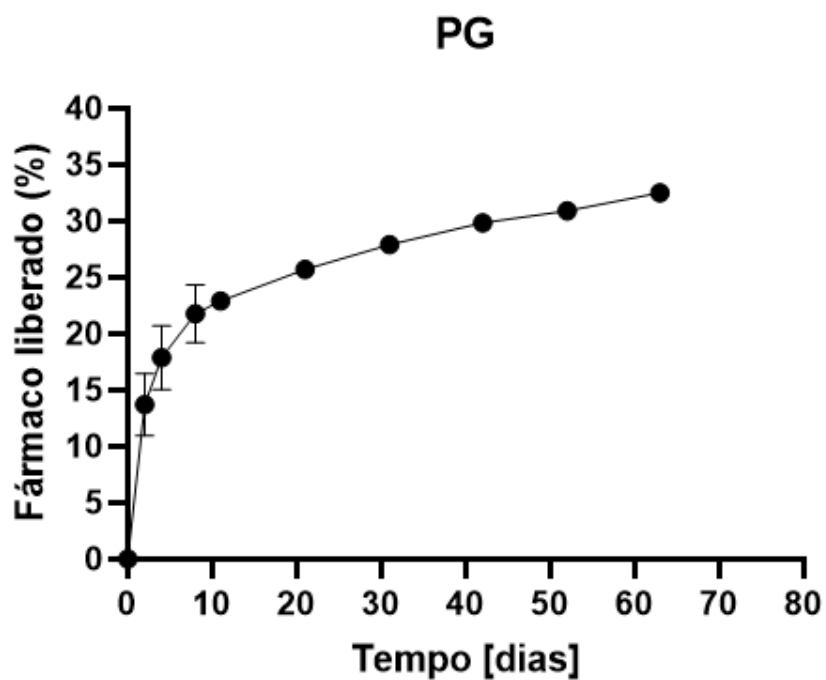
Na figura 63 observa-se a curva de liberação da 5-fluorouracila (5-FU) e na figura 64 da progesterona (PG) em função do tempo. A solução é mantida em 37° C que é a temperatura dos órgãos internos. Houve uma maior liberação dos fármacos nos primeiros dias e em seguida uma liberação controlada. No ensaio de liberação dos fármacos nos primeiros dias há uma maior porcentagem de liberação, que é característica de dispositivos tipo matriciais. Depois a liberação se torna mais controlada.

Figura 63 - Curva de liberação da 5-fluorouracila (5-FU) em função do tempo das amostras de PEAD/5-FU.



Fonte: Elaborada pelo autor.

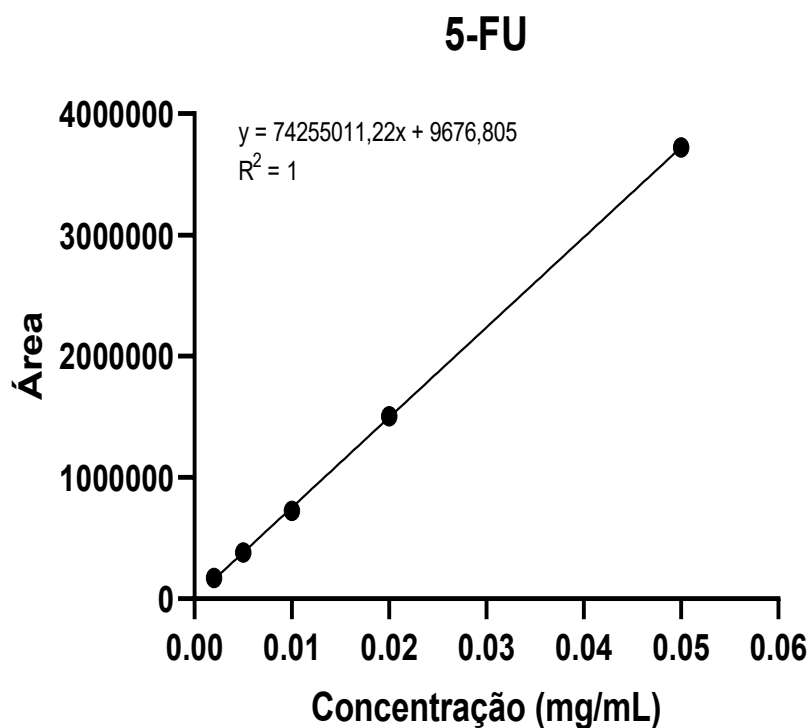
Figura 64 - Curva de liberação da progesterona (PG) em função do tempo das amostras de PEAD/PG.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Nas amostras com os dois fármacos (PEAD/5-FU/PG) foi utilizado o HPLC. A cromatografia é um processo físico-químico de separação de misturas, identificação e quantificação de seus componentes. Primeiramente foi feita a curva de calibração para cada fármaco. Na figura 65 observa-se a curva de calibração do quimioterápico 5-fluorouracil (5-FU). Obteve-se a seguinte equação: $y = 74255011,22x + 9676,805$ e $R^2 = 1$.

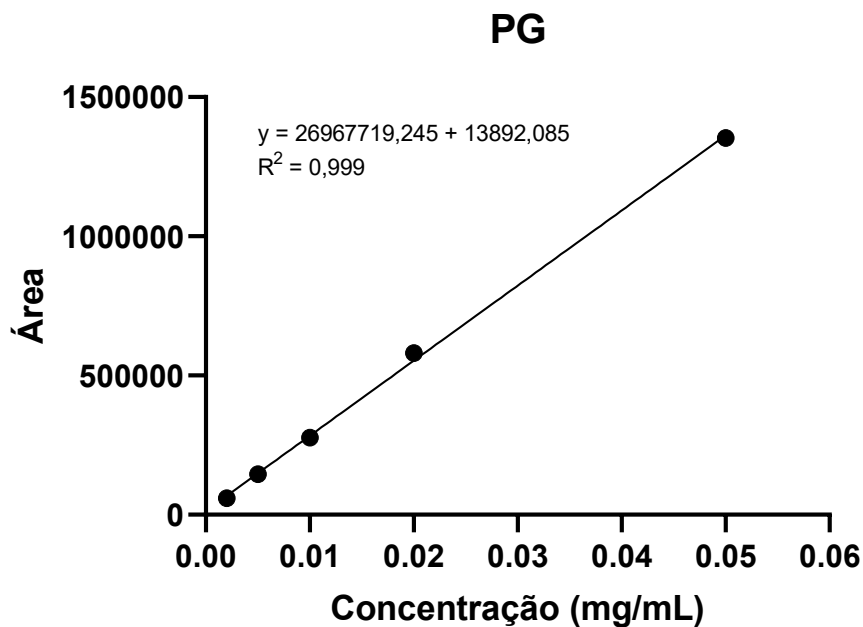
Figura 65 – Curva de calibração do fármaco 5-fluorouracil (5-FU).



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na figura 66 observa-se a curva de calibração da progesterona (PG). A equação obtida foi: $y = 26967719,245x + 13892,085$ e $R^2 = 0,999$.

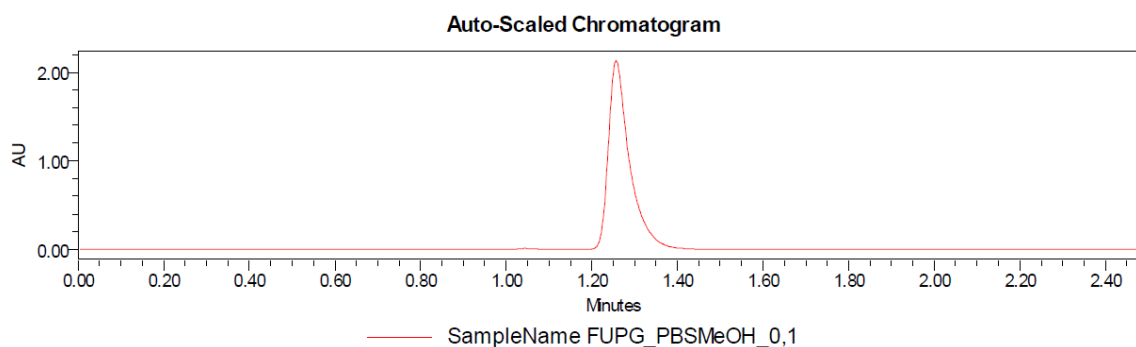
Figura 66 – Curva de calibração do hormônio progesterona (PG).



Fonte: Elaborada pelo autor.

O cromatograma na figura 67 é um gráfico que mostra a resposta do detector em função do tempo de eluição. Cada pico corresponde a uma substância diferente, eluída da coluna. Na figura o pico é do 5-fluorouracil na concentração de 0,1mg/mL. O tempo de retenção é de ~1.25min

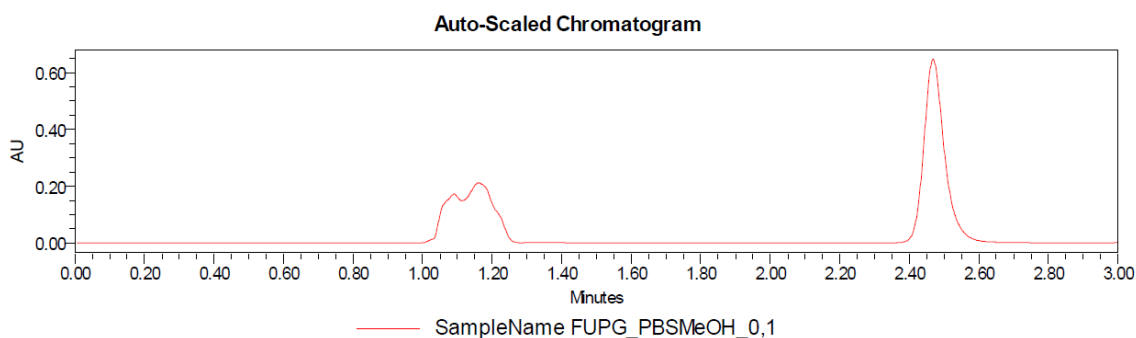
Figura 67 – Cromatograma da calibração do 5-FU obtido do HPLC-DAD da amostra de PEAD/5-FU/PG.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O cromatograma da figura 68 é da progesterona (PG) na concentração de 0,1mg/mL. O tempo de retenção é de ~2.5min.

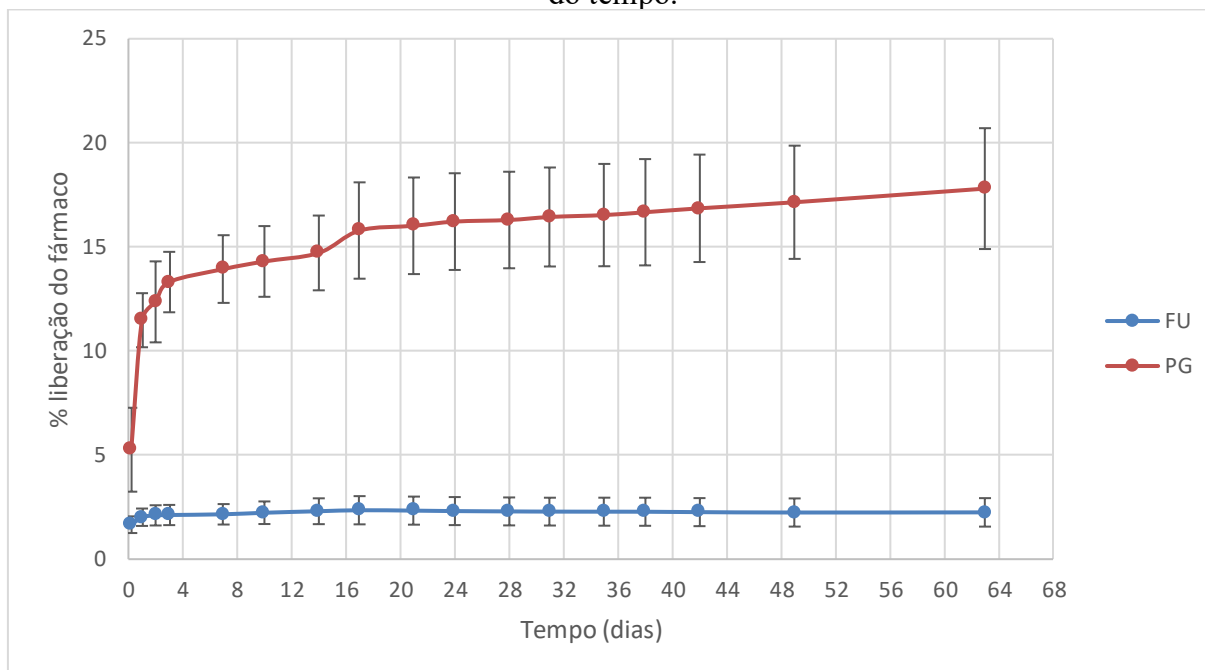
Figura 68 - Cromatograma da calibração da PG obtido do HPLC-DAD da amostra de PEAD/5-FU/PG.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O gráfico da figura 69 é a curva de liberação em porcentagem da 5-fluorouracila e da progesterona em função do tempo.

Figura 69 - Curvas de liberação da 5-fluorouracila (5-FU) e da progesterona (PG) em função do tempo.

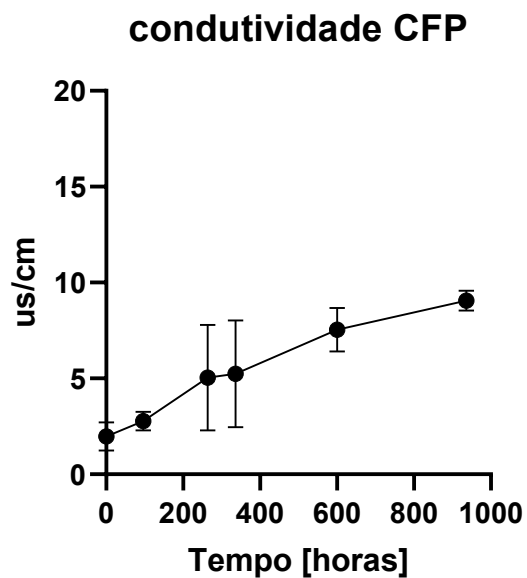


Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1.7 Condutividade

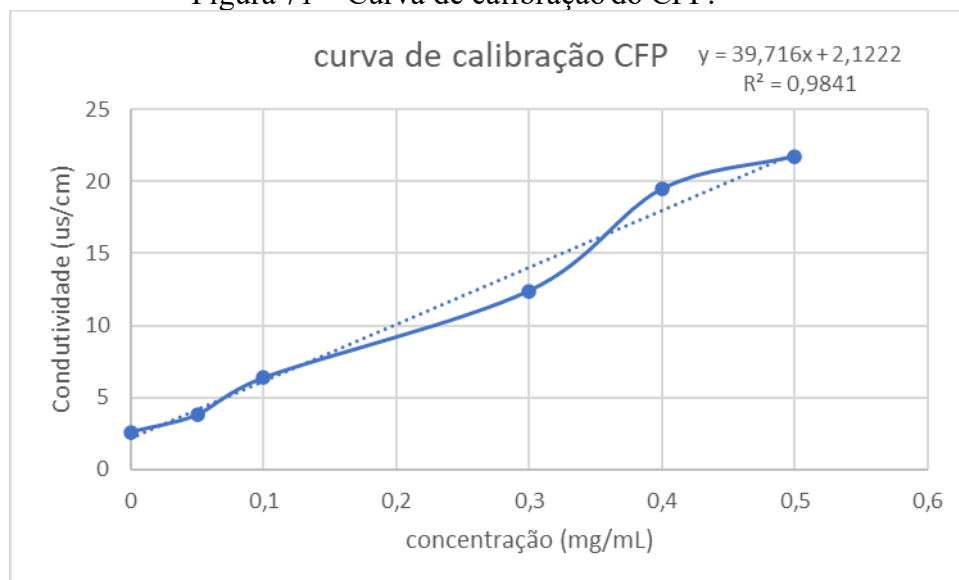
Para se detectar a liberação dos fármacos utiliza-se a luz ultravioleta, mas o surfactante CFP não é detectável no UV. A alternativa foi realizar o ensaio de condutividade para comprovar a liberação e presença do CFP. Na figura 70 observa-se o gráfico do ensaio de condutividade da amostra do DIU com 5-FU e CFP. O ensaio de condutividade mostrou liberação de CFP nas amostras em quantidade superiores a 10^{-4} Molar (Moles/litro) segundo a curva de calibração (Figura 71), valores superiores a concentração molar crítica (CMC) de surfactantes alquil fosfatos (MURATA,2008; LU, 2018).

Figura 70 – Condutividade das amostras de PEAD/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 71 – Curva de calibração do CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

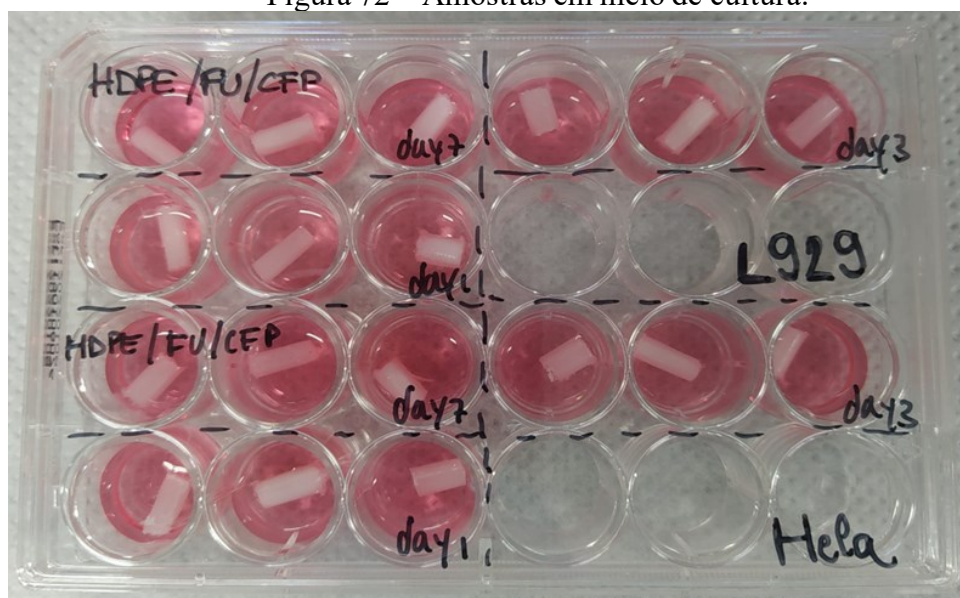
4.1.8 Cultura celular

Foram realizados dois testes biológicos, o primeiro foi o teste de citotoxicidade e o segundo o teste de citocompatibilidade.

4.1.8.1 Teste de citotoxicidade por contato indireto

As amostras tinham um volume de $\sim 125,6 \text{ mm}^3$ e foram colocadas em uma placa para cultura de células de 24 poços. Foram utilizadas 9 amostras para cada formulação e assim 3 amostras para cada dia. Nas amostras do DIU foram utilizadas duas células fibroblastos L929 e o HeLa (figura 72).

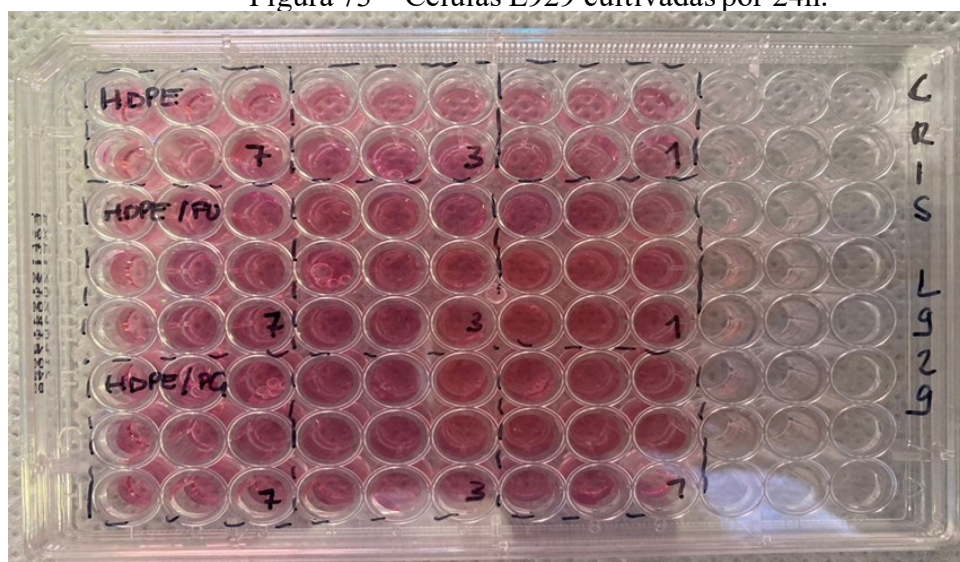
Figura 72 – Amostras em meio de cultura.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O meio de cultura de cada amostra foi adicionado uma placa de cultura de células de 96 poços com as células por 24h (figura 73).

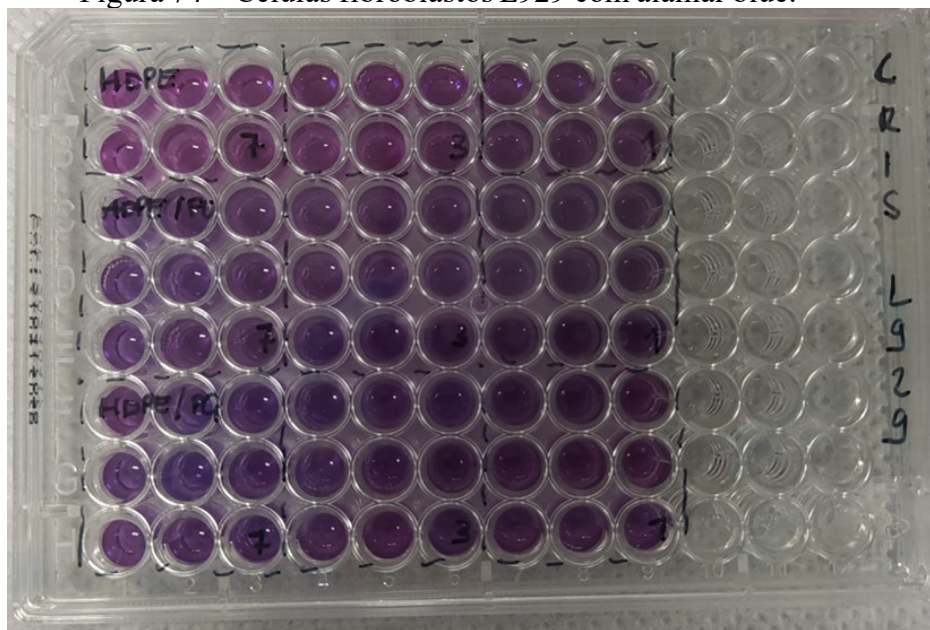
Figura 73 – Células L929 cultivadas por 24h.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Por fim adiciona-se o alamar blue para a leitura no espectrofotômetro UV (figura 74).

Figura 74 – Células fibroblastos L929 com alamar blue.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O gráfico de comparação da viabilidade celular de células de L929 para todas as formulações para os dias 1, 3 e 7 é mostrado na figura 75. Observou-se que as amostras de polietileno puro apresentaram um aumento na viabilidade celular ao longo do tempo. Já as amostras de PE com fluorouracila pura diminuíram a viabilidade celular ficando abaixo de 40%. As outras formulações também diminuíram a viabilidade celular ao longo do tempo. É possível observar que as amostras com fármacos apresentaram uma eficácia comparando-se com as amostras de polietileno puro, impedindo-se o crescimento celular.

Em uma comparação feita ao longo do tempo, a formulação de PEAD com 5-fluorouracil uma melhor eficácia no impedimento da viabilidade celular. Outra formulação que se destaca é a amostra de PEAD com 5-fluorouracil e surfactante (PEAD/5-FU/CFP), que manteve um controle estável da viabilidade celular para os fibroblastos L929, devido a um possível efeito de permeação na membrana plasmática causado pela migração do nano-sistema fármaco/micela. Deve-se considerar que nas amostras de 5-fluorouracil pura tem 10% de fármaco, enquanto nas outras amostras com dois fármacos tem-se apenas 7% de cada fármaco. A função dos fármacos é impedir o crescimento e a proliferação celular.

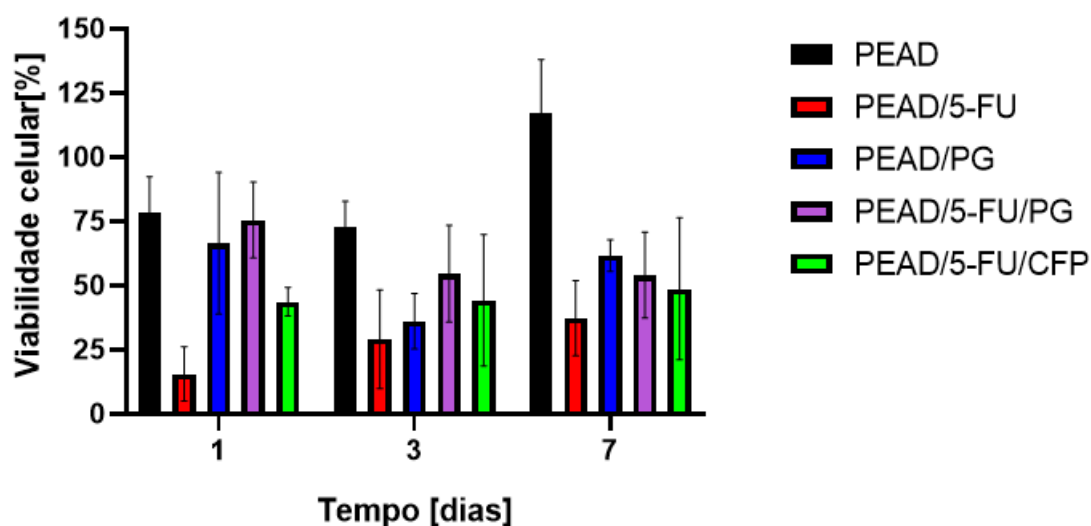
Na equação 2 tem a fórmula utilizada para o cálculo da viabilidade celular (NEGRINI, 2019).

$$\text{Viabilidade celular [\%]} = \frac{f_{\text{eluatos}} - f_{\text{alamar blue}}}{f_{\text{controle}} - f_{\text{alamar blue}}} \times 100$$

equação 2

Figura 75 –.

A viabilidade celular de células L929 cultivadas na presença de meio de cultura eluída após 1, 3 e 7 dias em contato com implantes de PEAD, PEAD/5-FU, PEAD/PG, PEAD/5-FU/PG e PEAD/5-FU/CFP



Fonte: Elaborada pelo autor.

A análise de variância utilizada para verificar a diferença significativa entre as amostras foi apresentada na tabela 23. O valor de $p < 0,05$ o que demonstra que houve diferença significativa.

Tabela 23 - Análise de variância (ANOVA) da viabilidade celular dos fibroblastos L929 em contato com as amostras do DIU por 1 dia.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	4	78,1e+02	19,5e+02	7,2443	0,0072
Erro	9	24.3 e+02	269,669		

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

No teste de Tukey pode-se observar em quais condições houve diferença. Na tabela 24 houve diferença entre as amostras de PEAD e PEAD/5-FU, PEAD/5-FU com PEAD/PG e PEAD/5-FU com PEAD/5-FU/PG no dia 1. O que demonstra que a 5-fluorouracil já tem um grande efeito sobre a viabilidade celular dos fibroblastos L929.

Tabela 24 – Teste de Tukey da viabilidade celular dos fibroblastos L929 em contato com as amostras do DIU por 1 dia.

Tukey	Diferença	Q	P
Médias (1 e 2)	62,9426	5,9379	<0,05
Médias (1 e 3)	12,0107	1,1331	Ns
Médias (1 e 4)	2,9412	0,2775	Ns
Médias (1 e 5)	34,8230	3,2852	Ns
Médias (2 e 3)	50,9319	5,3720	<0,05
Médias (2 e 4)	60,0014	6,3286	<0,05
Médias (2 e 5)	28,1196	2,9659	Ns
Médias (3 e 4)	9,0695	0,9566	Ns
Médias (3 e 5)	22,8123	2,4061	Ns
Médias (4 e 5)	31,8818	3,3627	Ns

1 = PEAD, 2 = PEAD/5-FU, 3 = PEAD/PG, 4 = PEAD/5-FU/PG, 5 = PEAD/5-FU/CFP.

ns = Não significativo.

No dia 3 não houve diferença significativa entre os grupos ao realizar a análise de variância. A análise de variância realizada para as amostras do DIU nas células L929 para o dia 7 mostraram diferença com $p < 0,05$ (tabela 25).

Tabela 25 – Análise de variância (ANOVA) da viabilidade celular dos fibroblastos de L929 em contato com as amostras do DIU por 7 dias.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	4	85,9e+02	21,5e+02	6,3744	0,0106
Erro	9	30,3e+02	336,951		

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

Na tabela 26 o teste de Tukey para as amostras do DIU para o dia 7 mostrou diferença entre as amostras de PEAD e PEAD/5-FU, PEAD e PEAD/5-FU/PG e também com PEAD e PEAD/5-FU/CFP.

Tabela 26 – Teste de Tukey da viabilidade celular das células L929 em contato com as amostras do DIU por 7 dias.

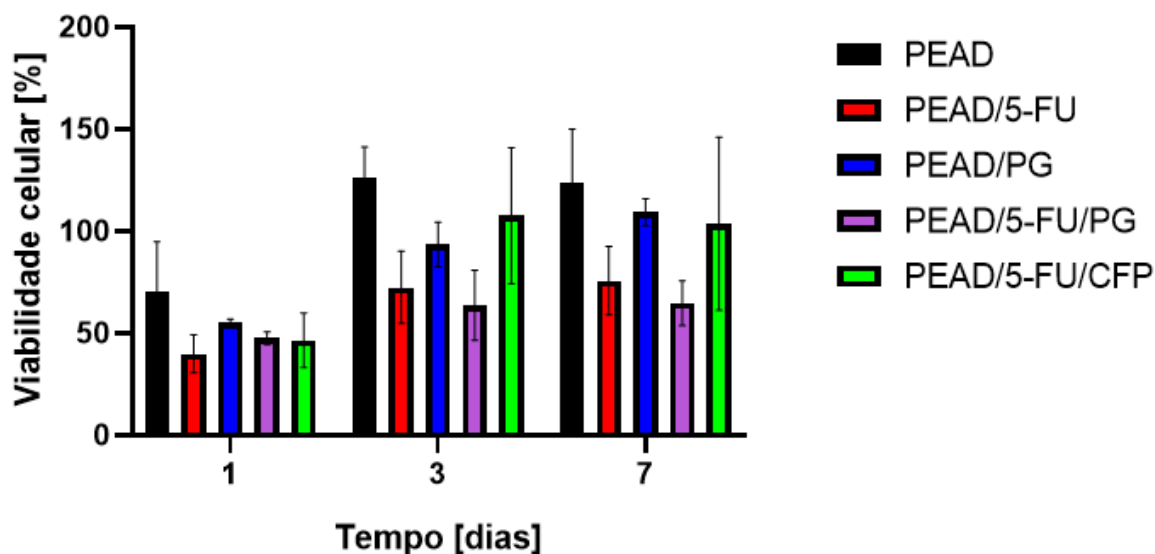
Tukey	Diferença	Q	P
Médias (1 e 2)	79,9322	6,7460	<0,01
Médias (1 e 3)	55,5176	4,6855	Ns
Médias (1 e 4)	63,1537	5,3299	<0,05
Médias (1 e 5)	68,4948	5,7807	<0,05
Médias (2 e 3)	24,4146	2,3037	Ns
Médias (2 e 4)	16,7785	1,5832	Ns
Médias (2 e 5)	11,4374	1,0792	Ns
Médias (3 e 4)	7,6361	0,7205	Ns
Médias (3 e 5)	12,9773	1,2245	Ns
Médias (4 e 5)	5,3412	0,5040	Ns

1 = PEAD, 2 = PEAD/5-FU, 3 = PEAD/PG, 4 = PEAD/5-FU/PG, 5 = PEAD/5-FU/CFP.

ns = Não significativo.

Fez-se também a comparação da viabilidade celular de HeLa para todas as condições nos dias 1, 3 e 7. Na figura 76 observou-se que as amostras de polietileno puro apresentaram uma maior viabilidade celular ao longo do tempo. Com as células HeLa no dia 1 a 5-fluorouracil pura apresenta um maior efeito na diminuição do crescimento celular comparando-se com as outras condições, mas depois é possível observar um efeito sinérgico da 5-fluorouracil com a progesterona a longo prazo. Portanto com as células HeLa no dia 7 o que apresentou o melhor efeito contra o crescimento celular foi a mistura de progesterona com 5-fluorouracil (PEAD/5-FU/PG), indicando que um tratamento quimioterápico e hormonal apresenta um efeito sinérgico para esse tipo de célula.

Figura 76 - A viabilidade celular de HeLa cultivadas na presença de meio de cultura eluída após 1, 3 e 7 dias em contato com implantes de PEAD, PEAD/5-FU, PEAD/PG, PEAD/5-FU/PG e PEAD/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A análise de variância das amostras do DIU de PEAD/FU/PG nas células HeLa comparando-se os dias 1, 3 e 7 mostrou diferença com o $p < 0,05$ (tabela 27).

Tabela 27 - Análise de variância (ANOVA) da viabilidade celular de HeLa em contato com as amostras do DIU de PEAD/FU/PG.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	2	46,3e+02	23,2e+02	41,9556	0,0007
Erro	6	331,211	55,202		

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

O teste de Tukey da viabilidade celular das células de HeLa em contato com os implantes de PEAD/5-FU/PG mostraram diferença entre as amostras do dia 1 com o dia 3 e o dia 7 (tabela 28).

Tabela 28 – Teste de Tukey da viabilidade celular das células de HeLa em contato com as amostras do DIU de PEAD/5-FU/PG.

Tukey	Diferença	Q	P
Médias (1 e 2)	38,1935	8,9038	<0,01
Médias (1 e 3)	54,0534	12,6011	<0,01

Médias (2 e 3)	15,8599	3,6973	Ns
-----------------------	---------	--------	----

Fonte: Elaborada pelo autor.

- 1 = PEAD/PG dia 1
- 2 = PEAD/PG dia 3
- 3 = PEAD/PG dia 7

A análise de variância da viabilidade celular de HeLa em contato com as amostras do DIU por 3 dias apresentou uma diferença com $p < 0,05$ (tabela 29).

Tabela 29 - Análise de variância (ANOVA) da viabilidade celular de HeLa em contato com as amostras do DIU por 3 dias.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	4	66,1e+02	16,5e+02	3,8115	0,0442
Erro	9	39e+02	433,367		

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

O teste de Tukey da viabilidade celular das células HeLa em contato com as amostras do DIU por 3 dias mostrou diferença entre as amostras de PEAD e PEAD/5-FU/PG (tabela 30).

Tabela 30 - Teste de Tukey da viabilidade celular das células HeLa em contato com as amostras do DIU por 3 dias.

Tukey	Diferença	Q	P
Médias (1 e 2)	53,9835	4,0173	Ns
Médias (1 e 3)	32,8758	2,4465	Ns
Médias (1 e 4)	62,6038	4,6588	<0,05
Médias (1 e 5)	18,7535	1,3956	Ns
Médias (2 e 3)	21,1078	1,7562	Ns
Médias (2 e 4)	8,6202	0,7172	Ns
Médias (2 e 5)	35,2301	2,9312	Ns
Médias (3 e 4)	29,7280	2,4734	Ns
Médias (3 e 5)	14,1223	1,1750	Ns
Médias (4 e 5)	43,8503	3,6484	Ns

1 = PEAD, 2 = PEAD/5-FU, 3 = PEAD/PG, 4 = PEAD/5-FU/PG, 5 = PEAD/5-FU/CFP.

ns = Não significativo.

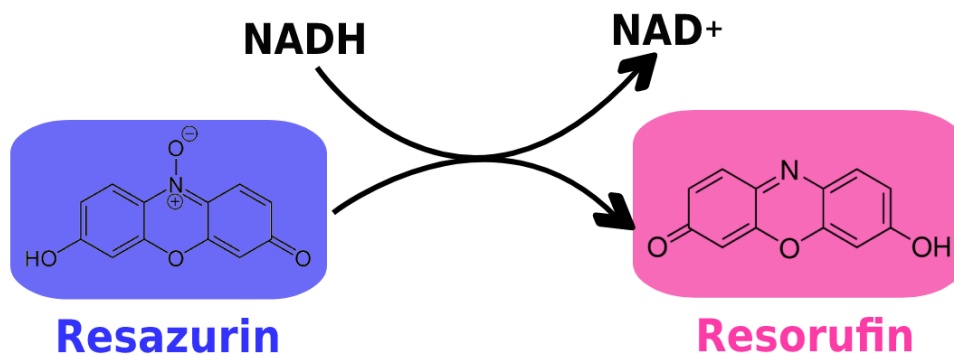
A viabilidade celular das células HeLa que ficaram em contato com os implantes por 7 dias não apresentou diferença significativa. Apesar disso, o melhor efeito contra o

crescimento celular foi a formulação de PEAD/5-FU e de PEAD/5-FU/PG, sugerindo que um tratamento quimioterápico e hormonal apresenta um efeito sinérgico para esse tipo de fibroblasto.

4.1.8.2 Teste de citocompatibilidade por contato direto

As amostras com volume de $\sim 125,6 \text{ mm}^3$ e foram colocadas em uma placa para cultura de células de 24 poços. Foram utilizadas 4 amostras para cada composição no teste para determinar atividade metabólica através do ensaio alamar blue e 2 amostras de cada condição para o MEV. No ensaio de alamar blue, o sal de resazurina (7-hidroxi-3H-fenoxazina-3-ona 10-óxido) é usado como indicador de oxirredução e da função mitocondrial, onde as células viáveis reduzem a resazurina (azul não-fluorescente) à resorufina (rosa fluorescente), indicando a atividade metabólica (Figura 77).

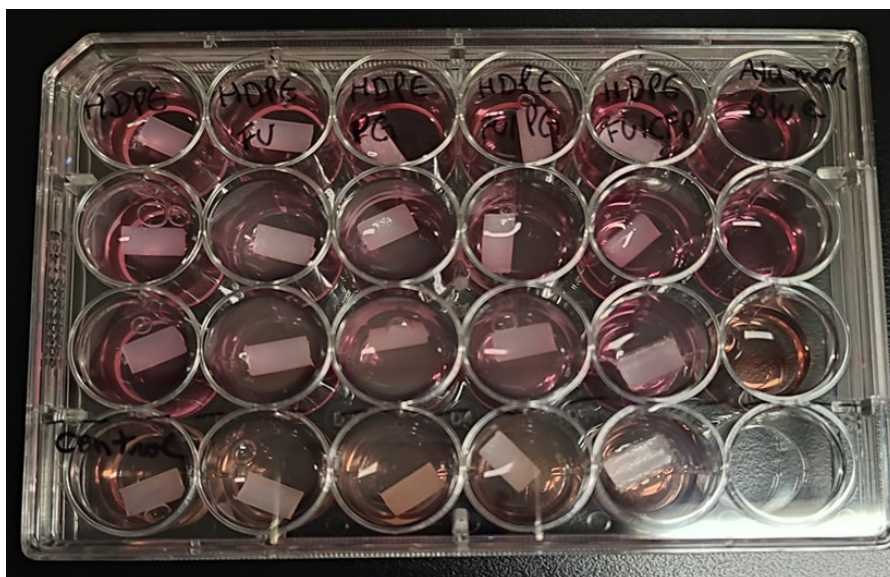
Figura 77 - Viabilidade celular por Alamar Blue – redução resazurina.



Fonte: Tribioscience (2022).

Na figura 78 pode-se observar as amostras do DIU nos poços para os testes de contato direto com as células de HeLa em meio de cultura.

Figura 78 - Amostras do DIU em contato com as células de HeLa em meio de cultura.

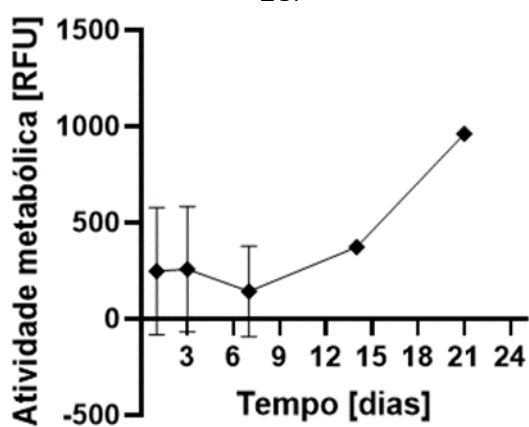


Fonte: Elaborada pelo autor.

Foram feitos gráficos da atividade metabólica para os dias 1, 3, 7, 14 e 21. A atividade metabólica está expressa na unidade padrão do leitor de placas RFU (*relative fluorescence units*).

Nas amostras de PEAD puro que não contém fármaco, observa-se que a atividade metabólica é inicialmente baixa e depois do dia 7 volta a subir novamente como demonstra na figura 79.

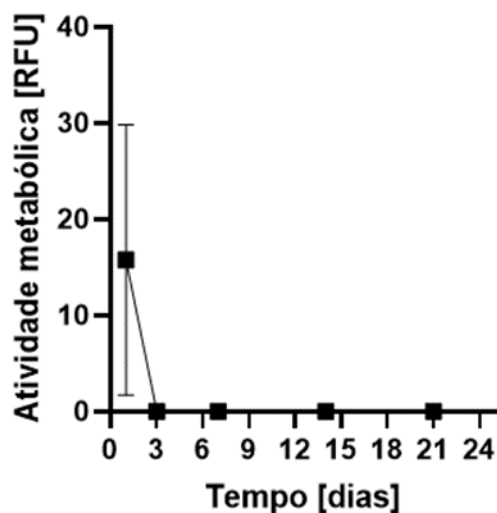
Figura 79 - Atividade metabólica das amostras de PEAD puro do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.



Fonte: Elaborada pelo autor.

As amostras de PEAD/5-FU a atividade metabólica decai e a partir do dia 3 não apresenta mais nenhuma atividade metabólica (figura 80), sugerindo uma diminuição na integridade das células, e um efeito bastante toxico devido a presença da 5-fluorouracil.

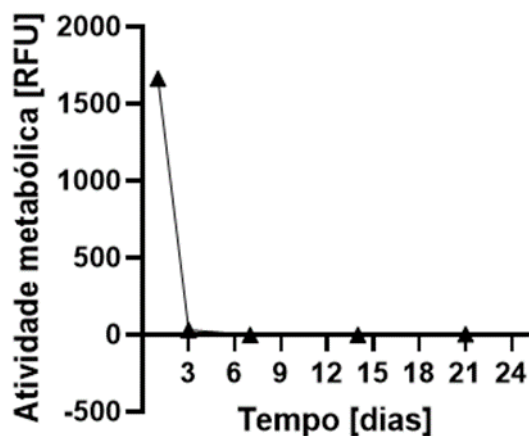
Figura 80 - Atividade metabólica das amostras de PEAD/5-FU do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A atividade metabólica também decai para as amostras de PEAD/PG a partir dos primeiros dias, mostrando um efeito inibidor da viabilidade celular por parte da progesterona, como observa-se na figura 81.

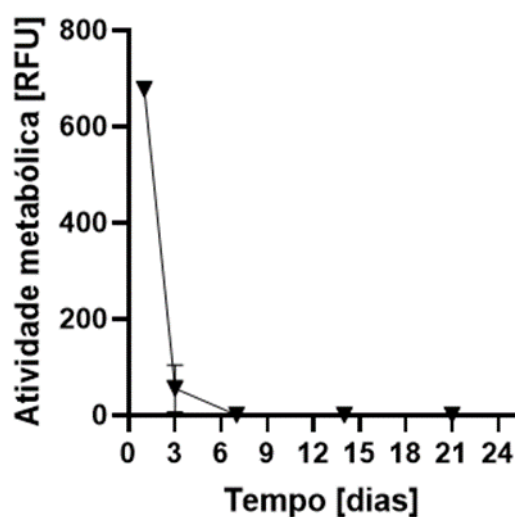
Figura 81 - Atividade metabólica das amostras de PEAD/PG do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.



Fonte: Elaborada pelo autor.

As amostras de PEAD/5-FU/PG do DIU mostraram um efeito semelhante as amostras de PEAD com 5-fluorouracil e com progesterona. Foi observado também um decaimento na atividade metabólica das células até o dia 3 e depois não se observa mais a atividade metabólica (figura 82), sugerindo que as células tiveram sua viabilidade comprometida.

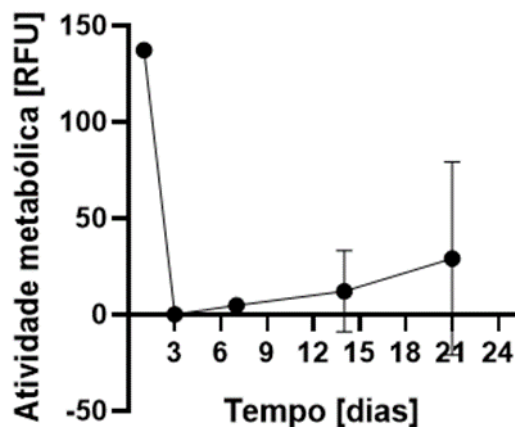
Figura 82 - Atividade metabólica das amostras de PEAD/5-FU/PG do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.



Fonte: Elaborada pelo autor.

As amostras de PEAD/5-FU/CFP apresentaram um decréscimo da atividade metabólica nos primeiros 3 dias e um aumento na atividade metabólica a partir do dia 7. Sugerindo que para esse tipo de célula de HeLa, a composição de PEAD/5-FU/CFP não foi tão tóxica, quanto as outras composições com 5-fluorouracil e progesterona (figura 83).

Figura 83 - Atividade metabólica das amostras de PEAD/5-FU/CFP do DIU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

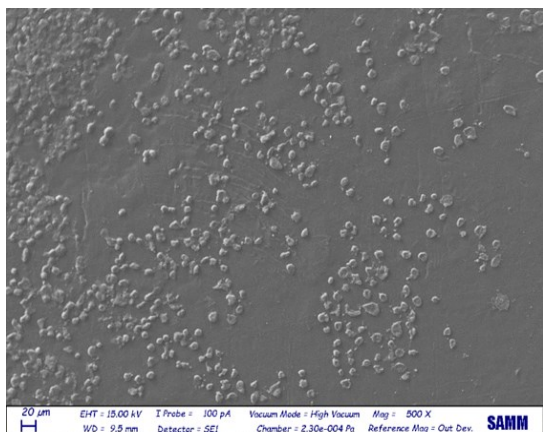


Fonte: Elaborada pelo autor.

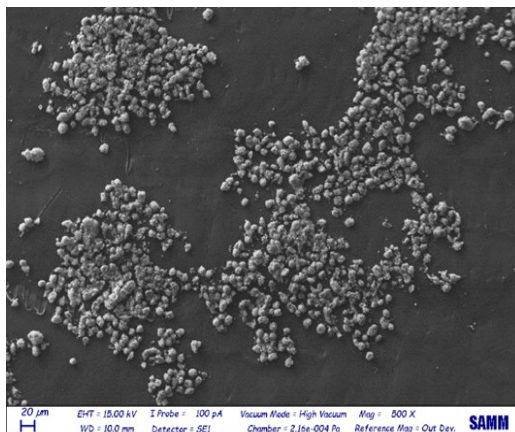
Foi realizada a microscopia das amostras do DIU paralelamente aos ensaios de atividade metabólica. Na figura 84 observa-se a presença das células nas amostras de PEAD puro em todos os dias. No primeiro dia as células são pequenas e arredondadas, no dia 3 já começam a se alongar e formar podos proteicos buscando contato entre si. A partir do dia 7 estão mais alongadas e achatadas, formando uma matriz proteica extracelular entre si, indicando uma boa dispersão sobre o material.

Figura 84 - Imagens de MEV mostrando a cultura de células sobre amostras de PEAD puro nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

Dia 1

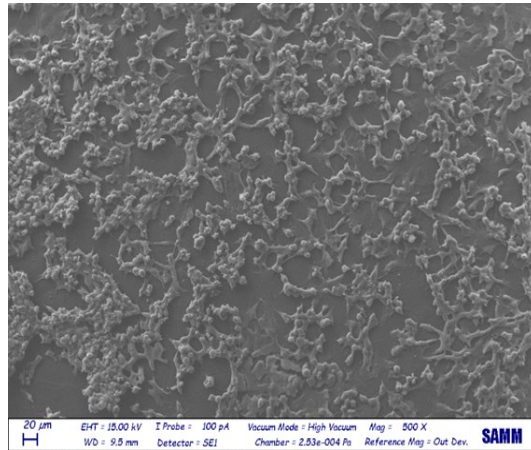
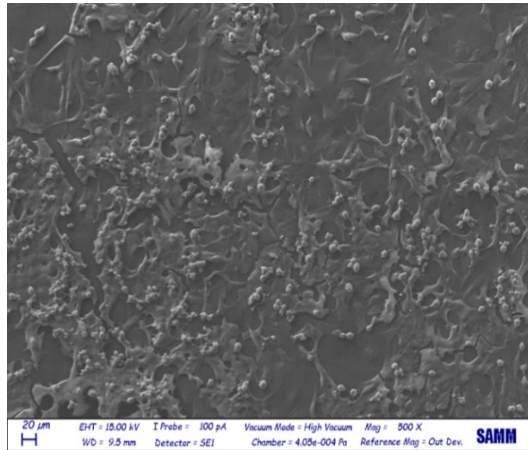


Dia 3

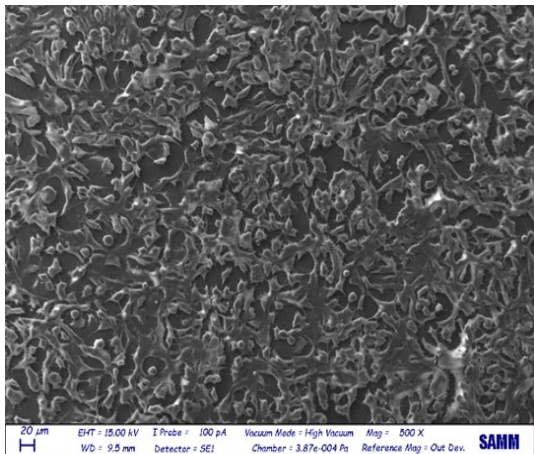


Dia 7

Dia 14



Dia 21

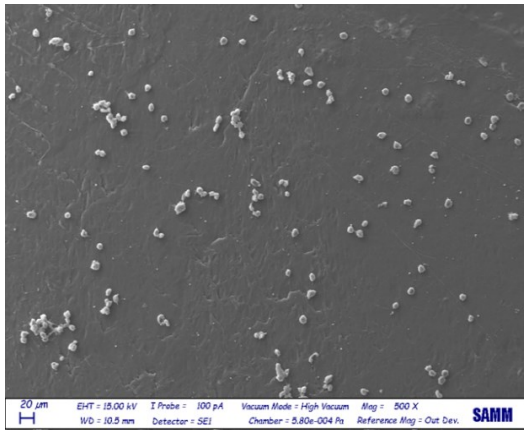


Fonte: Elaborada pelo autor.

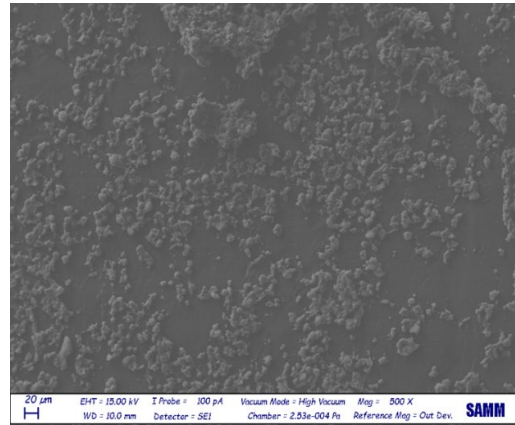
Na figura 85 observa-se a cultura celular sobre amostras de PEAD/5-FU. No primeiro dia as células estão arredondadas e pequenas. Depois do dia 3 começam a se unir, mas com a presença do quimioterápico não conseguem crescer e acabam morrendo.

Figura 85 - Imagens do MEV das amostras de PEAD/5-FU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

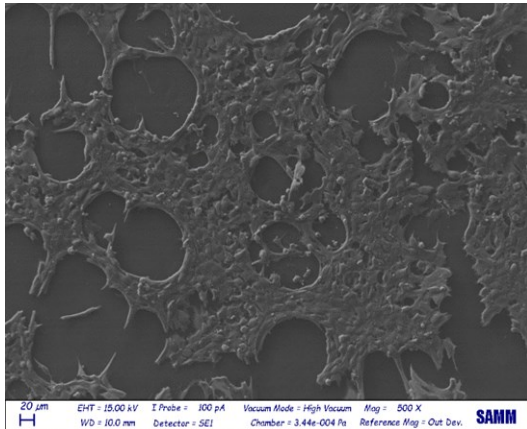
Dia 1



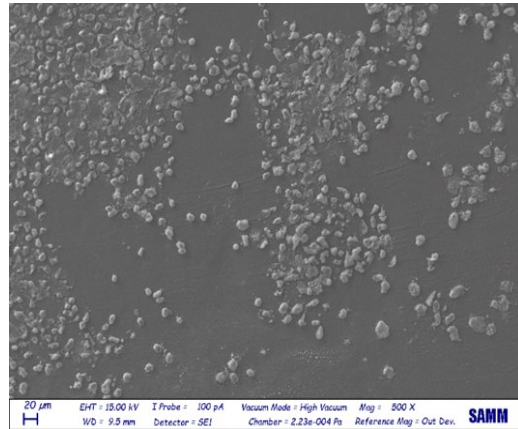
Dia 3



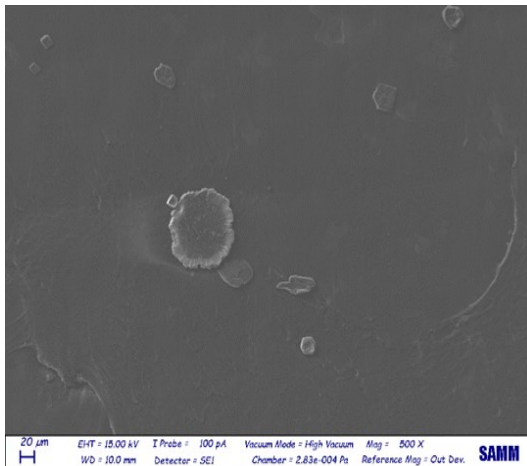
Dia 7



Dia 14



Dia 21

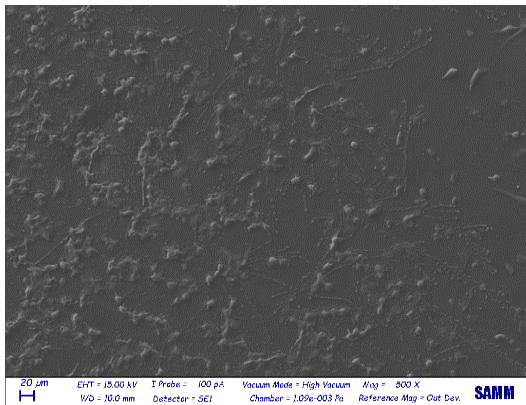


Fonte: Elaborada pelo autor.

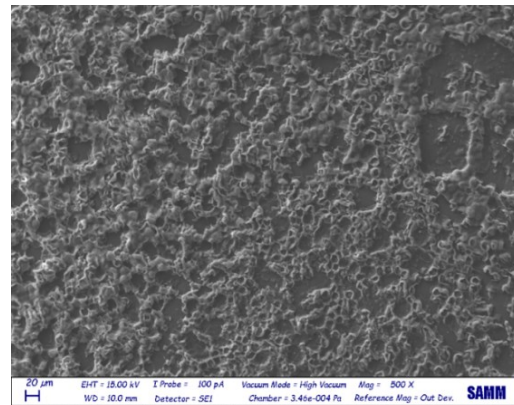
Na figura 86 são mostradas as imagens da cultura celular sobre amostras de PEAD/PG. No primeiro dia as células estão arredondadas e pequenas. Depois começam a crescer e se unir, mas entre os dias 7 e 14 já começam a morrer.

Figura 86 - Imagens do MEV das amostras de PEAD/PG nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

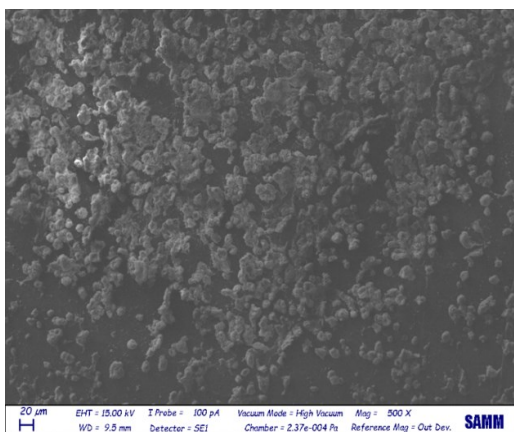
Dia 1



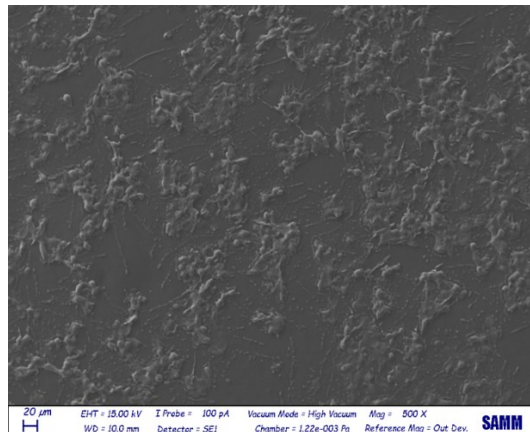
Dia 3



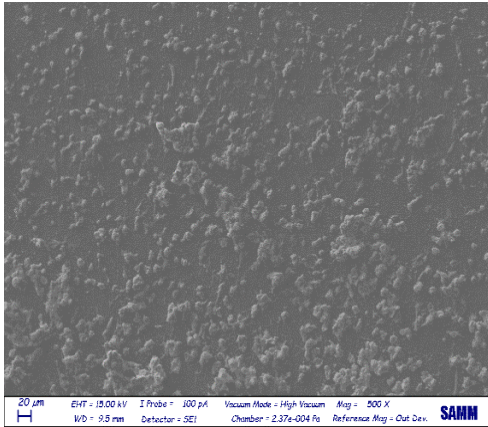
Dia 7



Dia 14



Dia 21

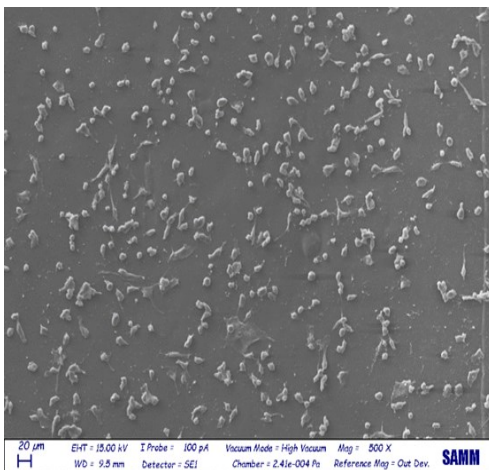


Fonte: Elaborada pelo autor.

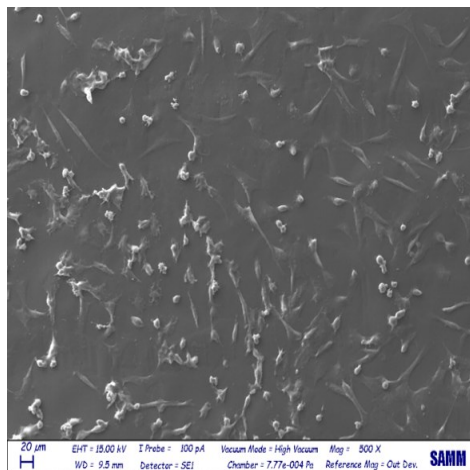
Na figura 87 as imagens do MEV mostram a cultura celular sobre amostras de PEAD/5-FU/PG. Observa-se que nos primeiros dias as células estão arredondadas e começam a se alongar. Depois do dia 7 começam a se unir, mas com a presença do quimioterápico não conseguem manter-se viáveis e acabam morrendo.

Figura 87- Imagens do MEV das amostras de PEAD/5-FU/PG nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

Dia 1

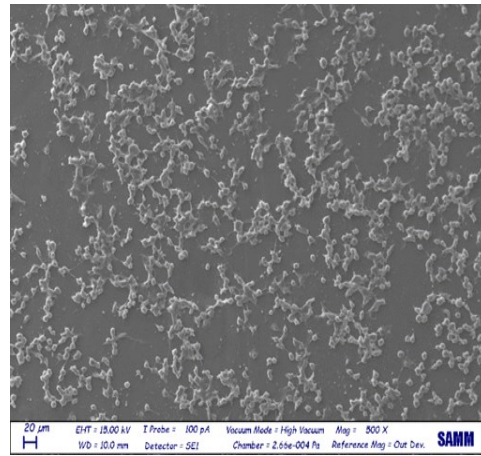
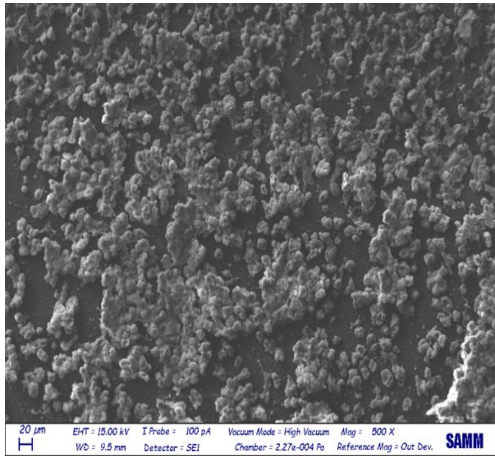


Dia 3

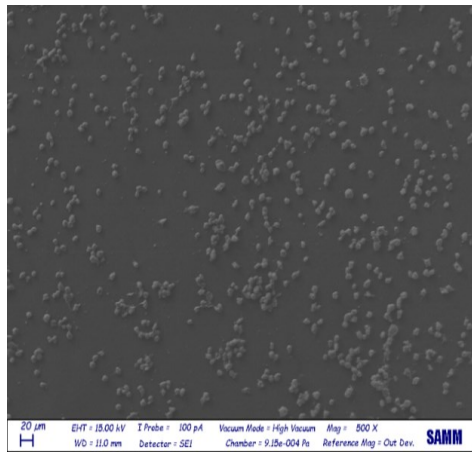


Dia 7

Dia 14



Dia 21

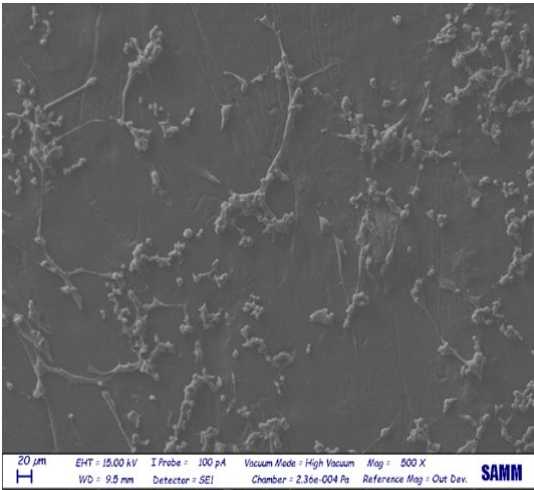


Fonte: Elaborada pelo autor.

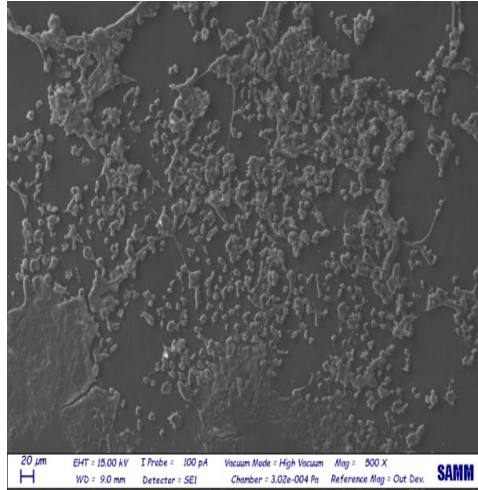
Na figura 88 observa-se as imagens de MEV para a cultura celular sobre amostras de PE/FU/CFP. No primeiro dia as células estão arredondadas e começam a se alongar. Depois do dia 3 começam a se unir, mas com a presença do quimioterápico não conseguem manter a viabilidade e também morrendo.

Figura 88 - Imagens do MEV das amostras de PEAD/5-FU/CFP nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

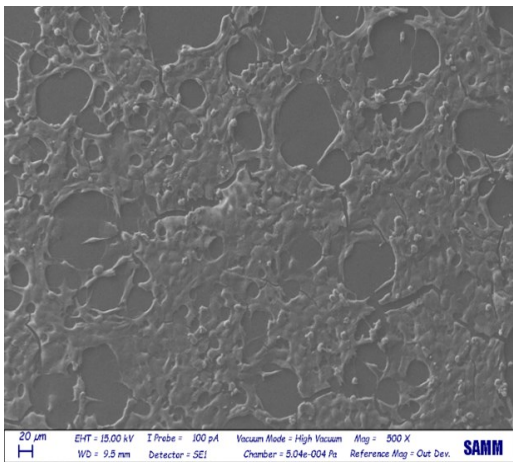
Dia 1



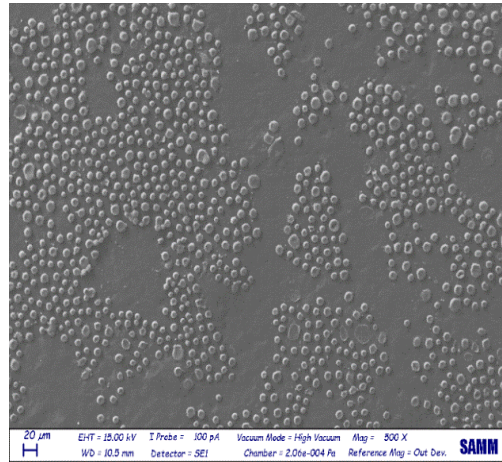
Dia 3



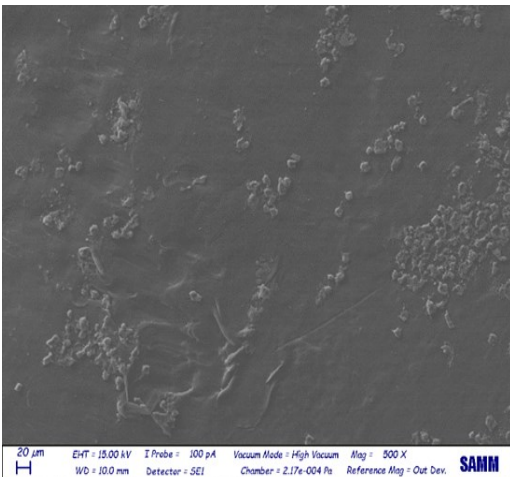
Dia 7



Dia 14



Dia 21



Fonte: Elaborada pelo autor.

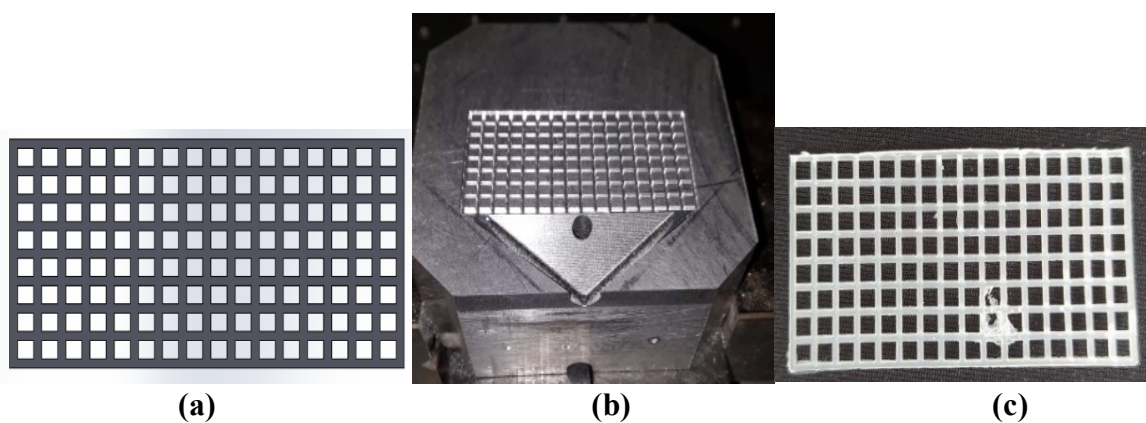
4.2 CARACTERIZAÇÃO DA TELA DE PCL

Nesta sessão foi realizada a caracterização da tela, como a análise dimensional dos corpos de prova, o MEV, EDS, FTIR e DSC. Depois os ensaios mecânicos como o ensaio de flexão, fadiga e viscoelasticidade. O ensaio de liberação do fármaco e condutividade. E por fim, o ensaio de citotoxicidade e citocompatibilidade.

4.2.1 Análises dimensionais dos corpos de prova

Na figura 89 (a) tem-se o design da tela no CAD Solidworks® e a figura 89 (b) o molde da tela em alumínio utilizada na injetora para a fabricação das peças. A figura 89 (c) apresenta a imagem da tela injetada de PCL que representa as amostras que foram medidas. Foram utilizadas 5 amostras de cada condição. As peças tiveram uma maior dificuldade de reprodutibilidade comparada com o DIU devido sua geometria mais complexa.

Figura 89 – Imagens das geometrias dos implantes da tela (a) desenho da tela feito no software CAD Solidworks (b) molde em alumínio da tela usinado na CNC (c) peça em PCL fabricada por moldagem por injeção.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A fim de investigar a precisão dimensional dos corpos de prova em relação ao modelo original, e verificar possíveis influências da composição na qualidade geométrica, realizou-se medições dos seus comprimentos, larguras, espessuras, abertura da malha, como é apresentado nas tabelas 31 e 32. A análise estatística de variância (ANOVA) foi realizada para as comparações entre as dimensões dos corpos de prova puro e com fármaco. Nessas análises não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias das dimensões

dos corpos de prova, o que mostra que a presença do fármaco na estrutura do material não provocou alterações significativas nas condições geométricas dos corpos de prova injetados.

Tabela 31 – Dimensões da tela de PCL e PCL/5-FU.

	PCL				PCL/5-FU		
	C	L	E	malha	C	E	malha
Média	48,36	24,51	0,88	1,99	48,42	0,91	2
Desvio Padrão	0,13	0,06	0,02	0,00	0,15	0,03	0,01

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 32 - Dimensões da tela de PCL/5-FU/CFP.

	PCL/5-FU/CFP			
	C	L	E	malha
Média	48,34	24,52	0,87	1,99
Desvio Padrão	0,09	0,23	0,02	0,00

Fonte: Elaborada pelo autor.

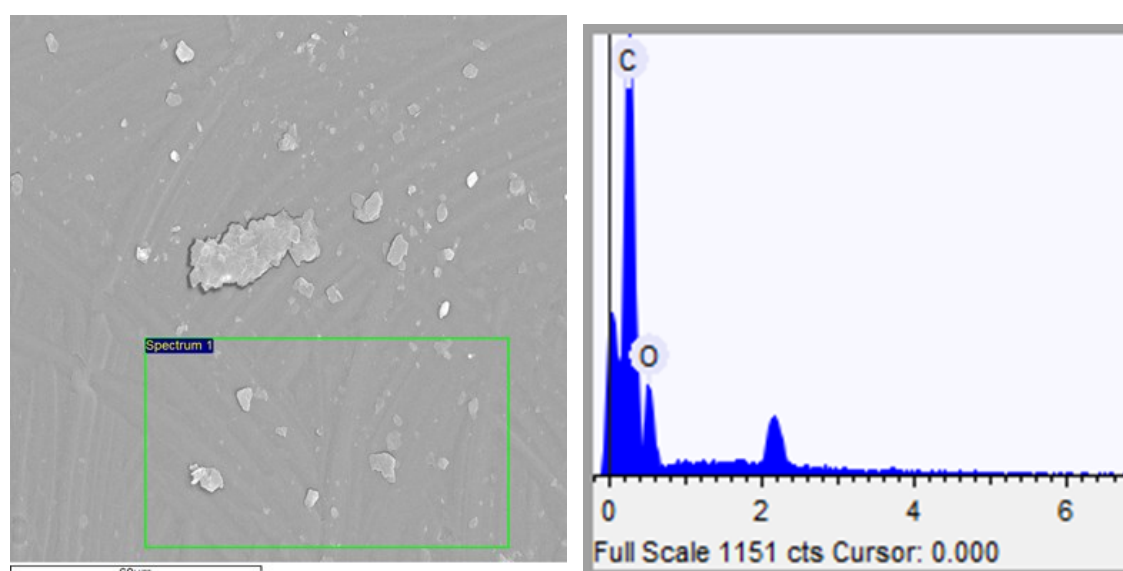
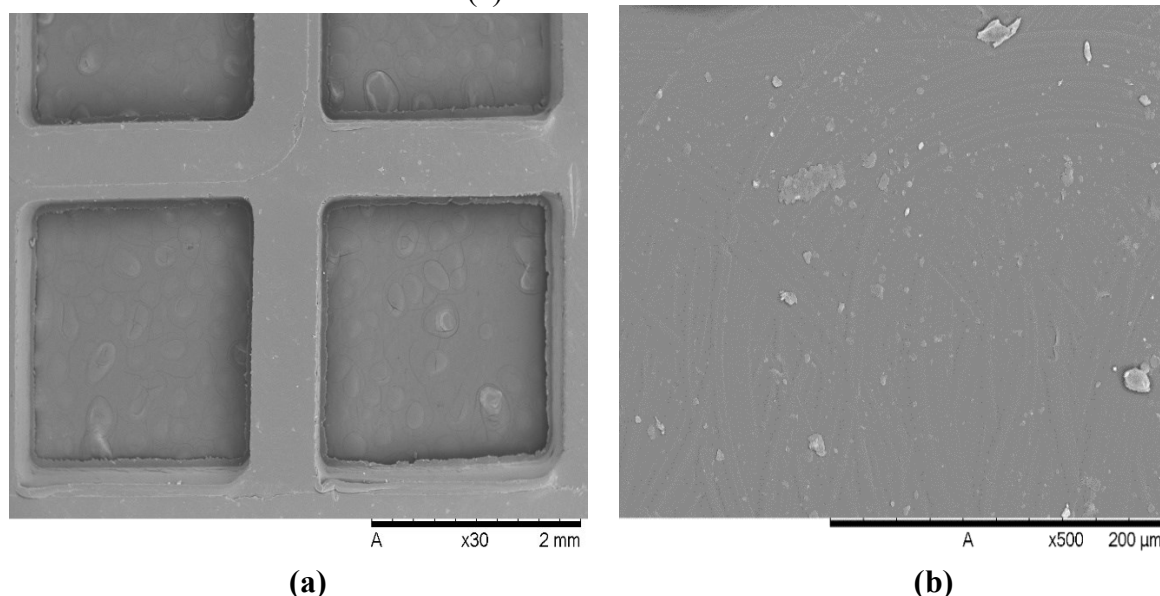
4.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Através das imagens geradas pelo MEV é possível realizar diversos tipos de análises em polímeros, tanto estruturais quanto químicas. Em relação às análises estruturais, é possível obter informações morfológicas como homogeneização da superfície, presença do fluxo de injeção, presença de impurezas, bolhas, trincas, superfícies irregulares.

Além da imagem gerada pelo MEV, uma outra técnica é bastante utilizada de forma acoplada ao microscópio, a espectroscopia por energia dispersiva (EDS), que permite detectar elementos químicos na superfície da amostra.

Na figura 90 análises da morfologia através do MEV foram realizadas para as amostras da tela de PCL pura. Na figura 90 (a) observa-se a tela com um bom acabamento dimensional da malha e na figura 90 (b) a superfície com algumas irregularidades que podem ter sido pelo fluxo de injeção. E na figura 90 (c) a análise em EDS.

Figura 90 – MEV da tela: (a) PCL com aumento de 30x, (b) PCL puro com aumento de 500x (c) análise de EDS.



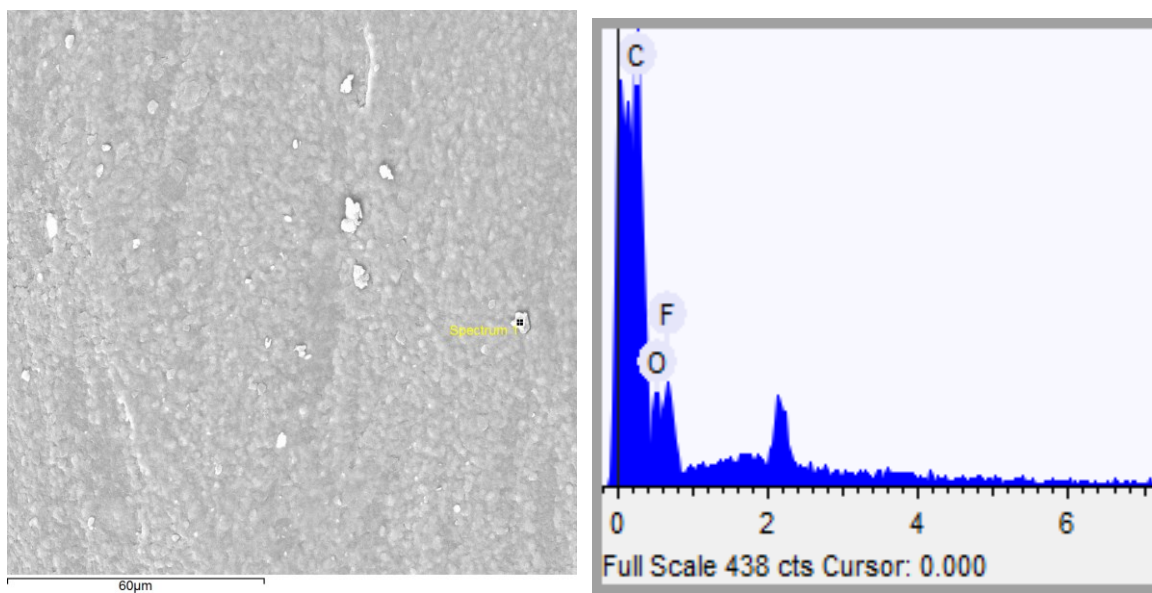
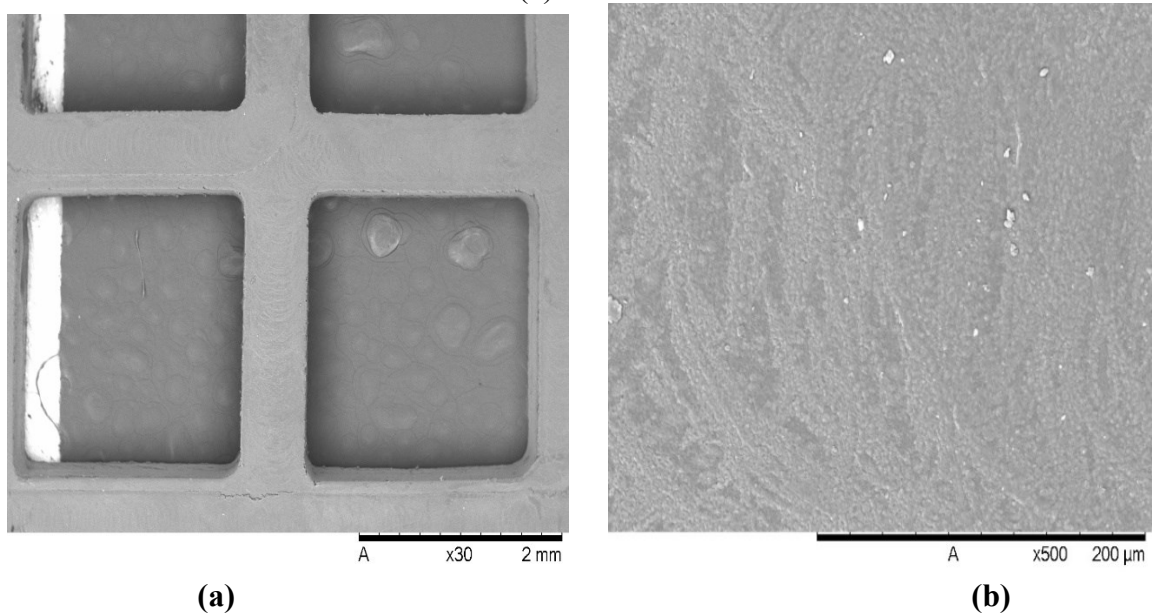
Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	66,30	72,38
Oxigênio	33,69	27,61

(c)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na figura 91 (a) observa-se o MEV da tela de PCL com o fármaco 5-FU e apresenta um bom acabamento dimensional e na figura 91 (b) apresenta alguns aglomerados que podem ser do fármaco. E na figura 91 (c) o EDS confirma a presença do fármaco.

Figura 91 – MEV da tela: (a) PCL/5-FU com aumento de 30x com as dimensões (b) PCL/5-FU 500x (c) análise de EDS.



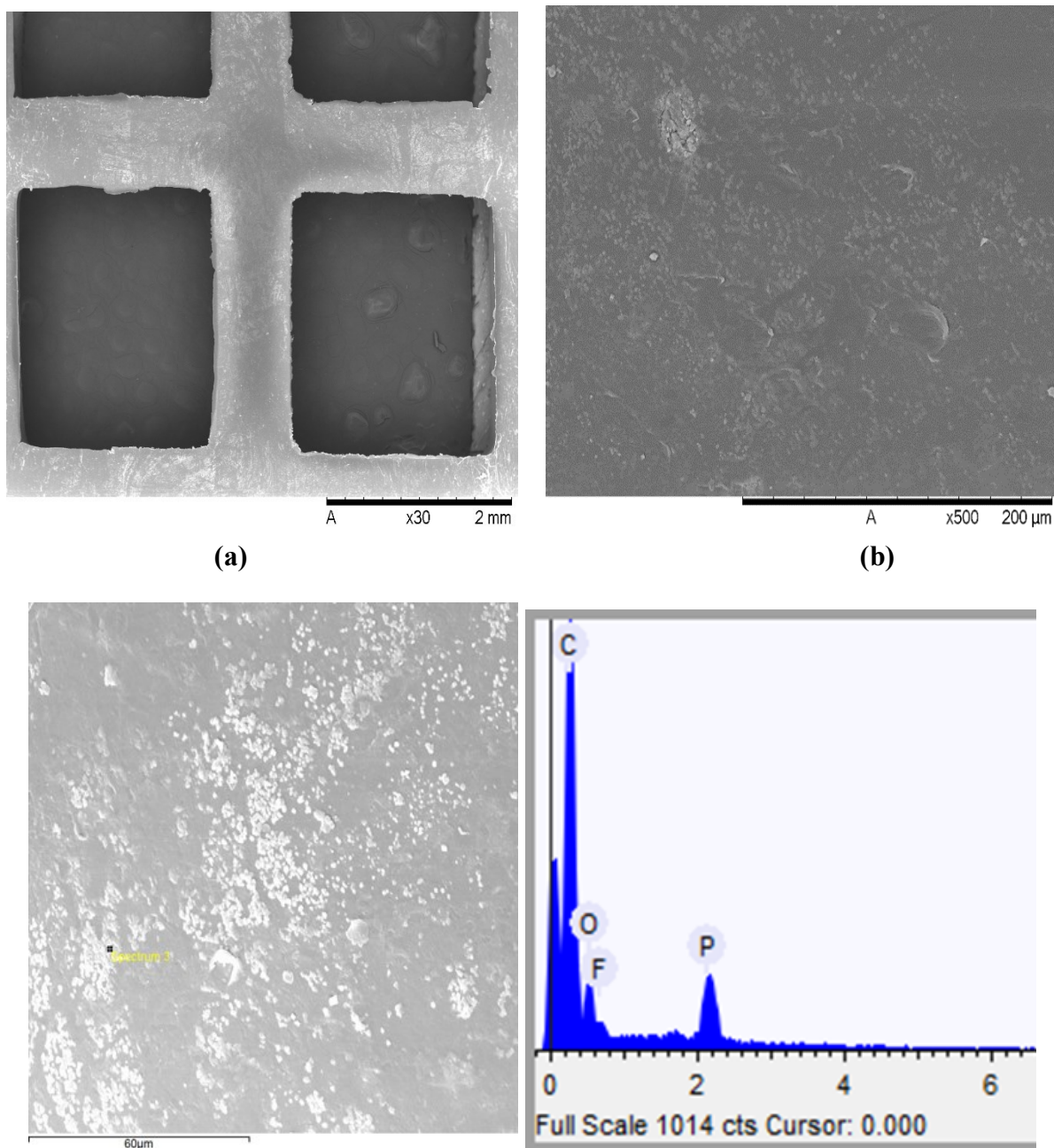
Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	53,04	62,42
Oxigênio	18,93	16,72
Flúor	28,03	20,86

(c)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na figura 92 (a) observa-se a tela com uma certa irregularidade na malha. A figura 92 (c) confirma a presença de flúor do fármaco 5-FU e o fósforo do surfactante CFP.

Figura 92 – MEV da tela: (a) PCL/5-FU/CFP 30x e dimensões (b) PCL/5-FU/CFP 500x (c) análise de EDS.



Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	66,08	73,03

Oxigênio	24,99	20,74
Flúor	8,93	6,24
<hr/>		
Elemento	% Peso	% Atômica
Carbono	70,179	76,084
Oxigênio	28,920	23,538
Fósforo	0,901	0,379

(c)

Fonte: Elaborada pelo autor.

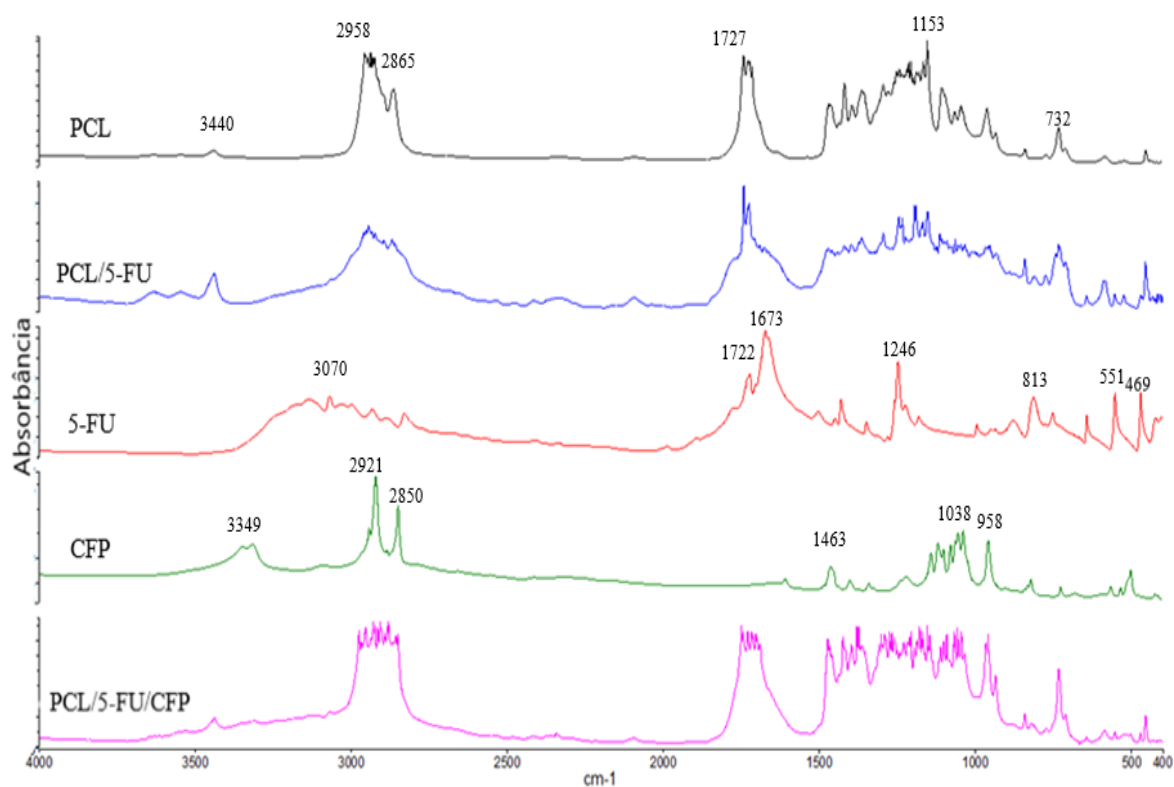
4.2.3 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

Na figura 93 tem-se os espectros de FTIR da tela de PCL puro e com o 5-FU e o surfactante CFP. Os principais picos do PCL são em 1153 cm^{-1} do grupo $-\text{CH}_2$, a banda 1727 cm^{-1} do grupo $\text{C}=\text{O}$ e a banda em 2958 cm^{-1} do grupo $\text{C}-\text{O}$.

No espectro do fármaco puro de 5-fluorouracila (5-FU) identificou-se diversas bandas em variados números de ondas. As bandas na faixa entre 3200 e 3000 cm^{-1} se referem aos estiramentos do grupo $\text{N}-\text{H}$ e $=\text{C}-\text{H}$. As bandas em 2938 cm^{-1} e 2831 cm^{-1} são atribuídos ao grupo $-\text{CH}_2$. A banda em 1723 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo $\text{C}=\text{O}$ e o presente na faixa de 1650 cm^{-1} e 1580 cm^{-1} corresponde ao estiramento dos grupos $\text{C}=\text{N}$ e $\text{C}=\text{C}$. As bandas em 1450 cm^{-1} e 1350 cm^{-1} são atribuídos a compostos de pirimidina substituídos. A absorção das bandas em 1180 cm^{-1} e 1250 cm^{-1} são atribuídos às ligações de $\text{C}-\text{O}$ e $\text{C}-\text{N}$, respectivamente. A banda de absorção em 1230 cm^{-1} é devido à ligação de flúor no anel. As bandas observadas em 820 cm^{-1} e 550 cm^{-1} . As bandas características de CFP que são atribuídos aos grupos $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ e PO_4 foram encontrados no espectro infravermelho.

As bandas em 2921 e 2850 cm^{-1} são contribuídos pela vibração dos grupos de ligação simples $-\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2$, e bandas em 1080 cm^{-1} são devidos à vibração dos grupos $-\text{PO}_4$ no CFP (TANG,2021).

Figura 93 – Espectro FTIR da tela de PCL, PCL/5-FU, 5-FU, CFP e PCL/5-FU/CFP.

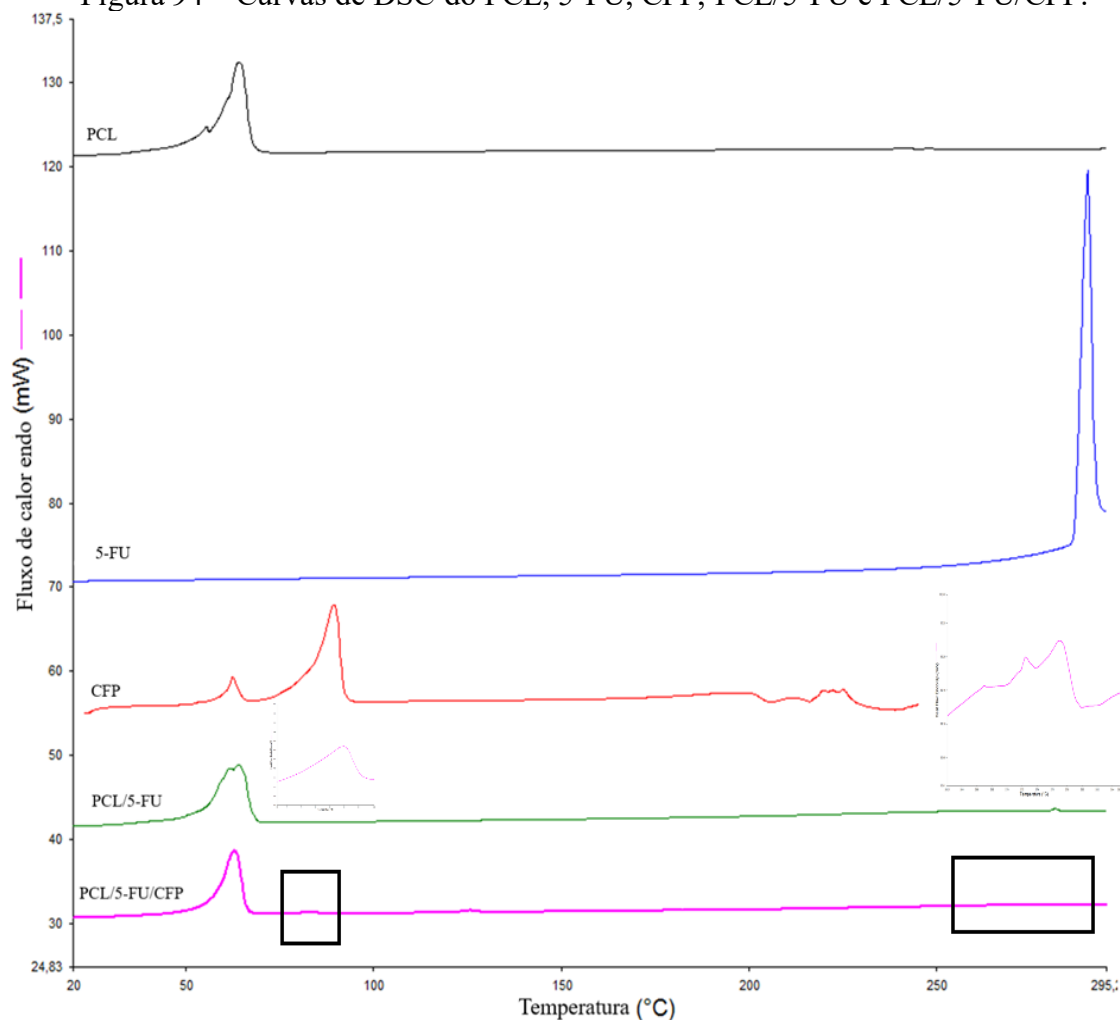


Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2.4 Calorímetro diferencial de varredura (DSC)

Na figura 94 observa-se as curvas de DSC do polímero e dos fármacos. Os picos estão relacionados à temperatura de fusão.

Figura 94 – Curvas de DSC do PCL, 5-FU, CFP, PCL/5-FU e PCL/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Obteve-se os valores das temperaturas de fusão cristalina e das entalpias de fusão na tabela 33. Os valores de grau de cristalinidade ($X_c\%$) foram adquiridos pela razão entre a média das entalpias de fusão de cada amostra e do valor teórico para o PCL 100% cristalino.

Tabela 33 - Dados da temperatura de fusão e entalpias do PCL puro, 5-FU, PCL/5-FU.

Material	T_{m1}^a (°C)	T_{m2}^a (°C)	T_{m}^b (°C)	ΔH_1 (J/g)	ΔH_2 (J/g)	ΔH_3 (J/g)	$X_c\%$
PCL	64,2	-	-	72,43	-	-	51,92
5-FU	-	-	290,2	-	-	170,41	-
CFP	62,53	89,53	-	16,44	121,99	-	-
PCL/5-FU	66,11	-	281,54	66,11	0,45	-	-
PCL/5-FU/CFP	62,78	83,93	274,45	82,03	1,55	0,30	-

Fonte: Elaborada pelo autor.

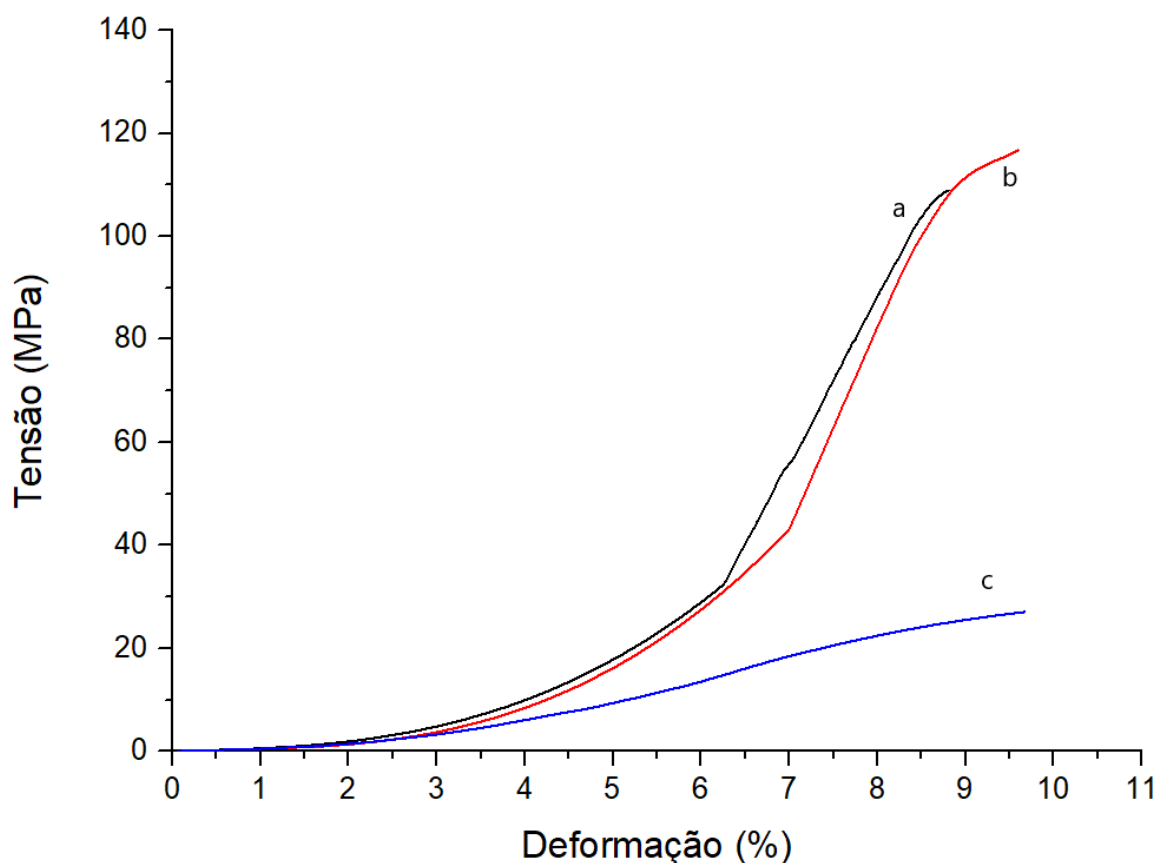
4.2.5 Ensaio mecânicos

Os ensaios mecânicos são métodos utilizados para medir uma série de fatores com o objetivo de entender o comportamento do material com que se trabalha. Isso é feito por meio da análise de suas propriedades mecânicas em várias condições de uso.

4.2.5.1 Módulo de flexão e tensão à 5% de deformação

Realizou-se análises mecânicas para verificar o comportamento das amostras sob flexão, e assim determinar o módulo de flexão e a tensão referente à uma deformação no regime plástico pré-definida de 5%. O módulo de flexão foi extraído de uma região de até 2% de deformação, na qual o polímero ainda se encontra num regime elástico visível (figura 95). De uma visão ampliada do gráfico tensão versus deformação, observa-se um comportamento diferenciado da composição contendo CFP, sugerindo um efeito plastificante do surfactante na matriz de PCL.

Figura 95 - Curvas tensão-deformação das telas: (a) PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A tabela 34 apresenta as médias dos valores dos módulos de flexão obtidos e seus respectivos desvios padrões para cada composição, a fim de permitir uma análise mais detalhada do comportamento mecânico das diferentes composições.

Tabela 34 - Valores dos módulos de flexão obtidos das amostras da tela.

Amostra	Módulo de elasticidade (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PCL	139	13,4
PCL/5-FU	126	54,2
PCL/5-FU/CFP	136	89

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em uma análise preliminar percebe-se que as amostras de PCL pura apresentaram um módulo superior ao das restantes das composições com 5-fluorouracil e com 5-fluorouracil e surfactante. Percebe-se também que as amostras de PCL/5-FU apresentaram o menor módulo. Visando a obtenção de conclusões mais confiáveis na determinação das diferenças significativas com a adição de fármacos foi realizada uma análise de variância (ANOVA) com o auxílio do software estatístico Biostat® 5.3. A tabela 35 apresenta os resultados dessa análise e foi possível observar que não houve diferença significativa entre as amostras com e sem fármaco.

Tabela 35 – Análise de variância para os módulos de flexão das amostras da tela.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	2	283,333	141,667	0,0499	0,9522
Erro	5				

Fonte: Elaborada pelo autor.

GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

Na tabela 36 os valores das tensões à 5% de deformação é apresentada. O maior valor foi das amostras de PCL puro e o menor valor foi do PCL/5-FU/CFP.

Tabela 36 - Valores das tensões à 5% de deformação obtidos das amostras da tela.

Amostra	Tensão a 5% de de formação (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PCL	24,8	0,99
PCL/5-FU	20,1	5,80
PCL/5-FU/CFP	17,9	11,8

Fonte: Elaborada pelo autor.

Estatisticamente foi possível observar que não houve diferença significativa entre as amostras com e sem fármaco (tabela 37).

Tabela 37 - Análise de variância para as tensões à 5% de deformação das amostras da tela.

Fator	GL	SQ	QM	F crítico	P-valor
Fármaco	2	9,667	4,833	0,0983	0,9074
Erro	5				

Fonte: Elaborada pelo autor.

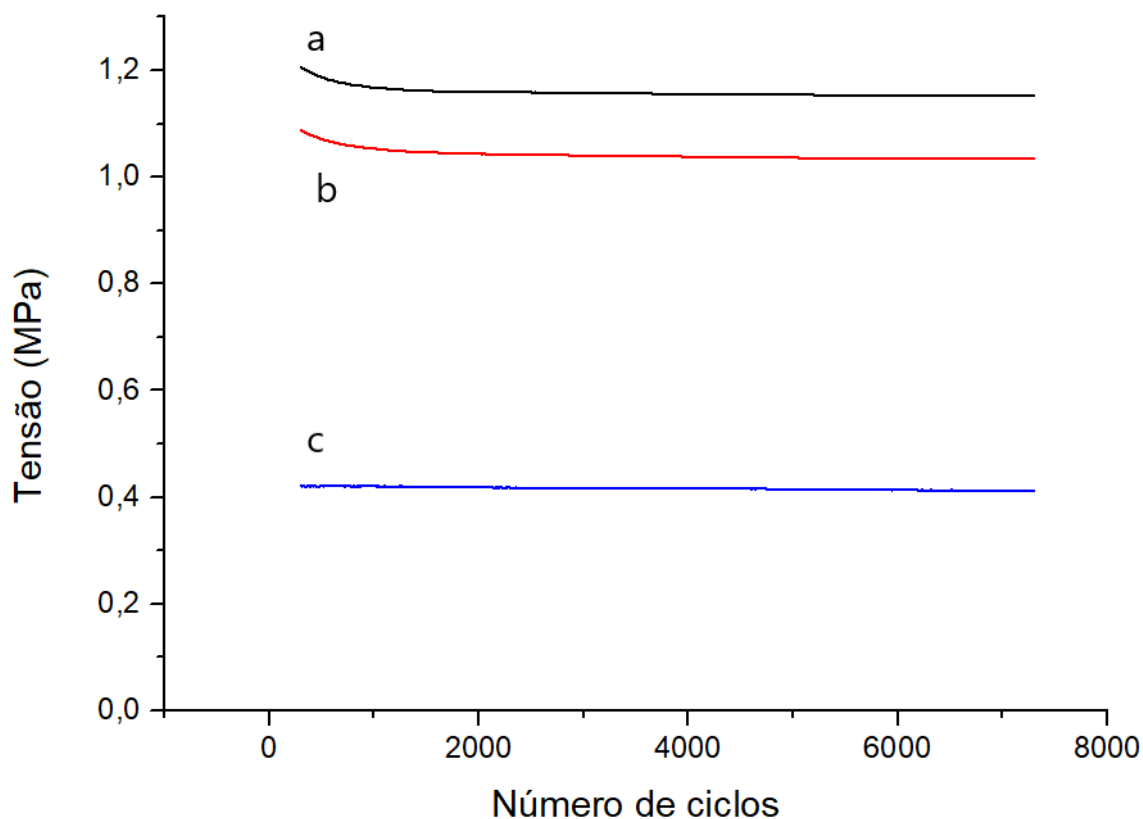
GL = Grau de liberdade, SQ = Soma dos quadrados, QM = Quadrado médio.

4.2.5.2 Ensaio de fadiga

Na figura 96 observa-se a curva da fadiga da tela de PCL, PCL/5-FU e PCL/5-FU/CFP. Na extremidade da parte móvel é imposta uma força ou deformação oscilatória com uma determinada amplitude e frequência prescrita. Todas estas análises foram realizadas em uma temperatura constante de 37°C.

A fadiga da tela foi avaliada através do levantamento de curvas de força aplicada para impor a amplitude de deformação desejada versus número de ciclos até a ruptura, para cada condição de ensaio estudada. Ocorre um decaimento nas curvas e depois se estabiliza e permanece praticamente constante de modo semelhante a maioria dos polímeros.

Figura 96 – Curva de fadiga da tela de (a) PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os testes de fadiga mostraram comportamentos semelhantes para as diferentes composições, não havendo redução na resistência ao deslocamento para as três composições. A presença do surfactante mostrou um efeito de plastificante (diminuindo a tensão necessária para o mesmo deslocamento que as outras composições, como visto no teste de tensão versus deformação (tabela 38).

Tabela 38 - Valores da resistência à fadiga para corpos de prova da tela.

POLÍMERO/FÁRMACO	RESISTÊNCIA À FADIGA (CICLOS)	DESVIO PADRÃO (±)
PCL	1158	77,1
PCL/FU	1086	76,4
PCL/FU/CFP	N/A	-

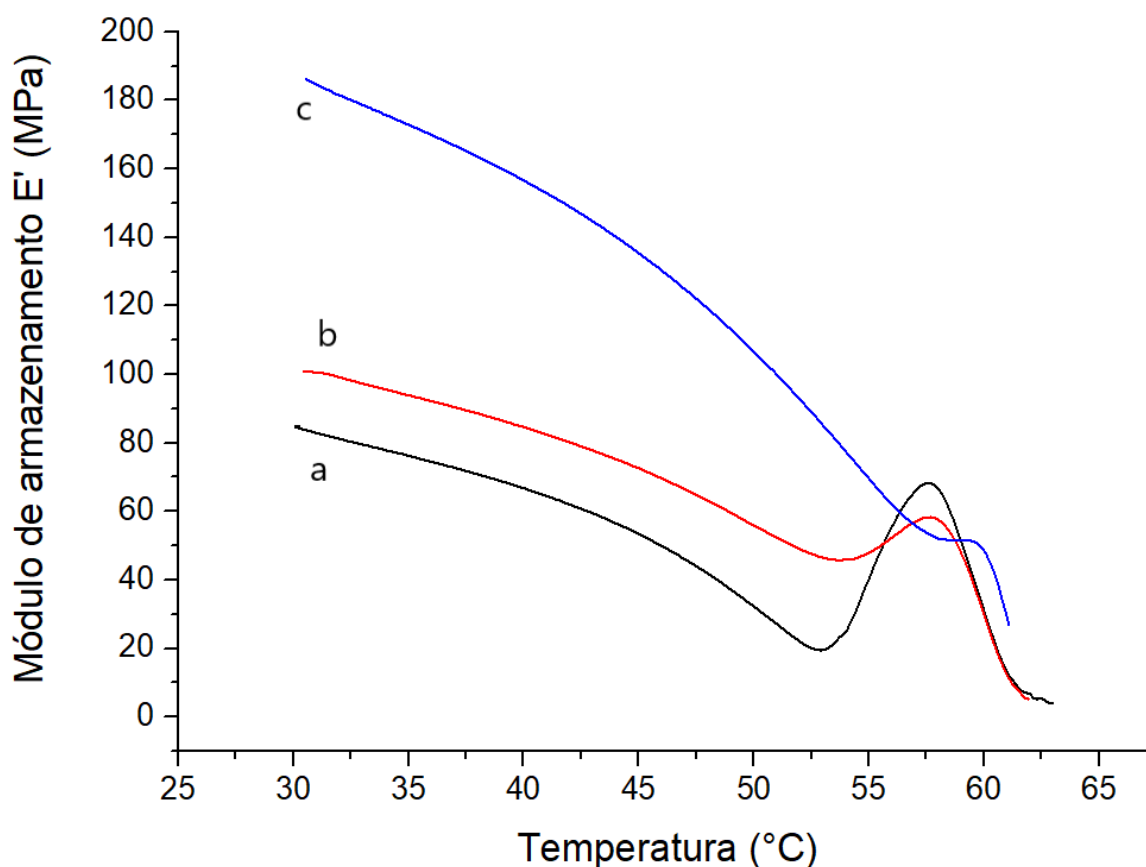
Fonte: Elaborada pelo autor.

Pela análise estatística não houve diferença significativa entre as amostras da tela de PCL puro e PCL/5-FU.

4.2.5.3 Ensaio dinâmico-mecânico

No ensaio dinâmico-mecânico três curvas são apresentadas, o módulo de armazenamento (E') que se refere à parte elástica do material, o módulo de perda (E'') que se refere à parte viscosa do material e o Tan delta que é o amortecimento total. Na figura 97 a curva do módulo de armazenamento em função da temperatura é apresentada para as amostras de PCL, PCL/5-FU e PCL/5-FU/CFP. Observa-se que todas as composições mostraram uma diminuição no módulo de armazenamento em função da temperatura como esperado.

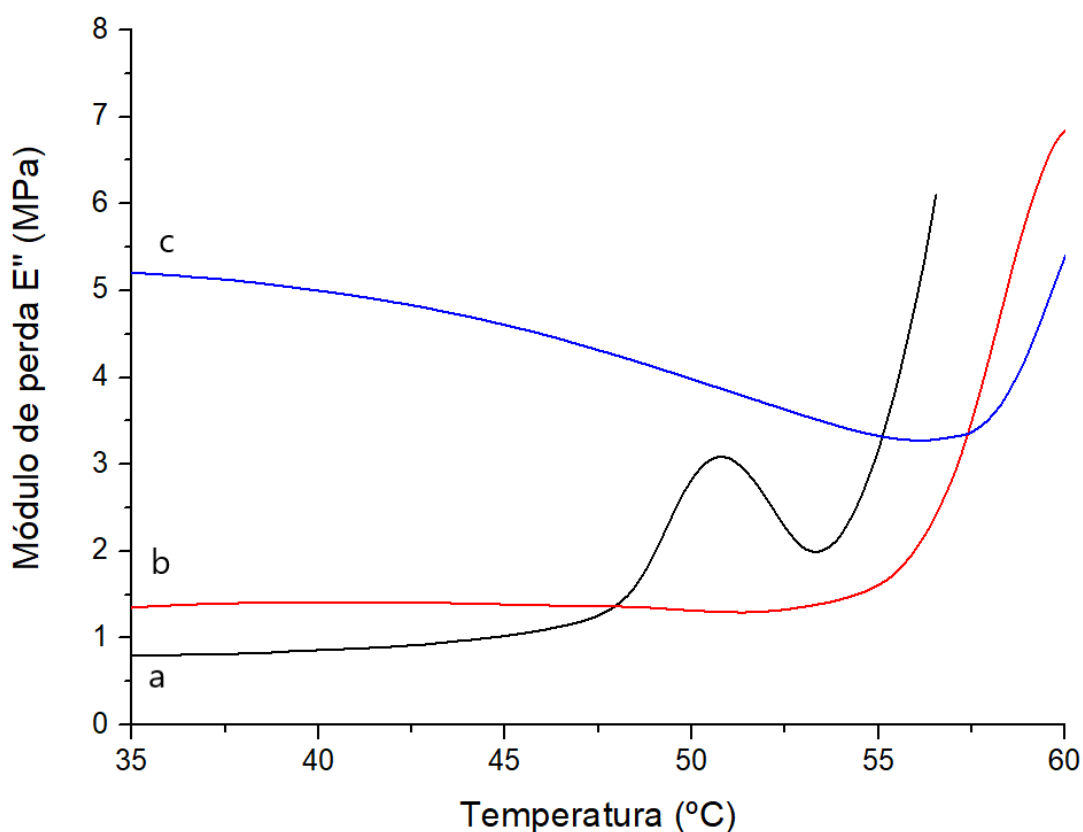
Figura 97 - Curvas do módulo de armazenamento em função da temperatura da tela de (a) PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

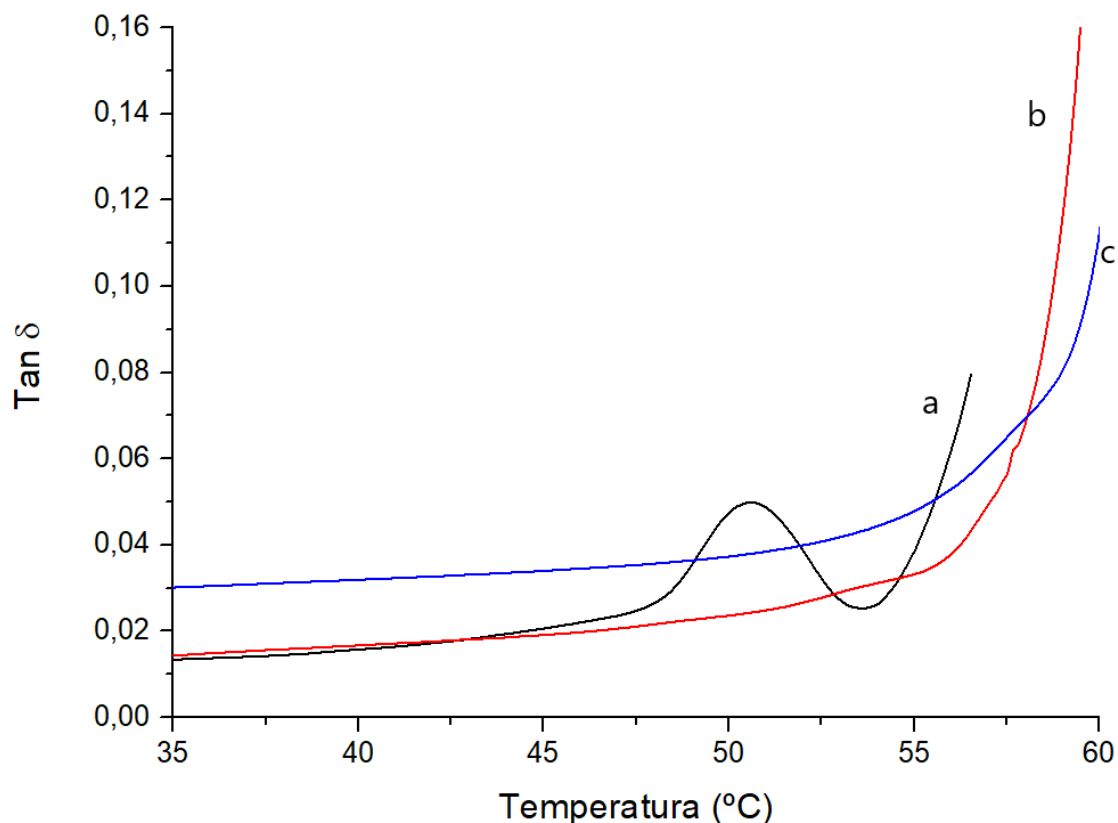
Nas curvas do módulo de perda para as telas em diferentes composições apresentadas na figura 98, a tela de PCL pura exibiu uma redução mais acentuada no módulo em torno de 55 °C devido ao início da fusão do polímero. Já as outras composições não mostraram o mesmo perfil devido provavelmente a presença da 5-fluorouracil, um componente de alta temperatura de fusão que pode ter efeito no caractere viscoso das misturas. O mesmo efeito é observado nas curvas de fator de perdas versus temperatura para amostras das telas em diferentes composições (Figura 99).

Figura 98 - Curvas do módulo de perda em função da temperatura da tela de (a) PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 99 – Curva Tan δ em função da temperatura da tela de (a)PCL, (b) PCL/5-FU e (c) PCL/5-FU/CFP.

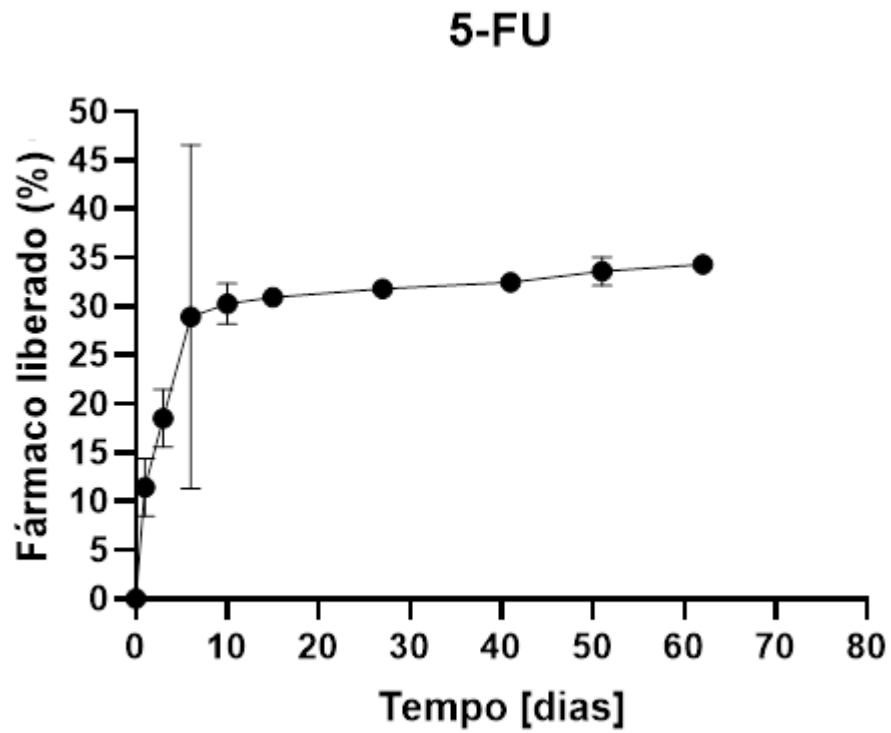


Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2.6 Ensaio de liberação dos fármacos

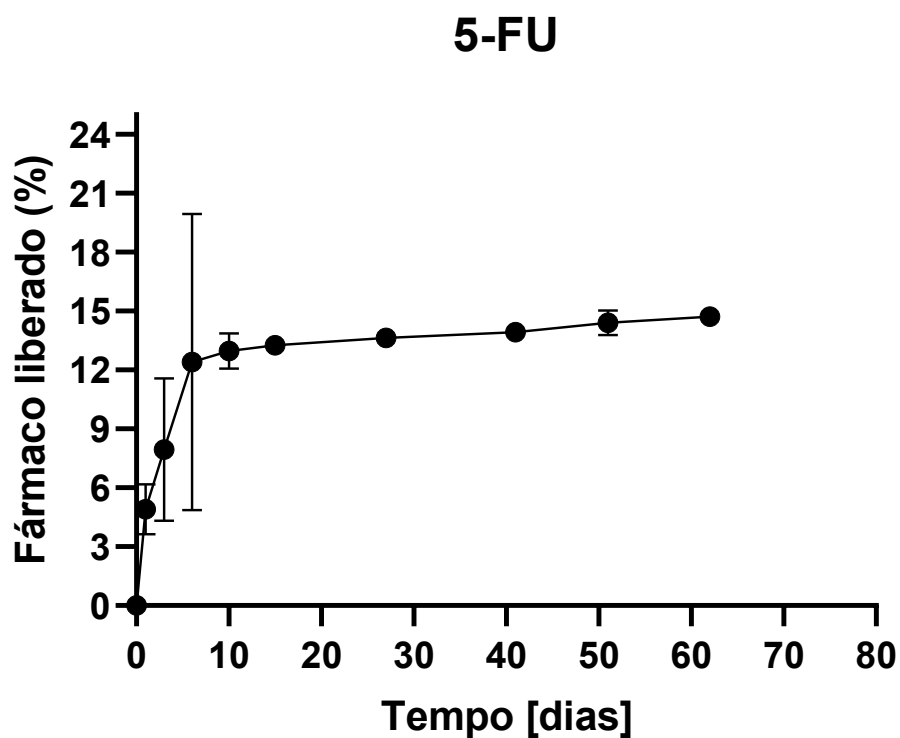
A figura 100 apresenta a curva de liberação do fármaco 5-FU para a tela de PCL/FU em função do tempo (dias). Nos primeiros 5 dias há uma grande liberação do fármaco devido a sua solubilidade elevada em água, posteriormente a liberação torna-se constante e controlada. Na figura 101, é apresentada a curva de liberação do fármaco 5-FU para a tela de PCL/5-FU/CFP em função do tempo (dias). Nos primeiros 5 dias também há uma grande liberação do fármaco, porém menor quando comparada a tela de PCL/5-FU devido provavelmente a presença do surfactante em solução que limita a solubilidade da 5-fluorouracil no meio micelar, posteriormente a liberação torna-se constante e controlada como no caso da composição de PCL/5-FU. Tal menor liberação inicial para a 5-fluorouracil na presença de surfactante pode ser interessante para prolongar a fase de liberação controlada do fármaco em meio polar.

Figura 100 - Curvas de liberação da 5-fluorouracil (5-FU) em função do tempo para a tela de PCL/5-FU.



Fonte: Elaborada pelo autor.

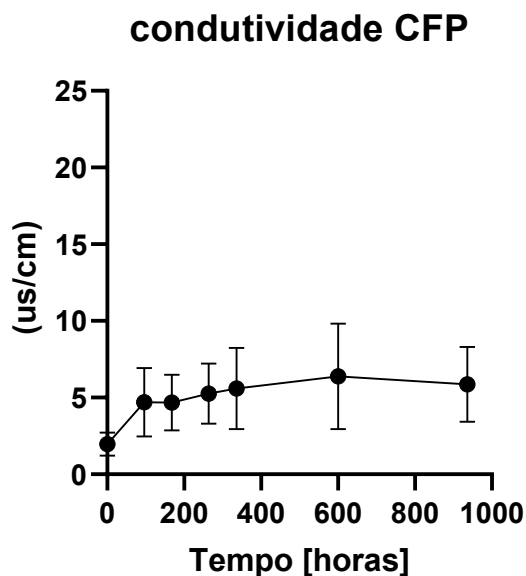
Figura 101 - Curvas de liberação da 5-fluorouracil (5-FU) em função do tempo para a tela de PCL/FU/CFP.



4.2.7 Condutividade

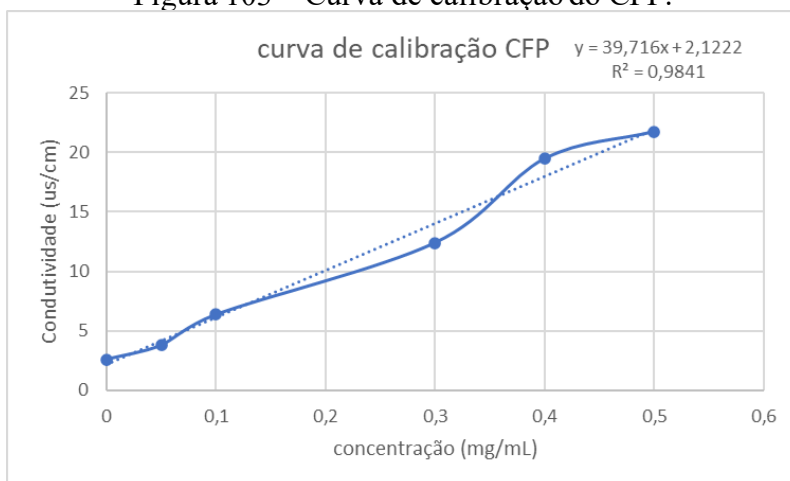
Na figura 102 tem-se o gráfico da condutividade do CFP nas amostras de PCL/5-FU/CFP. O ensaio de condutividade mostrou liberação de CFP nas amostras de tela de PCL/5-FU/CFP em quantidades superiores a 10^{-4} Molar (Moles/litro) segundo a curva de calibração, valores superiores a concentração molar crítica (CMC) de surfactantes alquil fosfatos (MURATA,2008; LU, 2018).

Figura 102 - Condutividade das amostras de PCL/5-FU/CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 103 – Curva de calibração do CFP.



Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2.8 Cultura celular

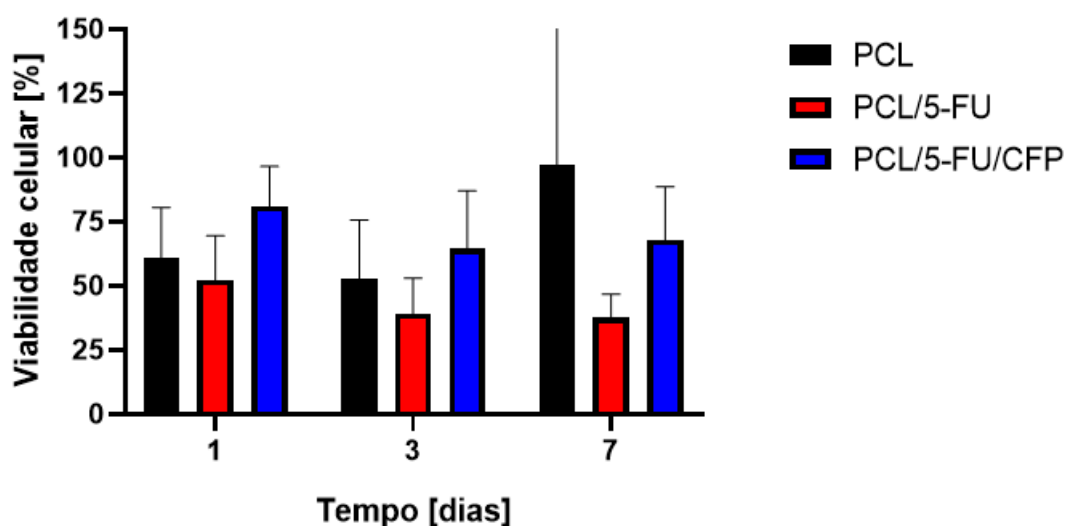
Foram realizados dois testes biológicos, o primeiro foi o teste de citotoxicidade e o segundo o teste de citocompatibilidade

4.2.8.1 Teste de citotoxicidade por contato indireto

Na figura 104 as amostras de tela de PCL pura apresentaram uma menor viabilidade celular comparada com o polietileno. Este efeito é possivelmente devido ao fato de que os produtos ácidos de degradação do PCL podem ter afetado as células.

As amostras de tela de PCL/5-FU apresentaram uma toxicidade para as células, como esperado, devido a presença do fármaco quimioterápico. As amostras de telas de PCL/5-FU/CFP não apresentaram um efeito tóxico tão marcante na cultura celular comparado a amostras de telas de PCL/5-FU. Provavelmente o surfactante tenha afetado a liberação do fármaco e ou a biodisponibilidade do fármaco na cultura celular.

Figura 104 – Viabilidade celular da cultura de fibroblastos tipo L929 em presença de meio eluido de amostras de telas de PCL, PCL/5-FU e PCL/5-FU/CFP depois de 1, 3 e 7 dias.



Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2.8.2 Teste de citocompatibilidade por contato direto

Amostras das telas de dimensões de 7x7 mm foram colocadas em uma placa para cultura de células de 24 poços. Foram utilizadas 4 amostras para cada composição no alamar blue e 2 amostras de cada condição para o MEV. Neste ensaio, o sal de resazurina (7-hidroxi-3H-fenoxazina-3-ona 10-óxido) é usado como indicador de oxirredução e da função mitocondrial, onde as células viáveis reduzem a resazurina (azul não-fluorescente) à resorufina (rosa fluorescente). As amostras apresentadas na figura 105 foram preparadas com PBS, glutaraldeído e etanol para as imagens no MEV.

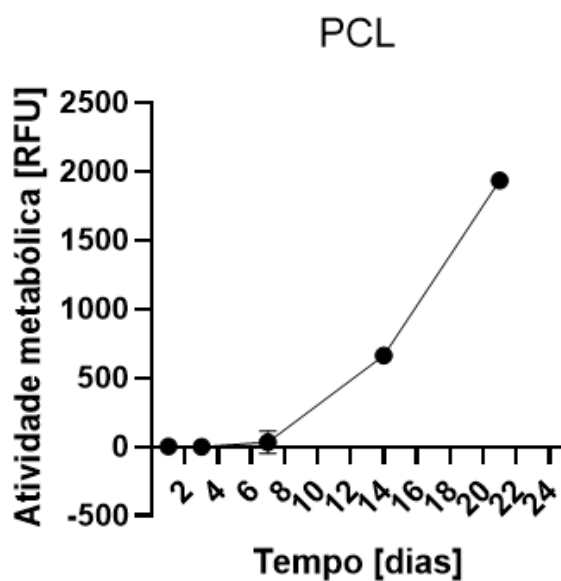
Figura 105 – Amostras da tela em uma placa de 24 poços preparadas para o MEV.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Foram feitos gráficos da atividade metabólica para os dias 1, 3, 7, 14 e 21. A atividade metabólica está expressa na unidade padrão do leitor de placas RFU (relative fluorescence units). Nas amostras de PCL puro que não tem fármaco observa-se que a atividade metabólica cresce a partir do dia 7 como demonstra na figura 106.

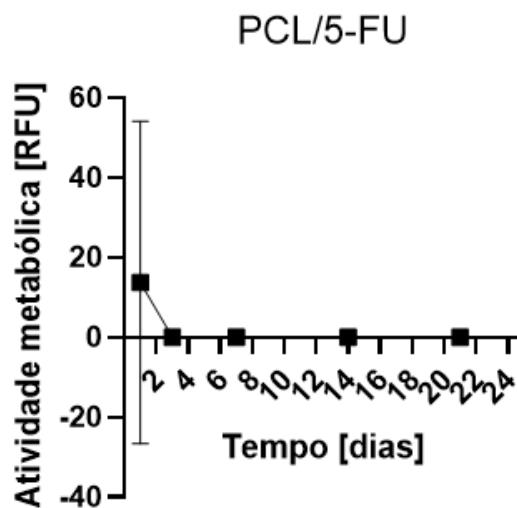
Figura 106 - Atividade metabólica das amostras de PCL da tela nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Na figura 107 observa-se que para as amostras de PCL/5-FU no dia 1 apresenta atividade metabólica, mas nos dias seguintes não apresenta atividade metabólica.

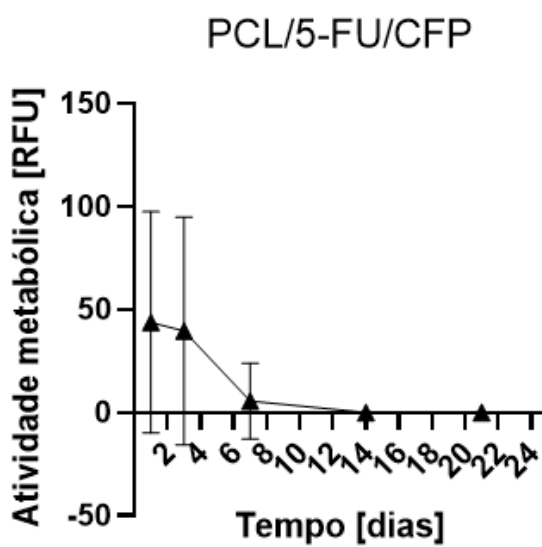
Figura 107 - Atividade metabólica das amostras de PCL/5-FU da tela nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Nas amostras de PCL/5-FU/CFP apresentam atividade metabólica nos dias 1 e 3 e nos dias seguintes começa a decair (figura 108).

Figura 108 - Atividade metabólica das amostras de PCL/5-FU/CFP da tela nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

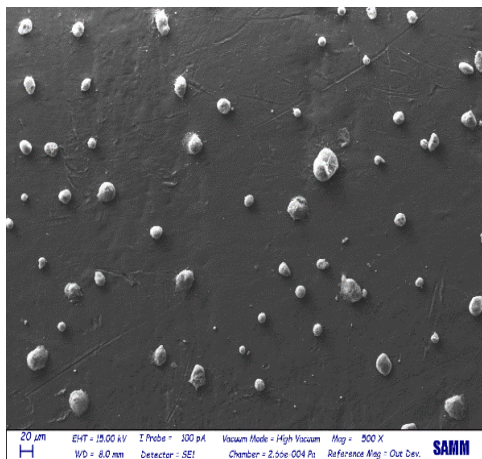


Fonte: Elaborada pelo autor.

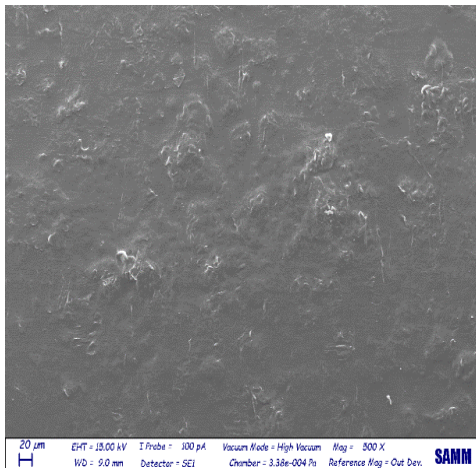
Nas imagens do MEV da figura 109 observa-se que nas amostras de tela de PCL pura, no dia primeiro é possível ver as células semeadas, e a partir do dia 3 observa-se a presença das células fixadas e com formato alongado. A partir do dia 14 é possível ver a formação de matriz extracelular proteica entre as células.

Figura 109 – Imagens do MEV das amostras de tela de PCL nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

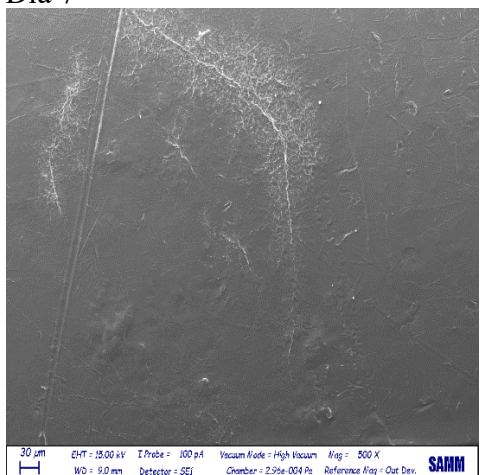
Dia 1



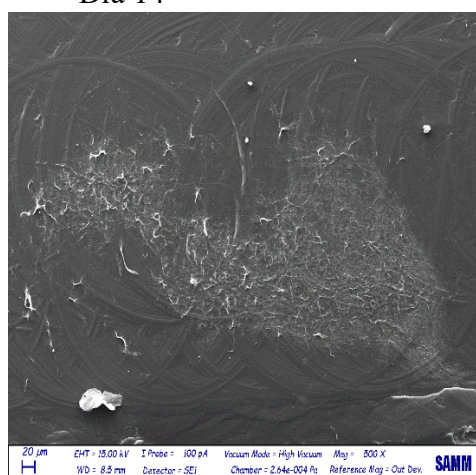
Dia 3



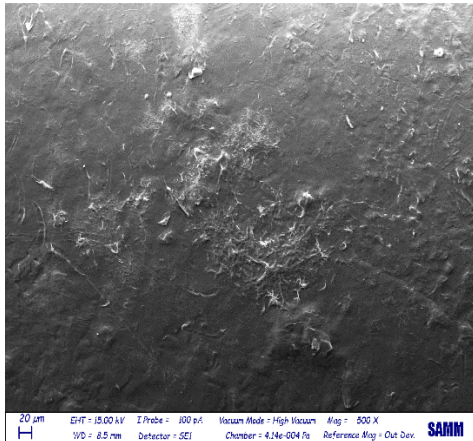
Dia 7



Dia 14



Dia 21

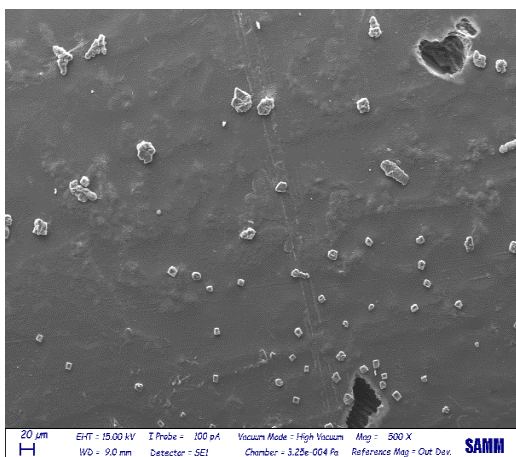


Fonte: Elaborada pelo autor.

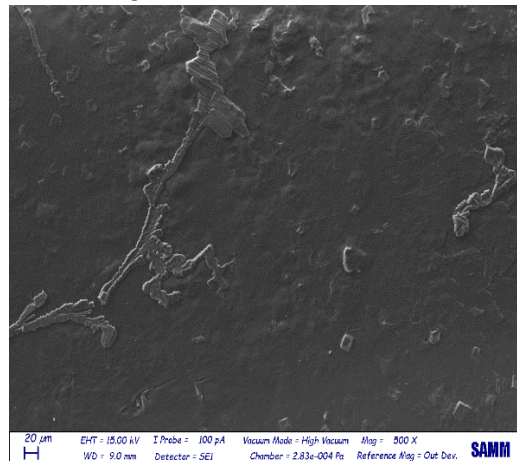
Nas imagens das amostras de telas de PCL/5-FU no primeiro dia há a presença das células semeadas com formato arredondado, e a partir do dia 3 decai a quantidade de células devido a presença do fármaco quimioterápico (figura 110).

Figura 110 - Imagens do MEV das amostras de telas de PCL/5-FU nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

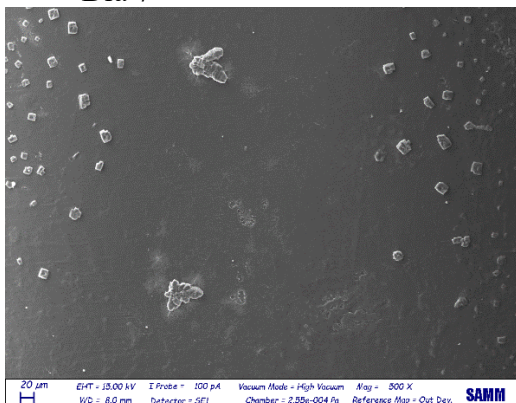
Dia 1



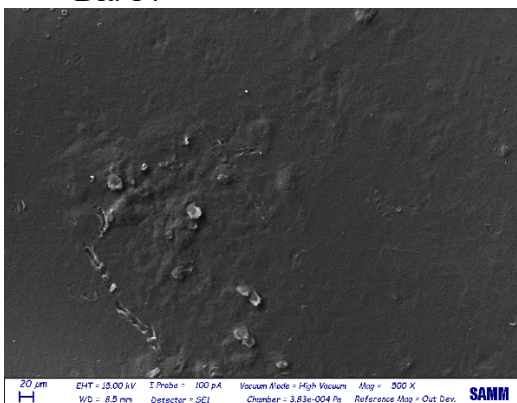
Dia 3



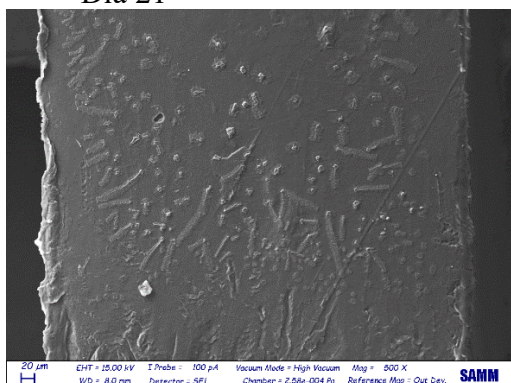
Dia 7



Dia 14



Dia 21

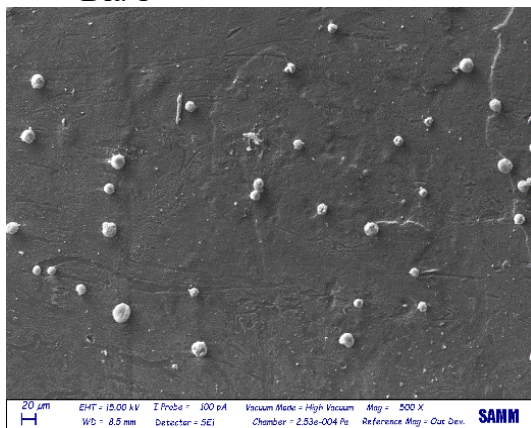


Fonte: Elaborada pelo autor.

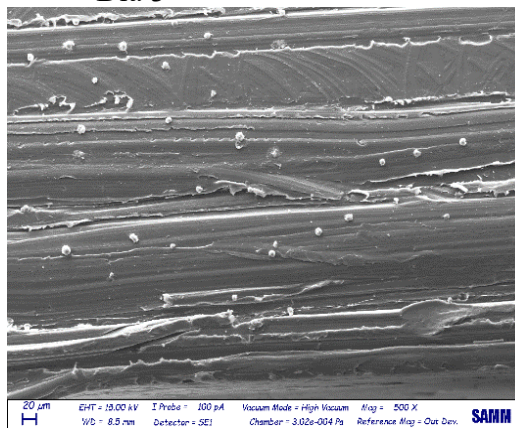
Na figura 111, através das imagens MEV das amostras de telas de PCL/5-FU/CFP, observa-se a presença das células nos dias 1 e 3, e a partir do dia 7 percebe-se menor a presença de células devido a presença do quimioterápico, até praticamente o desaparecimento das mesmas no dia 21.

Figura 111 - Imagens do MEV das amostras de PCL/5-FU/CFP nos dias 1, 3, 7, 14 e 21.

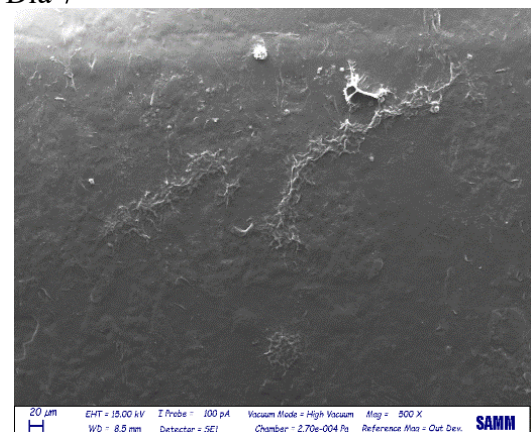
Dia 1



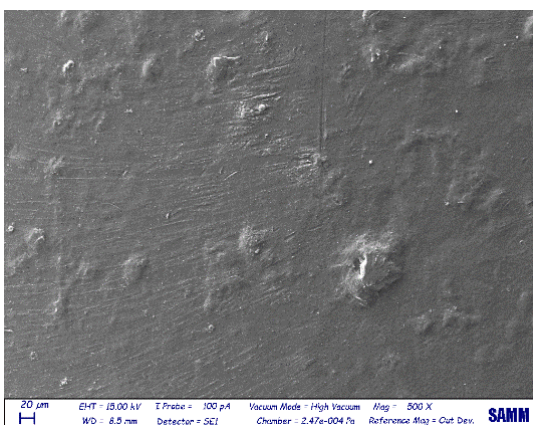
Dia 3



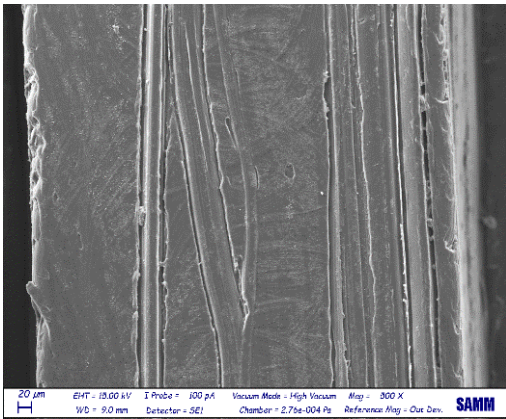
Dia 7



Dia 14



Dia 21



Fonte: Elaborada pelo autor.

5 CONCLUSÕES

5.1 FABRICAÇÃO E TESTES COM O IMPLANTE INTRAUTERINO (DIU)

O presente trabalho atingiu o objetivo principal de desenvolver um dispositivo do tipo DIU por moldagem por injeção.

Pelo MEV foi possível analisar a superfície das amostras e pelo EDS comprovar a presença dos fármacos incorporados na matriz das peças. O FTIR indicou a composição química dos implantes tanto do polímero quanto dos fármacos. A análise térmica de DSC indicou as temperaturas de fusão do polímero e dos fármacos.

Foram realizados ensaios mecânicos e no ensaio de flexão fez-se uma comparação entre as amostras de PEAD puro e PEAD com os fármacos. Através de análise estatística pelo teste Tukey que faz comparações múltiplas em que se compara grupos em pares constatou-se que houve diferença apenas quando se compara com o PEAD/5-FU/CFP, sugerindo um efeito plastificante do surfactante. No ensaio de fadiga foi realizado o ensaio de todas as condições e observou-se que as amostras de PEAD/5-FU/CFP foram a que obtiveram uma diferença significativa comparada com as outras condições.

No ensaio de liberação dos fármacos nos primeiros dias há uma maior porcentagem de liberação, que é característica de dispositivos tipo matriciais. Depois a liberação se torna mais controlada. O ensaio de condutividade mostrou liberação de CFP nas amostras em quantidade superiores a 10^{-4} Molar (Moles/litro), concentração molar crítica de surfactantes fosforados, indicando a formação de meio micelar e uma liberação mais prolongada da 5-fluorouracil quando em presença do surfactante na matriz polimérica.

No teste de citotoxicidade por contato indireto foram utilizadas as células de fibroblastos tipo L929 onde as amostras do DIU de diferentes composições mostraram resultados diferenciados. Amostras de PEAD apresentaram baixa toxicidade e amostras de PEAD/5-FU e PEAD/5-FU/PG apresentaram toxicidade bastante elevada, sendo um indicativo da atividade anticâncer. Amostras de PEAD/5-FU/CFP mostraram toxicidade moderada, provavelmente pela liberação mais controlada da 5-fluorouracil devido a presença do surfactante na matriz de PEAD.

Nos testes de viabilidade celular em contato direto das amostras com células de HeLa observou-se uma diminuição da atividade metabólica para os implantes com 5-fluorouracil e

com progesterona. Sendo que para amostras do implante de PEAD/5-FU/CFP a diminuição metabólica foi inicial, mas não se manteve até o final do teste. Desta forma os implantes tipo DIU de PEAD/5-FU e PEAD/5-FU/PG tiveram maior eficácia no controle da atividade metabólica e na viabilidade celular. O melhor efeito contra o crescimento celular das formulações de PEAD com 5-fluorouracil e com progesterona foi confirmado nas MEV da cultura celular, onde as formulações de PEAD/5-FU e de PEAD/5-FU/PG impediram o crescimento da cultura celular, sugerindo que um tratamento quimioterápico e hormonal apresenta um efeito sinérgico para esse tipo de célula.

5.2 FABRICAÇÃO E TESTES COM A TELA POLIMÉRICA

O presente trabalho atingiu o objetivo principal de desenvolver um dispositivo do tipo tela por moldagem por injeção.

Na MEV foi possível analisar a superfície das amostras e pelo EDS comprovar a presença dos fármacos incorporados na matriz das peças. O FTIR confirmou a composição química dos implantes, a presença tanto do polímero quanto dos fármacos. A análise térmica de DSC indicou as temperaturas de fusão do polímero e dos fármacos, confirmando também a composição formulada.

Foram realizados ensaios mecânicos de flexão para as diferentes formulações de telas poliméricas, onde observou-se um comportamento diferenciado da composição contendo CFP, sugerindo um efeito plastificante do surfactante na matriz de PCL, como já observado no caso da fabricação do DIU. No ensaio de fadiga a presença do surfactante também mostrou um efeito de plastificante diminuindo a tensão necessária para o mesmo deslocamento que as outras composições, como foi visto no teste monotônico de flexão (gráfico de tensão versus deformação).

No ensaio dinâmico-mecânico de viscoelasticidade, as curvas do módulo de perda para as telas de PCL pura exibiram uma redução mais acentuada no módulo em torno de 55 °C devido ao início da fusão do polímero. Já as outras composições não mostraram o mesmo perfil devido provavelmente a presença da 5-fluorouracil, um componente de alta temperatura de fusão que pode diminuir efeito do caractere viscoso das misturas. O mesmo efeito é observado nas curvas de fator de perdas versus temperatura para amostras das telas em diferentes composições.

No ensaio de liberação do fármaco 5-FU para a tela de PCL/5-FU em função do tempo (dias) nos primeiros 5 dias há uma grande liberação do fármaco devido a sua solubilidade elevada em água, posteriormente a liberação torna-se torna constante e controlada. Na curva de liberação do fármaco 5-FU para a tela de PCL/5-FU/CFP em função do tempo (dias) nos

primeiros 5 dias também há uma grande liberação do fármaco, porém menor quando comparada a tela de PCL/5-FU devido provavelmente a presença do surfactante em solução que altera a solubilidade da 5-fluorouracil devido ao meio tornar-se micelar, posteriormente a liberação torna-se torna constante e controlada como no caso da composição de PCL/5-FU.

No ensaio de citotoxicidade com fibroblasto L929, as amostras da tela de PCL/5-FU apresentaram uma alta toxicidade para as células, como esperado, devido a presença do fármaco quimioterápico. As amostras de telas de PCL/5-FU/CFP não apresentaram um efeito tóxico tão marcante na cultura celular comparado a amostras de telas de PCL/5-FU para os dias testados. Provavelmente o surfactante por ter afetado a liberação do fármaco, diminui sua biodisponibilidade nos dias iniciais de cultura celular, porém o efeito pode ser mais eficaz em longo prazo, como mostrou os resultados de atividade metabólica nos testes de viabilidade celular em contato direto.

Para os implantes poliméricos tipo DIU, a formulação de composição PEAD/5-FU/PG mostrou grande possibilidade de obter-se efeito sinérgico no tratamento de câncer por terapia hormonal e quimioterápica em um mesmo dispositivo de liberação. Para os implantes tipo tela, o uso de nanocarreadores micelares como na tela de composição PCL/5-FU/CFP é uma interessante alternativa para controle da liberação de fármacos muito solúveis, prolongando a liberação, a biodisponibilidade e o efeito terapêuticos deste tipo de implante.

5.3 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

Algumas considerações observadas ao longo do desenvolvimento deste trabalho podem ser aprofundadas para a continuidade da pesquisa, tais como:

- Estudar diferentes métodos de misturas para uma melhor homogeneidade;
- Realizar investigações com diferentes composições polímero/fármaco/surfactante;
- Avaliar outras dimensões e geometrias de implantes;
- Realizar ensaios *in vivo* a fim de reforçar os resultados obtidos *in vitro* e validar os conceitos estudados.

REFERÊNCIAS

- ALFREY, T. JR.; GURNEE, E. F.; LLOYD, W. G. **Diffusion in glassy polymers**. Journal of Polymer Science, C12, p. 249-261, 1966.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Chemotherapy for Cervical Cancer**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/chemotherapy.html>. Acesso em: 15 Set. 2018.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Small Intestine Cancer (Adenocarcinoma) Stages**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/small-intestine-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> Acesso em: 10 abr. 2021.
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Artmed, ed. 2, p. 299, 2005.
- BERNHEIM, J. *et al.* **Cervical cancer guide for patients-ESMO/ACF**. Anticancer fund, p. 33, 2012.
- BARUWATI, B. **Studies on the Synthesis, Characterization, Surface Modification and Application of Nanocrystalline Nickel Ferrite**. Thesis. Osmania University. 2007.
- BATRAKOVA, E. V. *et al.* **Polymer Micelles as Drug Carriers**. In book: Nanoparticulates as Drug Carriers, Imperial College Press, p. 57-93, 2006.
- CALLISTER, W.; RETHWISCH, D. **Materials science and engineering: an introduction**. ed. 8, v. 94, p. 1-620, 2013.
- CAMISÃO, C. C., et al. **Magnetic resonance imaging in the staging of cervical cancer**. Review Article. Radiol Bras, v. 40,n. 3, June 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842007000300014>
- CANEVAROLO Jr. S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. Artiliber, ed. 1, p. 1-448, 2007.
- CASSU, S. N., FELISBERTI, M. I. **Comportamento dinâmico-mecânico e relaxações em polímeros e blendas poliméricas**. Quím. Nova, v. 28, n. 2, 2005.

- CAVALHEIRO, A. Z. **Influência dos parâmetros de moldagem na estrutura e propriedades de peças de paredes espessas e finas de polipropileno isotático injetadas em moldes-protótipo fabricados por vazamento de resina epóxi.** tese de doutorado. Universidade federal de santa catarina. Florianópolis. 2007.
- CHEN, W. *et al.* **In vitro and in vivo evaluation of injectable implants for intratumoral delivery of 5-fluorouracil.** *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 19, n. 2, p. 223–231, 2014.
- COLLINS, C. H., BRAGA, G. L., BONATO, P. S. **Introdução a métodos cromatográficos.** Editora da Unicamp, ed. 7, Campinas, SP, p. 1-262, 1997.
- COSTA, H. M. da *et al.* **Análise térmica e propriedades mecânicas de resíduos de polietileno de alta densidade (PEAD).** *Polímeros*, São Carlos, v. 26, p. 75-81, 2016.
- COSTA, P. J. C. **Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.* vol.38, n.2, São Paulo, 2002.
- COUTINHO, F. M. B., MELLO, I. L. **Polietileno: Principais Tipos, Propriedades e Aplicações.** *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 13, n. 1, p. 1-13, 2003.
- DEL VALLE, E. M. M.; GALÁN, M. A.; CARBONELL, R. G. **Drug delivery technologies: The way forward in the new decade.** *Industrial and Engineering Chemistry Research*, v. 48, n. 5, p. 2475–2486, 2009.
- FANG CHIA, B. **Rastreamento para câncer colorretal.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 48, n. 4, p. 286–286, 2002.
- FENTON O. S. *et al.* **Advances in Biomaterials for Drug Delivery.** *Adv. Mater*, v. 30, p. 1-29, 2018.
- FERNANDES, C. *et al.* **Modeling and Optimization of the Injection-Molding Process: A Review.** *Advances in Polymer Technology*, v. 37, n. 2, p. 429–449, 2016.
- FU, Y.; KAO, W. J. **Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems.** *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 7, n. 4, p. 429–444, 2010.
- GALDAMEZ, E. V. C.; CARPINETTI, L. C. R. **Aplicação das técnicas de planejamento e análise de experimentos no processo de injeção plástica.** *Gestão & Produção*, v. 11, n. 1, p.

121–134, 2004.

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

GHIZZONI, G. B. **Manufatura aditiva por extrusão de material aplicada em dispositivos com liberação controlada de fármaco para tratamentos de câncer.** Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina. 2019.

GONG, J. **Polymeric micelles drug delivery system in oncology.** Journal of controlled release. v. 159, p. 312-323, 2012.

HANAFY, A. F. A. H. *et al.* **Development of implants for sustained release of 5-fluorouracil using low molecular weight biodegradable polymers.** Drug Discoveries & Therapeutics, v. 3, n. 6, p. 287–295, 2009.

HANAFY, N. A. N. *et al.* **Micelles Structure Development as a Strategy to Improve Smart Cancer Therapy.** Cancers, v. 10, p. 1-14, 2018.

HARADA, J. **Moldes para injeção de termoplásticos.** Artliber, ed. 1 p. 1-308, 2004.

HIGUCHI, T. **Rate of release of medicaments from ointment bases containing drug in suspensions.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 50, p. 874-875, 1961.

HOU, J. *et al.* **Study on hydrophilic 5-fluorouracil release from hydrophobic poly(ϵ -caprolactone) cylindrical implants.** Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 37, n. 9, p. 1068–1075, 2011.

HUYNH, C. T.; LEE, D. **Controlled released.** Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials. January, 2014. DOI 10.1007/978-3-642-36199-9_314-1.

Instituto nacional de câncer (INCA). **Câncer do colo do útero**, disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 12 Maio. 2021.

Instituto nacional de câncer (INCA). **Câncer do intestino**, disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>. Acesso em: 12 Maio. 2021.

Instituto nacional de câncer (INCA). **Estatísticas de câncer**. disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 14 abr. 2021.

JAIN, K. K. **Handbook of Nanomedicine**. Nanomolar Diagnostic and Nano Oncology. Ed. Humana Press. 3. ed. Estados Unidos, 2017.

KIM, J. J.; CHAPMAN-DAVIS, E. **Role of progesterone in endometrial cancer**, Semin. Reprod. Med. v. 28, p. 81–90, 2010.

KLAUSS, P. **Desenvolvimento de dispositivos poliméricos implantáveis para a liberação de fármaco fabricados por sinterização seletiva a laser**. Tese de doutorado. Florianópolis. Universidade Federal de Santa Catarina, 2010.

KUMAR, A.; PILLAI, J. **Implantable drug delivery systems: An overview**. Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs, chapter 13, p.473-511, 2018.

LEI, L. *et al.* **5-Fluorouracil-loaded multilayered films for drug controlled releasing stent application**: Drug release, microstructure, and ex vivo permeation behaviors. Journal of Controlled Release, v. 146, n. 1, p. 45–53, 2010.

LI, C. *et al.* **Effects of implant diameter, drug loading and end-capping on praziquantel release from PCL implants**. International Journal of Pharmaceutics, v. 386 p. 23–29, 2010.

LI, L.; LI, C.; ZHOU, J. **Effective sustained release of 5-FU-loaded PLGA implant for improving therapeutic index of 5-FU in colon tumor**. International Journal of Pharmaceutics, v. 550, p. 380–387, 2018.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. **Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005.

LU, Y., *et al.* **Micelles with Ultralow Critical Micelle Concentration as Carriers for Drug Delivery**. Nat Biomed Eng. 2018 May ; v.2, n.5, p. 318–325.

MAGRÌ, A., BARDELLI, A. **Does early metastatic seeding occur in colorectal cancer?** Nat Rev Gastroenterol Hepatol, v. 16, p. 651–653, 2019.
<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0200-4>

MAINARDES, R. M.; SILVA, L. P. **Drug delivery systems: past, present, and future**. Current drug targets, v. 5, p. 449–55, 2004.

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

MELO, M. C. S. C. DE *et al.* **O Enfermeiro na Prevenção do Câncer do Colo do Útero : o Cotidiano da Atenção Primária.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 58, n. 3, p. 389–398, 2012.

MENCZEL, J., PRIME, R. B. **Thermal Analysis of Polymers, Fundamentals and Application.** John Wiley & Sons, p. 387-496, 2009.

MOHANTY S.; VERMA S. K.; NAYAK S. K. **Dynamic mechanical and thermal properties of MAPE treated jute/HDPE composites.** Composites Science and Technology. v. 66, p. 538–547, 2006.

MOLEFI. J. A.; LUYT. A. S.; KRUPA. I. **Comparison of the influence of copper micro- and nano-particles on the mechanical properties of polyethylene/copper composites.** J Mater Sci v. 45, p. 82-88, 2010.

MURATA, T.; *et al.* **Solubility of monoalkyl phosphates in water in the presence of arginine and triton, and solubilization of methyl yellow through the mixed micelle.** Phosphorus Research Bulletin, v. 22, p. 41-47, 2008.

NEGRINI, N. C.; *et al.* **Chemically crosslinked gelatin hydrogels as scaffolding materials for adipose tissue engineering.** J. Appl. Polym. Sci. p. 1-12, 2019.

PAGGI, R. A.; **Fabricação de dispositivos de polilactona/ácido polilactônico/fármacos por extrusão aplicáveis na regeneração de nervos periféricos.** Tese de doutorado. Universidade federal de santa catarina. Florianópolis. 2014.

PAXTON, N. C., *et al.* **Biomedical applications of polyethylene.** European Polymer Journal. v. 118, p. 412-428, 2019.

PEER, D., *et al.* **Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy.** Nature nanotechnology, v. 2, p. 751-760, 2007.

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J. J. A. **A simple equation for the description of solute release, III coupling of diffusion and relaxation.** International journal of Pharmaceutics, v. 57, p. 169-172, 1989.

RAI, G., *et al.*, **Eudragit-coated dextran microspheres of 5-fluorouracil for site-specific delivery to colon**. *Drug Deliv*, v. 23, n. 1, p. 328–337, 2016.

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

REIS, C. P.; *et al.*, **Nanoencapsulation I**. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine*, v. 2, p. 8–21,

RITGER, P.; PEPPAS, N.A. **A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices**. *J. Control. Release, Amsterdam*, v. 5, n. 1, p. 37-42, 1987.

RODRIGUES, PATRICK OENING; SILVA, M. ANTONIO SEGATTO SILVA. **Avaliação *in vitro* de medicamentos de liberação controlada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise**. 2005.

RODRIGUES, F. S. D. S.; POLIDORI, M. M. **Enfrentamento e resiliência de pacientes em tratamento quimioterápico e seus familiares**. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 4, p. 619–627, 2012.

ROGERO. S. O. **Teste *in vitro* de Citotoxicidade: Estudo Comparativo entre Duas Metodologias**. *Materials research*, v. 6, n. 3, p. 317-320, 2003.

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

SALMORIA, G. V. GHIZONI G. B., *et al.* **Hot extrusion of PE/fluorouracil implantable rods for targeted drug delivery in cancer treatment**. *Polymer Bulletin*. 2018.
<https://doi.org/10.1007/s00289-018-2451-6>

SALMORIA, G. V. KLAUSS, P. *et al.* **Development of functionally-graded reservoir of PCL/PG by selective laser sintering for drug delivery devices**: This paper presents a selective laser sintering-fabricated drug delivery system that contains graded progesterone content. *Virtual and Physical Prototyping*, v. 7, n. 2, p. 107–115, 2012.

SALMORIA, G. V. SIBILIA, F, *et al.* **Ibuprofen-loaded PCL meshes manufactured using rapid tooling for ocular orbital repair**. *Polymer Testing*, v. 62, p. 33–40, 2017.

SALMORIA, G. V.; SIBILIA F, *et al.* **Structure and properties of polycaprolactone/ibuprofen rods prepared by melt extrusion for implantable drug delivery.** Polym. Bull, v. 74, p. 4973–4987, 2017. DOI 10.1007/s00289-017-1999-x

SALMORIA, G. V.; VIERA, F. E. *et al.* **Additive manufacturing of PE/fluorouracil/progesterone intrauterine device for endometrial and ovarian cancer treatments.** Polymer testing, v. 7, p. 312-317, 2018.

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

SALMORIA, G. V. VIEIRA, F. E., *et al.* **3D printing of PCL/Fluorouracil tablets by selective laser sintering: Properties of implantable drug delivery for cartilage cancer treatment.** Rheumatol Orthop Med, v. 2, p. 1-7, 2017.

SÁNCHEZ, L. M. L., *et al.* **Single-Point Incremental Forming of Two Biocompatible Polymers: An Insight into Their Thermal and Structural Properties.** Polymers, v. 10, n. 391, p. 1-22, 2018.

SCHWARTZ, M. **Encyclopedia of Smart Materials.** Wiley-Interscience Publication, v.1 e 2, p. 807-826, 2002.

SENAPATI, S., *et al.* **Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance.** Signal Transduction and Targeted Therapy. n. 7, p. 1-19, 2018.

SEWDA, K.; MAITI, S. N. **Dynamic mechanical properties of high density polyethylene and teak wood flour composites.** Polym. Bull, v. 70, p. 2657–2674, 2013.

SHI, Y. *et al.* **Complete Regression of Xenograft Tumors upon Targeted Delivery of Paclitaxel via P-P Stacking Stabilized Polymeric Micelles.** ACS Nano, v. 9, p. 3740–3752, 2015.

SHRIVASTAVA, A. **Introduction to Plastics Engineering.** Plastics Design Library, chapter 3, p. 49-110, 2018.

SURESH, S. **Fatigue of Materials** 2.ed. Cambridge, p. 219-25, 1998.

TANG, Y., YIN, W., KELEBEK, S. **Molecular dynamics simulation of magnesite and**

dolomite in relation to flotation with cetyl phosphate. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, n. 610, p.1-9, 2021.

VALDÉS, P.; SÁNCHEZ, R. **Dispositivos intrauterinos con levonorgestrel: una nueva alternativa terapéutica en el sangrado uterino anormal de origen orgánico.** Rev. Chil. Obstet. Ginecol, v. 9, p.35-38, 2004.

VILLANOVA J. C. O. *et al.* **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros.** Polímeros: Ciência e Tecnologia, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

WANG. W., *et al.* **Morphological, mechanical and biological assessment of PCL/pristine graphene scaffolds for bone regeneration.** International Journal of Bioprinting, v. 2. n.2, p. 95–105, 2016.

WU, Z., *et al.* **Simultaneous quantitative determination of norgestrel and progesterone in human serum by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization.** Analyst, v. 125, p. 2201–2205, 2000.

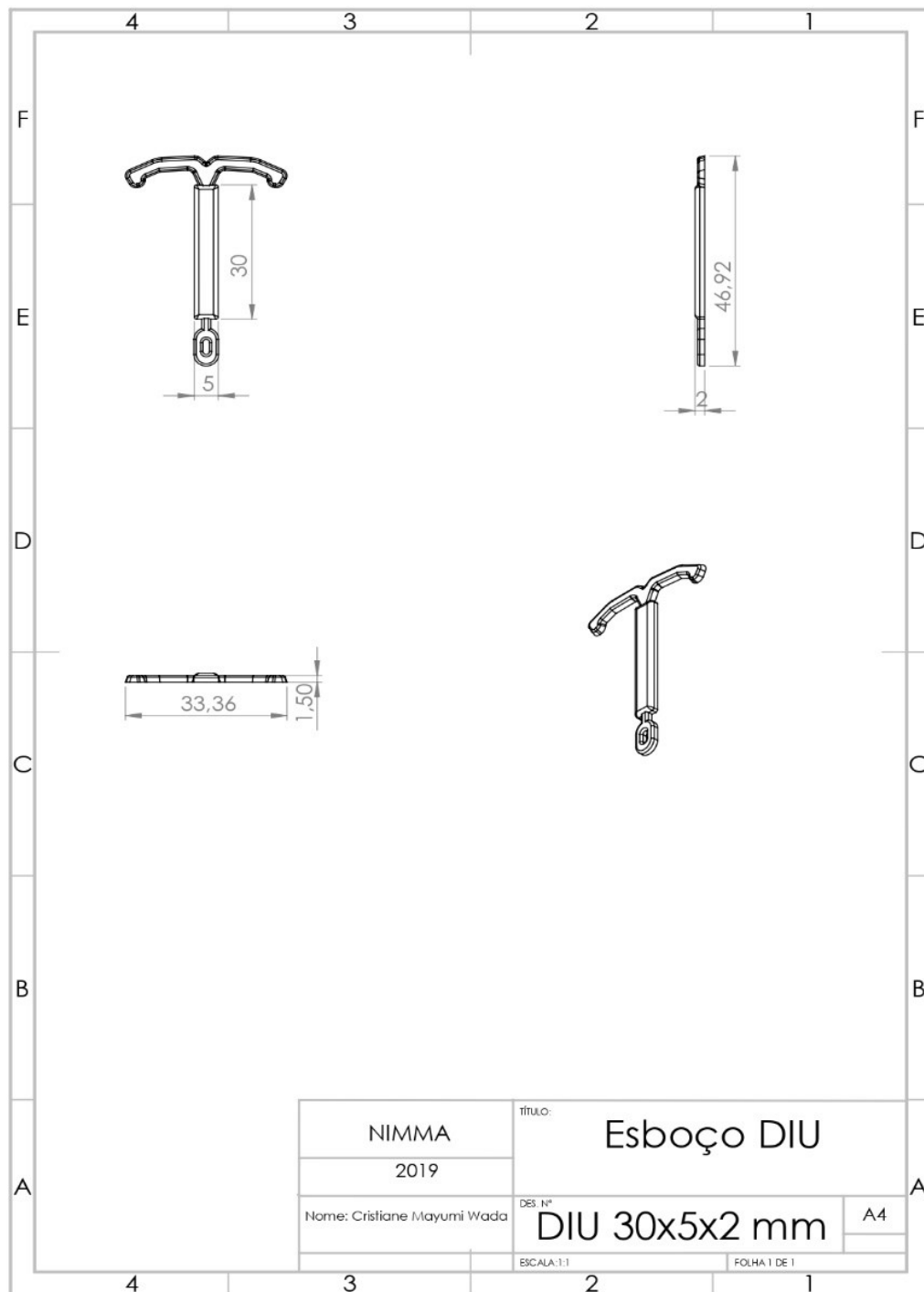
YOO, Y. A. *et al.* **Progesterone Signaling Inhibits Cervical Carcinogenesis in Mice. The American Journal of Pathology,** v. 183, n. 5, p. 1679-1687, 2013.

YUAN, M. *et al.* **Micelle controlled release of 5-fluorouracil: Follow the guideline for good polymer–drug compatibility.** Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. v. 457, p. 116-124, 2014.

ZHANG, Y. *et al.* **Polymeric Micelles: Nanocarriers for Cancer-Targeted Drug Delivery.** AAPS PharmSciTech, v. 15, n. 4, p. 862-871, 2014.

APÊNDICE A

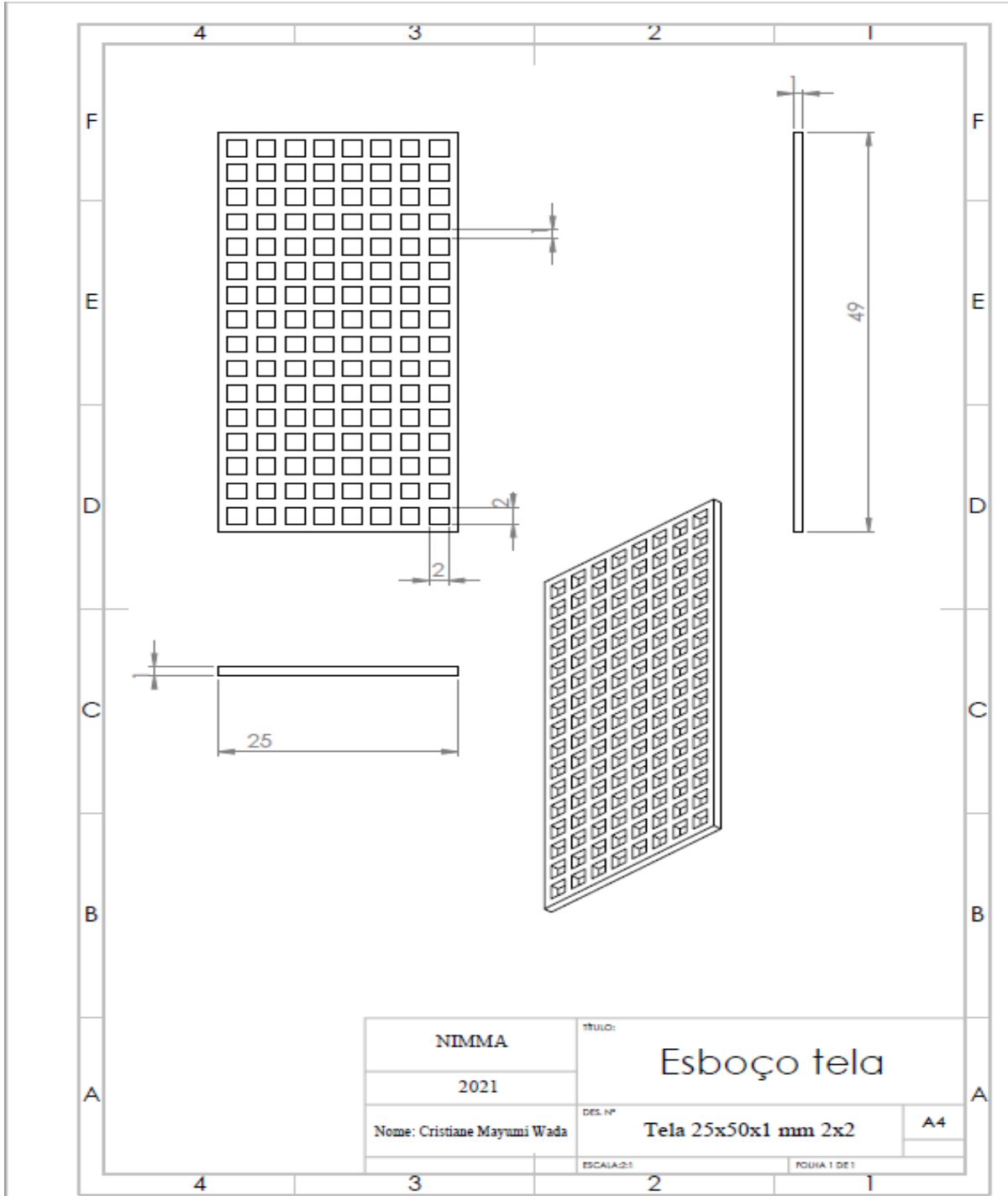
Figura 112 - Dimensões do DIU no CAD solidworks®.



Fonte: Elaborada pelo autor.

APÊNDICE B

Figura 113 - Dimensões da tela no CAD solidworks®.



Fonte: Elaborada pelo autor.