

A Produção do
Conhecimento
**nas Ciências
da Saúde 5**

**Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)**



Atena
Editora

Ano 2019

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

**A Produção do Conhecimento nas Ciências
da Saúde**
5

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P964 A produção do conhecimento nas ciências da saúde 5 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (A Produção do Conhecimento nas Ciências da Saúde; v. 5)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web.

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-302-6

DOI 10.22533/at.ed.026190304

1. Abordagem interdisciplinar do conhecimento. 2. Saúde – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Série.

CDD 610.7

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Encerramos nesse quinto volume a coleção “A Produção do Conhecimento nas Ciências da Saúde”, com um sentimento de gratidão e dever cumprido ao apresentar uma diversidade de pesquisas sólidas e de amplo espectro fomentando o conhecimento na área das Ciências da Saúde.

Tendo em vista todo conhecimento apresentado nesta coleção, finalizamos o trabalho apresentando de forma mais multidisciplinar possível trabalhos científicos na interface de estudos ligados à saúde.

Apresentamos de forma ampla conceitos atuais em pesquisas desenvolvidas com os temas psico-oncologia, qualidade de vida biopsicosocial, perfis epidemiológicos, práticas integrativas, automedicação, novos tratamentos, promoção e educação em saúde, biotecnologias em saúde, diagnóstico, sistema de saúde pública, fatores de risco, nanotecnologia, além de revisões e estudos de caso, que poderão contribuir com o público de graduação e pós graduação das áreas da saúde.

O profissional da saúde atual precisa cada vez mais estar conectado com as evoluções e avanços tecnológicos. Além disso é necessário um comprometimento com o conhecimento, pois esse avança à passos largos dentro das pesquisas em saúde, já que descobertas e publicações de alto impacto são diárias e trazem conteúdo aprimorado e de relevância, assim a leitura de fontes que possam ir além da área específica de atuação são extremamente importantes. Como objetivo central deste volume desejamos que o leitor tenha essa possibilidade em um único volume podendo transitar de diversas formas nas áreas afins.

Assim, reforçamos a importância do aprendizado contínuo do profissional da saúde, e desejamos fortemente que esse material contribua para isso. O conteúdo de todos os volumes é significativo não apenas pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, mas também pela capacidade de professores, acadêmicos, pesquisadores, cientistas e da Atena Editora em produzir conhecimento em saúde nas condições ainda inconstantes do contexto brasileiro. Desejamos que este contexto possa ser transformado a cada dia, e o trabalho aqui presente pode ser um agente transformador por gerar conhecimento em uma área fundamental do desenvolvimento como a saúde.

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
“EXERGAMING” NOS CUIDADOS DA CRIANÇA E ADOLESCENTE COM CÂNCER: ÊNFASE NO TRABALHO DO MOVIMENTO	
<i>Michelle Zampar Silva</i> <i>Carlos Alberto Scrideli</i> <i>Luiz Gonzaga Tone</i> <i>Elvis Terci Valera</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0261903041	
CAPÍTULO 2	10
A ARTE DE CONTAR HISTÓRIAS E PSICO-ONCOLOGIA: UM OLHAR FENOMENOLÓGICO-EXISTENCIAL	
<i>Carina Marinelli Silva Paupitz</i> <i>Camila Sampaio Bianco</i> <i>Mariana Zavanelli Carvalho</i> <i>Adriana Cristina Zavanelli</i> <i>Renato Salviato Fajardo</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0261903042	
CAPÍTULO 3	28
AFECÇÕES EM MEMBROS SUPERIORES E QUALIDADE DE VIDA BIOPSISSOCIAL: UMA CORRELAÇÃO A SER INVESTIGADA	
<i>Fernando Henrique Alves Benedito</i> <i>Vinicius Henrique Ferreira Monteiro</i> <i>Amanda Yasmin dos Santos Campos</i> <i>Carla Komatsu Machado</i> <i>Simone Galbiati Terçariol</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0261903043	
CAPÍTULO 4	37
ANÁLISE RETROSPECTIVA DO PERFIL DE NOTIFICAÇÕES AO SERVIÇO DE FARMACOVIGILÂNCIA DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO DO RIO DE JANEIRO	
<i>Tháís de Aguiar Gouvêa</i> <i>Janaina de Souza Barbosa</i> <i>Renata Rosa Veloso Cataldo</i> <i>Liliane Rosa Alves Manaças</i>	
DOI 10.22533/at.ed.0261903044	
CAPÍTULO 5	46
ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO GÊNERO E IDADE SOBRE A MANOBRA DE VALSALVA ATRAVÉS DA SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO	
<i>Leonardo Squinello Nogueira Veneziano</i> <i>Bruna Mourão Barbosa</i> <i>Rodrigo Sebastião Cruvinel Cabral</i> <i>Karlla Vaz da Silva Nogueira</i> <i>João Eduardo Viana Guimarães</i> <i>Renata Nascimento Silva</i> <i>Tairo Vieira Ferreira</i> <i>Renato Canevari Dutra da Silva</i> <i>Fernando Duarte Cabral</i>	

CAPÍTULO 6 54

ANÁLISE DO PERFIL DEMOGRÁFICO DA MORTALIDADE OCACIONADA PELO CÂNCER DE PULMÃO NO BRASIL DE 2005 A 2015

Amanda dos Santos Duarte

Camila Pantoja Azevedo

Jéssika Araújo Ferreira

Fernando Batista Duarte

DOI 10.22533/at.ed.0261903046

CAPÍTULO 7 61

AUMENTO DE COROA CLÍNICA ESTÉTICA E REANATOMIZAÇÃO DENTÁRIA COM RESINA COMPOSTA: RELATO DE CASO CLÍNICO

Lauana Gabriela Rodrigues Figueira

Fernanda de Abreu Marion

Livia Tolentino Cardia

DOI 10.22533/at.ed.0261903047

CAPÍTULO 8 70

AValiação DA AUTOMEDICAÇÃO NOS DIAS ATUAIS

Rafael Mendes Nunes

Eline Santos Moraes de Almeida

Jeovanna Karen de Jesus Campos

Carlos Eduardo Rodrigues Serra

Georges Pereira Paiva

Ana Tássia Silva Franco

Dália Ferreira Cordeiro

Gabriele Cristina de Brito Raposo

Julia Raphaelly Silva Campos

Rayssa Lourena Pires Moreira

João Gabriel Chagas Mota

Jethânia Glasses Cutrim Furtado

Roseane Lustosa de Santana

DOI 10.22533/at.ed.0261903048

CAPÍTULO 9 79

AValiação DA MORTALIDADE INFANTOJUVENIL POR TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO BRASIL DE 2009 A 2013

Jéssika Araújo Ferreira

Amanda dos Santos Duarte

Camila Pantoja Azevedo

Fernando Batista Duarte

DOI 10.22533/at.ed.0261903049

CAPÍTULO 10 85

POLIMERIZAÇÃO *IN SITU* DO PMMA MONITORADA POR NIR E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

Amanda Damasceno Leão

Leandro de Moura França

Felipe de Albuquerque Marinho

Mônica Felts de La Rocca

Kátia Aparecida da Silva Aquino
José Lamartine Soares Sobrinho
DOI 10.22533/at.ed.02619030410

CAPÍTULO 11 95

CIMENTO ÓSSEO DE CASIO₃/CAHPO₄·2H₂O DOPADO COM HIDROXIAPATITA

Otto Cumberbatch Morúa
Klaidson Antonio de Sousa Farias
Matheus Araújo Santos
Márcio José Batista Cardoso
Kleilton Oliveira Santos
Marcus Vinícius Lia Fook

DOI 10.22533/at.ed.02619030411

CAPÍTULO 12 103

DOR PÓS-OPERATÓRIA EM TRATAMENTOS ENDODÔNTICOS REALIZADOS EM SESSÃO ÚNICA-REVISÃO DE LITERATURA

Henrique Issao Nakahara

DOI 10.22533/at.ed.02619030412

CAPÍTULO 13 112

EFEITO IMEDIATO DA AURICULOTERAPIA NA MELHORA DA DOR E INSÔNIA EM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NÃO HODGKIN: UM RELATO DE CASO

Gabriel Figueiredo Santos
Gabriel Tavares Garcia
Paula Gabriela Rezek de Souza
Samara Cristina do Carmo Carvalho
Luís Eduardo Werneck de Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.02619030413

CAPÍTULO 14 118

ESTUDO DA BIOCAMPATIBILIDADE *IN VIVO* DE ARCABOUÇO DE POLI(ÁCIDO LÁTICO) (PLA) FABRICADOS POR IMPRESSÃO 3D PARA APLICAÇÕES EM ENGENHARIA TECIDUAL

Marianna de Oliveira da Costa Maia Pinto
Mônica Diuana Calasans Maia
Rossana Mara da Silva Moreira Thiré

DOI 10.22533/at.ed.02619030414

CAPÍTULO 15 126

ESTUDO DA ESTABILIDADE TÉRMICA DE FILMES POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS DE POLI (3-HIDROXIBUTIRATO) E PROPILENOGLICOL CONTENDO O FÁRMACO S-NITROSOGLUTATIONA

Regina Inêz Souza
Juan Pedro Bretas Roa

DOI 10.22533/at.ed.02619030415

CAPÍTULO 16 133

FATOR DESENCADEANTE DA ARTRITE REUMATOIDE, FORMAS DE DIAGNOSTICO E OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO: UM RELATO DE CASO

Michael Gabriel A. Barbosa
Simone Martins dos Santos
Severina Rodrigues de Oliveria Lins

DOI 10.22533/at.ed.02619030416

CAPÍTULO 17 141

FORMAÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE NA COMUNICAÇÃO DE MÁS NOTÍCIAS EM CUIDADOS PALIATIVOS ONCOLÓGICOS

Bárbara Rafaela Bastos
Adrya Karolinne da Silva Pereira
Ana Carolina Galvão da Fonseca
Lorrany de Cássia de Souza e Silva

DOI 10.22533/at.ed.02619030417

CAPÍTULO 18 149

HISTÓRICO DE TABAGISMO ENTRE PACIENTES COM CÂNCER REGISTRADOS NO ESTADO DO PARÁ ENTRE OS ANOS DE 2001 A 2015

Luan Ricardo Jaques Queiroz
Luan Cardoso e Cardoso
Manuela Furtado Veloso de Oliveira
Deliane Silva de Souza
Fernanda Carmo Dos Santos
Jaqueline Dantas Neres Martins
Samara Machado Castilho
Luciana Ferreira Dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.02619030418

CAPÍTULO 19 157

IDENTIFICAÇÃO DE DOENÇAS ASSOCIADAS AO AVE E ÓBITOS EM CAICÓ-RN

Adson Gomes dos Santos
Dellanio Dione de Oliveira Araújo
Pablo de Castro Santos

DOI 10.22533/at.ed.02619030419

CAPÍTULO 20 163

IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PROGRESSÃO PELA FALTA DE ACESSO A INIBIDORES DE EGFR EM CARCINOMA DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS NO SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICO BRASILEIRO

Gabriel Lenz
Rodrigo Azevedo Pellegrini
Lana Becker Micheletto
Leonardo Stone Lago

DOI 10.22533/at.ed.02619030420

CAPÍTULO 21 173

INCIDÊNCIA E PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DO CÂNCER DE PELE NOS MUNICÍPIOS DE BELÉM E ANANINDEUA ENTRE OS ANOS DE 2005 À 2014

Manuela Furtado Veloso de Oliveira

Luan Ricardo Jaques Queiroz

Luan Cardoso e Cardoso

Deliane Silva de Souza

Fernanda Carmo Dos Santos

Jaqueline Dantas Neres Martins

Samara Machado Castilho

Luciana Ferreira Dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.02619030421

CAPÍTULO 22 181

INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS DE SÍNTESE NA OBTENÇÃO DE HIDROXIAPATITA

Thaíla Gomes Moreira

Kaline Melo de Souto Viana

Amanda Melissa Damião Leite

DOI 10.22533/at.ed.02619030422

CAPÍTULO 23 196

INFLUENCE OF AGING TIME IN OBTAINING BIPHASIC CALCIUM PHOSPHATE (BCP) CERAMICS BY SOL-GEL METHOD

Lezli Matto

Lilian Paiva

Alexandre Antunes Ribeiro

Marize Varella

Magna M. Monteiro

DOI 10.22533/at.ed.02619030423

CAPÍTULO 24 206

INVESTIGAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA E ELEVAÇÃO DO PSA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Maycon Crispim de Oliveira Carvalho

Daiane Aurie Fonseca

Mariana Moreira Rodrigues

Karine Suene Mendes Almeida

Sabrina Gonçalves de Souza

Aucirlandia Pereira Marins Gomes

DOI 10.22533/at.ed.02619030424

CAPÍTULO 25 214

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DA SALIVA

Daniele Riêra Paschotto

Luis Eduardo Silva Soares

DOI 10.22533/at.ed.02619030425

CAPÍTULO 26 220

NANOCOMPÓSITOS DE HIDROGÉIS À BASE DE GELATINA/POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) E ARGILA PARA USO COMO CURATIVOS

Pedro Henrique Medeiros Nicácio

*Renata Karoline Ferreira Ataíde
Elaine Pereira dos Santos
Marcus Vinícius Lia Fook
Itamara Farias Leite*

DOI 10.22533/at.ed.02619030426

CAPÍTULO 27 240

PREPARAÇÃO DE ESFERAS DE QUITOSANA/HIDROXIAPATITA ENCAPSULADAS
COM DEXAMETASONA

*Maria Jucélia Lima Dantas
Albaniza Alves Tavares
Cristiano José de Farias Braz
Aracelle de Albuquerque Santos Guimarães
Marcus Vinícius Lia Fook
Suédina Maria de Lima Silva*

DOI 10.22533/at.ed.02619030427

CAPÍTULO 28 256

PRODUÇÃO DE BIOSSENSOR ELETROQUÍMICO POR SERIGRAFIA À BASE DE
TINTAS DE ANTIMÔNIO E GRAFITE

*Márcio José Batista Cardoso
Kleilton Oliveira Santos
Sofia Jansen de Medeiros Alves
Otto Cumberbatch Morúa
Klaidson Antonio de Sousa Farias
Marcus Vinícius Lia Fook*

DOI 10.22533/at.ed.02619030428

CAPÍTULO 29 264

PRODUCTION OF NEOMYCIN AND SUNFLOWER OIL-LOADED PAA-CHITOSAN
MEMBRANES - POTENTIAL APPLICATION IN VETERINARY WOUND DRESSINGS

*Talita Goulart da Silva
Vinícius Guedes Gobbi
Layla Ferraz Aquino
Edlene Ribeiro Prudêncio
Rosa Helena Luchese
Sonia Letichevsky
Rossana Mara da Silva Moreira Thiré
Roberta Helena Mendonça*

DOI 10.22533/at.ed.02619030429

CAPÍTULO 30 277

REAL-WORLD DATA IN VERY YOUNG NON-METASTATIC BREAST CANCER:
SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE

*Juliana Cunha e Silva Ominelli de Souza
Andrew Sá Nunes
Jesse Lopes da Silva
Aline Coelho Gonçalves
Susanne Crocamo Ventilari da Costa*

DOI 10.22533/at.ed.02619030430

CAPÍTULO 31 290

REVISÃO INTEGRATIVA COMO ESTRATÉGIA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E
DEMOCRATIZAÇÃO DO CONHECIMENTO CIENTÍFICO

Davi Porfirio da Silva
Igor Michel Ramos dos Santos
Kenedy Ânderson da Silva
Nathália Bezerra de Siqueira
Siane Mariano Alves
Anna Carla Soares da Silva
Linda Concita Nunes Araujo de Melo

DOI 10.22533/at.ed.02619030431

CAPÍTULO 32 297

SATISFAÇÃO NO TRABALHO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Dayane Almeida Gonçalves de Menezes
Karina Soares Talgatti
Flavinês Rebolo

DOI 10.22533/at.ed.02619030432

CAPÍTULO 33 310

SISTEMAS ADESIVOS UNIVERSAIS E AUTOCONDICIONANTES - UMA REVISÃO
DE LITERATURA

Alexandra Maria Rossett Gonçalves
Dayalla Batista Malagutti
Cintia Gaio Murad

DOI 10.22533/at.ed.02619030433

CAPÍTULO 34 319

TRATAMENTO DOS SINTOMAS DA VERTIGEM POSICIONAL PAROXÍSTICA
BENIGNA POR MEIO DO ÓCULOS DE REALIDADE VIRTUAL - ESTUDO DE CASO

Dayara Aparecida Nogueira
Guilherme Pascoal Mereu
Vívian Michele Lopes Cruz
Pâmela Camila Pereira

DOI 10.22533/at.ed.02619030434

CAPÍTULO 35 328

TRATAMENTO ONCOLÓGICO INFANTIL: SATISFAÇÃO CONJUGAL DOS
CUIDADORES

Marcela Fortunato
Jéssica Aires da Silva Oliveira
Nelson Iguimar Valerio
Silvana Vasque Nunes

DOI 10.22533/at.ed.02619030435

CAPÍTULO 36 343

DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE SENSORIAL DE PRODUTO LÁCTEO À BASE DE
JABUTICABA CULTIVADA NO BIOMA PAMPA

Franciélii Fernandes Moreira
Gabriela da Silva Schirmann
Guilherme Cassão Marques Bragança

Ana Carolina Zago
Reni Rockenbach
Vera Maria de Souza Bortolini

DOI 10.22533/at.ed.02619030436

CAPÍTULO 37 354

APROVEITAMENTO DE SEMENTE DE ABÓBORA PARA O DESENVOLVIMENTO DE PAÇOCA

Georgina Martins Freitas
Gabriela da Silva Schirmann
Guilherme Cassão Marques Bragança
Mônica Lourdes Palomino de Los Santos
Reni Rockenbach
Vera Maria de Souza Bortolini

DOI 10.22533/at.ed.02619030437

SOBRE O ORGANIZADOR..... 364

PREPARAÇÃO DE ESFERAS DE QUITOSANA/ HIDROXIAPATITA ENCAPSULADAS COM DEXAMETASONA

Maria Jucélia Lima Dantas

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais.

Campina Grande – Paraíba

Albaniza Alves Tavares

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais.

Campina Grande – Paraíba

Cristiano José de Farias Braz

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais.

Campina Grande – Paraíba

Aracelle de Albuquerque Santos Guimarães

Universidade Federal Rural do Semiárido -,
Departamento de Engenharias.

Caraúbas– Rio Grande do Norte

Marcus Vinicius Lia Fook

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais.

Campina Grande – Paraíba

Suédina Maria de Lima Silva

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais.

Campina Grande – Paraíba

RESUMO: Esferas de quitosana/hidroxiapatita/dexametasona (CS/HA/DEX) foram preparadas, pelo método de geleificação ionotrópica, com o objetivo de avaliar as interações dos materiais

e possíveis diferenças relacionadas ao pH da solução coagulante. Para tal, uma solução de quitosana contendo HA e DEX foi gotejada em soluções de tripolifosfato de sódio (TPP) - pH 6 e pH 9. As esferas foram caracterizadas por microscopia ótica (MO), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e difratometria de raios X (DRX). De acordo com os resultados de MO, as esferas de quitosana, quitosana/hidroxiapatita, quitosana/dexametasona e quitosana/hidroxiapatita/dexametasona reticuladas em pH 9 apresentaram diâmetro de aproximadamente 3,3 mm; 3,0 mm; 2,5 mm e 2,0 mm, respectivamente. O volume e a superfície das esferas produzidas diminuíram cerca de 20% conforme a redução do pH, como também foram geradas distribuições de tamanho mais estreitas e esfericidade melhor quando as amostras foram reticuladas com pH 6. As micrografias do MEV revelaram que as esferas preparadas em solução de TPP pH 6 apresentaram um aspecto mais liso e homogêneo comparadas as preparadas em pH 9. Em relação à dispersão do fármaco, não houve aglomeração de partículas dentro da estrutura, o que remete a uma boa homogeneidade da dexametasona nas esferas. Os difratogramas de raios X evidenciaram um aspecto mais amorfo quando da preparação com a solução de TPP pH 6 e quando o fármaco DEX foi incorporado. Isto pode levar a uma liberação controlada do fármaco, indicando

assim, ser promissor no desenvolvimento de *scaffolds* de quitosana/hidroxiapatita/dexametasona para liberação controlada de fármaco para regeneração óssea.

PALAVRAS-CHAVE: Esferas, Regeneração Óssea, Quitosana, Hidroxiapatita, Dexametasona.

ABSTRACT: Chitosan/hydroxyapatite/dexamethasone beads (CS/HA/DEX) were prepared by the ionotropic gelation method to evaluate the interactions of the materials and possible differences related to the pH of the coagulant solution. For this, a chitosan solution containing HA and DEX was dripped in sodium tripolyphosphate (TPP) - pH 6 and pH 9 coagulant solutions. The beads were characterized by optical microscopy (MO), scanning electron microscopy (SEM) and diffraction of X-rays (XRD). According to the MO results, the beads of chitosan, chitosan/hydroxyapatite, chitosan/dexamethasone and chitosan/hydroxyapatite/dexamethasone crosslinked at pH 9 had a diameter of approximately 3.3 mm; 3.0 mm; 2.5 mm and 2.0 mm, respectively. The volume and surface area of the spheres produced decreased by about 20% as the pH decreased, but also smaller size distributions and better sphericity were generated when the samples were crosslinked at pH 6. SEM micrographs revealed that spheres prepared in solution of TPP pH 6 presented a more smooth and homogeneous appearance compared to those prepared at pH 9. Regarding the dispersion of the drug, there was no agglomeration of particles within the structure, which refers to a good homogeneity of dexamethasone in the spheres. X-ray diffractograms showed a more amorphous appearance when compared to the preparation with the TPP pH 6 solution and when the drug DEX was incorporated. This may lead to controlled release of the drug, thus indicating, to be promising in the development of chitosan / hydroxyapatite / dexamethasone scaffolds for controlled release of drug for bone regeneration.

KEYWORDS: Beads, Bone Regeneration, Chitosan, Hydroxyapatite, Dexamethasone.

1 | INTRODUÇÃO

Os polímeros compõem uma classe bastante ampla de biomateriais, e na área biomédica existem várias pesquisas sendo desenvolvidas para o uso de materiais poliméricos, como por exemplo, na engenharia de tecidos, implantação de dispositivos médicos e órgãos artificiais, próteses, oftalmologia, odontologia, reparação óssea, sistemas de entrega de fármacos, e muitos outros campos médicos. O material polimérico adequado para uma aplicação biomédica deve ser biocompatível, e biodegradável (Banoriya et al., 2017). Embora os polímeros naturais e sintéticos tenham sido amplamente utilizados, os polímeros naturais estão sendo preferidos devido à sua melhor biocompatibilidade e biodegradabilidade. Entre eles, a quitosana (CS) tem sido extensivamente usada para aplicações de engenharia biomédica (Vyas et al., 2017).

A versatilidade da quitosana é devida a seus grupos amino ativos que atuam como o local reativo para uma variedade de novas ligações de grupo usando

condições fáceis para reação, juntamente com o caráter catiônico da quitosana, que também é atribuído aos grupos amino e, portanto, correspondentemente conhecido como amino polissacarídeo (Dash et al., 2011). Inicialmente, a quitosana foi usada em aplicações médicas, tais como curativo para feridas, emagrecimento e engenharia de tecidos, no entanto, com o passar do tempo e desenvolvimento, a quitosana passou a ser um proeminente candidato para o sistema de administração de fármacos. A atividade antimicrobiana e a baixa imunogenicidade da quitosana juntamente com sua biocompatibilidade e biodegradabilidade excepcional proporcionaram oportunidades suficientes para o seu progresso em muitos campos. As outras propriedades biológicas, como mucoadesão, administração controlada de fármaco, gelificação in situ, aprimoramento de permeação, etc., são creditados em seu grupo funcional de amina primária. Propriedades como a bio-adesividade fazem com que o polímero adira a tecidos macios/duros e é aplicado em ortopedia, odontologia, oftalmologia e em medidas cirúrgicas (Muxika et al., 2017).

A quitosana pode ser modificada em diferentes formas para controlar a taxa de liberação e eficiência do agente bioativo nos sistemas de entrega, como por exemplo a partir de esferas reticuladas (Muxika et al., 2017). A prática do sistema de entrega baseado em esferas permite o controle do perfil de liberação do fármaco e do local alvo específico, adaptando cuidadosamente a formulação de várias combinações de fármacos e materiais poliméricos. Este tipo de sistema de entrega proporciona maior vida útil, taxa de liberação controlada e, além disso, direciona o medicamento específico. Existem diferentes métodos para a formação de esferas, como por exemplo, interação com contra-íons como ânions (sulfato, fosfatos, hidróxidos), reticulação, evaporação de solvente, gelificação iônica, secagem por pulverização, polimerização em emulsão, precipitação, etc. (Ali et al., 2018).

Afim de melhorar as propriedades e aumentar o potencial de aplicação, vêm sendo investigada a combinação de materiais de diferentes características na fabricação de esferas, como por exemplo, a combinação de fosfatos de cálcio com polímeros, que combina boas propriedades mecânicas com boa biocompatibilidade. A hidroxiapatita (HA) é uma das cerâmicas mais utilizadas para fins de engenharia de tecidos, devido à sua estreita similaridade com a composição química da parte inorgânica do osso natural. Estimula a osteocondutividade e pode integrar-se no osso natural sem causar qualquer resposta imune. Como a HA é de natureza hidrofóbica, sua adição a CS reduz sua capacidade de inchamento, aumentando assim sua resistência mecânica (Bose e Tarafder, 2012; Dorozhkin, 2012, Meskinfam, 2017, Vyas et al., 2017).

As estratégias alternativas para regeneração tecidual baseiam-se na administração localizada de fármacos a partir de materiais de suporte concebidos na forma de arquiteturas biomiméticas 3D (*scaffolds*), fabricados por exemplo, a partir de esferas, cuja implantação proporciona concentrações locais de fármaco mais elevadas e reduz o risco de toxicidade sistêmica em comparação com as vias de administração tradicionais (Peck e Wang, 2013). Neste contexto, tem-se utilizado como componente

farmacêutico o dexametasona (DEX), que é um potente glucocorticóide sintético frequentemente utilizado para tratar um amplo espectro de doenças autoimunes e inflamatórias (Das e Subuddhi, 2014; Paun *et al.*, 2017). DEX suprime a resposta imune, promove o metabolismo das proteínas, gorduras e carboidratos e estimula a diferenciação das células osteogênicas. As vias orais tradicionais da administração do DEX conduzem frequentemente a efeitos secundários graves, tais como a osteoporose induzida por glucocorticóides (Paun *et al.*, 2017).

Tıǧlı *et al.* (2009), investigaram a eficiência anti-inflamatória dos *scaffolds* de quitosana carregados com dexametasona na redução dos efeitos colaterais associados à liberação sistêmica no desenvolvimento da cartilagem. Duarte *et al.* (2009) investigaram *scaffolds* de quitosana carregados com dexametasona e observaram que as concentrações do fármaco são apropriadas para aplicações na engenharia de tecidos.

Até o momento, poucos estudos analisaram a relação entre quitosana, hidroxiapatita e dexametasona como compósito aplicável à engenharia de tecido ósseo. Gao *et al.* (2013) prepararam hidrogéis injetáveis de quitosana/p-glicerofosfato (CS/GP) com nanopartículas de hidroxiapatita carregadas com dexametasona (DEX), os resultados revelaram que a combinação desses materiais poderia promover a proliferação e diferenciação osteoblástica, mostrando potencial para aplicações regenerativas ortopédicas. Para nosso conhecimento, não foram relatados estudos sistemáticos sobre esferas usando os três materiais de interesse e a avaliação de suas propriedades mecânicas, físicas e biológicas. Portanto, o objetivo deste estudo foi preparar esferas de quitosana com hidroxiapatita carregadas com o fármaco dexametasona pelo método de geleificação ionotrópica e avaliar as interações dos materiais e possíveis diferenças relacionadas ao pH, para serem utilizadas como base na fabricação de *scaffolds* em aplicações biomédicas, incluindo sistemas de liberação controlada de fármaco para regeneração óssea.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

Quitosana de massa molar média ($174,205 \pm 836$ g/mol) e grau de desacetilação de 92,5, fornecida pelo Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste - CERTBIO (Campina Grande, Brasil). Hidroxiapatita sintética ($\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$), tripolifosfato de sódio (TPP) ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$) (pureza de 98%) e fármaco dexametasona ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FO}_5$), adquiridos da Sigma Aldrich (São Paulo, Brasil). Solução salina tamponada com fosfato (PBS) (pH 7,4) e ácido acético glacial ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$) (reagente A.C.S, 99,8%), adquiridos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil). Ácido clorídrico (HCl) (98% de pureza) obtido da Nuclear (São Paulo, Brasil) e álcool etílico (pureza de 99,5%) da Neon Comercial Ltda (São Paulo, Brasil). Todos os reagentes foram utilizados como

recebidos sem purificação prévia.

2.2 Preparação de esferas de quitosana/hidroxiapatita (CS/HA)

Para o preparo de esferas de quitosana/hidroxiapatita seguiu-se o método de gelificação ionotrópica adaptado da pesquisa de Silva *et al.* (2016). Resumidamente, a solução de CS foi preparada dissolvendo quitosana (2% m/v) em uma solução aquosa de ácido acético glacial (1% v/v). A mistura CS e HA foi preparada dispersando 20% m/m (com base na massa CS) de HA em solução de quitosana e mantida em agitação mecânica a 75 rpm e 23 ± 2 ° C até se tornar uma solução homogênea. A solução obtida foi utilizada para preparar as esferas CS/HA. Para a aplicação do método de gelificação ionotrópica, foi utilizado um sistema constituído por uma bomba de infusão marca Vernon Hills, modelo Illinois 60061, com seringa de 20 ml acoplada a uma agulha de dimensões 0,7 mm x 25 mm (22G x ½ “) e um agitador mecânico digital IKA RW 20. Para avaliar os efeitos do pH nas propriedades das esferas, duas soluções de tripolifosfato de sódio (TPP 5% m/v) foram utilizadas como meio de coagulação e reticulação, contendo (a) 300 ml de solução de TPP pH 9,0 e (b) 300 ml de solução de TPP pH 6,0; neste caso, o pH foi ajustado com ácido clorídrico HCl. As soluções foram rotuladas com base no valor de pH (9 e 6) como TPP9 e TPP6, respectivamente, sendo a seringa preenchida com 20 ml da solução da mistura CS/HA e gotejada com o auxílio da bomba de infusão que exerce pressão sobre a seringa com um fluxo de 25 ml/h nas soluções TPP9 e TPP6. As esferas foram mantidas imersas nas soluções de TPP9 e TPP6 cerca de 24 horas à temperatura ambiente e lavadas com solução de PBS (pH 7,4) para remover os resíduos de ácido acético, TPP e HCl e depois foram liofilizadas.

2.3 Preparação de esferas de quitosana/hidroxiapatita/dexametasona (CS/HA/DEX)

A mesma metodologia descrita no item 2.2 foi usada para preparar as esferas CS/HA/DEX. Inicialmente, o fármaco dexametasona (DEX) foi dissolvido em etanol dispersando 10% (com base na massa CS) (10 mg/ml) através de agitação mecânica a 75 rpm e 23 ± 2 °C. O fármaco dissolvido foi adicionado à solução de CS/HA e foi mantido sob agitação até ter sido obtida a homogeneidade do sistema. A solução CS/HA/DEX foi gotejada, com vazão de 25 ml/h, em soluções de TPP9 e TPP6 e mantida imersa na solução por cerca de 24 horas à temperatura ambiente. Subsequentemente, lavou-se com solução de PBS (pH 7,4) para remover os resíduos de ácido acético, TPP e HCl e posteriormente liofilizadas. A Tabela 1 mostra os constituintes e codificação das amostras.

Meio de reticulação	Constituintes	Codificação das amostras
TPP pH 9	CS	CS/TPP9
	CS/HA	CS/HA/TPP9
	CS/DEX	CS/DEX/TPP9
	CS/HA/DEX	CS/HA/DEX/TPP9
TPP pH 6	CS	CS/TPP6
	CS/HA	CS/HA/TPP6
	CS/DEX	CS/DEX/TPP6
	CS/HA/DEX	CS/HA/DEX/TPP6

Tabela 1 – Constituintes e codificação das amostras.

2.4 Caracterizações

As dimensões das esferas foram determinadas a partir de micrografias adquiridas com um microscópio óptico modelo Hirox- KH 7700 de reflexão e transmissão. Cerca de 10 esferas secas foram colocadas em uma lâmina de vidro limpa que foi posicionada na base do microscópio e as imagens obtidas foram analisadas usando o software Pixcavator 6. O diâmetro, volume e área de superfície, bem como o desvio padrão das esferas nas micrografias foram analisados. A topografia da superfície e a parte central das esferas foram examinadas em um microscópio eletrônico de varredura (MEV) PRO X Phenon, com ampliação de até 40000 x, profundidade de foco de 1 mm, resolução de 30 nm e tensão de 15 kV, baixa vácuo e pressão variada (1 a 270 Pa). Um suporte de alumínio contendo 10 esferas secas foi colocado na base do microscópio e as imagens foram obtidas. Para analisar a parte central, as esferas foram seccionadas e o mesmo procedimento realizado para esferas inteiras foi seguido. A identificação da fase e cristalinidade dos materiais obtidos em pó foi verificada por um DRX em difratômetro XRD-7000 Shimadzu, utilizando radiação K α do cobre (1,5418 Å), com varredura angular de $2^\circ < 2\theta < 60^\circ$, tensão 40 kV e corrente 30mA.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Microscopia Ótica

A partir das imagens de microscopia ótica das esferas de CS/TPP9, CS/TPP6, CS/HA/TPP9, CS/HA/TPP6, CS/DEX/TPP9, CS/DEX/TPP6, CS/HA/DEX/TPP9 e CS/HA/DEX/TPP6 (Figura 1), é possível observar que houve diferença em relação à esfericidade na medida em que se mudou o pH. Foi observada a predominância de partículas de formato esférico (razão de aspecto ≈ 1), quando reticuladas com o TPP6. A esfericidade depende de alguns fatores como: viscosidade da solução, altura

e velocidade do gotejamento e também do diâmetro da agulha. Nesse caso, com a diminuição do pH são geradas superfícies mais lisas, como pode ser observado na seção 3.2 que ilustra a superfície das esferas.

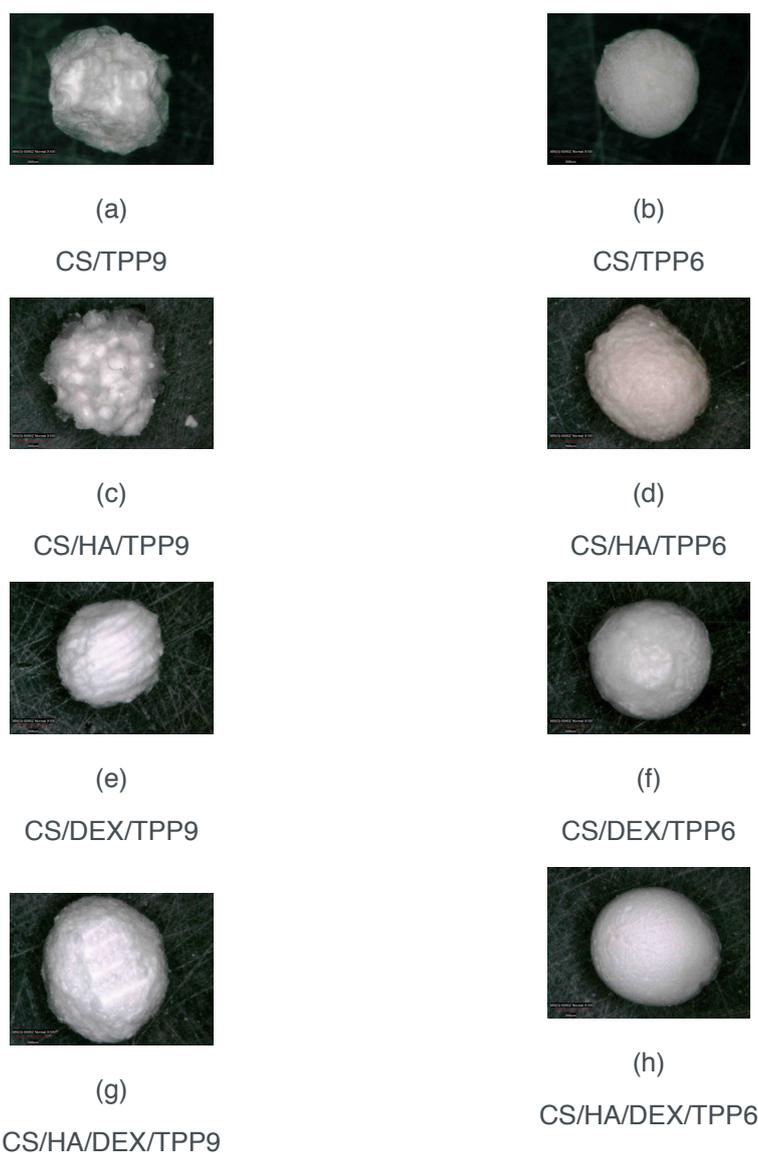


Figura 1 – MO das esferas de CS, CS/HA, CS/HA/DEX preparadas em solução coagulante de TPP com TPP9 e TPP6.

Codificação da amostra	Diâmetro (mm)	Volume	Superfície	Esfericidade
CS/TPP9	3,3 ± 0,4	3,4	34,2	1,7
CS/HA/TPP9	3,0 ± 0,3	6,3	28,3	1,3
CS/DEX/TPP9	2,5 ± 0,2	4,3	19,1	1,2
CS/HA/DEX/TPP9	2,0 ± 0,2	1,2	12,4	1,5
CS/TPP6	2,1 ± 0,1	3,6	13,5	1,1
CS/HA/TPP6	2,4 ± 0,1	5,1	17,7	1,1
CS/DEX/TPP6	1,9 ± 0,1	2,9	12,0	1,0

CS/HA/DEX/TPP6	2,3 ± 0,1	4,4	16,3	1,1
----------------	-----------	-----	------	-----

Tabela 2 – Dados das esferas obtidas por MO.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2 e na Figura 1 o diâmetro médio, o volume e a superfície das esferas produzidas diminuíram conforme a redução do pH, como também foram geradas distribuições de tamanho mais estreitas.

Moeini et al. (2018) investigaram em seu trabalho a influência do pH na solução reticulante de TPP e constataram que, ao adicionar ácido acético à solução de TPP, o pH foi reduzido, passando por pH = 7 até pH = 6,1. A concentração de íons hidroxila foi drasticamente reduzida e um mecanismo de cura *in-liquid* ocorreu, envolvendo a protonação dos grupos amina da quitosana, a repulsão de carga positiva forte e o processo de reticulação iônica entre os grupos $P_3O_{10}^{5-}$ e NH_3^+ . Portanto, as esferas formadas eram mais esféricas, homogêneas e estáveis ao longo do tempo. Além disso, elas eram menores em relação aos obtidos em pH básico.

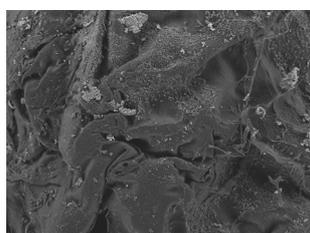
Pode-se observar que com a inserção do dexametasona ocorre a diminuição no tamanho das esferas, devido a presença do solvente orgânico (etanol) no processo de preparação. Em comparação com a água, os solventes orgânicos geram gotículas ligeiramente menores devido à sua menor tensão superficial, viscosidade e densidade da solução (Suryaprakash et al., 2014). Como por exemplo na composição CS/DEX/TPP6 (Figura 1f), a área superficial das esferas é diminuída. Logo, maior a área de contato com o meio, o que poderá resultar em diferentes taxas de liberação do fármaco. Por exemplo, se o fármaco estiver fortemente ligado à superfície do material a liberação ocorrerá de maneira mais rápida. Além disso, a viscosidade da solução aumenta com a adição do DEX, o que, por sua vez, reduz a difusão de água dos cristais em crescimento. Este fenômeno, evita a formação de cristais de gelo e leva a uma redução do tamanho das partículas.

Verifica-se também que a inserção da hidroxiapatita ocasionou um leve aumento no diâmetro das partículas, especificamente as esferas reticuladas em TPP6. As esferas de CS/TPP6 apresentam partículas com diâmetro médio de $2,1 \pm 0,1$ mm, as composições CS/HA/TPP6 e CS/HA/DEX/TPP6 apresentam partículas com diâmetro médio de $2,4 \pm 0,1$ mm e $2,3 \pm 0,1$ mm, respectivamente como pode ser observado na Tabela 2. Resultados semelhantes foram obtidos por Dantas *et al.* (2016) que produziu esferas de quitosana/hidroxiapatita pelo método de geleificação ionotrópica com diâmetro médio de 2 – 3 mm, utilizando uma agulha hipodérmica ($0,7 \times 25$ mm²), onde as gotículas foram gotejadas em uma solução de TPP (5% m/v) e pH~9. Esse aumento médio de diâmetro entre as esferas de CS e CS/HA se dá devido ao processo de liofilização, onde a água presente na quitosana é eliminada, logo, quanto menor o teor de quitosana na esfera, menos água será liberada, menos contração ocorrerá e maior será o tamanho da partícula. De acordo com Silva *et al.* (2016) a incorporação de substâncias ativas pode influenciar na estrutura superficial e interna dos materiais

devido a diversos fatores como, tamanho, peso molecular, interações com a matriz polimérica, dentre outros.

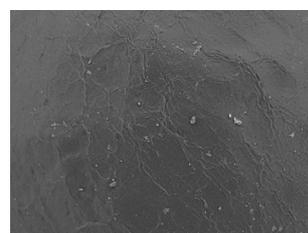
3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura

Analisando as micrografias mostradas na Figura 2, observa-se que a superfície das esferas preparadas com hidroxiapatita se apresentaram mais rugosas e porosas, devido às partículas de HA incorporadas na superfície. Resultados semelhantes foram encontrados por Uswatta *et al.* (2016), que avaliaram a superfície de esferas de quitosana/nano-hidroxiapatita reticuladas com TPP para regeneração óssea, e por Sharma *et al.* (2016) que desenvolveram *scaffolds* de quitosana, gelatina, alginato e nano-hidroxiapatita observando que a superfície dos *scaffolds* tornou-se mais rugosa devido às partículas de nano-hidroxiapatita depositadas exteriormente.



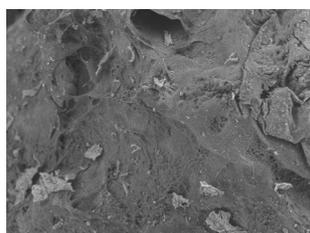
(a)

CS/TPP9



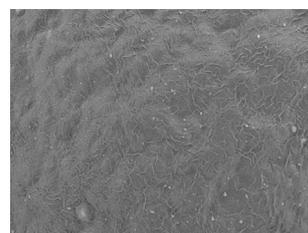
(b)

CS/TPP6



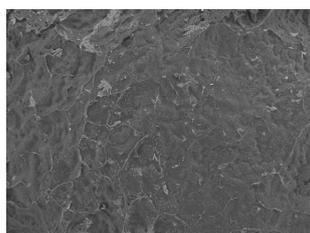
(c)

CS/HA/TPP9



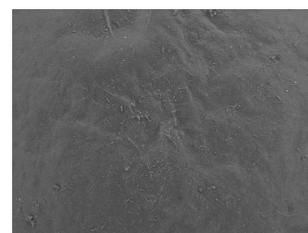
(d)

CS/HA/TPP6



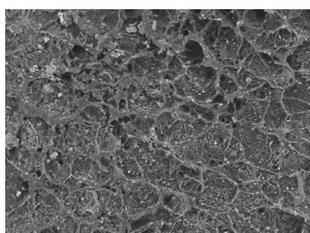
(e)

CS/DEX/TPP9



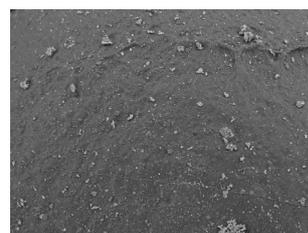
(f)

CS/DEX/TPP6



(g)

CS/HA/DEX/TPP9



(h)

CS/HA/DEX/TPP6

Analisando a influência do meio reticulante na morfologia das esferas fica evidenciado que a presença do ácido clorídrico, adicionado para corrigir o pH do meio deixando-o mais ácido (pH ~6), resultou em esferas com aspecto superficial mais liso e homogêneo, devido ao fato de favorecer maior protonação das cadeias da quitosana contribuindo para uma melhor interação iônica entre CS e TPP. O efeito de agentes de reticulação iônica e covalente nas propriedades morfológicas de esferas de quitosana foi estudado por Józwiak *et al.* (2017). Neste estudo os autores concluíram que quanto mais ácido o meio (pH de até ~3), maior o favorecimento da reticulação iônica, sorção da quitosana, como também maior a estabilidade entre os componentes.

Os cristais observados nas imagens das superfícies das esferas CS/TPP6 e CS/HA/DEX/TPP6 (Figuras 2b e h), conforme indicado nas imagens, se devem a presença do HCl. O HCl, como mencionado anteriormente, foi usado para corrigir o pH da solução reticulante para estudo da liberação controlada do fármaco, devido a quitosana possuir grupos que alteram a sua conformação espacial em função do pH, ou seja, em pH básico se torna mais enovelada e em pH ácido tem conformação mais estendida (Souza *et al.*, 2016).

A micrografia da Figura 3 mostra um corte lateral das esferas com de CS/HA/DEX e CS/DEX. Com a inserção da hidroxiapatita e a dexametasona, a viscosidade da solução aumenta, o que, por sua vez, reduz a difusão de água dos cristais em crescimento. Este fenômeno, evita a formação de cristais de gelo e leva a uma redução do tamanho dos poros. Além disso, com um aumento da concentração da solução, os poros tornam-se mais compactos e menos interconectados. O pré-congelamento a uma temperatura predeterminada de -18 °C por 24 h (passo antes da liofilização) também ajuda a homogeneidade dos poros no passo de nucleação. Além disso, a ligação cruzada hidrotermal estabiliza e melhora as propriedades mecânicas das esferas (Shamekhi *et al.*, 2017).

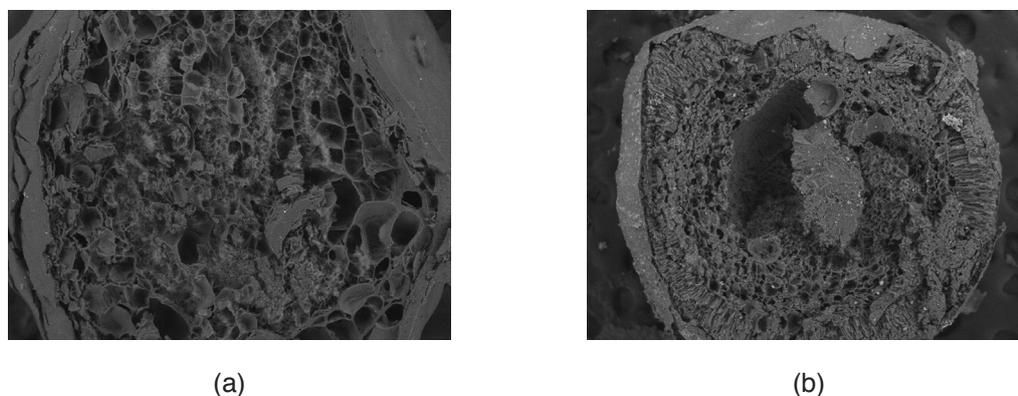


Figura 3 – MEV do corte lateral das esferas de (a) CS/DEX e (b) CS/HA/DEX em TPP6

Em relação à dispersão do fármaco, pode-se observar que não houve aglomeração de partículas dentro da estrutura, o que remete a uma boa homogeneidade do

dexametasona nas esferas. Além disso, nas Figuras 2 e, f, g e h pode-se observar que o fármaco não se encontra na superfície da matriz, devido ao fato de que manchas escuras características da dexametasona apareceriam, como foi constatado por Chiang *et al.* (2012) que estudou a preparação e caracterização de *scaffolds* de quitosana imobilizados com dexametasona e observou que quando a dexametasona é imobilizada na quitosana, as micrografias exibem manchas negras na superfície. Como indicado na Figura 3b ocorre o surgimento de vazios que são originários da morfologia cristalina da água desenvolvida durante o congelamento das esferas, além do comportamento irregular dos poros que é típico de compostos cerâmicos, e também consequência da etapa de congelamento, onde os cristais de gelo crescem e solidificam na direção do gradiente de temperatura, isto é, das extremidades para o centro (Tsiourvas *et al.*, 2016).

3.3 Difractometria de Raios X

O difratograma das esferas de quitosana (Figura 4) apresenta regiões características de polímeros semicristalinos, sendo uma discreta banda em torno de $2\Theta = 10^\circ$, representando a fase amorfa do material e um pico agudo em $2\Theta = 20^\circ$ que evidencia a parte mais cristalina da quitosana, que pode ser confirmado quando comparado na JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards) arquivo N°. 039-1894. As fortes interações intra e intermolecular devido as ligações de hidrogênio entre os grupos amina, álcool e amida presentes na molécula de quitosana, fazem com que esse material apresente certa cristalinidade.

Segundo Shamekhi *et al.* (2017) a cristalinidade e a estrutura da quitosana estão relacionadas à ligação de hidrogênio inter e intra-molecular. Sempre que as moléculas intermoleculares (CO-HN) e intra-moleculares (CO-HOCH₂) forem maiores, a quitosana mostrará maior cristalinidade e estrutura mais ordenada. Com a introdução das reticulações nas macromoléculas de quitosana, a estrutura cristalina restante se destrói como é observado a partir da Figura 4, com a adição do ácido clorídrico na solução. De fato, o empacotamento e a orientação, das macromoléculas de quitosana são enfraquecidos com a reticulação.

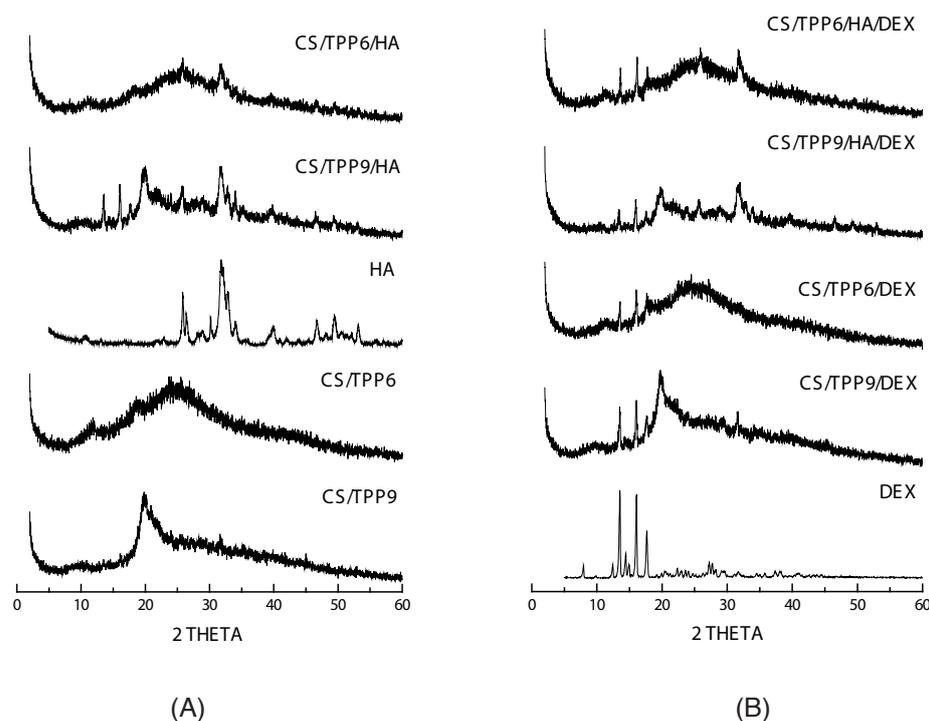


Figura 4 – Difratoogramas da quitosana/TPP9 (CS/TT9), da quitosana-TPP6 (CS/TPP6), da hidroxiapatita (HA), das composições quitosana/hidroxiapatita com TPP9 e TPP6 (CS/TPP9/HA e CS/TPP6/HA) (A) e, dexametasona (DEX), das composições quitosana/dexametasona (CS/TPP9/DEX e CS/TPP6/DEX) e das comppsições quitosana/hidroxiapatita/dexametasona com TPP9 e TPP6 (CS/TPP9/HA/DEX e CS/TPP6/HA/DEX) (B).

Com a inserção da hidroxiapatita (Figura 4), observa-se três novos picos de difração $2\theta = 26,2^\circ$, $2\theta = 31,9^\circ$ e $2\theta = 34,0^\circ$ referentes a incorporação da fase cerâmica nas esferas (Pangon *et al.*, 2016). De acordo com o padrão de DRX da HA JCPDS arquivo N°. 76-0694, os picos de hidroxiapatita devem estar localizados a $2\theta = 25,8^\circ$ e $32,9^\circ$, respectivamente. A ligeira mudança de picos pode ser causada pela formação de pequena quantidade de outros fosfatos de cálcio (Liu e Man, 2017). Além disso, existem diversos tipos de hidroxiapatita diferentes, em razão da relação Ca e P, e durante o processo da fabricação das esferas, pode ser produzida uma quantidade de traço de outros tipos de fosfato de cálcio com uma composição e estrutura semelhantes, o que também contribuiu para uma pequena mudança nos picos característicos da HA (Yu *et al.*, 2018). Os difratogramas da Figura 4 apresentam picos com maior intensidade referentes à hidroxiapatita, com a identificação da ficha cristalográfica 01-072-1243-ICSD retiradas do banco de dados Inorganic Crystal Structure (ICSD), onde estão de acordo com a norma BS ISO 13779-3:2008, observamos também a presença de uma porcentagem de amorfo na amostra.

É possível observar pelo difratograma da dexametasona, Figura 4 os picos de difração característicos como sendo: $2\theta = 6,19^\circ$, $2\theta = 8,34^\circ$, $2\theta = 10,3^\circ$, $2\theta = 12,4^\circ$, $2\theta = 13,6^\circ$, $2\theta = 14,39^\circ$, $2\theta = 15,1^\circ$, $2\theta = 15,6^\circ$, $2\theta = 16,2^\circ$, $2\theta = 17,8^\circ$, $2\theta = 18,4^\circ$, $2\theta = 22,6^\circ$, $2\theta = 23,8^\circ$, $2\theta = 26,3^\circ$, $2\theta = 27,0^\circ$, $2\theta = 29,6^\circ$, $2\theta = 31,4^\circ$, $2\theta = 33,8^\circ$, $2\theta = 37,2^\circ$, $2\theta = 41,2^\circ$. Verifica-se que os picos de difração das fases cristalinas são similares ao

do padrão, obtido na biblioteca de dados do difratômetro, e apresentam-se próximos aos relatados por (Oliveira *et al.*, 2015). A Tabela 3 apresenta os dados cristalográficos referentes às amostras de hidroxiapatita e dexametasona identificadas com o auxílio do software X'Pert HighScore Plus da Philips.

	Hidroxiapatita	Dexametasona
Sistema Cristalino	Hexagonal	Ortorrômbica
Grupo Espacial	P 63/m	P 21 21 21
Volume da célula Unitária [Å³]	529.584	3885.9
Parâmetros de Rede a, b, c (Å) e α, β, γ (°)		a=10.3640 b= 16.1570
a=b	2.95109	
c	4.70272	23.2060
$\alpha = \beta$	90.0	90
γ	120.0	90
Fase Cristalina	Monofásica	Monofásica

Tabela 3 – Parâmetros Cristalográficos da hidroxiapatita e dexametasona.

Observando os difratogramas das esferas contendo dexametasona, Figura 4, é possível afirmar que a presença do fármaco, não ocasionou de forma significativa aumento da cristalinidade do material, pois no difratograma das amostras CS/HA/DEX os picos característicos da dexametasona $2\theta = 13,6^\circ$; $2\theta = 15,1^\circ$ e $2\theta = 31,4^\circ$ estão presentes em menor intensidade. De acordo com Khan *et al.* (2015) isto pode ser devido a diferenças no tamanho da partícula ou na cristalinidade das amostras, logo se indica uma provável obtenção de uma estrutura amorfa. A obtenção de uma estrutura amorfa sugere que a dexametasona foi dispersa molecularmente na quitosana. De acordo com Song *et al.* (2014), isto é benéfico para a difusão de moléculas do fármaco através da matriz polimérica, o que pode levar a uma liberação controlada do fármaco encapsulado. Com isso, de acordo com Oliveira *et al.* (2015) espera-se que o fármaco se difunda a uma taxa mais rápida, pois a estrutura amorfa apresenta poros com uma área de superfície maior de troca, em comparação com materiais cristalinos.

Comparando os difratogramas das esferas reticuladas com TPP9 e TPP6 observa-se que o ácido clorídrico imprime um aspecto mais amorfo as amostras, tendo em vista que uma maior absorção de HCl leva as cadeias do polímero a interagir mais com a molécula do cloro do que com os grupos intramoleculares na matriz polimérica, favorecendo a movimentação das cadeias e logo indica-se uma provável obtenção de uma estrutura amorfa.

4 | CONCLUSÕES

Esferas de quitosana/hidroxiapatita/dexametasona (CS/HA/DEX) foram preparadas, pelo método de geleificação ionotrópica. A modificação no pH da solução coagulante com a adição do HCl, afetou suas dimensões (diâmetro, volume e área de superfície), foram geradas distribuições de tamanho mais estreitas e esfericidade melhor, como também, projetou nas esferas um aspecto mais liso e homogêneo em relação quando reticuladas apenas com TPP. Em geral, à dispersividade do fármaco dexametasona foi homogênea, não apresentando aglomeração de partículas dentro da estrutura. Além disso, houve efetiva interação entre quitosana, hidroxiapatita e dexametasona. O sistema polímero/cerâmica/fármaco mostrou interação cristalina, imprimindo um aspecto mais amorfo quando há modificação para o pH mais ácido e inserção do dexametasona. Com isso, pode ser que haja uma liberação controlada do fármaco encapsulado se difundindo a uma taxa mais rápida, indicando assim, ser promissor a utilização das esferas de quitosana/hidroxiapatita/dexametasona no desenvolvimento de *scaffolds* para aplicações biomédicas, incluindo engenharia de tecidos e liberação controlada de fármaco para regeneração óssea.

REFERÊNCIAS

ALI, A.; AHMED, S. **A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 109, p. 273-286, 2018.

BOSE, S.; TARAFDER, S. **Calcium phosphate ceramic systems in growth factor and drug delivery for bone tissue engineering: a review.** *Acta Biomaterialia*, v. 8, n. 4, p. 1401-1421, 2012.

CHIANG, Z.-C.; YU, S.-H.; CHAO, A.-C.; DONG, G.-C. **Preparation and characterization of dexamethasone-immobilized chitosan scaffold.** *Journal of Bioscience and Bioengineering*, v. 113, n. 5, p. 654-660, 2012.

DAS, S.; SUBUDDHI, U. **Controlled delivery of dexamethasone to the intestine from poly(vinyl alcohol)-poly(acrylic acid) microspheres containing drug-cyclodextrin complexes: influence of method of preparation of inclusion complex.** *Royal Society of Chemistry Advances*, v. 4, n. 46, p. 24222, 2014.

DASH M. , CHIellini F., OTTENBRITE R.M., CHIellini E., **Chitosan—A versatile semisynthetic polymer in biomedical applications,** *Progress in Polymer Science*, v. 36, p. 981-1014, 2011.

DOROZHUKIN, S. V. **Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates.** *Acta Biomaterialia*, v. 8, n. 3, p. 963-977, 2012.

DUARTE, A. R. C.; MANO, J. F.; REIS, R. L. **Preparation of chitosan scaffolds loaded with dexamethasone for tissue engineering applications using supercritical fluid technology.** *European Polymer Journal*, v. 45, n. 1, p. 141-148, 2009.

GAO, C.; CAI, Y.; KONG, X.; HAN, G.; YAO, J. **Development and characterization of injectable chitosan-based hydrogels containing dexamethasone/rhBMP-2 loaded hydroxyapatite nanoparticles.** *Materials Letters*, v. 93, p. 312-315, 2013.

JÓZWIAK, T.; FILIPKOWSKA, U.; SZYMCZYK, P.; RODZIEWICZ, J.; MIELCAREK, A. **Effect of ionic and covalent crosslinking agents on properties of chitosan beads and sorption effectiveness of Reactive Black 5 dye.** *Reactive and Functional Polymers*, v. 114, p. 58-74, 2017.

KHAN, M. A.; AKHTAR, N.; SHARMA, V.; PATHAK, K. **Product development studies on sonocrystallized curcumin for the treatment of gastric cancer.** *Pharmaceutics*, v. 7, n. 2, p. 43-63, 2015.

LIU, X.; MAN, H. **Laser fabrication of Ag-HA nanocomposites on Ti6Al4V implant for enhancing bioactivity and antibacterial capability.** *Materials Science and Engineering: C*, v. 70, p. 1-8, 2017.

LU, Y.; LI, M.; LI, L.; WEI, S.; HU, X.; WANG, X.; SHAN, G.; ZHANG, Y.; XIA, H.; YIN, Q. **High-activity chitosan/nano hydroxyapatite/zoledronic acid scaffolds for simultaneous tumor inhibition, bone repair and infection eradication.** *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, v. 82, p. 225-233, 2018.

MOEINI, A.; CIMMINO, A.; DAL POGGETTO, G.; DI BIASE, M.; EVIDENTE, A.; MASI, M.; LAVERMICOCCA, P.; VALERIO, F.; LEONE, A.; SANTAGATA, G.; MALINCONICO, M. **Effect of pH and TPP concentration on chemico-physical properties, release kinetics and antifungal activity of Chitosan-TPP-Ungeremine microbeads.** *Carbohydrate Polymers*, v. 195, p. 631-641, 2018.

OLIVEIRA, S. S. L.; OLIVEIRA, H. M. L.; FOOK, M. V. L. **Arcabouços obtidos por agregação de esferas de quitosana/hidroxiapatita.** *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, v. 10, n. 3, p. 128-136, 2015.

PANGON, A.; SAESOO, S.; SAENKTRIT, N.; RUKTANONCHAI, U.; INTASANTA, V. **Hydroxyapatite-hybridized chitosan/chitin whisker bionanocomposite fibers for bone tissue engineering applications.** *Carbohydrate Polymers*, v. 144, p. 419-27, 2016.

PAUN, I. A.; ZAMFIRESCU, M.; LUCULESCU, C. R.; ACASANDREI, A. M.; MUSTACIOSU, C. C.; MIHAILESCU, M.; DINESCU, M. **Electrically responsive microreservoirs for controllable delivery of dexamethasone in bone tissue engineering.** *Applied Surface Science*, v. 392, p. 321-331, 2017.

PECK, Y.; WANG, D.-A. **Three-dimensionally engineered biomimetic tissue models for in vitro drug evaluation: delivery, efficacy and toxicity.** *Expert opinion on drug delivery*, v. 10, n. 3, p. 369-383, 2013.

SHARMA, C.; DINDA, A. K.; POTDAR, P. D.; CHOU, C. F.; MISHRA, N. C. **Fabrication and characterization of novel nano-biocomposite scaffold of chitosan-gelatin-alginate-hydroxyapatite for bone tissue engineering.** *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, v. 64, p. 416-27, 2016.

SILVA, M. C.; NASCIMENTO, I.; RIBEIRO, V. D. S.; FOOK, M. V. L. **Avaliação do método de obtenção de scaffolds quitosana/curcumina sobre a estrutura, morfologia e propriedades térmicas.** *Matéria (Rio de Janeiro)*, v. 21, n. 3, p. 560-568, 2016.

SONG, Z.; ZHU, W.; LIU, N.; YANG, F.; FENG, R. **Linolenic acid-modified PEG-PCL micelles for curcumin delivery.**

SOUZA, J.; MELO, B.; COSTA, H.; JÚNIOR, E. C. **Liberação Controlada de Cisplatina Utilizando Microesferas de Quitosana/PVA como Veículo.** 2016.

TIĞLI, R. S.; AKMAN, A. C.; GÜMÜŞDERELIOĞLU, M.; NOHUTÇU, R. M. **In vitro release of dexamethasone or bFGF from chitosan/hydroxyapatite scaffolds.** *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, v. 20, n. 13, p. 1899-1914, 2009.

TSIOURVAS, D.; SAPALIDIS, A.; PAPADOPOULOS, T. **Hydroxyapatite/chitosan-based porous three-dimensional scaffolds with complex geometries.** *Materials Today Communications*, v. 7, p. 59-66, 2016.

USWATTA, S. P.; OKEKE, I. U.; JAYASURIYA, A. C. **Injectable porous nano-hydroxyapatite/chitosan/tripolyphosphate scaffolds with improved compressive strength for bone regeneration.** *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, v. 69, p. 505-512, 2016.

VYAS, V.; KAUR, T.; THIRUGNANAM, A. **Chitosan composite three dimensional macrospheric scaffolds for bone tissue engineering.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 104, n. Pt B, p. 1946-1954, 2017.

YU, W.-Z.; ZHANG, Y.; LIU, X.; XIANG, Y.; LI, Z.; WU, S. **Synergistic antibacterial activity of multi components in lysozyme/chitosan/silver/hydroxyapatite hybrid coating.** *Materials & Design*, v. 139, p. 351-362, 2018.

SOBRE O ORGANIZADOR

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto

Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia. Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Também possui seu segundo Pós doutoramento pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com Análise Global da Genômica Funcional e aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany.

Palestrante internacional nas áreas de inovações em saúde com experiência nas áreas de Microbiologia, Micologia Médica, Biotecnologia aplicada a Genômica, Engenharia Genética e Proteômica, Bioinformática Funcional, Biologia Molecular, Genética de microrganismos. É Sócio fundador da “Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde” (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Como pesquisador, ligado ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG), o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

