



**FABRÍCIO LORENI DA SILVA CERUTTI
(ORGANIZADOR)**

IMPACTOS DAS TECNOLOGIAS NA ENGENHARIA BIOMÉDICA



**FABRÍCIO LORENI DA SILVA CERUTTI
(ORGANIZADOR)**

IMPACTOS DAS TECNOLOGIAS NA ENGENHARIA BIOMÉDICA

Atena
Editora
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Lorena Prestes

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

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

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná

Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª 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. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª 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. Msc. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Msc. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Msc. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Msc. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Msc. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof^a Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Msc. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^a Msc. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Msc. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Msc. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Msc. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof^a Msc. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

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

I34 Impactos das tecnologias na engenharia biomédica [recurso eletrônico] / Organizador Fabrício Loreni da Silva Cerutti. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web.

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-937-0

DOI 10.22533/at.ed.370201701

1. Biomedicina. 2. Educação médica. 3. Medicina – Prática.
I. Cerutti, Fabrício Loreni da Silva.

CDD 610.69

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

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

APRESENTAÇÃO

O e-book: Impactos das Tecnologias na Engenharia Biomédica, é composto por 8 artigos científicos que abordam temas como a utilização de processamento de sinal para reconhecer padrões de cardiopatias em eletrocardiograma, engenharia de tecidos utilizando gelatina para regeneração de tecido cartilaginoso, engenharia química para liberação controlada de Ibuprofeno no sistema gastrointestinal e análise da bioatividade em superfícies de titânio tratada. Também apresenta um novo dispositivo eletrônico de segurança em coletores de perfurocortantes. Por fim, descreve o desenvolvimento de baixo custo de um *phantom* antropomórfico de crânio com impressora 3D para controle de qualidade em equipamentos de raios X.

Com certeza este *e-book* irá colaborar para expandir o conhecimento dos leitos nas diferentes áreas da Engenharia Biomédica.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Prof. MSc. Fabrício Loreni da Silva Cerutti

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ANÁLISE EM MULTIRRESOLUÇÃO DO SINAL DE ELETROCARDIOGRAMA PARA DETECÇÃO DE CARDIOPATIAS	
Elen Macedo Lobato	
Ramon Mayor Martins	
Bruno Marcos Espindola	
DOI 10.22533/at.ed.3702017011	
CAPÍTULO 2	5
BIOMATERIAL DE GELATINA PARA CULTURA DE CÉLULAS CONDRAIS	
Dara Giovana Senciani Mendes	
Felipe Nogueira Ambrosio	
Christiane Bertachini Lombello	
DOI 10.22533/at.ed.3702017012	
CAPÍTULO 3	19
BIONANOCOMPÓSITOS QUITOSANA/MONTMORILONITA COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DO IBUPROFENO	
Albaniza Alves Tavares	
Pedro Henrique Correia de Lima	
Maria Jucélia Lima Dantas	
Bárbara Fernanda Figueiredo dos Santos	
Cristiano José de Farias Braz	
Suédina Maria de Lima Silva	
DOI 10.22533/at.ed.3702017013	
CAPÍTULO 4	32
DIAGNÓSTICO DE ARRITMIAS CARDÍACAS APLICANDO TÉCNICAS DE APRENDIZADO DE MÁQUINA	
Amanda Lucas Pereira	
Lizandra Silva Sá	
Luiz Alberto Pinto	
DOI 10.22533/at.ed.3702017014	
CAPÍTULO 5	43
LINFOMA DE HODGKIN: A IMPORTÂNCIA DE UM DIAGNÓSTICO PRECOCE PELA EQUIPE DE ENFERMAGEM	
Joelma Alves Firmino de Araújo	
Thiago de Araújo Borges Firmino	
Fabiano André de Araujo Santana	
Kelly Cristina de Souza Claudino	
Elisângela de Andrade Aoyama	
DOI 10.22533/at.ed.3702017015	
CAPÍTULO 6	48
OBTENÇÃO DE TITÂNIO COM SUPERFÍCIE BIOATIVA A PARTIR DE MODIFICAÇÃO QUÍMICA COM ESTRÔNCIO E MAGNÉSIO	
Fernanda Vargas de Almeida	
Marcella Wayss Darold	
Alicia Christmann Mattioni	
Pedro Machado Wurzel	
Luiz Fernando Rodrigues Júnior	

DOI 10.22533/at.ed.3702017016

CAPÍTULO 7 54

SISTEMA ELETRÔNICO PARA MONITORAMENTO DE COLETORES DE PERFUROCORTANTES

Rosângela Vaz

Mariana Fraga

DOI 10.22533/at.ed.3702017017

CAPÍTULO 8 63

DESENVOLVIMENTO DE UM *PHANTOM* ANTROPOMÓRFICO DE CRÂNIO HUMANO COM IMPRESSORA 3D PARA CONTROLE DE QUALIDADE EM RADIODIAGNÓSTICO

Thays Fornalevicz Van Beik

Kimberly Dyanna Gomes Da Cruz

Erica Rafaela Carneiro

Fabício Loreni Da Silva Cerutti

Leandro Michelis

DOI 10.22533/at.ed.3702017018

SOBRE O ORGANIZADOR..... 81

ÍNDICE REMISSIVO 82

BIONANOCOMPÓSITOS QUITOSANA/MONTMORILONITA COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DO IBUPROFENO

Data de aceite: 03/01/2020

Data de submissão: 11/11/2019

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais
Campina Grande – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/6437959556217825>

Albaniza Alves Tavares

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais
Campina Grande – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/8402851333688638>

Pedro Henrique Correia de Lima

Universidade Tecnológica Federal do Paraná,
Departamento de Ciência e Engenharia de
Materiais
Londrina - Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5374256827928318>

Maria Jucélia Lima Dantas

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais
Campina Grande – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/6317533886497651>

Bárbara Fernanda Figueiredo dos Santos

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – PB
<http://lattes.cnpq.br/4355584381036865>

Cristiano José de Farias Braz

Universidade Federal de Campina Grande,
Departamento de Engenharia de Materiais.
Campina Grande – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/8274992017804698>

Suédina Maria de Lima Silva

RESUMO: Filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita foram preparados pelo método de evaporação do solvente, com o objetivo de imobilizar o fármaco ibuprofeno (IBU) e retardar sua liberação quando submetidos a um meio que simule o ambiente do trato gastrointestinal. Os efeitos da presença da montmorilonita, em diferentes proporções mássicas (50, 20 e 10%), nas propriedades morfológicas e físicas dos filmes foram estudados. Análises de difratometria de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e liberação controlada *in vitro* foram conduzidas. Os resultados indicaram que a metodologia adotada permitiu produzir filmes densos e uniformes, e que a incorporação da montmorilonita com diferentes proporções em massa ao sistema, levou a formação de bionanocompósitos com morfologia intercalada ordenada, desordenada tendendo a esfoliação e parcialmente esfoliada. No ensaio de liberação *in vitro* nos fluidos que simularam o ambiente do trato gastrointestinal, em pH 1,2 (estômago), a liberação do IBU ocorreu por erosão da matriz e em pH 7,2 (intestino) por difusão.

Porém, em ambos, o comportamento de liberação foi do tipo Fickiano. Neste estudo, a metodologia utilizada foi adequada para a síntese de filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita pelas características controladas de liberação do fármaco, indicando que esses sistemas são promissores na administração do IBU por via oral. **PALAVRAS-CHAVE:** bionanocompósitos, quitosana, montmorilonita, ibuprofeno, liberação controlada.

CHITOSAN/MONTMORILONITE BIONANOCOMPOSITES AS IBUPROFEN CONTROLLED RELEASE SYSTEM

ABSTRACT: Films of chitosan/montmorillonite bionanocomposites were prepared by the solvent evaporation method, with the objective of immobilizing the ibuprofen drug (IBU) and delaying its release when submitted to a means that simulates the environment of the gastrointestinal tract. The effects of the presence of montmorillonite in different mass proportions (50, 20 and 10%), on the morphological and physical properties of the films were studied. X-ray diffractometry (XRd), scanning electron microscopy (SEM) and controlled release in vitro were conducted. The results indicated that the methodology adopted allowed the production of dense and uniform films, and that the incorporation of montmorillonite with different mass proportions to the system, led to the formation of bionanocomposites with orderly interleaved morphology, disordered tending to exfoliation and partially exfoliated. In the in vitro release assay in fluids that simulated the environment of the gastrointestinal tract, in pH 1.2 (stomach), the release of the IBU occurred by erosion of the matrix and in pH 7.2 (intestine) by diffusion. However, in both, the behavior of liberation was fickiano type. In this study, the methodology was adequate for the synthesis of films of chitosan/montmorillonite bionanocomposites due to the controlled characteristics of drug release, indicating that these systems are promising in the in the oral IBU administration.

KEYWORDS: bionanocomposites, chitosan, montmorillonite, ibuprofen, controlled release.

1 | INTRODUÇÃO

Os bionanocompósitos constituem um grupo de compostos de natureza híbrida, orgânico-inorgânico, baseada na mistura de polímeros de fonte natural com sólidos inorgânicos, onde os constituintes interagem em escala nanométrica. Os nanocompósitos de natureza bio-nanohíbrida podem ser aplicados em implantes, dispositivos eletroquímicos, sensores ou biossensores e em sistemas de liberação controlada de fármacos. Dentre alguns biopolímeros atuantes, principalmente, nos campos biomédico e farmacêutico tem-se a quitosana (; Aranaz *et al.*, 2009; Viseras *et al.*, 2010; Croisier e Jérôme, 2013; Elsabee e Abdou, 2013; Tang *et al.*, 2014; Choi *et al.*, 2016; Dziadkowiec *et al.*, 2017; Morgado *et al.*, 2017). Com relação às nanocargas, as mais investigadas são os nanotubos de carbono e as argilas (Darder *et al.*, 2003; Kabiri *et al.*, 2009; Grim e Guven, 2011; Ha e Xanthos, 2011; Cojocariu *et al.*, 2012;

Lertsutthiwong *et al.*, 2012; Salcedo *et al.*, 2012; Abdeen e Salahuddin, 2013; Rodrigues *et al.*, 2013; Peres, 2014; Tan *et al.*, 2014).

Um fator importante durante a incorporação de fármacos em uma matriz de suporte é a interação entre eles e o sistema carreador (matriz de suporte) porque com o aumento desta interação (fármaco-matriz de suporte), tanto o carregamento quanto à eficiência de retenção do fármaco aumentam e a taxa de liberação diminui. Para alta eficiência de retenção, é necessário que o fármaco interaja preferencialmente com a matriz de suporte (polímero, lipídios) em vez de interagir com o meio circundante (Opanasopit *et al.*, 2006). Portanto, para aplicação em sistema de liberação controlada de fármacos, a quitosana é, geralmente, reticulada com diversos agentes de reticulação, tais como glutaraldeído, formaldeído, tripolifosfato, etileno-glicol, e dissulfureto de éter diglicidílico (Babu *et al.*, 2008; Kawadkar e Chauhan, 2012) e pode ser amplamente utilizada na liberação controlada de fármacos no estômago por via oral. Estudos sobre o desenvolvimento de híbridos quitosana/montmorilonita para sistemas carreadores de fármacos não têm sido tão difundidos (Liu *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2008; Braga *et al.*, 2012; Salcedo *et al.*, 2012; Abdeen e Salahuddin, 2013; Vieira *et al.*, 2013). Mas, é notório que tais sistemas tenham um grande potencial em formulações de liberação controlada de fármaco devido aos vários benefícios que podem ser alcançados com esta associação. Dentre eles se destacam: (a) a intercalação da quitosana catiônica nas galerias da argila pode resultar na neutralização da forte ligação da droga catiônica com a argila aniônica; (b) a solubilidade da quitosana no pH do suco gástrico irá diminuir e com isso minimizar a liberação prematura da droga; (c) a quitosana catiônica, ao contrário da argila, proporciona a possibilidade de carregamento (imobilização) de drogas carregadas negativamente e (d) os grupos amina presentes na quitosana são sítios para imobilização do fármaco. A solubilidade limitada, no pH gástrico, dos híbridos quitosana/montmorilonita carregados com o fármaco oferece vantagens significativas para liberação da droga em sítios específicos pois não são destruídos pelo pH ácido do estômago e na presença de enzimas digestivas (Yuan *et al.*, 2010).

O fármaco ibuprofeno (IBU), um anti-inflamatório não esteroide, derivado do ácido propanóico, é eficiente no controle da dor, mas o uso indiscriminado e prolongado deste medicamento pode provocar gastrite ou úlcera estomacal, pelo fato de bloquear a produção da barreira de proteção da mucosa gástrica, além de provocar outros sintomas colaterais. Portanto, seu uso deve ser criterioso e bem indicado para que possa proporcionar mais benefícios do que riscos ao paciente (Rainsford, 2003). Assim, a imobilização do ibuprofeno em bionanocompósitos quitosana/montmorilonita, visando à liberação controlada do mesmo, poderá minimizar estes efeitos adversos e estender a ação deste anti-inflamatório (Abdeen e Salahuddin, 2013; Peres, 2014).

O objetivo deste estudo, portanto, foi a imobilização do Ibuprofeno, em filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita, pela técnica de evaporação de solvente, visando sua liberação controlada no sistema gastrointestinal, minimizando seus efeitos adversos e estender a ação deste anti-inflamatório.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

A quitosana na forma de pó, fornecida pela Polymar (Fortaleza/CE), com massa molar média de 114 kg/mol, conforme determinada por viscosimetria (Il'ina e Varlamov, 2004) e grau de desacetilação de aproximadamente 92%, de acordo com as informações do fornecedor e determinado pelo método de espectroscopia no infravermelho (Brugnerotto *et al.*, 2001).

A argila montmorilonita sódica comercial Cloisite® Na⁺, codificada no trabalho como “CL”, com capacidade de troca de cátions (CTC) 92,6 meq/100g, distância interplanar basal (d_{001}) de 1,17 nm e densidade de 2,86 g/cm³, conforme informações do fornecedor, produzida pela Southem Clay Products (Texas/EUA) e adquirida da Buntech (São Paulo/SP).

A substância ativa usada foi o Ibuprofeno, codificado como “IBU” - (C₁₃H₁₈O₂), produzida e fornecida, na forma de pó, pela Sigma Aldrich® (São Paulo/SP), com grau de pureza de 98%.

O ácido acético glacial P.A de 99,9% - Casa da Química/Nuclear (Diadema/SP). O hidróxido de sódio - Casa da Química/Nuclear (Diadema/SP). O álcool etílico 99,8% - Neon Comercial Ltda (Suzano/SP). O ácido clorídrico P.A de 32% - Vetec Química Fina Ltda (Duque de Caxias/ RJ).

A substância tampão fosfato - PBS (pH 7,2) de referência P3288 - 1VL, de massa molar de 8,3 mM, produzido e fornecido pela Sigma Aldrich® (São Paulo/SP).

2.2 Metodologia

2.2.1 Preparação dos filmes de quitosana

Os filmes de quitosana (Q) foram preparados seguindo o método descrito por Darder *et al.* (2005). Em resumo, uma solução de quitosana foi preparada pela dissolução de 1 g de quitosana em 100 mL de uma solução a 1% (v/v) de ácido acético sob agitação magnética a 45°C por 2 h. Em seguida, a solução polimérica foi duas vezes filtrada a vácuo para remover o material insolúvel. O filtrado foi vertido em placas de teflon e acondicionado à temperatura ambiente para evaporação do solvente e formação dos filmes. Após a secagem, uma solução de 30 mL de hidróxido de sódio a 1 M foi adicionada aos filmes a fim de assegurar sua completa neutralização durante 30 minutos. Em seguida, os filmes foram imersos em água destilada por uma hora e meia até alcançar o pH neutro e secos à temperatura ambiente.

2.2.2 Preparação dos filmes de quitosana/montmorilonita

Os filmes dos bionanocompósitos quitosana/montmorilonita foram preparadas seguindo também o método proposto por Darder *et al.* (2005). Obtida a solução de

quitosana, o pH da mesma foi ajustado para 4,9 com adição de uma solução de hidróxido de sódio 1 M sob agitação. Nesta etapa foram preparadas dispersões de argila/água destilada na concentração de 1% em misturador mecânico a $50 \pm 2^\circ\text{C}$ e 500 rpm por 30 min. Em seguida, a solução de quitosana foi adicionada às dispersões da argila, visando obter filmes de quitosana/montmorilonita com 50%, 20% e 10% em massa de argila. As misturas quitosana/montmorilonita foram mantidas sob agitação mecânica a velocidade de 1200 rpm na temperatura de $50^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ por 4 h. Em seguida, as mesmas foram vertidas em placas teflon e secas à temperatura ambiente até a formação dos filmes. Estes foram submersos em solução de hidróxido de sódio a 1 M por 30 minutos para assegurar a neutralização dos resíduos de ácido; depois imersos em água destilada por 1 hora e meia, até alcançar o pH neutro e secos à temperatura ambiente.

2.2.3 Preparação dos filmes de quitosana e quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno

A metodologia adotada na preparação dos filmes de quitosana e quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno foi a seguinte: o IBU, a uma concentração de 10% em relação à massa de quitosana foi diluído em 3 mL de álcool etílico 99,8%. Em seguida, adicionado as soluções de quitosana e quitosana/montmorilonita as quais foram mantidas sob agitação magnética por 24 h em temperatura ambiente. Em seguida, vertidas em placas de teflon e secas à temperatura ambiente. Estes foram submersos em solução de hidróxido de sódio a 1 M por 30 minutos para assegurar a neutralização dos resíduos de ácido; depois imersos em água destilada por 1 hora e meia até alcançar o pH neutro e secos à temperatura ambiente.

2.3 Caracterizações

Os padrões de DRX foram obtidos em aparelho XRD-7000 Shimadzu, utilizando radiação $K\alpha$ de cobre ($\lambda = 0,15418 \text{ nm}$), em um intervalo de 2θ entre 1 e 12° para observar a formação dos bionanocompósitos. Tensão de 40 kV, corrente de 30 mA, resolução de $0,02^\circ$ e velocidade de $1^\circ/\text{min}$. O espaçamento interplanar basal (d_{001}) das amostras foram determinadas por meio da lei de Bragg, conforme Equação 1 (Utracki, 2004).

$$d_{001} = \frac{8,8264273}{2\theta} \quad (1)$$

Onde: d_{001} é a reflexão basal do plano (001) do argilomineral na argila em (nm) e θ é o ângulo do pico referente à reflexão basal (001) da montmorilonita em (graus).

A morfologia dos filmes de foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) em microscópio Tescan modelo Vega 3 com tensão de 15kV. Para isto, as superfícies das amostras foram previamente metalizadas com ouro, a fim de se tornarem condutoras.

O espectrofotômetro UV-Vis da Perkim Elmer modelo Lambda 35 foi o equipamento usado para os ensaios analíticos de detecção do fármaco ibuprofeno presente nos filmes em estudo. Para isto, foi analisada uma faixa de comprimento de onda entre 300 e 200 nm, empregando-se uma cubeta de quartzo de caminho óptico de 10 mm e volume de 3,5 mL. Para avaliar a cinética de liberação do fármaco, os filmes foram armazenados individualmente em recipientes contendo 50 mL da solução salina tamponada com fosfato - PBS 0,1 M (pH 1,2 e 7,2) e mantidos sob agitação a temperatura constante de $37 \pm 2^\circ\text{C}$ e 100 rpm em incubadora Shaker. Após intervalos pré-determinados, uma alíquota de 3 mL foi retirada da amostra e analisada espectrofotometricamente em λ_{max} igual a 222 nm (Zheng *et al.*, 2007).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Difratomia de raios X (DRX)

Os difratogramas obtidos pelo ensaio de difratometria de raios X ($2\theta = 1$ a 12°) da montmorilonita (CL), do ibuprofeno (IBU) e dos filmes quitosana/ibuprofeno (QIBU), quitosana (Q) e quitosana/montmorilonita com 50, 20 e 10% em massa de argila sem a incorporação do fármaco (Q9CL50, QCL20 e QCL10) e com a incorporação do ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU) estão apresentados na Figura 1.

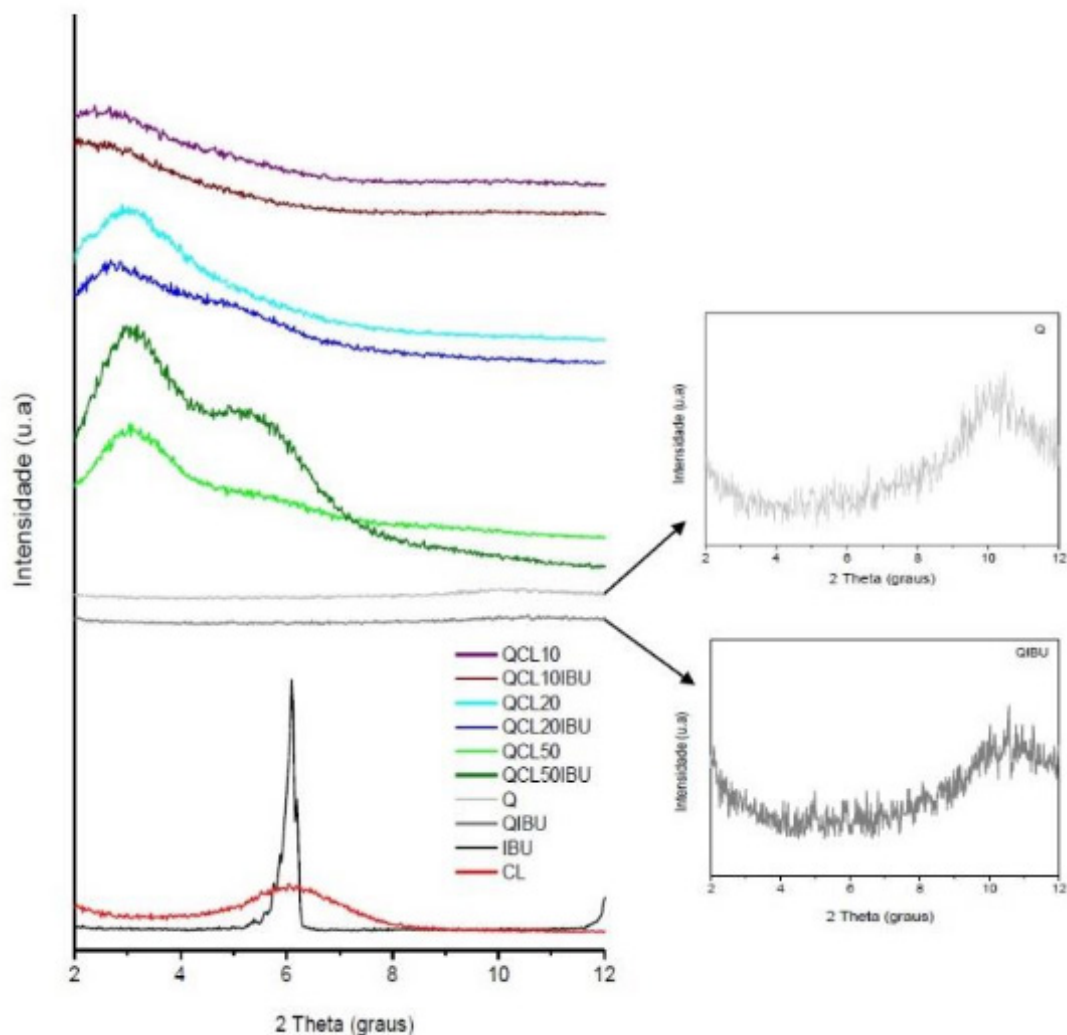


Figura 1 - Difractogramas da argila montmorilonita (CL), do fármaco (IBU), dos filmes de quitosana (Q), quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/montmorilonita/ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU).

De acordo com a Figura 1, os espaçamentos basais das amostras QCL50, QCL20 e QCL10 foram de 2,61 nm ($2\theta = 3,38^\circ$), 2,94 nm ($2\theta = 3,01^\circ$), 2,98 nm ($2\theta = 2,96^\circ$), respectivamente. Considerando a espessura da camada de montmorilonita de 0,96 nm (Utracki, 2004), as distâncias entre as camadas foram de 1,65 nm, 1,98 nm, e 2,02 nm, respectivamente. De acordo com Tan *et al.* (2008), é possível que uma bicamada de moléculas de quitosana tenha sido intercalada entre as camadas da argila montmorilonita, pois valores referentes a uma distância interplanar basal (d_{001}) em torno de 2,02 nm indicam que bicamadas de quitosana foram posicionadas entre as camadas da montmorilonita. Esta intercalação foi possivelmente favorecida pela interação eletrostática dos grupos ($-\text{NH}_3^+$), da segunda camada, com os íons acetato da solução de quitosana, que possibilitou o acesso aos sítios para troca aniônica (Tan *et al.*, 2008; Choi *et al.*, 2016).

Para os sistemas contendo IBU (QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU), houve o desaparecimento do pico correspondente à distância interplanar basal para o sistema QCL10IBU, sugerindo uma morfologia do tipo parcialmente esfoliada (Braga

et al., 2012). Para o sistema QCL20IBU, foi apresentado um deslocamento do pico da argila para valores menores de 2θ ($2\theta = 2,65^\circ$), resultando em um aumento da distância interlamelar ($d_{001} = 3,31$ nm) sugerindo uma morfologia intercalada desordenada tendendo à esfoliação (Braga *et al.*, 2012). No sistema QCL50IBU houve o surgimento de um pico em torno de $2\theta = 2,76^\circ$ ($d_{001} = 3,20$ nm), valor menor do que o apresentado no sistema sem a incorporação do fármaco, indicando a formação de um bionanocompósito de morfologia intercalada ordenada (Braga *et al.*, 2012). De acordo com Song *et al.* (2014), a obtenção de bionanocompósitos com uma dispersão a nível molecular do ibuprofeno na quitosana e na argila é benéfico para a difusão de moléculas do fármaco através da matriz polimérica, o que pode levar a uma liberação controlada do fármaco encapsulado.

3.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia das superfícies dos filmes foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) em duas ampliações (3000x e 6000x). As fotomicrografias obtidas estão apresentadas na Figura 2.

O filme de quitosana (Q) apresentou, uma superfície uniforme, lisa e plana, sem a presença de poros visíveis, caracterizando o filme como denso (Marreco *et al.*, 2004). As micrografias dos filmes de quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20 e QCL10) apresentaram a presença de pequenos aglomerados, porém bem distribuídos. De acordo com estudos realizados por Wang e colaboradores (2005), a formação de aglomerados em sistemas quitosana/montmorilonita é resultado das interações aresta-aresta (*edge-edge*) dos grupos hidroxílicos presentes nas camadas octaédricas da montmorilonita.

Os filmes quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU) apresentaram filmes compactos e com boa dispersão superficial, porém ainda foi possível verificar em alguns sistemas a presença de alguns aglomerados que pode ser atribuída ao agrupamento de partículas de argila ou dos cristais de ibuprofeno devido à sua fraca solubilidade em meio ácido (Han *et al.*, 2010; Sogias *et al.*, 2012). Com relação as fotomicrografias dos filmes após serem submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*, pode-se observar a presença de vazios que podem ser atribuídos a liberação do fármaco nos sistemas estudados.

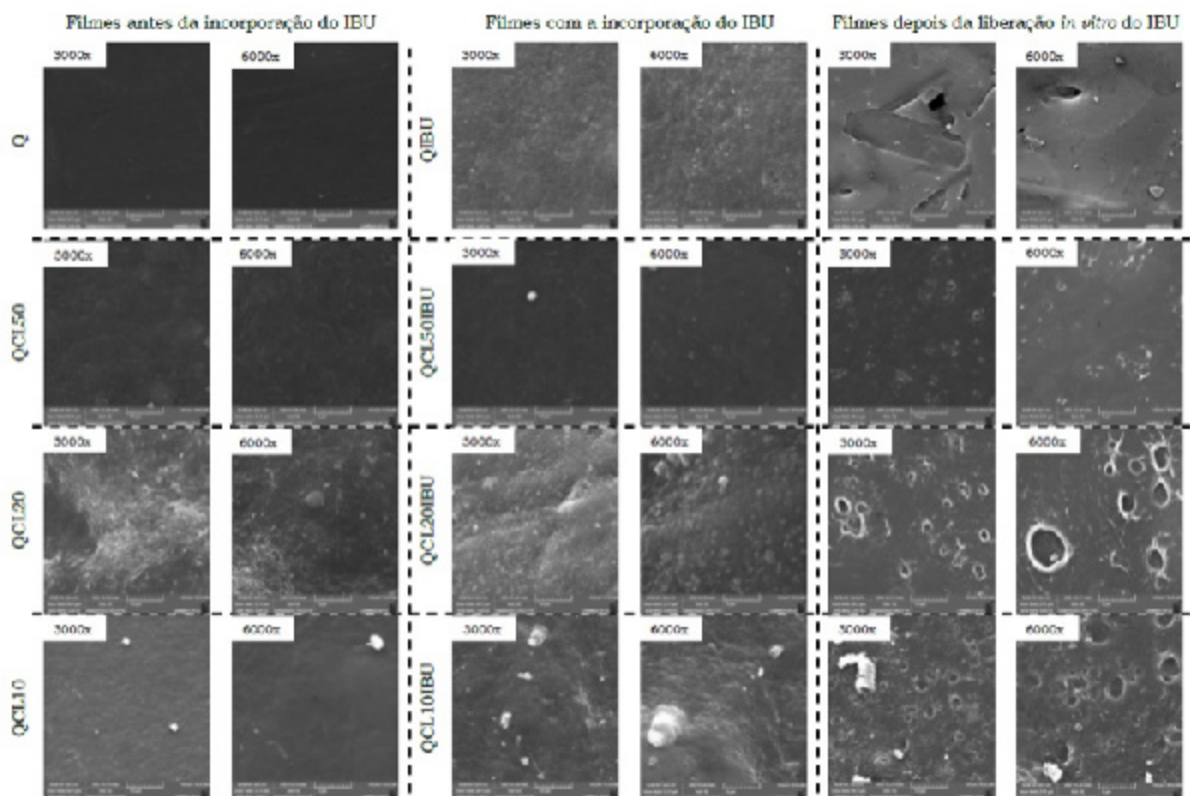


Figura 2 - Fotomicrografias dos filmes: antes da incorporação do IBU (Q, QCL50, QCL20 e QCL10); com a incorporação do IBU e depois do ensaio *in vitro* (QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU).

3.3 Cinética de Liberação

A cinética de liberação do IBU dos filmes foi avaliada com aplicação do modelo de Korsmeyer *et al.* (1983). As taxas de liberação e as regressões do modelo de Korsmeyer em PBS pH 1,2 e 7,2, respectivamente, estão presentes na Figura 3.

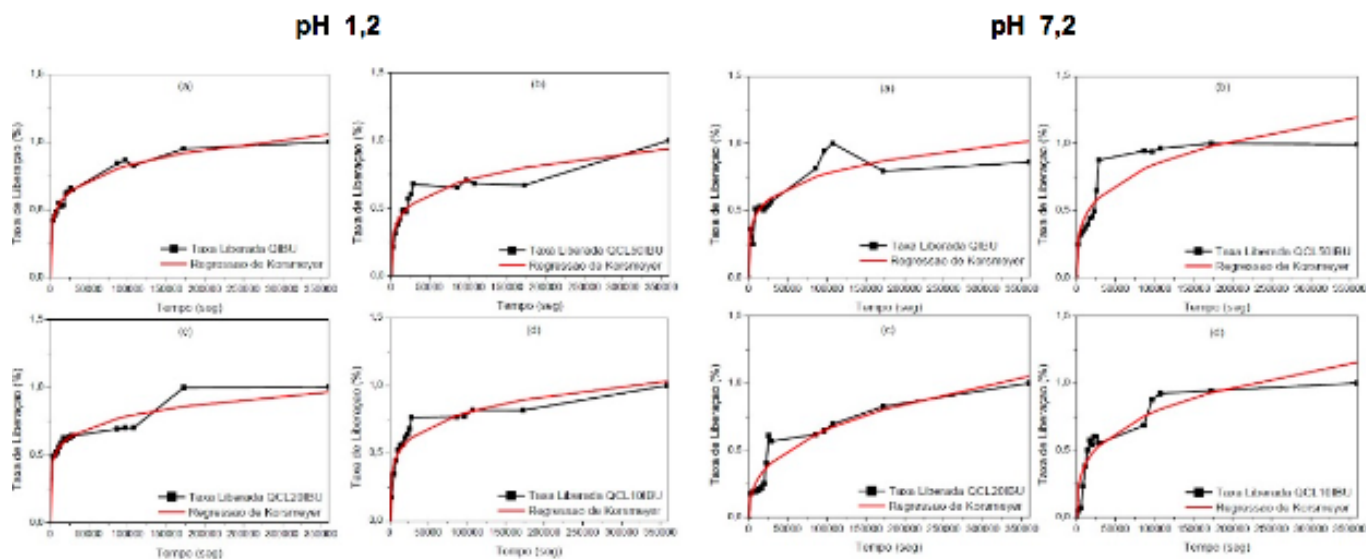


Figura 3 - Taxa de liberação dos filmes QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 1,2 e 7,2.

Os valores do expoente n encontrados para os perfis de liberação do IBU em pH 1,2 e 7,2 estão representados na Tabela 6. Os valores de n indicam que sofreram influência do teor de montmorilonita usado nos sistemas e que em PBS pH 1,2 e 7,2 a liberação do IBU a partir dos filmes QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU ocorreram por um mecanismo de difusão de Fick ($n < 0,5$), corroborando com os resultados apresentados por Tang e colaboradores (2014), que concluíram que o rápido intumescimento e erosão dos filmes de quitosana teve pouco efeito sobre a liberação do fármaco. Vale ressaltar que o valor de b é negativo para todos os perfis de liberação em PBS pH 1,2 e 7,2, no modelo matemático proposto por Korsmeyer-Peppas. Porém, teoricamente, o valor de b , que representa a liberação rápida do fármaco (“*burst effect*”), deve ser um valor positivo. Na liberação de IBU em PBS pH 1,2, esses valores negativos podem ter sido causados pelo uso da membrana de diálise que restringiu a rápida difusão das moléculas do fármaco do meio interno para o externo, conforme resultado apresentado por Tan e colaboradores (2014). Pode-se ainda atribuir este efeito pela liberação do fármaco existente na superfície do sistema matricial ou por alterações na estrutura do sistema com conseqüente liberação imediata do fármaco seguido de liberação mais lenta.

Amostra	pH 1,2				pH 7,2			
	K	n	b	R ²	K	n	b	R ²
QIBU	0,1199	0,1758	-0,0816	0,9853	0,0759	0,2050	-0,0312	0,8531
QCL50IBU	0,0937	0,1895	-0,1219	0,9285	0,0479	0,2556	-0,0668	0,8631
CL20IBU	0,1504	0,1492	-0,0522	0,9431	0,0126	0,3493	-0,0516	0,9013
QCL10IBU	0,1771	0,1548	-0,2532	0,9382	0,0380	0,2730	-0,0948	0,8610

Tabela 1 - Parâmetros de regressão da equação de Korsmeyer na liberação do fármaco nos filmes QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU em PBS pH 1,2 e 7,2.

4 | CONCLUSÃO

A obtenção de filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita, nas proporções mássicas de 50, 20 e 10% de argila, pelo método de evaporação do solvente apresentou resultados reprodutíveis no objetivo de imobilizar o fármaco ibuprofeno (IBU) e retardar sua liberação quando submetidos a um meio que simule o ambiente do trato gastrointestinal. De acordo com os difratogramas ficou evidenciado que a incorporação da montmorilonita a quitosana levou a formação de bionanocompósitos de morfologia intercalada ordenada, desordenada tendendo a esfoliação e parcialmente esfoliada para QCL50IBU, QCL20 e QCL10IBU, respectivamente. Pelas fotomicrografias, observou-se a formação de filmes densos, e que após o ensaio de

liberação *in vitro* detectou-se vazios, bem perceptíveis nos sistemas QCL20IBU e QCL10IBU, provavelmente provenientes da saída do fármaco do sistema. O modelo matemático, obtido a partir das leis de difusão de Fick, para liberação a partir de filmes, teve boa representatividade em meio PBS pH 1,2 e 7,2, com típico comportamento Fickiano e apresentando um perfil de liberação controlada, ou seja, a produção desses bionanocompósitos podem ser sistemas promissores na administração do IBU quando administrados por via oral.

REFERÊNCIAS

- ABDEEN, R.; SALAHUDDIN, N. Modified Chitosan-Clay Nanocomposite as a Drug Delivery System Intercalation and In Vitro Release of Ibuprofen. **Journal of Chemistry**, v. 2013, p. 1-9, 2013.
- ARANAZ, I.; MENGÍBAR, M.; HARRIS, R.; PAÑOS, I.; MIRALLES, B.; ACOSTA, N.; GALED, G.; HERAS, Á. Functional characterization of chitin and chitosan. **Current Chemical Biology**, v. 3, p. 203-230, 2009.
- BABU, V. R.; HOSAMANI, K.; AMINABHAVI, T. Preparation and in-vitro release of chlorothiazide novel pH-sensitive chitosan-N, N'-dimethylacrylamide semi-interpenetrating network microspheres. **Carbohydrate Polymers**, v. 71, p. 208-217, 2008.
- BRAGA, C. R. C.; BARBOSA, R. C.; LIMA, R. S. C.; FOOK, M. V. L.; SILVA, S. M. L. **Nanocompósitos Quitosana/Montmorilonita para Aplicação em Liberação Controlada de Fármacos**. 10º CBPOL. Foz do Iguaçu 2012.
- BRUGNEROTTO, J.; LIZARDI, J.; GOYCOOLEA, F.; ARGÜELLES-MONAL, W.; DESBRIERES, J.; RINAUDO, M. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. **Polymer**, v. 42, p. 3569-3580, 2001.
- CHOI, C.; NAM, J.-P.; NAH, J.-W. Application of chitosan and chitosan derivatives as biomaterials. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 33, p. 1-10, 2016.
- COJOCARIU, A.; PROFIRE, L.; AFLORI, M.; VASILE, C. In vitro drug release from chitosan/Cloisite 15A hydrogels. **Applied Clay Science**, v. 57, p. 1-9, 2012.
- CROISIER, F.; JÉRÔME, C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 49, p. 780-792, 2013.
- DARDER, M.; COLILLA, M.; RUIZ-HITZKY, E. Biopolymer-clay nanocomposites based on chitosan intercalated in montmorillonite. **Chemistry of Materials**, v. 15, p. 3774-3780, 2003.
- DZIADKOWIEC, J.; MANSA, R.; QUINTELA, A.; ROCHA, F.; DETELLIER, C. Preparation, characterization and application in controlled release of Ibuprofen-loaded Guar Gum/Montmorillonite Bionanocomposites. **Applied Clay Science**, v. 135, p. 52-63, 2017.
- ELSABEE, M. Z.; ABDOLU, E. S. Chitosan based edible films and coatings: A review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, p. 1819-1841, 5/1/ 2013.
- GRIM, R. E.; GUVEN, N. **Bentonites: geology, mineralogy, properties and uses**. Elsevier, 2011. ISBN 008086936X.
- HA, J. U.; XANTHOS, M. Drug release characteristics from nanoclay hybrids and their dispersions in organic polymers. **International journal of pharmaceuticals**, v. 414, p. 321-331, 2011.

- HAN, Y.-S.; LEE, S.-H.; CHOI, K. H.; PARK, I. Preparation and characterization of chitosan–clay nanocomposites with antimicrobial activity. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 71, p. 464-467, 2010.
- IL'INA, A.; VARLAMOV, V. Hydrolysis of chitosan in lactic acid. **Applied biochemistry and microbiology**, v. 40, p. 300-303, 2004.
- KABIRI, K.; MIRZADEH, H.; ZOHURIAAN-MEHR, M. J.; DALIRI, M. Chitosan-modified nanoclay–poly (AMPS) nanocomposite hydrogels with improved gel strength. **Polymer International**, v. 58, p. 1252-1259, 2009.
- KAWADKAR, J.; CHAUHAN, M. K. Intra-articular delivery of genipin cross-linked chitosan microspheres of flurbiprofen: preparation, characterization, in vitro and in vivo studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, p. 563-72, Aug 2012.
- KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International journal of pharmaceutics**, v. 15, p. 25-35, 1983.
- LERTSUTTHIWONG, P.; NOOMUN, K.; KHUNTHON, S.; LIMPANART, S. Influence of chitosan characteristics on the properties of biopolymeric chitosan–montmorillonite. **Progress in Natural Science: Materials International**, v. 22, p. 502-508, 2012.
- LIU, K. H.; LIU, T. Y.; CHEN, S. Y.; LIU, D. M. Drug release behavior of chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogels following electrostimulation. **Acta Biomaterialia**, v. 4, p. 1038-45, Jul 2008.
- MARRECO, P. R.; MOREIRA, P. D. L.; GENARI, S. C.; MORAES, Â. M. Effects of different sterilization methods on the morphology, mechanical properties, and cytotoxicity of chitosan membranes used as wound dressings. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 71, p. 268-277, 2004.
- MORGADO, P. I.; MIGUEL, S. P.; CORREIA, I. J.; AGUIAR-RICARDO, A. Ibuprofen loaded PVA/chitosan membranes: A highly efficient strategy towards an improved skin wound healing. **Carbohydrate polymers**, v. 159, p. 136-145, 2017.
- OPANASOPIT, P.; NGAWHIRUNPAT, T.; CHAIDEDGUMJORN, A.; ROJANARATA, T.; APIRAKARAMWONG, A.; PHONGYING, S.; CHOOCHOTTIROS, C.; CHIRACHANCHAI, S. Incorporation of camptothecin into N-phthaloyl chitosan-g-mPEG self-assembly micellar system. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 64, p. 269-276, 2006.
- PERES, F. O. **Estudo da dissociação de ibuprofeno utilizando matrizes de quitosana e montmorilonita/quitosana**. 2014. 79f (Dissertação de Mestrado). Dissertação de Mestrado, USP, São Paulo.
- RAINSFORD, K. D. **Ibuprofen: A critical bibliographic review**. CRC Press, 2003. ISBN 0203362586.
- RODRIGUES, L. A.; FIGUEIRAS, A.; VEIGA, F.; DE FREITAS, R. M.; NUNES, L. C.; DA SILVA FILHO, E. C.; DA SILVA LEITE, C. M. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 103, p. 642-51, Mar 1 2013.
- SALCEDO, I.; AGUZZI, C.; SANDRI, G.; BONFERONI, M. C.; MORI, M.; CEREZO, P.; SÁNCHEZ, R.; VISERAS, C.; CARAMELLA, C. In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 55, p. 131-137, 2012.
- SOGIAS, I. A.; WILLIAMS, A. C.; KHUTORYANSKIY, V. V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for

oral delivery of ibuprofen. **International journal of pharmaceutics**, v. 436, p. 602-610, 2012.

SONG, Z.; ZHU, W.; LIU, N.; YANG, F.; FENG, R. Linolenic acid-modified PEG-PCL micelles for curcumin delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 471, p. 312-321, 2014.

TAN, D.; YUAN, P.; ANNABI-BERGAYA, F.; LIU, D.; WANG, L.; LIU, H.; HE, H. Loading and in vitro release of ibuprofen in tubular halloysite. **Applied clay science**, v. 96, p. 50-55, 2014.

TAN, W.; ZHANG, Y.; SZETO, Y.-S.; LIAO, L. A novel method to prepare chitosan/montmorillonite nanocomposites in the presence of hydroxy-aluminum oligomeric cations. **Composites science and technology**, v. 68, p. 2917-2921, 2008.

TANG, C.; GUAN, Y.-X.; YAO, S.-J.; ZHU, Z.-Q. Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation. **International journal of pharmaceutics**, v. 473, p. 434-441, 2014.

UTRACKI, L. A. **Clay-containing polymeric nanocomposites**. iSmithers Rapra Publishing,, 2004. ISBN 1859574378.

VIEIRA, A. P.; BADSHAH, S.; AIROLDI, C. Ibuprofen-loaded chitosan and chemically modified chitosans--release features from tablet and film forms. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 52, p. 107-115, Jan 2013.

VISERAS, C.; CEREZO, P.; SANCHEZ, R.; SALCEDO, I.; AGUZZI, C. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, p. 291-295, 2010.

WANG, S.; SHEN, L.; TONG, Y.; CHEN, L.; PHANG, I.; LIM, P.; LIU, T. Biopolymer chitosan/montmorillonite nanocomposites: preparation and characterization. **Polymer Degradation and Stability**, v. 90, p. 123-131, 2005.

YUAN, Q.; SHAH, J.; HEIN, S.; MISRA, R. Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier. **Acta biomaterialia**, v. 6, p. 1140-1148, 2010.

ZHENG, J.; LUAN, L.; WANG, H.; XI, L.; YAO, K. Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system. **Applied Clay Science**, v. 36, p. 297-301, 2007.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidentes biológicos 54
Apatita 48, 49, 50, 51, 53
Aprendizado de máquina 32
Arritmia cardíaca 32
Avanço Tecnológico 63

B

Bioatividade 48, 49
Biomaterial 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
Bionanocompósitos 19, 20, 21, 22, 23, 26, 28, 29
Biossegurança 54

C

Cartilagem 5, 7

D

Diagnóstico 2, 32, 43, 44, 45, 46, 47, 64, 81

E

Eletrocardiograma 1, 2, 42
Enfermagem 43, 47, 56, 57, 58, 59, 60, 61
Estrôncio 48, 49

I

Ibuprofeno 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30
Inovação em produtos tecnológicos em saúde 54

L

Liberação controlada 6, 19, 20, 21, 26, 29
Linfoma de Hodgkin 43, 44, 45, 46, 47
Linfonodos 43, 44, 45, 46

M

Magnésio 48, 49
Máquinas de vetor de suporte 32
Montmorilonita 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30
Morfologia Celular 5, 8, 9, 10, 15

N

Neoplasias 43

P

Processamento de sinais 1

Profissionais de saúde 54, 57, 60, 61

Q

Quitosana 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30

R

Radiodiagnóstico 63, 64, 65

S

Simulador 63, 65, 78, 80

Sistemas eletrônicos 54

T

Tecido Ósseo 5, 6, 8, 9, 49

Titânio 48, 49, 50, 53

V

Vizinho mais próximo 32

W

Wavelet 1, 2, 3, 4, 34, 35, 41

