

A Produção do Conhecimento na Engenharia Biomédica

Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonalty Rocha
Maria Vitória Laurindo
(Organizadores)

 **Atena**
Editora
Ano 2019

Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonalty Rocha
Maria Vitória Laurindo
(Organizadores)

A Produção do Conhecimento na Engenharia Biomédica

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Geraldo Alves
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

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

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

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
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale 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
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
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof.^a Dr.^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof.^a Dr.^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof.^a Dr.^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.^a Dr.^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof.^a Dr.^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof.^a Dr.^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof.^a Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.^a Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P964	A produção do conhecimento na engenharia biomédica [recurso eletrônico] / Organizadores Nayara Araújo Cardoso, Renan Rhonalty Rocha, Maria Vitória Laurindo. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-382-8 DOI 10.22533/at.ed.828190106 1. Biomedicina – Pesquisa – Brasil. 2. Robótica. I. Cardoso, Nayara Araújo. II. Rocha, Renan Rhonalty. III. Laurindo, Maria Vitória. CDD 610
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “A Produção do Conhecimento na Engenharia Biomédica” consiste em um livro de publicação da Atena Editora, com 21 capítulos em volume único, nos quais apresentam estratégias para as técnicas e tecnologias na produção de trabalho em saúde.

As Tecnologias em Saúde é um processo abrangente, por meio do qual são avaliados os impactos clínicos, sociais e econômicos das tecnologias em saúde, levando-se em consideração aspectos como eficácia, efetividade, segurança, custos, custo-efetividade, entre outros, a mesma deve ser compreendida como conjunto de ferramentas, entre elas as ações de trabalho, que põem em movimento uma ação transformadora da natureza. Desse modo, além dos equipamentos, devem ser incluídos os conhecimentos e ações necessárias para operá-los: o saber e seus procedimentos.

Entretanto, o sentido contemporâneo de tecnologia, portanto, diz respeito aos recursos materiais e imateriais dos atos técnicos e dos processos de trabalho, sem, contudo, fundir estas duas dimensões. Além disso, dado o grande desenvolvimento do saber técnico-científico dos dias atuais, este componente saber da tecnologia ganha qualidade estatuto social adicionais. Assim, novas tecnologias são lançadas no mercado todos os dias e com isso as demandas pela incorporação pelo sistema de saúde geradas pelas indústrias, pacientes e profissionais de saúde, têm crescido e continuará crescendo.

Com o intuito de colaborar com os dados já existentes na literatura, este volume traz atualizações sobre novas tecnologias que implementam melhores estratégias terapêuticas, que podem inovar o tratamento dos pacientes de um modo mais prático e resolutivo, assim esta obra é dedicada tanto à população de forma geral, quanto aos profissionais e estudantes da área da saúde. Dessa forma, os artigos apresentados neste volume abordam: aplicabilidade da robótica em terapia para reabilitação de pacientes com perdas de membros; jogo educativo para avaliação cognitivo-motor de deficientes intelectuais, avaliação da resposta da frequência cardíaca de adultos durante teste cardiopulmonar; tecnologias aplicadas à oftálmica como forma de melhorar a qualidade de vida; exposição à radiação ionizante em cirurgias ortopédicas; considerações sobre o espectro luminoso da descarga eletrocirúrgica; desenvolvimento de hidrogéis de quitosana associados a Ibuprofeno para liberação controlada; sistema de identificação de alimentos baseado em imagens de porções alimentares; a hemólise como fator interferente em parâmetros bioquímicos; planejamento em área estética de implante instalado tardiamente pós exodontia - relato de caso clínico e epidemiologia do Alzheimer.

Sendo assim, almejamos que este livro possa colaborar com informações relevantes aos estudantes e profissionais de saúde sobre diferentes tecnologias e técnicas aplicada à saúde, que podem ser usadas para aprimorar a prática profissional, e também para a população de forma geral, apresentando informações atuais sobre

técnicas e tecnologias aplicadas á saúde.

Nayara Araújo Cardoso

Renan Rhonalty Rocha

Maria Vitória Laurindo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1 **APLICABILIDADE DA TERAPIA ROBÓTICA NA REABILITAÇÃO EM PÓS-OPERATÓRIO DE ESOFAGECTOMIA**

Daniela Santana Polati da Silveira
Jéssica Peixoto de Araújo
Maria Lúcia Pedroso Lourenço
Pedro Melhado Trovo
Renata Carvalho Cardoso

DOI 10.22533/at.ed.8281901061

CAPÍTULO 2 5 **ADAPTAÇÃO DE UM PROJETO DE ROBÔ HUMANOIDE IMPRESSO EM 3D EM UMA PRÓTESE SENSORIAL DE MEMBRO SUPERIOR**

Gustavo Pasqua de Oliveira Celani
Roberto Luiz Assad Pinheiro
Mariana Brandão Silvério
Rani Sousa Alves
Elisa Rennó Carneiro Dester
Fabiano Valias de Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.8281901062

CAPÍTULO 3 14 **MAO3D - PROTETIZAÇÃO E REABILITAÇÃO DE MEMBRO SUPERIOR ADULTO COM A TECNOLOGIA DE IMPRESSÃO 3D**

Maria Elizete Kunkel
Patrícia Bettiol Abe
Marcelo Pasqua
Israel Toledo Gonçalves
Lucas de Macedo Pinheiro
Sandra Maria Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.8281901063

CAPÍTULO 4 30 **SISTEMA COMPUTADORIZADO PARA APRESENTAR AS VARIAÇÕES NO CENTRO DE MASSA NO DISCO PROPRIOCEPTIVO DE FREEMAN**

André Roberto Fernandes da Silva
Antônio Vinícius de Moraes
Leandro Lazzareschi
Silvia Regina Matos da Silva Boschi
Terigi Augusto Scardovelli
Alessandro Pereira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.8281901064

CAPÍTULO 5 40 **ESPECTROSCOPIA RAMAN APLICADA NA OBSERVAÇÃO DE PRINCÍPIO ATIVO DE REPELENTE DE INSETOS NA PELE**

Michele Marin da Costa
Landulfo Silveira Jr.
Renato Amaro Zângaro
Marcos Tadeu Tavares Pacheco
João Dias da Costa

DOI 10.22533/at.ed.8281901065

CAPÍTULO 6	54
AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO-MOTOR DE DEFICIENTES INTELLECTUAIS COM JOGO EDUCATIVO	
Letícia Gonçalves Segatto Mariana Cardoso Melo	
DOI 10.22533/at.ed.8281901066	
CAPÍTULO 7	68
UM NOVO ALGORITMO DE EVOLUÇÃO DIFERENCIAL BASEADO EM SIMULATED ANNEALING PARA RECONSTRUÇÃO DE IMAGENS DE TOMOGRAFIA POR IMPEDÂNCIA ELÉTRICA	
Reiga Ramalho Ribeiro Priscila Dias Mendonça	
DOI 10.22533/at.ed.8281901067	
CAPÍTULO 8	79
SISTEMA BASEADO NA WEB DE ESPECIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO TÉCNICA DE EQUIPAMENTOS MÉDICOS APLICADO EM RAIOS-X	
Walter Lima Ramirez Filho Lourdes Mattos Brasil	
DOI 10.22533/at.ed.8281901068	
CAPÍTULO 9	87
A NEW MEASURE TO EVALUATE SUBTHRESHOLD RESONANCE IN NEURONS	
Rodrigo Felipe de Oliveira Pena Vinicius Lima Cordeiro Cesar Augusto Celis Ceballos Renan Oliveira Shimoura Antônio Carlos Roque da Silva Filho	
DOI 10.22533/at.ed.8281901069	
CAPÍTULO 10	94
REPEATABILITY OF GAIT RANGES OF MOTION IN THE PRESENCE OF STROKE	
Vanessa Lucas dos Santos Gisele Francini Devetak Elisangela Ferretti Manffra	
DOI 10.22533/at.ed.82819010610	
CAPÍTULO 11	107
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE ADULTOS DURANTE TESTE CARDIOPULMONAR	
Elisângela de Andrade Aoyama Vera Regina Fernandes da Silva Paz Marília Miranda Forte Gomes	
DOI 10.22533/at.ed.82819010611	
CAPÍTULO 12	113
ASSISTIVE TECHNOLOGY OF OPHTHALMIC MEMBRANE OCCLUSIVE FROM NATURAL LATEX	
Jaqueline Alves Ribeiro Suéilia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa	
DOI 10.22533/at.ed.82819010612	

CAPÍTULO 13	121
VALORES DE EXTINÇÃO TOPOLÓGICOS PARA ANÁLISE DE QUALIDADE DE IMAGENS DE FUNDO DE OLHO	
Alexandre Gonçalves Silva Marina Silva Fouto Angélica Moises Arthur Rangel Arthur	
DOI 10.22533/at.ed.82819010613	
CAPÍTULO 14	131
EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO IONIZANTE EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS	
Celso Júnio Aguiar Mendonça Frieda Saicla Barros Bertoldo Schneider Júnior	
DOI 10.22533/at.ed.82819010614	
CAPÍTULO 15	141
CONSIDERAÇÕES SOBRE O ESPECTRO LUMINOSO DA DESCARGA ELETROCIRÚRGICA	
Elton Dias Junior Evaldo Ribeiro Bertoldo Schneider Junior	
DOI 10.22533/at.ed.82819010615	
CAPÍTULO 16	149
DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS DE QUITOSANA ASSOCIADOS A IBUPROFENO PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA	
Amanda de Castro Juraski Sônia Maria Malmonge Nasser Ali Daghasanli Juliana Kelmy Macário Barboza Daguano	
DOI 10.22533/at.ed.82819010616	
CAPÍTULO 17	159
SISTEMA DE IDENTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS BASEADO EM IMAGENS DE PORÇÕES ALIMENTARES	
Yuri Malinowsky Shiga Kristy Soraya Coelho Joao da Silva Dias Giselle Lopes Ferrari Ronque	
DOI 10.22533/at.ed.82819010617	
CAPÍTULO 18	169
A HEMÓLISE COMO FATOR INTERFERENTE EM PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	
Luma Carolina Santos da Silva Graziéli Ferreira Carmargo Camilla Lazzaretti	
DOI 10.22533/at.ed.82819010618	

CAPÍTULO 19	177
DOENÇA DE ALZHEIMER: ESTIMATIVAS EM USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE OSÓRIO/RS	
Cristiano Serrano Tubelo Filho Gabriel Corteze Netto Camilla Lazzaretti	
DOI 10.22533/at.ed.82819010619	
CAPÍTULO 20	187
UPPER LIMB EXOSKELETON BY PNEUMATIC MUSCLES	
Filipe Loyola Lopes Larissa Guimarães Veríssimo Elton Silva de Moraes Raphael Sander de Souza Pereira Rani de Souza Alves	
DOI 10.22533/at.ed.82819010620	
CAPÍTULO 21	190
PLANEJAMENTO EM ÁREA ESTÉTICA DE IMPLANTE INSTALADO TARDIAMENTE PÓS EXODONTIA – RELATO DE CASO CLINICO	
Edith Umasi Ramos Luan Pier Benetti Luiz Gustavo Cavalcanti Bastos André Carlos de Freitas Tainara Tejada Camacho Ana Paula farnezi Bassi	
DOI 10.22533/at.ed.82819010621	
SOBRE OS ORGANIZADORES	203

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS DE QUITOSANA ASSOCIADOS A IBUPROFENO PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA

Amanda de Castro Juraski

Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal do ABC - UFABC - São Paulo

Sônia Maria Malmonge

Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal do ABC - UFABC - São Paulo

Nasser Ali Daghanli

Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal do ABC - UFABC - São Paulo

Juliana Kelmy Macário Barboza Daguano

Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal do ABC - UFABC - São Paulo

RESUMO: A liberação controlada de fármacos é uma tecnologia vanguardista que vem recebendo muita atenção nos últimos anos por apresentar vantagens sobre a administração oral de fármacos, como menos reações adversas, maior disponibilidade do fármaco, e desnecessidade de reaplicação da dose. Neste trabalho desenvolveu-se um Sistema de Liberação Controlada (SLC) na forma de filmes de quitosana carregados com Ibuprofeno comercial. Os filmes foram caracterizados quanto à morfologia por microscopia eletrônica de varredura (MEV), quanto à composição por espectroscopia de absorção no infravermelho

por transformada de Fourier (FTIR), e quanto ao perfil de liberação *in vitro* por espectroscopia de ultravioleta – visível (UV-VIS). Os dados de liberação *in vitro* foram analisados com diferentes modelos matemáticos para identificar o mecanismo de liberação do SLC. A análise composicional mostrou que ocorreu interação química entre o Ibuprofeno e a quitosana, devido à diferença de cargas entre os materiais, porém sem que ocorresse a desfuncionalização do fármaco, o que foi confirmado por espectroscopia de UV-VIS. A incorporação do fármaco ocorreu principalmente na superfície do filme, o que facilitou a liberação *in vitro*. O perfil de liberação do fármaco através do filme de quitosana apresentou um efeito explosão nas primeiras horas, e entrou em equilíbrio à partir de 120 minutos. A modelagem matemática apresentou que o modelo que melhor adequa os dados de liberação é o modelo de Higuchi, indicando que o fármaco é liberado através de mecanismos de difusão. Com este trabalho foi possível confirmar que o emprego da quitosana como substrato para sistema de liberação controlada de ibuprofeno é viável.

PALAVRAS-CHAVE: Biomateriais, Sistema de Liberação Controlada, Quitosana, Ibuprofeno, Higuchi.

ABSTRACT: Drug Delivery is a cutting-edge technology that lately has received a lot of

attention for having advantages over oral drug administration, such as fewer adverse reactions, increased drug availability, and no need for dose reapplication. In this work we developed a Drug Delivery System (DDS) in the form of chitosan films loaded with commercial Ibuprofen. The films had their morphology characterized by scanning electron microscopy (SEM), composition by infrared absorption spectroscopy by Fourier transform (FTIR), and the profile of *in vitro* release by ultraviolet - visible (UV) spectroscopy -VIS). *In vitro* release data were analysed with different mathematical models to identify the release mechanism of the DDS. The compositional analysis showed that there was a chemical interaction between Ibuprofen and chitosan, due to their different charges, but without the drug's defunctionalisation, which was confirmed by UV-VIS spectroscopy. The incorporation of the drug occurred mainly on the surface of the film, which facilitated the release *in vitro*. The release profile of the drug through the chitosan film showed a burst effect in the first hours, and reached equilibrium after 120 minutes. The mathematical modelling showed that the model that best suits the release data is the Higuchi model, indicating that the drug is released through diffusion mechanisms. With this work it was possible to confirm that the use of chitosan as substrate for DDS of ibuprofen is feasible.

1 | INTRODUÇÃO

Em breve, os efeitos colaterais da ingestão de comprimidos poderá ser coisa do passado. Isso graças aos avanços da liberação controlada, uma tecnologia que combina biomateriais e fármacos, com o objetivo de liberar o princípio ativo diretamente no local de ação. Quando consumimos um comprimido por via oral, o fármaco passa por diferentes barreiras biológicas (mucosas orais e gastrointestinais) antes de chegar na corrente sanguínea, para então ser levado ao sítio patológico. Esse caminho causa a perda de biodisponibilidade e, conseqüentemente causa a necessidade de doses maiores e mais frequentes. Além disso, a presença do fármaco na corrente sanguínea em altas doses por períodos prolongados pode causar efeitos colaterais devido à interação do fármaco com tecidos saudáveis.

Como uma alternativa, atualmente estuda-se a técnica de liberação controlada de fármacos (no inglês *drug delivery*), que é a liberação orientada de fármacos diretamente no sítio de ação, a partir de um sistema de liberação controlada (SLC), a fim de maximizar a sua ação terapêutica e diminuir os efeitos sistêmicos (MADHULATHA & NAGA, 2013) (SOGIAS, WILLIAMS & KHUTORYANSKIY, 2012) (VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013) (BHATTARAI, GUNN & ZHANG, 2010). Em sistemas de liberação controlada, um fármaco é adicionado a uma estrutura, geralmente um biomaterial polimérico, de forma que ele seja liberado do material para o tecido de maneira pré definida e, conseqüentemente, controlada. Esse biomaterial irá atuar como um reservatório do fármaco, e será implantado diretamente no local necessário (MADHULATHA & NAGA, 2013) (SOGIAS, WILLIAMS & KHUTORYANSKIY, 2012)

(VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013) (BHATTARAI, GUNN & ZHANG, 2010). Além de atuar como reservatório, o suporte oferecido pelo biomaterial também poderá facilitar e até mesmo acelerar a recuperação tecidual, dependendo das propriedades do biomaterial-reservatório.

Dentre os vários materiais disponíveis para servir como matriz de liberação de fármacos, os hidrogéis são uma das categorias mais estudadas. Esses materiais são capazes de aprisionar grandes quantidades de água em seu interior, sem que ocorra sua dissolução (DASH et al, 2011) (BHATTARAI, GUNN & ZHANG, 2010). Por essa característica, hidrogéis conseguem absorver grandes volumes de água sem alterar a sua estrutura, adquirem consistência macia e elástica, e baixa tensão superficial com água e outros fluidos corpóreos, que são propriedades observadas em tecidos naturais. Propriedades como essas são importantes porque minimizam a irritação no tecido adjacente após implantação, e a baixa tensão superficial dificulta a adesão de proteínas e células, o que conseqüentemente diminui a chance de uma reação imune negativa (BHATTARAI, GUNN & ZHANG, 2010).

A quitosana é um hidrogel que se destaca pelas suas características de disponibilidade, baixo custo, compatibilidade com o organismo humano e facilidade na metabolização. É um biopolímero obtido através da desacetilação parcial da quitina, um polissacarídeo altamente abundante na natureza, encontrado no exoesqueleto de artrópodes e crustáceos. A quitosana tem atraído a atenção da indústria farmacêutica, exatamente pelas suas propriedades de biocompatibilidade, policationidade, susceptibilidade à hidrólise enzimática e não-toxicidade. Essas propriedades são bastante interessantes para aplicações como SLCs, engenharia tecidual, curativos e aplicações na área de nano-biotecnologia (DASH ET AL, 2011) (ELGADIR ET AL, 2015). A incorporação de fármacos em matrizes de quitosana pode ocorrer por adição direta do fármaco, ou imersão da matriz em soluções super-concentradas do fármaco. A adição direta tem a vantagem de permitir um maior controle da quantidade de fármaco inserido na matriz, e conseqüentemente, facilita a análise da quantidade liberada no meio *in vitro* (BHATTARAI, GUNN & ZHANG, 2010).

Fármacos com baixa solubilidade são beneficiados pela administração orientada através de SLCs, uma vez que nesta situação o fármaco é liberado diretamente no sítio patológico, geralmente através de mecanismos de difusão. A liberação do fármaco em SLCs pode ser controlada por difusão, degradação ou quimicamente. O mecanismo de difusão é o mais comum exatamente por ser o mais simples de construir, mas possui a desvantagem de permitir um menor controle sobre a taxa de liberação do fármaco. Antiinflamatórios não esteróides (AINEs) - como o Ibuprofeno - são fármacos amplamente usados para o tratamento de enxaquecas, dores musculares, artrite reumatóide, cólicas menstruais, deslocamentos e fraturas ósseas, bem como para controle e redução de febre e dor. Dada a pluralidade de aplicações, e o fato de serem fármacos com baixa solubilidade, AINEs são comumente utilizados como droga modelo para o estudo de liberação *in vitro* (VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013) (ANVISA,

2015)..

Neste trabalho desenvolvemos um SLC a partir de filmes de quitosana carregada com Ibuprofeno comercial, e avaliamos suas propriedades físico-químicas e seu perfil de liberação, com intuito de possibilitar o uso desta tecnologia com baixo custo e fácil acesso a toda população.

2 | MATERIAIS E MÉTODO

Para a confecção desses filmes, soluções de quitosana (Polymar) diluída em ácido acético (Vetec Química) (2,5% m/v) e de ibuprofeno (genérico, Medley) (10 mg/mL) foram preparadas individualmente, utilizando agitação magnética a 450 rpm. Para a solução de ibuprofeno, comprimidos comerciais foram triturados em um almofariz, e dissolvidos em etanol na concentração citada. Para a obtenção da amostra de quitosana + ibuprofeno, após completa dissolução dos solutos, ambas soluções foram filtradas e então misturadas, novamente sob agitação magnética, até a homogeneização.

As soluções de quitosana pura e da mistura quitosana + ibuprofeno foram vertidas em placas de Petri previamente silanizadas, e colocadas em estufa microbiológica em temperatura controlada de 37°C para evaporação do solvente.

Após a evaporação do solvente, os filmes passaram por reticulação utilizando solução aquosa de Tripolifosfato (TPP) (Sigma Aldrich) (1% m/v), sendo imersas nesta solução por 15 minutos, e então lavadas com água destilada abundante, e colocadas novamente em estufa para secagem à temperatura controlada de 37°C. Ao final do processo, foram armazenadas em um dessecador sob vácuo até a utilização para as caracterizações.

Para caracterizar a superfície dos filmes, bem como a presença e dispersão do fármaco nos filmes, foram obtidas imagens em microscópio eletrônico de varredura (MEV), da marca FEI, modelo Quanta 250. Para análise ao MEV, amostras dos materiais foram fixadas em suporte metálico empregando fita condutora dupla face e recobertas com camada de 20 nm de ouro por sputtering.

A composição dos filmes foi caracterizada por espectroscopia de absorção no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) empregando um equipamento da marca PerkinElmer, modelo Frontier Single & Dual Range. Para fins de comparação obteve-se também espectros individuais da quitosana e do Ibuprofeno puros, onde observou-se os principais picos de absorção de cada material.

A liberação do fármaco em meio *in vitro* foi avaliada através da espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível, empregando o espectrofotômetro Molecular Devices modelo SpectraMax M5. Através dos valores de absorbância, foi possível calcular a concentração do fármaco no meio através da Lei de Lambert-Beer (1).

$$A = e \cdot L \cdot C \quad (1)$$

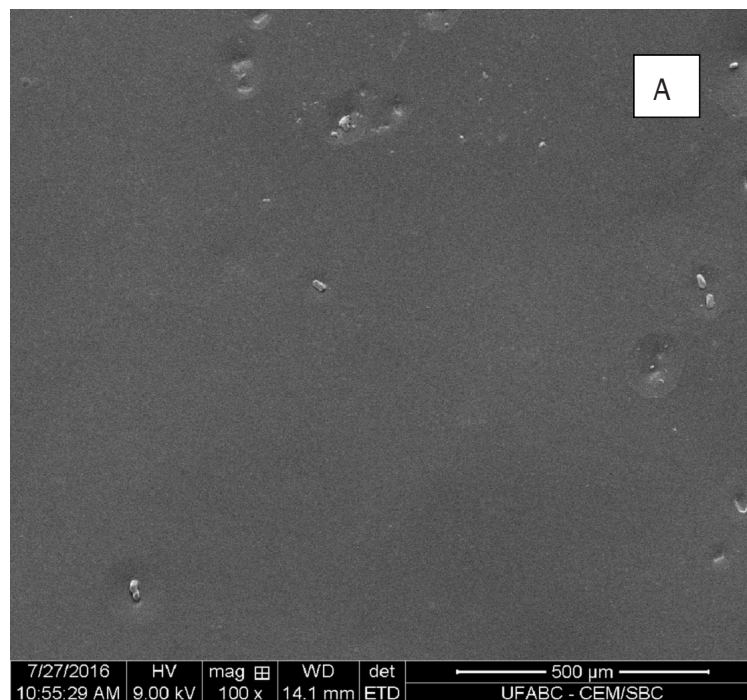
Onde A é absorvividade (UA), ϵ é o coeficiente de absorção molar ($\text{mm}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$), L é o caminho óptico (mm) e C a concentração (mg/mL).

O mecanismo de liberação de um fármaco através de um SLC é definido a partir da adequação dos dados de liberação (concentração *versus* tempo) em diferentes modelos matemáticos, cujos mais observados na literatura são Ordem Zero, Primeira Ordem, Higuchi e Kors-Peppas. Como cada modelo indica um mecanismo de liberação diferente, o coeficiente de determinação (R^2) de cada modelo foi utilizado para determinar o mecanismo de liberação do SLC desenvolvido neste trabalho.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Pelas imagens dos filmes de quitosana pura (Fig. 1A) e quitosana carregada de ibuprofeno (Fig. 1B), antes do ensaio de liberação do fármaco, pode ser verificado que as partículas do Ibuprofeno estão incorporadas ao material, mostrando que o fármaco não decantou durante a etapa de evaporação do solvente para preparação deste. Assim, é possível verificar a dispersão uniforme ao longo do filme.



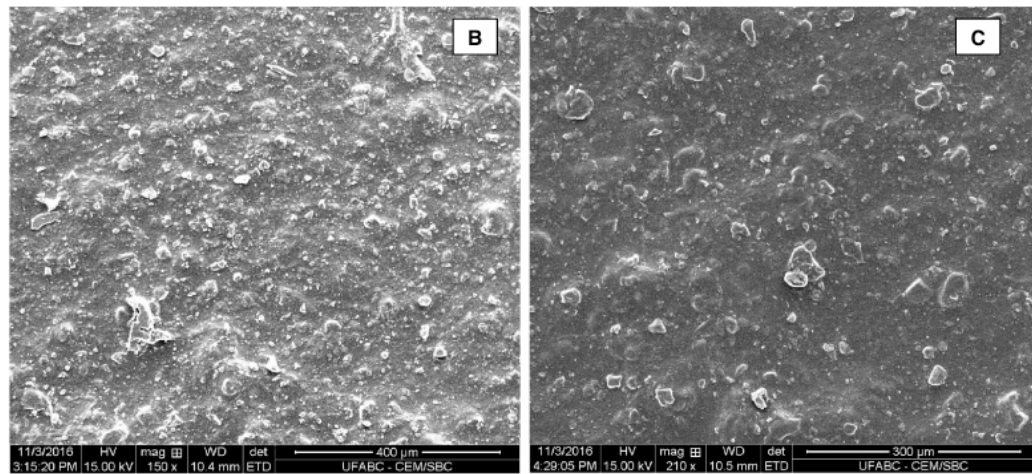


Figura 1. Micrografia eletrônica das amostras antes do ensaio de liberação do fármaco. A) filme de quitosana pura. Aumento de 100 x. B) filme de quitosana carregada com ibuprofeno. Aumento de 150x e C) filme de quitosana carregada com ibuprofeno. Aumento de 210x.

A Figura 2 apresenta a superfície do filme de quitosana associada ao ibuprofeno, após o ensaio de liberação do fármaco. Observa-se que o fármaco não está mais aderido à sua superfície, restando apenas algumas partículas ainda presas, que podem ser partículas dos excipientes do fármaco ou das impurezas provenientes da matéria prima. Nota-se também que a remoção do fármaco não provocou danos à superfície do SLC.

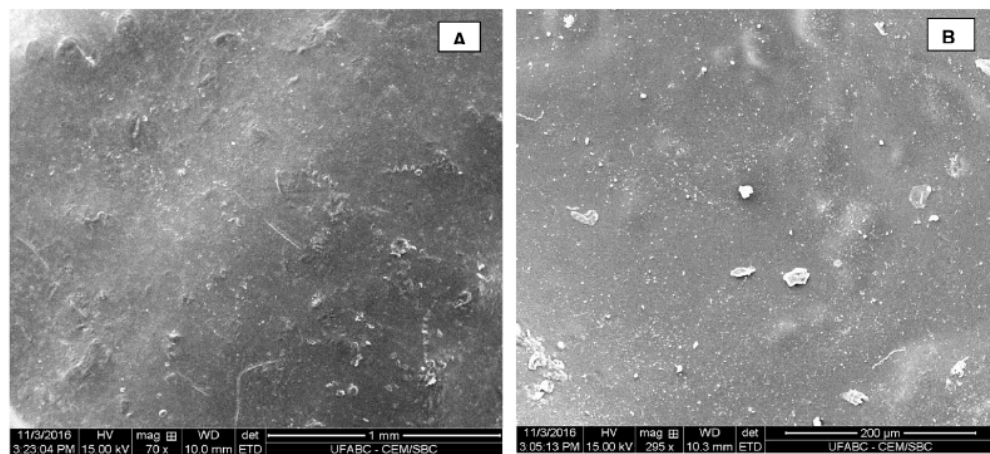


Figura 2. Micrografia eletrônica da quitosana carregada com ibuprofeno após do ensaio de liberação. A) Aumento de 70 x. B) Aumento de 295 x.

Comparando as imagens das Fig. 1 e 2, observa-se que após a liberação do fármaco, a superfície do filme SLC é semelhante à superfície de um filme de quitosana pura. A saída do fármaco sem danos à superfície do reservatório é um indicativo de que se trata de uma liberação por difusão (VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013) (ÖNER E TAL, 2011).

3.2 Análise Composicional por FTIR

A Figura 3 mostra os espectros de FTIR do filme de quitosana, do Ibuprofeno comercial na forma de pó e do filme de quitosana carregado com Ibuprofeno. O espectro de FTIR da quitosana apresentado na Figura 3A mostra as bandas características do hidrogel. É possível identificar duas principais bandas, na região do 3400 cm^{-1} e 1617 cm^{-1} . A banda da região de 3400 cm^{-1} é a sobreposição dos picos de vibração das ligações N-H, C-H, CH_2 e CH_3 , e o pico de 1617 cm^{-1} é referente aos grupos amina (N-H) da quitosana (SOGIAS, WILLIAMS & KHUTORYANSKIY, 2012) (VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013).

A presença desses picos nos indica que o filme de quitosana não sofreu alteração durante o processamento que inviabilizasse o seu uso como um SLC.

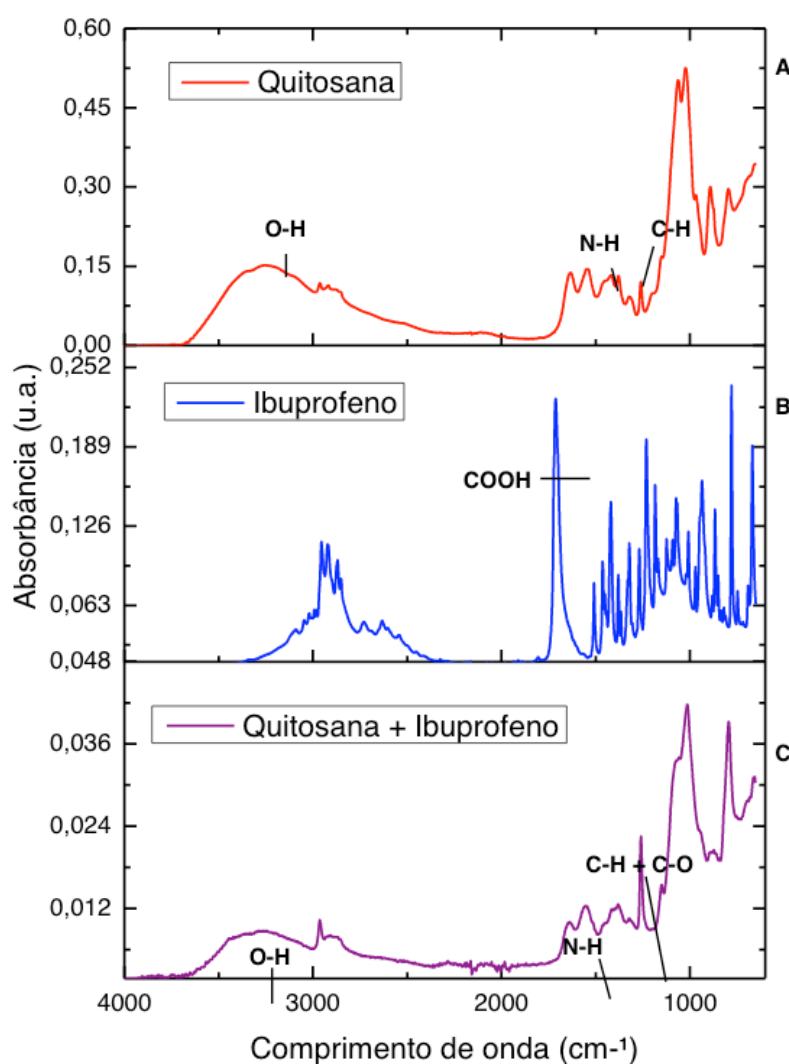


Figura 3. Espectros de FTIR: A) Filme de quitosana, B) Ibuprofeno e C) Filme de quitosana carregada com Ibuprofeno.

Observa-se na Figura 3B que o espectro do ibuprofeno em pó apresenta um pico característico em 1721 cm^{-1} , relacionado ao alongamento da carbonila, o que representa o princípio ativo do fármaco (GARRIGUES, GALLIGNANI & DE LA GUARDIA, 1993)

Já na Figura 3C apresenta-se o espectro de FTIR do filme de quitosana carregado com ibuprofeno. Comparando esse espectro com os espectros individuais (Fig. 3A e

3B), é possível notar que os picos característicos dos materiais não estão presentes, sugerindo que ocorreu uma interação química entre os mesmos durante o preparo dos filmes. Sabe-se que a quitosana é um material policatiónico, ou seja, sua carga global é positiva e representada pela presença de grupos amina (NH^+). Já o Ibuprofeno é um composto aniônico, devido à presença de grupos carboxila ($-\text{COOH}$) (GARRIGUES, GALLIGNANI & DE LA GUARDIA, 1993). A literatura sugere que essa interação ocorra porque quando o ibuprofeno é dissolvido antes de ser inserido na solução de quitosana, os grupos carboxila do princípio ativo ficam expostos, e interagem com os grupos amina da quitosana, mas sem que ocorra a destruição do princípio ativo do Ibuprofeno (SOGIAS, WILLIAMS & KHUTORANSKIY, 2012) (VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013).

3.4 Perfil de Liberação *in vitro*

A Figura 4 mostra o perfil de liberação *in vitro* dos filmes carregados quando imersos em solução de TRIS-HCl, uma solução tampão que simula o pH do fluido corpóreo. Filmes de quitosana pura foram analisados como grupo controle.

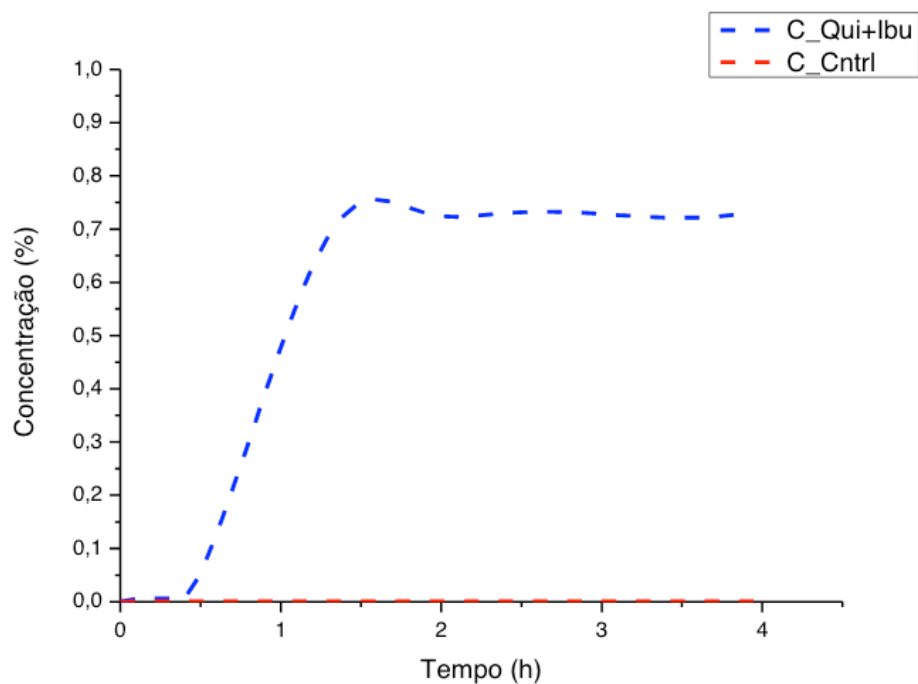


Figura 4. Perfil de liberação *in vitro* dos filmes de quitosana carregada com Ibuprofeno.

Observa-se que a liberação é rápida na primeira hora ($0 \leq t \leq 1\text{h}$), devido à saída do fármaco aderido à superfície do filme, seguido de uma liberação mais lenta ($1\text{h} \leq t \leq 2\text{h}$), até que ocorra o equilíbrio entre concentração de fármaco no filme e na solução ($2\text{h} \leq t \leq 4\text{h}$), onde então o fármaco não é mais forçado para fora do filme. Esse comportamento de liberação é típico de sistemas de liberação controlada por difusão, o que foi confirmado pela análise de modelos matemáticos. A Tabela 1 abaixo indica o coeficiente de determinação (R^2) dos modelos testados neste trabalho:

Modelos Matemáticos para Liberação de Fármacos	R ²
Ordem Zero	0,63
Primeira Ordem	0,64
Higuchi	0,85
Kors-Peppas	0,56

Tabela 1. Valores de R² para diferentes modelos matemáticos de liberação de fármacos.

O modelo de Higuchi é o que melhor se adequa aos dados de liberação, indicado que o Ibuprofeno é liberado dos filmes de quitosana a partir do mecanismo de difusão (RAMTEK et al, 2014). A etapa de liberação rápida do ibuprofeno pode ser explicada pela difusão do fármaco através do filme de quitosana, que é proporcional ao gradiente de concentração. Nos estágios iniciais da liberação, a concentração do fármaco na solução é zero, mas elevada no filme, e, portanto a velocidade da liberação é alta. O emprego de tampão pH=7,0 como meio para liberação viabiliza a difusão do ibuprofeno, uma vez que o ibuprofeno tem maior solubilidade em meios neutros e alcalinos, enquanto que a quitosana só é solubilizada em meio ácido (IUREA ET AL, 2013) (VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013). Com o passar do tempo, o gradiente de concentração diminui, e o mesmo ocorre para a taxa de liberação do fármaco, até que ocorra o equilíbrio de concentração entre o meio e o filme, e a difusão cessa (IUREA ET AL, 2013) (VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013) (ÖNER E TAL, 2011).

Dado que o Ibuprofeno apresenta solubilidade maior em meios neutros e alcalinos (pH \geq 7,0), e que a contínua administração oral de AINEs pode causar adversidades gastrointestinais, como úlceras e hemorragias, vias de liberação controlada e localizada são excelentes mecanismos para contornar esses efeitos adversos, ao mesmo tempo em que estendem a ação antiinflamatória do fármaco (VIEIRA, BADSHAH & AIROLDI, 2013).

A liberação via difusão é interessante porque permite que a ação do fármaco anteceda a ação do biomaterial. A liberação do antiinflamatório assim que ele entra em contato com o meio biológico garante a neutralização de qualquer reação inflamatória decorrente da própria implantação do biomaterial. Dessa forma, o organismo será melhor beneficiado pelas propriedades biocompatíveis ou bioativas do material (LOPES, SILVA & FERNANDES, 2013).

4 | CONCLUSÃO

Neste trabalho foi possível a incorporação de Ibuprofeno comercial em filmes densos de quitosana empregando um método de fabricação que envolve etapa de evaporação de solvente, seguido da reticulação da quitosana com TPP. Foi constatado que a liberação do ibuprofeno incorporado em filmes de quitosana reticulada com TPP ocorre por mecanismos de difusão e a saída do fármaco não altera a morfologia da

membrana.

Finalmente, pode ser concluído que o emprego da quitosana como substrato para sistema de liberação controlada de ibuprofeno é viável, e merecedor de mais estudos que avancem na otimização desse SLC.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Bula do medicamento Ibuprofeno. Medley.** 2015.

Bhattarai, N; Gunn, J & Zhang, M. **Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(1), 83–99.** 2010.

Dash, M.; Chiellini, F.; Ottenbrite, R. M. & Chiellini, E. **Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 36(8), p. 981–1014.** 2011.

Elgadir, M. A.; Uddin, M. S.; Ferdosh, S.; Adam, A.; Chowdhury, A. J. K. & Sarker, M. Z. I. **Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: A review. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(4), p. 619–629.** 2015.

Garrigues, S.; Galignani, M. & de la Guardia, M. **FIA-FT-IR determination of ibuprofen in pharmaceuticals. *Talanta*, 40(1), p. 89–93.** 1993.

Iurea Rata, D. M.; Popa, M.; Chailan, J. F.; Tamba, B. I.; Tudorancea, I., & Peptu, C. A. **Ibuprofen-loaded chitosan/poly(maleic anhydride-alt-vinyl acetate) submicronic capsules for pain treatment. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*.** 2013.

Lopes, P. P.; Silva, M. S. & Fernandes, M. H. V. **Influence of ibuprofen addition on the properties of a bioactive bone cement. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 24(8), p. 2067–2076.** 2013.

Madhulatha, A & Naga Ravikiran, T. **Formulation and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patches, 4(1), p. 351–362.** 2013.

Öner, M.; Yetiz, E.; Ay, E. & Uysal, U. **Ibuprofen release from porous hydroxyapatite tablets. *Ceramics International*, 37(7), p. 2117–2125.** 2011.

Ramtek, K. et al. **Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. v.3, n.5. p. 388 – 396.** 2014.

Sogias, I. A., Williams, A. C., & Khutoryanskiy, V. V. **Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, 436(1–2), 2012.**

Vieira, A. P.; Badshah, S & Airoidi, C. **Ibuprofen-loaded chitosan and chemically modified chitosans-Release features from tablet and film forms. *International Journal of Biological Macromolecules*, 52(1), p. 107–115.** 2013.

SOBRE OS ORGANIZADORES

NAYARA ARAÚJO CARDOSO - Graduada com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada – INTA. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia – ESAMAZ. Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral. Membro do Laboratório de Fisiologia e Neurociência, da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, no qual desenvolve pesquisas na área de neurofarmacologia, com ênfase em modelos animais de depressão, ansiedade e convulsão. Atualmente é Farmacêutica Assistente Técnica na empresa Farmácia São João, Sobral – Ceará e Farmacêutica Supervisora no Hospital Regional Norte, Sobral – Ceará.

RENAN RHONALTY ROCHA - Graduado com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada - INTA. Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica e Gestão de Farmácia Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes. Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Faculdade Farias Brito. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia - ESAMAZ. Especialista em Micropolítica da Gestão e Trabalho em Saúde do Sistema Único de Saúde pela Universidade Federal Fluminense. Farmacêutico da Farmácia Satélite da Emergência da Santa Casa de Sobral/CE, possuindo experiência também em Farmácia Satélite do Centro Cirúrgico. Membro integrante da Comissão de Farmacovigilância do referido hospital. Foi coordenador da assistência farmacêutica de Morrinhos/CE por dois anos. Mestrando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará - UFC.

MARIA VITÓRIA LAURINDO - Graduada com titulação de Bacharel em Enfermagem pelo Centro Universitário INTA – UNINTA. Foi bolsista no hospital da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (SCMS) no setor de Quimioterapia, participei do programa de monitoria na disciplina de Patologia Humana e fui integrante do Projeto de Extensão Humanização Hospitalar. Assim como, desenvolvi ações em educação e saúde como extensionista para pacientes parturientes no hospital Santa Casa de Sobral (SCMS). Pós-Graduada em Urgência e Emergência pela Universidade Cândido Mendes – UCAM.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-382-8

