



UNIVERSIDADE FEDERA DA PARAÍBA
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS

**ESTUDO DA INCORPORAÇÃO DA SINVASTATINA E DA
HIDROXIAPATITA EM NANOFIBRAS DE PLA/PEG PRODUZIDAS POR
FIAÇÃO POR SOPRO EM SOLUÇÃO (SBS)**

ANDRÉ HIGO AZEVEDO SILVA

JOÃO PESSOA – PB

2019

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586e Silva, André Higo Azevedo.

ESTUDO DA INCORPORAÇÃO DA SINVASTATINA E DA
HIDROXIAPATITA EM NANOFIBRAS DE PLA/PEG PRODUZIDAS
POR FIAÇÃO POR SOPRO EM SOLUÇÃO (SBS) / André Higo
Azevedo Silva. - João Pessoa, 2019.
45 f.

Orientação: Prof Dr Eliton Souto de
Medeiros. Monografia (Graduação) - UFPB/CT.

1. Poli(ácido láctico). 2. Poli(etileno glicol).
3. Sinvastatina. 4. Hidroxiapatita. 5. solution blow
spinning - SBS. I. Medeiros, Prof Dr Eliton Souto
de. II. Título.

UFPB/BC

ANDRÉ HIGO AZEVEDO SILVA

**ESTUDO DA INCORPORAÇÃO DA SINVASTATINA E DA
HIDROXIAPATITA EM NANOFIBRAS DE PLA/PEG PRODUZIDAS POR
FIAÇÃO POR SOPRO EM SOLUÇÃO (SBS)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
a Coordenação de Engenharia de Materiais,
do Centro de Tecnologia da Universidade
Federal da Paraíba, para apreciação da banca
examinadora como parte dos requisitos
necessários para a obtenção do grau de
Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Eliton Souto de Medeiros

JOÃO PESSOA – PB

2019

ANDRÉ HIGO AZEVEDO SILVA

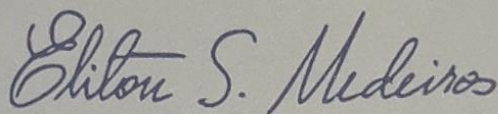
**ESTUDO DA INCORPORAÇÃO DA SINVASTATINA E DA
HIDROXIAPATITA EM NANOFIBRAS DE PLA/PEG PRODUZIDAS POR
FIAÇÃO POR SOPRO EM SOLUÇÃO (SBS)**

Data de defesa: 20 de Setembro de 2019.

Período: 2019.1

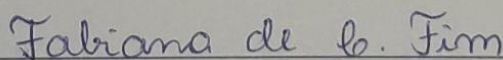
Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora:

BANCA EXAMINADORA



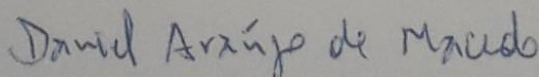
Prof. Dr. Eliton Souto de Medeiros

DEMAT/CT/UFPB – Orientador



Prof.^a. Dr.^a. Fabiana de Carvalho Fim

DEMAT/CT/UFPB



Prof. Dr. Daniel Araújo de Macedo

DEMAT/CT/UFPB

*Dedico este trabalho inteiro ao ser que tudo
fez para que eu chegasse até onde estou hoje,
à minha mãe, Rosimary.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, inteligência suprema, causa primária de todas as coisas, nosso Pai soberanamente justo e bom, por todas as oportunidades que me foram concedidas e pelo dom da vida.

A minha mãe, Rosimary Silva de Azevedo, que tanto contribuiu para que eu me tornasse o que eu sou hoje, como profissional e como ser humano, por todos os seus sacrifícios e lutas para que nada me faltasse e pelos conselhos amorosos que não me permitiram desistir quando em dificuldade.

Ao Professor Dr. Eliton Souto de Medeiros por todo apoio, auxílio, pela confiança em mim depositada quando bati a primeira às portas do LAMAB; por ter sido para mim um verdadeiro pai, com suas lições esclarecedoras e seus conselhos sábios que guardarei para sempre.

A Kaline do Nascimento Ferreira por ter sido a minha mentora no LAMAB, me ensinando e orientando nos meus trabalhos e, que apesar do pouco tempo que trabalhamos juntos, já é para mim como uma grande amiga de muitas vidas. Sua dedicação, sua seriedade com o trabalho e, principalmente seu bom humor era sempre o que me motivava a seguir em frente.

A Maria Paula Turrubia, minha namorada, que permaneceu firme ao meu lado desde o dia que nos reencontramos e que tem me dado força, apoio, demonstrando sempre paciência, compreensão e amor, acima de tudo.

As minhas grandes amigas Amanda Maria, Débora Eloy, Débora Evelyn, Emanuella Domingos, Ingrid Mernick e Kellyanne Kércia que me suportaram durante 5 anos de curso, mas sei que amam. Obrigado pelo companheirismo, pela amizade, pelas risadas, pelos seminários, pelas caronas e, por serem as melhores amigas que alguém poderia ter.

E a todos os que não pude citar, tanto amigos como familiares, mas que sempre me apoiaram e incentivaram durante todo esse tempo de graduação.

A todos, o meu muito obrigado!

“O resultado do que fazemos nos espera mais adiante”.

– Allan Kardec.

RESUMO

O poli(ácido lático) (PLA), biopolímero que possui propriedades como biodegradabilidade e biocompatibilidade, tem sido bastante empregado na biomedicina. Porém, sua elevada hidrofobicidade pode provocar uma resposta inflamatória bastante acentuada nos seres vivos. Para melhorar essa propriedade do PLA, tem-se produzidos blends com polímeros hidrofílicos como o poli(etileno glicol) (PEG). Recentemente, estudos envolvendo a sinvastatina (SIN) e a hidroxiapatita (HA) têm confirmado a influência de ambos no auxílio a indução e a regeneração do tecido ósseo. Assim, o presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de mantas de nanofibras poliméricas, via fiação por sopro em solução (*Solution Blow Spinning* – SBS), utilizando o poli(ácido lático) (PLA) e o poli(etileno glicol) (PEG), com a adição de sinvastatina (SIN) e hidroxiapatita (HA) a fim de obter *scaffolds* nanoestruturados para indução de regeneração óssea. As nanofibras foram caracterizadas através da microscopia eletrônica de varredura (MEV), da espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). As imagens de MEV mostraram as morfologias das nanofibras de PLA/PEG com adição de sinvastatina e hidroxiapatita. Os espectros de FTIR mostraram a incorporação da hidroxiapatita, mas não a da sinvastatina. Dessa forma, foi possível realizar o estudo da incorporação da sinvastatina e da hidroxiapatita em nanofibras de PLA/PEG obtidas através da técnica de fiação por sopro em solução – SBS, apresentando assim, elevado potencial para a formação de *scaffolds* nanoestruturados a fim de auxiliar na indução da regeneração óssea.

Palavras-chaves: Poli(ácido lático), poli(etileno glicol), sinvastatina, hidroxiapatita e *solution blow spinning* - SBS.

SUMÁRIO

RESUMO	i
SUMÁRIO	ii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	iii
LISTA DE FIGURA	iv
LISTA DE TABELAS	v
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	4
OBJETIVO GERAL.....	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
NANOTECNOLOGIA.....	5
PRODUÇÃO DE NANOFIBRAS	6
POLI(ÁCIDO LÁTICO) (PLA)	8
POLI(ETILENO GLICOL) (PEG).....	9
SINVASTATINA.....	10
HIDROXIAPATITA	11
MATERIAIS E MÉTODOS	14
MATERIAIS	14
MÉTODOS	14
PREPARO DAS SOLUÇÕES	14
EQUIPAMENTO DE FIAÇÃO POR SOPRO EM SOLUÇÃO	15
CARACTERIZAÇÕES.....	15
ANÁLISE MORFOLÓGICA POR MEV	15
ANÁLISE ESTRUTURAL POR FTIR.....	15
RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS.....	17
PROPRIEDADES ESTRUTURAIS	20
CONCLUSÕES	26
REFERÊNCIAS	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

FTIR – Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

HA – Hidroxiapatita

MEC – Matriz Extracelular

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

PEG – Poli(etileno glicol)

PEO – Poli(óxido de etileno)

PLA – Poli(ácido láctico)

PLAPEG₁₀ – Fibra de PLA com 10% de PEG

PLAPEG₃₀ – Fibra de PLA com 30% de PEG

PLAPEGHA₁₀ – Fibra de PLA com 10% de PEG e Hidroxiapatita

PLAPEGHA₃₀ – Fibra de PLA com 30% de PEG e Hidroxiapatita

PLAPEG_{SIN}₁₀ – Fibra de PLA com 10% de PEG e Sinvastatina

PLAPEG_{SIN}₃₀ – Fibra de PLA com 30% de PEG e Sinvastatina

PLAPEG_{SIN}_{HA}₁₀ – Fibra de PLA com 10% de PEG, Sinvastatina e Hidroxiapatita

PLAPEG_{SIN}_{HA}₃₀ – Fibra de PLA com 30% de PEG, Sinvastatina e Hidroxiapatita

RPM – Rotação por minuto

SBS – Solution Blow Spinning ou Fiação por Sopros em Solução

SIN – Sinvastatina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aparato do <i>Solution Blow Spinning</i> - SBS.	7
Figura 2 - Estrutura química do poli(ácido láctico) (PLA).	8
Figura 3- Estrutura química do poli(etileno glicol) (PEG).	9
Figura 4 - Estrutura química da sinvastatina.. . . .	11
Figura 5- Estrutura cristalina da Hidroxiapatita.	12
Figura 6 - Micrografias com aumento de 1000x das nanofibras do grupo I a) PLAPEG ₁₀ ; b) PLAPEGHA ₁₀ ; c) PLAPEGSIN ₁₀ ; d) PLAPEGSINHA ₁₀	18
Figura 7– Micrografias com aumento de 1000x das nanofibras do grupo II a) PLAPEG ₃₀ ; b) PLAPEGHA ₃₀ ; c) PLAPEGSIN ₃₀ ; d) PLAPEGSINHA ₃₀	19
Figura 8 - Espectros de FTIR do a) PLA, b) PEG, c) Sinvastatina e d) Hidroxiapatita.	23
Figura 9 - Espectros de FTIR para as nanofibras do a) grupo I e b) grupo II.	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições das soluções para fiação das fibras do grupo I.....	14
Tabela 2 - Condições das soluções para fiação das fibras do grupo II.	14
Tabela 5 - Diâmetro médio e desvio padrão das nanofibras do grupo I.	20
Tabela 6 - Diâmetro médio e desvio padrão das nanofibras do grupo II.	20

1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é um ramo da ciência que tem atraído consideravelmente a atenção nos últimos anos, por possibilitarem grandes impactos e avanços na qualidade de vida e meio ambiente através da obtenção de materiais nanoestruturados. As dimensões nanométricas têm influenciado diversos campos do meio científico, como o da medicina e o da saúde, o que possibilitou o surgimento da nanomedicina, a qual tem por objetivo a promoção de uma vida mais saudável e consequentemente uma maior longevidade. Todos os processos, materiais e produtos que estão compreendidos em uma escala entre 1 a 100 nanômetros (nm) fazem parte da nanotecnologia. O maior destaque tem se dado aos materiais nanométricos ou nanomateriais, pela vasta gama de aplicações que estes possuem, como é o caso das nanofibras poliméricas, obtidas por duas técnicas bastantes conhecidas: a eletrofiação e a fiação por sopro em solução (AMORIM, 2008; FERREIRA E RANGEL, 2009; FERREIRA, 2017; TELLES, 2017).

Na produção das fibras em escala nanométrica têm-se utilizado várias técnicas de fiação como a *melt spinning*, *melt blowing*, e eletrofiação. Medeiros e colaboradores, em 2009, desenvolveram a técnica de fiação por sopro em solução (SBS), que atualmente tem sido bastante estudada e utilizada na produção das nanofibras por apresentar vantagens como altas taxas de injeção, fibras com a mesma faixa de tamanho das que são produzidas por eletrofiação, produção de micro e nanofibras em larga escala em curto tempo e com baixo custo, não necessitando de equipamentos de alta tensão. As nanofibras produzidas a partir desta técnica apresentam diversas aplicações como na indústria têxtil, de cosmético, nas áreas farmacêuticas e biomédicas como dispositivos carreadores de drogas (FERREIRA, 2017).

As nanofibras são formadas por polímeros naturais, sintéticos, biopolímeros, ou junção desses e possuem um diâmetro que varia numa faixa de 10 a 1000 nm (MOREIRA, 2018). Os polímeros naturais apresentam geralmente características de biocompatibilidade e biodegradabilidade e são amplamente utilizados na área biomédica (SALLES, 2013). Os polímeros sintéticos também apresentam características de biocompatibilidade e bioreabsorvidade como o poli(ε-caprolactona) (PCL), polivinilpirrolidona (PVP), poli(ácido lático-co-ácido glicólico) PLGA, poli(etileno glicol) (PEG) e poli(ácido lático) (PLA) (PANTANO *et al.*, 2009).

O poli(ácido lático) (PLA) é um poliéster linear, biodegradável e alifático, obtido a partir da fermentação de recursos renováveis e ainda apresenta características de

biocompatibilidade com células e tecidos humanos (BRAMBILLA, 2013; GONÇALVES *et al.*, 2015). O PLA possui excelentes propriedades mecânicas e é de fácil processamento, motivos pelos quais tem atraído o interesse para aplicações na área da biomédica como *scaffold* (SANTOS, 2014). No entanto, esse biopolímero apresenta algumas limitações com relação ao uso biomédico, por apresentar baixa taxa de degradação quando comparado com outros poliésteres, presença de grupos laterais com baixa reatividade e hidrofobicidade. Esta última característica provoca a redução da afinidade celular de forma a provocar resposta inflamatória mais acentuada. A fim de melhorar essa propriedade do PLA, é possível realizar a copolimerização e produzir blendas poliméricas, deste com outros polímeros como os polietilenoglicóis (PEGs) (MARTINS, 2015).

O poli(etileno glicol) (PEG) é um poliéter de baixa massa molar e é produzido através da polimerização do óxido de etileno. O PEG apresenta-se como um polímero solúvel em água e solventes orgânicos, é atóxico, apresenta compatibilidade biológica e funciona como agente principiante de proteínas e ácidos nucleicos (CRUZ, 2004). O PEG é bastante utilizado para a produção de blendas poliméricas com a finalidade de conferir propriedades que os polímeros não possuem. Estudos recentes mostram a utilização do PEG nas formulações de liberação controlada atuando como transportadores para liberação de fármacos, como é caso da sinvastatina (FERREIRA, 2017).

A sinvastatina (SIN) é um fármaco da família das estatinas que tem sido bastante utilizada no controle dos níveis do colesterol e atualmente tem atraído a atenção dos pesquisadores devido a sua atuação para estimular a formação óssea localizada sem provocar inflamação. A utilização da sinvastatina junto com os biomateriais possibilitam a formação do tecido ósseo devido as propriedades osteocondutoras dos biomateriais aliado com as propriedades indutoras desse fármaco (SOUZA *et al.*, 2017). Segundo Rojbani e colaboradores (2011), a hidroxiapatita, biomaterial osteocondutor, associado a sinvastatina poderiam favorecer consideravelmente a formação do tecido ósseo.

A hidroxiapatita (HA) é um biomaterial cerâmico a base de fosfato de cálcio e apresenta propriedades de biocompatibilidade, bioatividade, osteocondutividade e osteointegração. Essas propriedades da hidroxiapatita tem atraído bastante o interesse para o seu estudo e produção. Este biomaterial possui a capacidade de substituir o osso humano em implantes e próteses (RIBEIRO, 2007; COSTA *et al.*, 2009). Estudos revelam uma hipótese de que a hidroxiapatita ao ser implantada no corpo humano é absorvida

pelos tecidos conjuntivos, o que provoca a reparação do tecido ósseo e/ou a neoformação óssea (PASCHOALINO, 2010).

Assim, o presente trabalho realizou o estudo da incorporação da sinvastatina e da hidroxiapatita em nanofibras de poli(ácido láctico) (PLA) e poli(etileno glicol) (PEG), obtidas através da técnica de fiação por sopro em solução (SBS).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar a incorporação da sinvastatina e da hidroxiapatita em nanofibras de diferentes proporções de poli(ácido láctico) (PLA) e poli(etileno glicol) (PEG), produzidas pela técnica de SBS – *Solution Blow Spinning*.

2.2 Objetivos Específicos

- Produzir nanofibras no formato de mantas a partir de soluções de blendas poliméricas de PLA/PEG (9:1, 7:3) com a adição de sinvastatina (2,5% (m/m)) e HA (10% (m/m)) em clorofórmio (15% (w/v)), via SBS.
- Caracterizar as fibras por microscopia eletrônica de varredura (MEV) de forma a analisar sua morfologia, o diâmetro médio e o desvio padrão.
- Caracterizar os sistemas produzidos através da espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Nanotecnologia

A nanotecnologia é um novo ramo da ciência que surgiu na Universidade da Califórnia, no ano de 1959, em uma palestra proferida por Richard Feynman, em que sugeriu que em algum dia seria possível manipular átomo por átomo, introduzindo dessa forma o conceito de nanotecnologia (AMORIM, 2008; GIRELLE, 2016; TELLES, 2017). A palavra “nanotecnologia”, porém, só foi empregada a primeira vez por um pesquisador japonês, Norio Taniguchi, no ano de 1974. O prefixo “nano” vem do grego e significa “anão”, e é também utilizado para denominar uma parte de um bilhão (AMORIM, 2008; GIRELLE, 2016).

A nanotecnologia ao permitir a manipulação dos átomos abriu um novo leque de possibilidades para a ciência, que podem causar grandes modificações no nosso dia a dia, auxiliando na preservação do meio ambiente e melhorando a qualidade de vida, nas áreas de medicina e saúde. A união entre a medicina e a nanotecnologia possibilitou o surgimento da nanomedicina, que representa uma grande promessa neste campo a fim de proporcionar mais saúde e uma vida mais longa às pessoas (AMORIM, 2008; FERREIRA *et al.*, 2009). Na área médica surge ainda os nanomedicamentos, os quais são obtidos com tamanho bastante reduzidos e um aumento da área superficial em relação ao volume (FERREIRA, 2017).

Os nanomateriais estão compreendidos em uma escala que varia entre 1 a 100 nanômetros (nm). Ao manipular estruturas ou partículas em nanoescala é possível a obtenção de propriedades diferentes das estruturas e/ou partículas macroscópicas. As nanopartículas apresentam ainda uma grande área superficial, o que permite uma melhor interação com outros materiais (QUINA, 2004; PASCHOALINO, 2010). Alguns nanomateriais têm atraído bastante atenção devido a diversidade de suas aplicações como é o caso das nanofibras poliméricas (FERREIRA, 2017).

As nanofibras poliméricas possuem uma estrutura única e importantes propriedades diferenciadas, as quais fizeram delas uma classe bastante importante dos nanomateriais. Os diâmetros pequenos das nanofibras aumentam a sua razão de aspecto e a sua área superficial, o que contribui para uma maior funcionalidade das ligações químicas e dos fenômenos de superfícies (FERREIRA, 2017; BARBOZA, 2018). Essas

características são alcançadas devido as técnicas de produção como a eletrofiação e a fiação por sopro em solução.

3.2 Produção de Nanofibras

Atualmente, várias técnicas são utilizadas para a obtenção de nanofibras, como a *drawing*, *template synthesis*, separação por fases, *melt spinning*, *melt blowing*, eletrofiação (*electrospinning*) e fiação por sopro em solução (*Solution Blow Spinning – SBS*) (FERREIRA, 2017; KUNTZLER, 2017).

A eletrofiação é a técnica mais antiga e mais popular para a produção de nanofibras de que se tem registro. Em primeiro lugar, ela foi observada por Rayleigh em 1897, em seguida foi estudada detalhadamente por Zeleny em 1914 e patenteada por Formhals em 1934, o qual depositou 22 patentes sobre a eletrofiação (CABRAL, 2009; FERREIRA, 2017; BARBOZA, 2018). A técnica de eletrofiação consiste na aplicação de alta tensão à solução de polímero, resultando na formação de nanofibras através da repulsão de cargas eletrostáticas e alongamento da solução (KUNTZLER, 2017).

Com o surgimento da terceira geração dos biomateriais na década de 90, essa técnica, versátil e prática, começou a ser popularizada, sendo impulsionada pelas áreas médica e ambiental. Além de ser utilizada na fabricação de fibras em escala nanométrica e de baixo custo, é possível também a obtenção de fibras com formas e tamanhos de seção transversal variados de acordo com as diferentes soluções poliméricas e controle das condições de processo e ambiente (ALAVARSE, 2015; KUNTZLER, 2017).

Uma nova técnica para a produção de nanofibras poliméricas, *Solution Blow Spinning – SBS*, foi proposta por Medeiros e colaboradores (2009) como uma alternativa para a eletrofiação, onde apresenta vantagens em relação a essa técnica já consolidada como alta taxa injeção, produção em larga escala de micro e nanofibras, baixo custo de produção, não necessita de equipamento de alta voltagem para a produção de fibras na mesma faixa de tamanho que as fibras feitas por eletrofiação e ainda a deposição das fibras em qualquer tipo de alvo (CENA *et al.*, 2015; FERREIRA, 2017).

A técnica de fiação por sopro em solução (SBS) consiste em um aparato, como mostra a Figura 1, que contém cinco elementos: um compressor de ar, um regulador de pressão, uma bomba de injeção a fim controlar as taxas de injeção das soluções, uma matriz de extrusão de bico concêntrico e um coletor com velocidade rotacional

controlável. Ao variar os parâmetros desse processo é possível modificar a morfologia das fibras alterando o seu diâmetro médio, produzir fibras em escala industrial e com baixo custo em relação a técnica de eletrofiação (MEDEIROS, 2009; CENA *et al.*, 2015; FERREIRA, 2017).

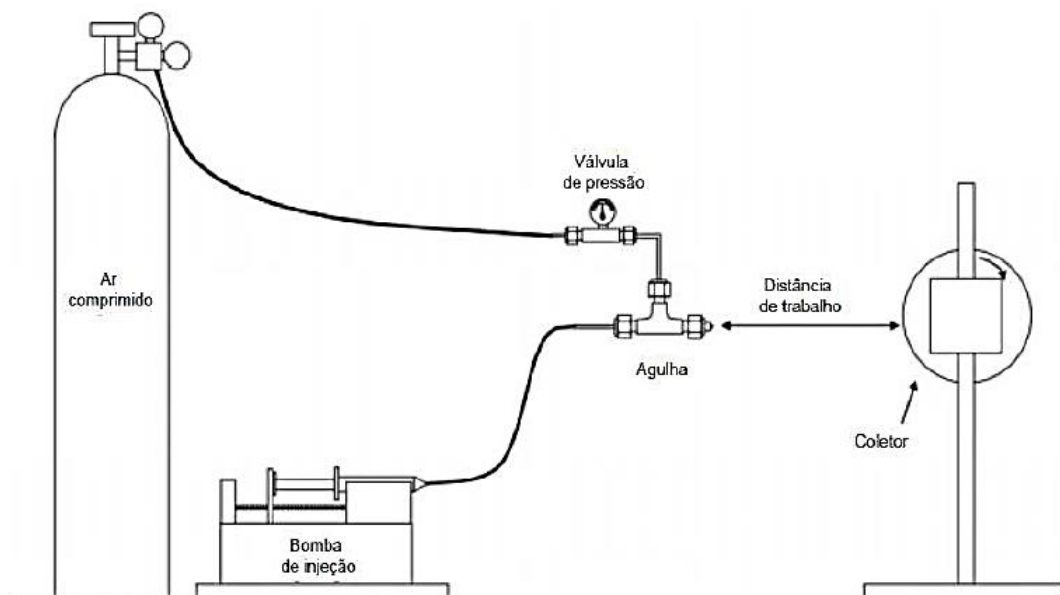


Figura 1 - Aparato do *Solution Blow Spinning* - SBS. Fonte: MARTINS, 2015. Adaptado de MEDEIROS *et al.*, 2009.

As nanofibras produzidas por esses processos possuem propriedades que favorecem a sua utilização como carreadores de cargas através de uma direção controlada e que possibilita o seu uso em dispositivos de liberação controlada. Essas fibras, obtidas na forma de mantas ou véus, são produzidas sem qualquer processo de malharia ou tecelagem e, por isso, são denominadas de não tecidos (*nonwoven*). Elas são caracterizadas por estarem conectadas umas às outras por um emaranhamento físico, na forma de estruturas planas, flexíveis e porosas (MARTINS, 2015).

As estruturas formadas por esse processo ainda fazem com que as nanofibras se assemelhem com a matriz extracelular (MEC), o ambiente natural das células no corpo humano, o que permite a implantação desses materiais no organismo físico favorecendo a adesão e proliferação de células endógenas, auxiliando no processo de cura ou regeneração de tecidos. É importante ainda que as nanofibras poliméricas possuam características como biocompatibilidade e biodegradabilidade, pois não é desejável que se tenha uma resposta inflamatória do implante e, que o biomaterial seja um suporte

regenerativo temporário, ou seja, que possa ser degradado sem liberar agentes tóxicos (ALCOBIA, 2013).

3.3 Poli(ácido láctico) (PLA)

O poli(ácido láctico) (PLA) é um poliéster alifático composto por monômeros de ácido láctico polimerizados que apresenta propriedades como biocompatibilidade e biodegradabilidade, além de ser não compostável e não tóxico. O ácido láctico é obtido a partir da fermentação bacteriana da glicose extraída do amido proveniente de fontes renováveis, como o milho, a cana-de-açúcar, a beterraba e a batata. O PLA, portanto, se apresenta como uma alternativa sustentável quando comparados com os polímeros provenientes do petróleo (MARTINS, 2015; FERREIRA, 2017; MOREIRA, 2018).

O PLA possui ainda propriedades semelhantes aos polímeros de origem petroquímica como propriedades óticas, mecânicas, térmicas e de barreira. Apresenta uma temperatura de transição vítrea (T_g) que varia de 50 a 80 °C e uma temperatura de fusão cristalina (T_m) entre 174 e 184 °C. Outra característica do PLA é a sua hidrofobicidade devido à presença do grupo metil em sua cadeia como mostra a Figura 2. A sua cristalinidade pode variar entre 0 a 40%, a qual confere ao polímero características amorfa ou semicristalina. A taxa de cristalinidade influencia diretamente nas suas propriedades, inclusive no seu tempo de degradação quando exposto em diferentes meios (BRAMBILLA, 2013; FERREIRA, 2017; FRANCISCO, 2017).

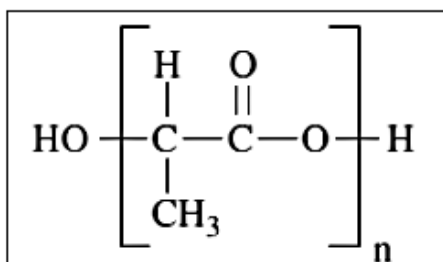


Figura 2 - Estrutura química do poli(ácido láctico) (PLA). Fonte: FRANCISCO, 2017 APUD RUDNIK, 2008.

Esse poliéster, apesar de possuir vantagens como biocompatibilidade, compostabilidade, elevada resistência mecânica e atóxico, apresenta algumas limitações para seu uso na biomédica como presença de grupos laterais com baixa reatividade e hidrofobicidade. Este último resulta em baixas permeabilidades e menores interações com células. A fim de modificar essa propriedade, provocando uma alteração na superfície deste biomaterial, polímeros hidrofílicos como os polietilenoglicóis estão sendo

incorporados nas soluções formando as blends (SPASOVA *et al.*, 2007; MARTINS, 2015; FERREIRA, 2017; MOREIRA, 2018).

3.4 Poli(etileno glicol) (PEG)

O poli(etileno glicol) (PEG) é um poliéter com baixa massa molar, produzido através da polimerização do óxido de etileno ou do etileno glicol. Quando estes polímeros possuem uma alta massa molar, são denominados de poli(óxido de etileno) (PEO). Ambos possuem características diferentes, principalmente no que se refere a sua taxa de biodegradação, pois a taxa de biodegradação do PEG diminui com o aumento da cadeia. O tamanho médio das cadeias influencia ainda a viscosidade deste polímero quando encontrados como soluções (CRUZ, 2004; CASTANHO, 2009; FERREIRA, 2017).

O PEG apresenta em sua estrutura química o grupo hidroxila como mostra a Figura 3, o qual possui uma grande influência nas suas propriedades físico-químicas. As diversas propriedades que o PEG possui como boa biocompatibilidade, biodegradabilidade, elevada solubilidade em água e solventes orgânicos, não tóxico, não imunogênico, de fácil eliminação do corpo humano, funciona como agente principiante de proteínas e ácidos nucleicos e, não prejudica o meio ambiente, tem possibilitado a sua aplicação nas áreas química, biológica, biomédica e farmacêutica (CRUZ, 2004; SPASOVA, 2007; GUIMARÃES *et al.*, 2016; FERREIRA, 2017).

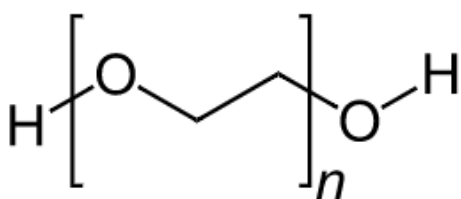


Figura 3- Estrutura química do poli(etileno glicol) (PEG). Fonte: CASTANHO, 2009.

Uma das características mais importante do PEG é a higroscopicidade, apesar de ser uma substância estável. A higroscopicidade tem relação direta com a massa molar do polímero, pois quando esta aumenta a higroscopicidade diminui (CRUZ, 2004). Essa propriedade tem permitido a incorporação do PEG em formulações de diversos polímeros como o poli(ácido láctico) (PLA) (CAVALLI, 2015; LEITE & CALVÃO, 2015), quitosana (CS)/poli(álcool vinílico) (PVA) (GUIMARÃES *et al.*, 2016), poli(3-hidroxi-butirato) (PHB) (BLAZEK, 2012). A incorporação de um polímero em outro possibilita a formação de blends que tem como finalidade alterar as propriedades de um

polímero, conferindo uma propriedade que isoladamente não possuía (BLAZEK, 2012; FERREIRA, 2017). Assim, quando o PEG se fixa em outras estruturas, consegue aumentar a característica hidrofílica ou a hidrofília das mesmas, elevando a solubilidade de compostos fracamente solúveis (NASCIMENTO, 2018).

Este biopolímero é considerado ainda como um polímero farmacologicamente ativo, ou seja, tem a capacidade de agir como medicamento ou como veículo/transportador para liberação controlada de outros fármacos como a sinvastatina (FERREIRA, 2017; NASCIMENTO, 2018).

3.5 Sinvastatina

As estatinas são fármacos que possuem ação inibidora competitiva da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima-A (HMG-CoA) redutase, enzima essa que catalisa a conversão do HMG-CoA a mavelonato, que atua diretamente no controle dos níveis de colesterol (SOUZA *et al.*, 2016; SOUSA *et al.*, 2017). Estes medicamentos ajudam na redução do LDL-colesterol (*Low Density Lipoproteins*), o qual é bastante prejudicial à saúde e aumenta a risco o de infarto (OLIVEIRA, 2017).

A utilização das estatinas, além de diminuir os níveis de LDL, tem se destacado por outros efeitos benéficos secundários como anti-inflamatório, imunomodulatório, antioxidante, tratamento da osteoporose, redução do risco de fraturas, promoção da angiogênese e aumento da diferenciação dos osteoblastos, estimulando a formação óssea (SOARES, 2011; SOUZA *et al.*, 2016). Na atualidade, estão aprovadas para o uso clínico apenas sete estatinas: fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, rosuvastatina, pravastatina, atorvastatina e sinvastatina (OLIVEIRA, 2017).

A sinvastatina, estrutura química mostrada na Figura 4, é uma estatina solúvel em lipídios que tem sido bastante estudada por induzir a formação óssea quando aplicada localmente. Possui propriedades angiogênicas e osteogênicas, além da estabilidade química, do baixo custo e ser de fácil acesso a toda população (MIRANDA, 2014; OLIVEIRA, 2017; SOUSA *et al.*, 2017). Este medicamento quando ministrado em doses elevadas pode aumentar o risco de doenças renais, problemas no fígado e dano aos tecidos musculares, enquanto que baixas dosagens podem ser ineficientes para a cicatrização óssea (SOUSA *et al.*, 2017).

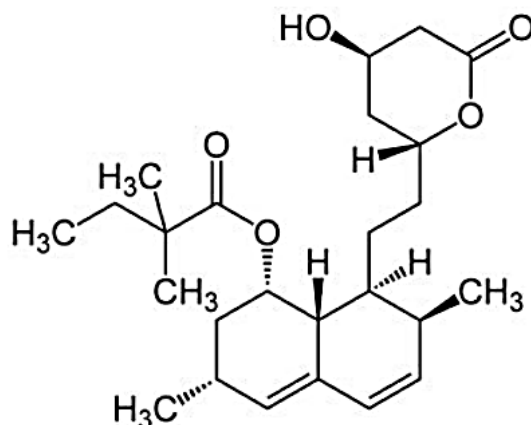


Figura 4 - Estrutura química da sinvastatina. Fonte: POLONINI *et al.*, 2011.

Estudos recentes como o de Jiang e colaboradores (2013) defendem que a neoformação óssea é favorecida pela utilização de biomateriais, utilizados como carreadores, associados com a sinvastatina, devido a união das propriedades indutoras da sinvastatina com as osteocondutoras dos biomateriais. A hidroxiapatita por ser um biomaterial e possuir propriedades osteocondutoras, contribuem para a neoformação óssea quando associada com a sinvastatina (GAO *et al.*, 2013; SOUSA *et al.*, 2017).

3.6 Hidroxiapatita

Apatita é a denominação dada a um grupo formado por diversos minerais que possuem propriedades isomorfas, ou seja, diferente composição química apesar de apresentarem estrutura cristalina semelhantes. Esse grupo de minerais pode ser expresso através de uma formula geral $M_{10}(ZO_4)_6X_2$, onde M (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Na^+ , K^+), ZO (PO_4^{3-} , AsO_4^{3-} , VO_4^{2-} , SiO_4^{4-}) e X (F^- , Cl^- , OH^- , Br^- , O_2^-). Quando a apatita assume a fórmula $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ tem-se a hidroxiapatita, com razão Ca/P igual a 1,67, sendo o fosfato de cálcio mais estável e menos solúvel (VALENTE, 1999; COSTA *et al.*, 2009; IBUKI, 2014; DOURADO, 2016).

Biomaterial natural do grupo das cerâmicas ativas, a hidroxiapatita é encontrada no osso em torno de 30 a 70% da massa dos ossos e dentes. Esse biomaterial é um fosfato de cálcio e tem sido bastante utilizado na área médica devido as suas propriedades como alta biocompatibilidade, bioatividade, ausência de toxicidade, osteointegração e união direta aos ossos, propriedades essas que a torna substituta do osso humano em implantes e próteses (COSTA *et al.*, 2009; IBUKI, 2014; SANTOS *et al.*, 2019).

A hidroxiapatita pode ser de duas naturezas: natural ou sintética. Quando ela é encontrada nos ossos e não é estequiométrica, além de possuir uma deficiência em cálcio de até 10%, a hidroxiapatita é natural. É considerada sintética quando são obtidas por alguma técnica de síntese do pó como as técnicas de precipitação e sol-gel. A hidroxiapatita pura cristaliza-se sob a forma monoclinica ($P_{21/b}$), porém pode sofrer a transição alotrópica de monoclinica para hexagonal ($P_{63/m}$), onde esta última pode ser estabilizada através da presença de impurezas ou por substituições parciais (GOUVEIA, 2008; COSTA *et al.*, 2009).

A estrutura cristalina da hidroxiapatita, mostrada na Figura 5, é constituída por arranjos hexagonal de Ca^{2+} e de PO_4^{3-} sobre colunas de OH^- . Possui densidade de 3,16 Kg/m^3 e parâmetros de rede iguais a $a = b = 9,432 \text{ \AA}$, $c = 6,875 \text{ \AA}$ e $\gamma = 120^\circ$. Tal estrutura permite que ocorra substituições catiônica e aniônica isomorfas facilmente. O cálcio (Ca^{2+}) pode ser substituído por outros metais como Mg^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , etc. Os grupos PO_4^{3-} e OH^- poder ser substituídos por carbonatos e vanadatos e, carbonatos, flúor e cloro, respectivamente (GOUVEIA, 2008; COSTA *et al.*, 2009; DOURADO, 2016; NICOMENDES, 2017).

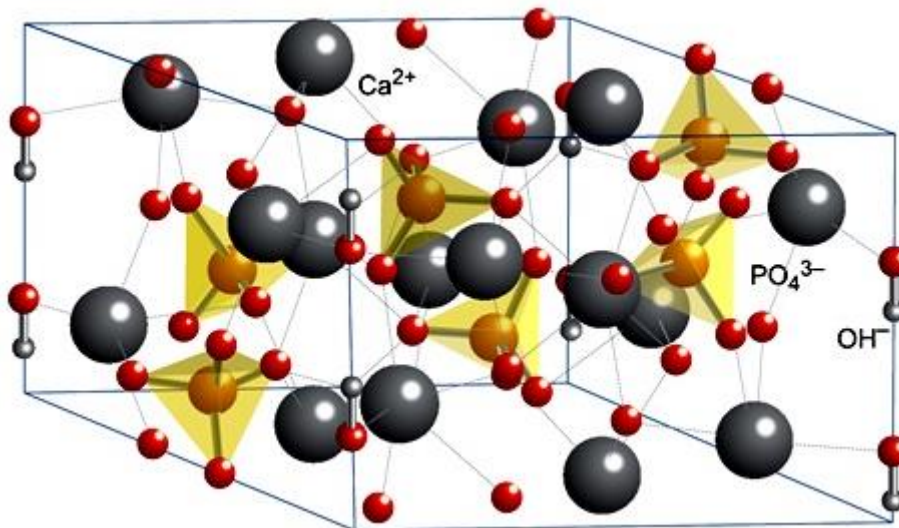


Figura 5- Estrutura cristalina da Hidroxiapatita. Fonte: NICOMENDES, 2017 APUD ChemTube 3D.

Essas substituições na estrutura cristalina podem provocar várias mudanças nas características da hidroxiapatita como a cristalinidade, os parâmetros de rede, a estabilidade, a solubilidade, a bioatividade, a biocompatibilidade e a adsorção da estrutura da hidroxiapatita sem que haja modificações significativas na simetria hexagonal da estrutura (GOUVEIA, 2008; DOURADO, 2016).

As características físico-químicas da hidroxiapatita lhe conferem grande semelhança com a fase cristalina encontrada nos tecidos ósseos e, por este motivo, tem sido grande alvo de estudos, pesquisas e sintetização. Ela é capaz de induzir o crescimento do tecido ósseo no local em que se encontra, pois sua superfície permite interações do tipo dipolo, ou seja, moléculas de água, proteínas e colágeno são capazes de serem adsorvidas em sua superfície a qual estabelece forte ligação com o tecido ósseo (INUKI, 2014). E na área da nanotecnologia, segundo Rezk e colaboradores (2018), “nanofibras carregadas com hidroxiapatita e sinvastatina tem funcionado como um revestimento funcional duplo para melhorar a regeneração do tecido ósseo e controlar o processo de degradação”.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Para a produção das nanofibras foram utilizados o poli(ácido láctico) (PLA), Ingeo 3251D da Cargil S.A.; poli(etileno glicol) (PEG) 8000, Sigma Aldrich; sinvastatina (SIN), Farmácia de Manipulação e Homeopatia, João Pessoa; e Hidroxiapatita, Laborclin produtos para laboratórios LTDA. O solvente utilizado foi o clorofórmio PA (pureza analítica), Vetec Química Fina LTDA.

4.2 Métodos

4.2.1 Preparo das Soluções

Para o estudo da incorporação da sinvastatina e da hidroxiapatita, foram preparadas soluções com diferentes concentrações de PLA, PEG, SIN e HA, solubilizadas em clorofórmio, as quais foram divididas em dois grupos, I e II, a fim de facilitar a identificação das blends, como mostra as Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Condições das soluções para fiação das fibras do grupo I.

Grupo I				
Solução	Concentração PEG (m/m%)	Concentração SIN (m/m%)	Concentração HA (m/m%)	Concentração Clorofórmio (m/v%)
PLAPEG₁₀	10	–	–	15
PLAPEGHA₁₀	10	–	10	15
PLAPEG_{SIN}₁₀	10	2,5	–	15
PLAPEG_{SIN}_{HA}₁₀	10	2,5	10	15

Tabela 2 - Condições das soluções para fiação das fibras do grupo II.

Grupo II				
Solução	Concentração PEG (m/m%)	Concentração SIN (m/m%)	Concentração HA (m/m%)	Concentração Clorofórmio (m/v%)
PLAPEG₃₀	30	–	–	15
PLAPEGHA₃₀	30	–	10	15
PLAPEG_{SIN}₃₀	30	2,5	–	15
PLAPEG_{SIN}_{HA}₃₀	30	2,5	10	15

4.2.2 Equipamento de fiação por sopro em solução

Para a produção das nanofibras, um conjunto de equipamentos foi necessário como um compressor de ar da marca Onix Pressure Onp 10/100 V-RN; um filtro ar regulador de pressão FERGE modelo 21-C2523C2; um manômetro de marca Matheson, modelo 22024-1; uma seringa de plástico de 10 mL e; um capilar resistente a solventes orgânicos. A coleta das fibras foi realizada sobre papel alumínio envolvendo um cilindro oco acoplado horizontalmente a um agitador mecânico.

Os parâmetros desse processo foram: taxa de injeção a 7,8 mL/h; pressão de 30 Psi; distância de trabalho (distância entre o bico e o coletor) de 100 mm e; rotação de 600 RPM.

4.2.3 Caracterizações

4.2.3.1 Análise morfológica por MEV

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi realizada a fim de observar a morfologia das superfícies das fibras, bem como realizar as medições para identificar o diâmetro médio e o desvio padrão das nanofibras.

As nanofibras foram revestidas com íons metálicos de ouro com o auxílio de um metalizador (EMITECH, K550X). A obtenção da morfologia das nanofibras se deu através do microscópio eletrônico de varredura de marca HITACHI, modelo TM3000, com voltagem de aceleração de 15 kV.

Para cada micrografia, aproximadamente 100 fibras foram medidas através de um software dedicado (Image J, National Institutes of Health, USA) e os dados de tamanho de fibras foram analisados estatisticamente.

4.2.3.2 Análise estrutural por FTIR

A realização da análise por espectroscopia no infravermelho teve como objetivo identificar a frequência das bandas de absorção dos grupos funcionais característicos de cada material e identificar a incorporação da sinvastatina e da hidroxiapatita.

Foram pesadas 2 mg de cada amostra e em seguida macerada em almofariz de ágata com 250 mg brometo de potássio (KBr). As pastilhas foram prensadas a vácuo durante 10 minutos. Para essa análise foi utilizado o equipamento Shimadzu ATR-Fourier Transform Infrared Spectrophotometer, modelo IR Prestige-21 IR Affinity-1 FTIR 8400S

(Kyoto, Japão), com comprimento de onda de 4000 a 400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e 64 varreduras para cada amostra.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. PROPRIEDADES MORFOLÓGICAS

A morfologia e a produção das fibras sofrem grande influência dos parâmetros do processo do método SBS, em caráter especial da viscosidade e a composição polimérica. Esses fatores influenciam ainda a distribuição de diâmetro das fibras (FERREIRA, 2017).

As micrografias apresentadas na Figura 6 mostram as superfícies das fibras de PLAPEG₁₀ (Fig. 6 a) que possui 10% em massa de PEG na matriz de PLA; de PLAPEGHA₁₀ (Fig. 6 b) com 10% de massa de hidroxiapatita na blenda de PLAPEG₁₀; de PLAPEGSIN₁₀ (Fig. 6 c) com 2,5% de massa de sinvastatina na blenda de PLAPEG₁₀; e de PLAPEGSINHA₁₀ (Fig. 6 d) com 10% de hidroxiapatita e sinvastatina na blenda de PLAPEG₁₀. Nas Figuras 6 a e c, é possível observar superfícies lisas e contínuas, sugerindo que a presença da sinvastatina não afetou a morfologia da fibra. Já nas Figuras 6 b e d, verifica-se que as fibras estão mais irregulares devido à presença da hidroxiapatita no interior das nanofibras.

Os histogramas da distribuição normal dos diâmetros das fibras de PLAPEG₁₀, PLAPEGHA₁₀, PLAPEGSIN₁₀ e PLAPEGSINHA₁₀ encontram-se na Figura 6. Nota-se que a blenda de PLAPEG₁₀ apresenta uma distribuição normal mais estreita quando comparada com as de PLAPEGHA₁₀ e PLAPEGSIN₁₀, que possuem uma distribuição mais larga, demonstrando que as fibras estão distribuídas de forma mais homogênea. A distribuição normal para o PLAPEGSINHA₁₀ mostra uma curva mais estreita que as demais, indicando que as fibras possuem diâmetros aproximados do valor médio.

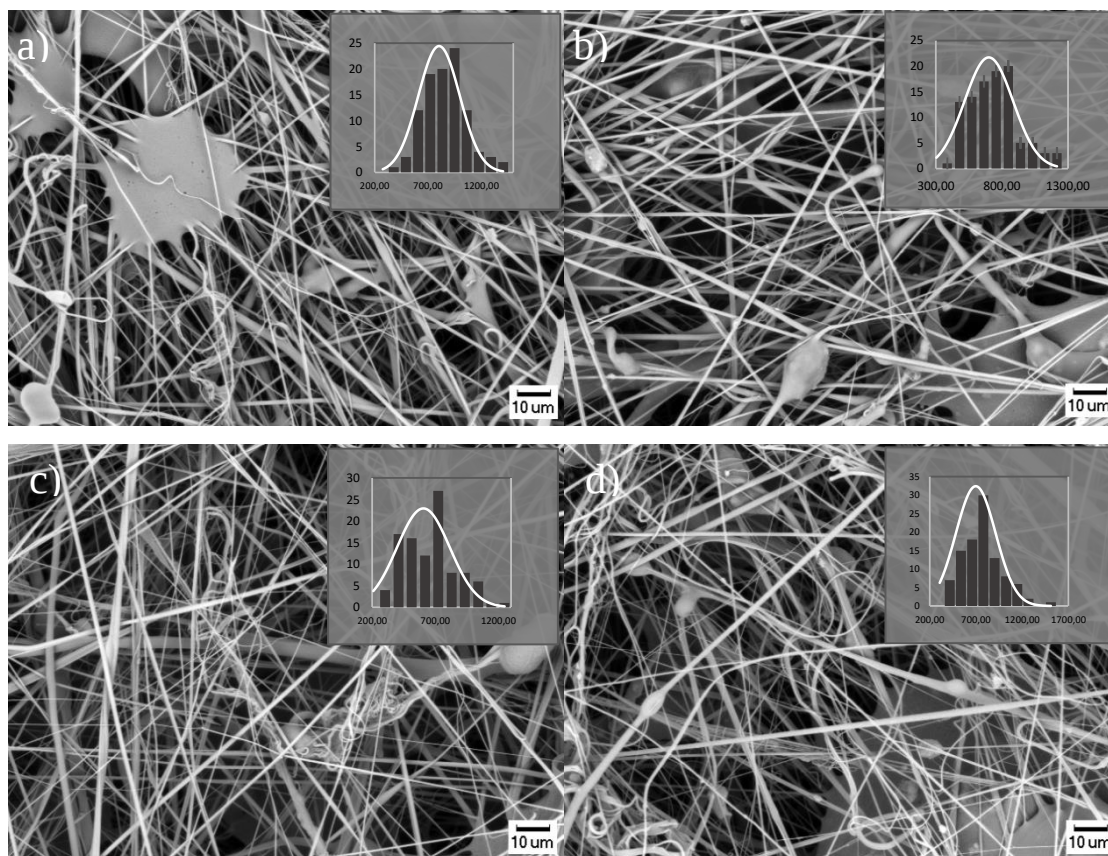


Figura 6 - Micrografias com aumento de 1000x das nanofibras do grupo I a) PLAPEG₁₀; b) PLAPEGHA₁₀; c) PLAPEGSIN₁₀; d) PLAPEGSINHA₁₀.

A Figura 7 apresenta as imagens de MEV das superfícies das fibras de PLAPEG₃₀ (Fig. 7 a) que possui 10% em massa de PEG na matriz de PLA; de PLAPEGHA₃₀ (Fig. 7 b) com 10% de massa de hidroxiapatita na blenda de PLAPEG₃₀; de PLAPEGSIN₃₀ (Fig. 7 c) com 2,5% de massa de sinvastatina na blenda de PLAPEG₃₀; e de PLAPEGSINHA₃₀ (Fig. 7 d) com 10% de hidroxiapatita e sinvastatina na blenda de PLAPEG₃₀. Resultados semelhantes foram obtidos quando comparado com as imagens da Figura 6 a e c. Nas Figuras 7 a e c, as superfícies são lisas e contínuas, não apresentando qualquer modificação pela presença da sinvastatina. As Figuras 7 b e d, observa-se a presença da hidroxiapatita mostrando a sua incorporação nas blendas.

Os histogramas para os as blendas de PLAPEG₃₀, PLAPEGHA₃₀, PLAPEGSIN₃₀ e PLAPEGSINHA₃₀ são apresentados na Figura 7. Resultados semelhantes aos da Figura 6 foram encontrados, pois a blenda de PLAPEG₃₀ possui uma distribuição normal mais estreita em relação as de PLAPEGHA₃₀ e PLAPEGSIN₃₀, que apresentam uma distribuição mais larga, indicando que as fibras estão distribuídas de forma mais homogênea. A curva da distribuição normal para o PLAPEGSINHA₃₀ apresenta-se mais

estreita que as de PLAPEG₃₀, PLAPEGHA₃₀ e PLAPEGSIN₃₀, sugerindo que as fibras possuem diâmetros mais próximos do seu valor médio.

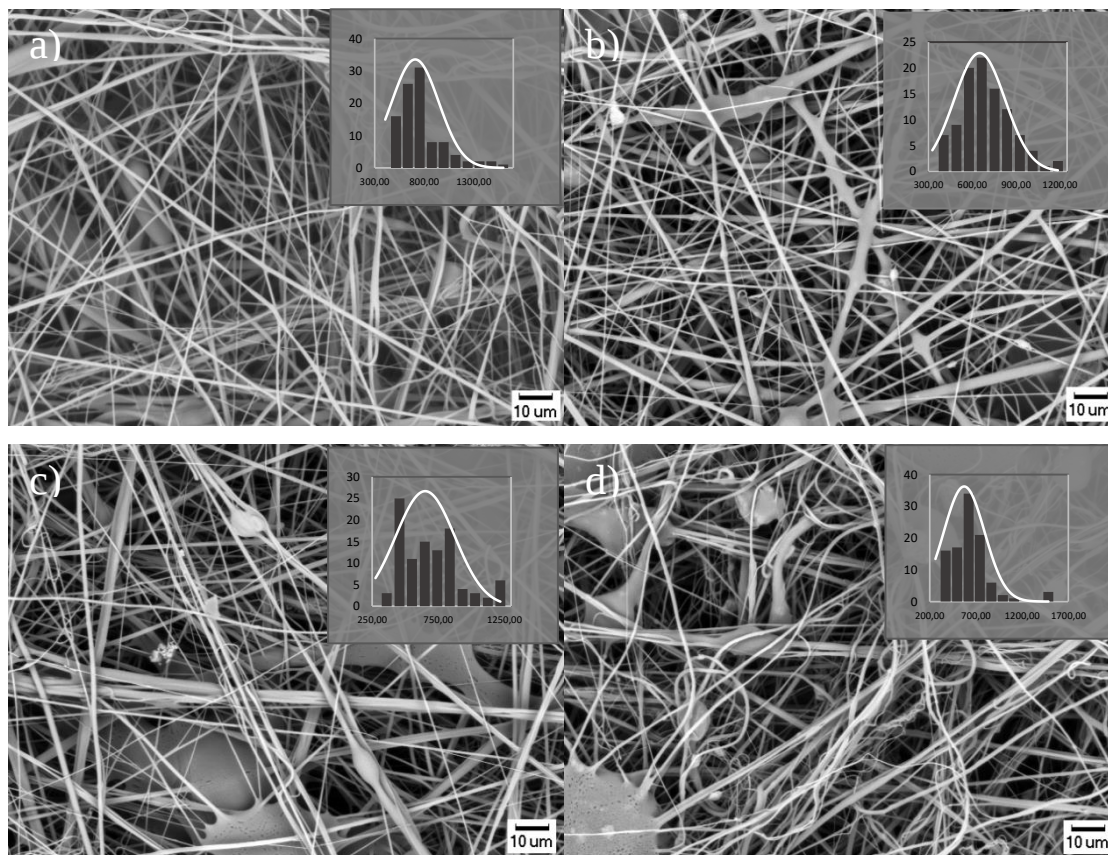


Figura 7– Micrografias com aumento de 1000x das nanofibras do grupo II a) PLAPEG₃₀; b) PLAPEGHA₃₀; c) PLAPEGSIN₃₀; d) PLAPEGSINHA₃₀.

Nas imagens de MEV apresentadas nas Figuras 6 b e d, bem como nas 7 b e d, é possível notar ainda a presença de defeitos como *beads*, fibras grossas e larga distribuição de diâmetros. As diferenças encontradas nas fibras são justificadas através das modificações nas propriedades viscoelásticas das diferentes composições das soluções poliméricas, visto que as condições utilizadas para o processo de produção das nanofibras como pressão e taxa de injeção, foram mantidas constantes.

Segundo Oliveira e colaboradores (2011), a técnica SBS produz, comumente, fibras que possuem uma elevada dispersão entre os diâmetros. As Tabelas 3 e 4 mostram a média dos diâmetros e o desvio padrão das nanofibras. Os resultados mostram que ocorre um aumento no diâmetro médio nas fibras com maior concentração de PEG, o que pode estar relacionado com as mudanças na viscosidade das soluções.

Tabela 3 - Diâmetro médio e desvio padrão das nanofibras do grupo I.

Grupo I		
	Média dos diâmetros (nm)	Desvio Padrão (nm)
PLAPEG₁₀	698	240
PLAPEGHA₁₀	648	177
PLAPEG SIN₁₀	654	222
PLAPEG SINHA₁₀	589	235

Tabela 4 - Diâmetro médio e desvio padrão das nanofibras do grupo II.

Grupo II		
	Média dos diâmetros (nm)	Desvio Padrão (nm)
PLAPEG₃₀	803	194
PLAPEGHA₃₀	701	183
PLAPEG SIN₃₀	605	207
PLAPEG SINHA₃₀	698	214

5.2. PROPRIEDADES ESTRUTURAIS

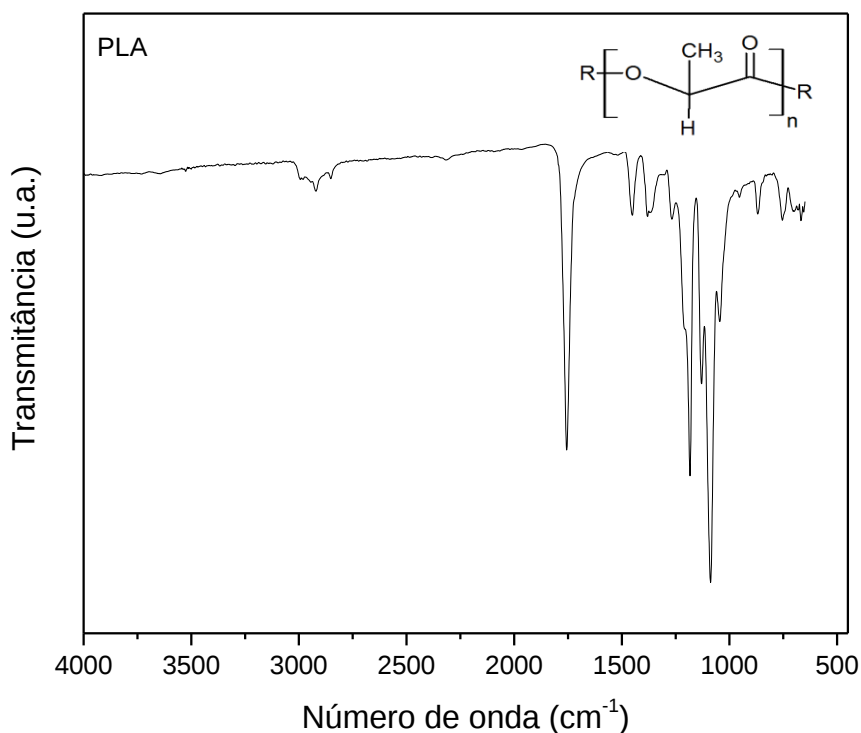
A identificação das frequências de absorção dos grupos funcionais característicos do PLA, do PEG, da sinvastatina e da hidroxiapatita estão representados na Figura 8 a, b, c e d, respectivamente. O espectro de FITR do poli(ácido lático), Figura 8a, apresenta as bandas características com maiores intensidades em 1749 cm^{-1} , associada ao estiramento da (C=O), em 1184 cm^{-1} , referente ao modo vibracional assimétrico e angular axial do (C-O + CH₃), e em 1082 cm^{-1} , associado ao modo axial assimétrico do (C-O-C). O comprimento de onda de 2997 cm^{-1} corresponde as deformações axiais e simétricas do (CH₃) e as bandas em 1447 cm^{-1} e 1378 cm^{-1} correspondentes as deformações angulares assimétricas dos grupos (CH₃). Não foi identificado a presença de subprodutos de hidrólise do PLA, que é caracterizado por uma banda intensa na região $3500\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$. (DRUMOND *et al.*, 2004; OROZOCO *et al.*, 2009; XU *et al.*, 2009).

A Figura 8b apresenta o espectro de infravermelho para poli(etileno glicol), demonstrando uma banda larga característica na região $3694\text{-}3292\text{ cm}^{-1}$ que corresponde as hidroxilas terminais relacionadas às pontes de hidrogênio (OH⁻). O PEG é caracterizado ainda pela presença de uma banda intensa em 2886 cm^{-1} referente ao

estiramento do (CH) e de uma banda em 1116 cm^{-1} relacionada ao estiramento assimétrico do (C-O-C), de acordo com a literatura (FELICIANO, 2007; FERREIRA, 2017).

A sinvastatina tem seu espectro de FTIR demonstrado na Figura 8c. Essa estatina apresenta bandas características nos comprimentos de ondas 3547 cm^{-1} , $3017,39\text{ cm}^{-1}$, $1694,84\text{ cm}^{-1}$ e $1268,29\text{ cm}^{-1}$, que correspondem as vibrações de estiramento do (OH), ao alongamento assimétrico de metil (C-H), ao alongamento de éster (C=O) e ao alongamento de lactona (C-O-C), respectivamente (MARCONDES, 2016; FERREIRA, 2017).

O espectro de FTIR da hidroxiapatita, Figura 8d, na região de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ apresenta as bandas características da HA associadas as vibrações de deformação (P-O) dos grupos (PO_4^{3-}) e as vibrações dos grupos (OH^-) e, que estão de acordo com a literatura (DOURADO, 2016; SANTOS *et al.*, 2019). As bandas são referentes as ligações de ν_1 (OH^-) em 3750 cm^{-1} , ν_3 (PO_4^{3-}) em $1093\text{--}1032\text{ cm}^{-1}$, ν_1 (PO_4^{3-}) em 962 cm^{-1} , ν_L (OH^-) 633 cm^{-1} , ν_4 (PO_4^{3-}) $602\text{--}564\text{ cm}^{-1}$ e, ν_2 (PO_4^{3-}) 472 cm^{-1} .



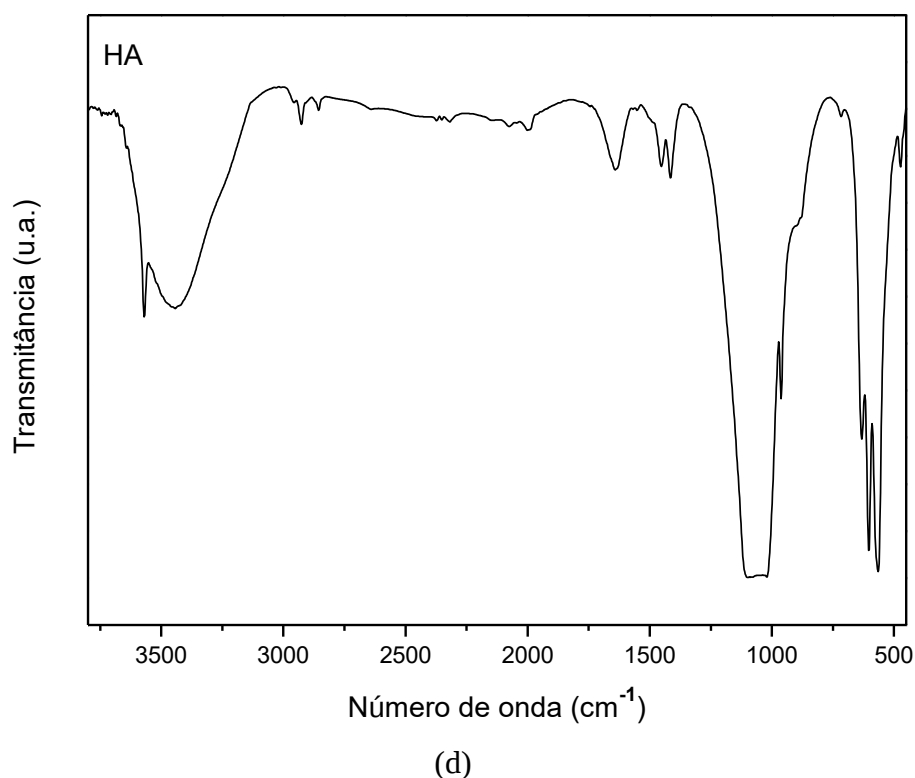


Figura 8 - Espectros de FTIR do a) PLA, b) PEG, c) Sinvastatina e d) Hidroxiapatita.

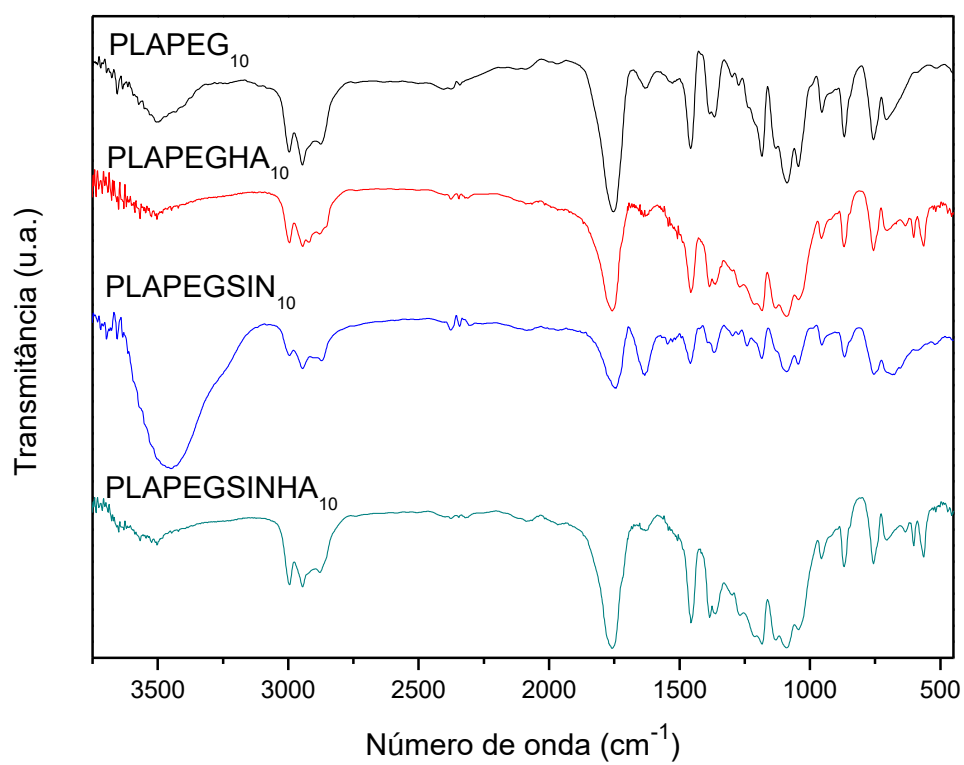
As Figuras 9 a e b apresentam os espectros de FTIR para a blendas que compõem os grupos I e II, respectivamente. Na Figura 9 a é possível observar a obtenção da nanofibra PLAPEG₁₀, caracterizada pela presença de uma banda intensa em 1755 cm⁻¹, referente ao estiramento do grupo (C=O) pertencente ao grupo éster, em 1450 cm⁻¹, a deformação angular assimétrica dos grupos (CH₃). Possui também deformação axial simétrica do grupo éster (C-O-C) em 1210-1182 cm⁻¹ e em 1084 cm⁻¹ (PASCHOALIN *et al.*, 2014).

Ainda na Figura 9 a, nota-se a incorporação da hidroxiapatita, caracterizada pelas bandas ν_L (OH⁻) 633 cm⁻¹, ν_4 (PO₄³⁻) 602-564 cm⁻¹ e, ν_2 (PO₄³⁻) 472 cm⁻¹. A sinvastatina não apresentou as suas vibrações características referente a hidroxila (OH), não evidenciando que a mesma foi incorporada na blenda de PLAPEG₁₀. Isso se deu pela interação da sinvastatina com a blenda por meio de ligações moleculares, conforme demonstrada por Yan e colaboradores (2015). Resultado semelhante ocorreu nas nanofibras com a adição de sinvastatina e hidroxiapatita. O espectro do PLAPEG₁₀SINHA-10 evidencia as bandas pertencentes a hidroxiapatita, porém não apresenta as da sinvastatina, o que pode estar associado a baixa concentração da sinvastatina que, quando

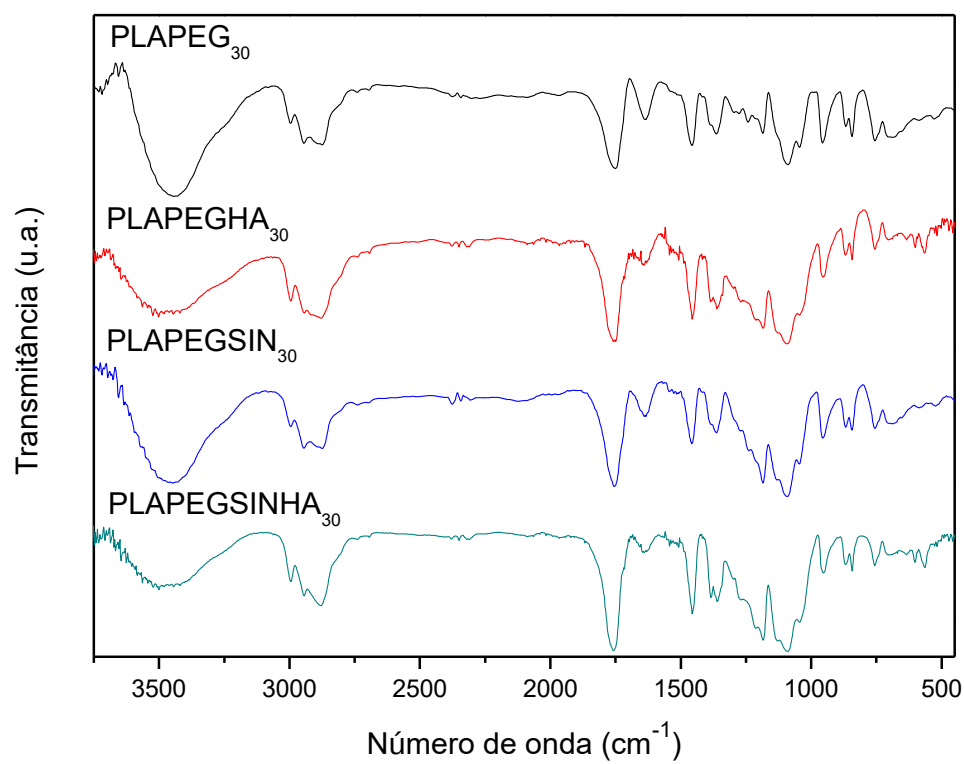
em uma concentração menor que 25% não é detectada pela análise de FTIR, pois as bandas da blenda podem sobrepor as bandas da sinvastatina (MURA, 2015).

Os espectros de FTIR das nanofibras pertencentes ao grupo II são apresentadas na Figura 9b. O PLAPEG₃₀ apresenta os mesmos espectros que o PLAPEG₁₀, diferindo apenas na maior intensidade das bandas do primeiro em relação ao segundo, demonstrando assim a influência da concentração do PEG, que ao crescer faz com que haja o aumento das bandas nos comprimentos de onda em 1757 cm⁻¹, associado ao estiramento da carbonila (C=O) e em 1075 cm⁻¹, referente ao estiramento assimétrico do grupo (C-O-C) (FERREIRA, 2017).

A incorporação da hidroxiapatita foi identificada pelos espectros do PLAPEGHA₃₀ e do PLAPEG_{SINHA}₃₀, como mostra Figura 9b, o qual apresenta as bandas características referentes as vibrações de deformação (P-O) dos grupos (PO₄³⁻) em 602-564 cm⁻¹ e 473 cm⁻¹, e vibrações do grupo (OH⁻) em 633cm⁻¹. É possível observar também bandas largas na região 3700-2700 cm⁻¹ correspondentes a modos de estiramento do hidrogênio ligado as moléculas de água ν_1 (H₂O) e estiramento anti-simétrico ν_3 (H₂O) (DOURADOS, 2016). As bandas características da sinvastatina também não foram detectadas pelo espectrômetro, pois conforme demonstra Mura (2015), as bandas do espectro da sinvastatina são facilmente encobertas pelas bandas do espectro das blendas, quando os teores da sinvastatina são inferiores a 25%. Assim, não fica evidente que houve a incorporação da sinvastatina nas blendas.



(a)



(b)

Figura 9 - Espectros de FTIR para as nanofibras do a) grupo I e b) grupo II.

6. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que foi possível a produção de nanofibras de PLA/PEG com adição de sinvastatina e hidroxiapatita, obtidas através da ficção por sopro em solução (*Solution Blow Spinning* – SBS).

As análises de MEV mostraram que as nanofibras com sinvastatina não sofreram modificações em sua morfologia. Já as que contém hidroxiapatita apresentou uma morfologia irregular, evidenciando a sua incorporação.

Os espectros de FTIR confirmaram os resultados obtidos pela microscopia eletrônica de varredura, onde foi possível avaliar a incorporação da hidroxiapatita no interior das nanofibras, porém, a inserção da sinvastatina através dos espectros de absorção não ficou evidenciado devido a sua baixa concentração, fazendo necessária sua avaliação através de outras técnicas.

Assim, fica evidenciado que foi possível realizar o estudo e obtenção de nanofibras de poli(ácido láctico) (PLA)/poli(etileno glicol) (PEG) incorporadas com sinvastatina e hidroxiapatita através da técnica de *Solution Blow Spinning*, apresentando dessa forma, elevado potencial para a formação de *scaffolds* nanoestruturados a fim de auxiliar na indução da regeneração óssea.

REFEÊNCIAS

- ALAVARSER, A. C. Desenvolvimento e caracterização de arcabouços à base de blendas poliméricas de PVA e de quitosana para engenharia de tecido. Universidade Federal do ABC. Santo André, 2015.
- ALCOBIA, D. S. Produção de nanofibras alinhadas de polímeros biodegradáveis para crescimento e regeneração de células neurais. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.
- AMORIM, T-A. Quão seguro é seguro o suficiente? Controvérsias científicas e a construção da ideia da segurança dos nanomedicamentos. VII Jornadas latino-americanas de estudos sociales de la ciência y la tecnologia, VII Esocite, 2008.
- BARBOZA, K. R. A.; MEDEIROS, E. L. G.; MEDEIROS, E. S.; MENEZES, R. R. Alinhamento de nanofibras produzidas por eletrofiação: uma revisão. Revista Eletrônica de Materiais e Processos, v. 13, n. 3 (2018) 151-158, ISSN 1809-8797 2018.
- BLAZEK, G. R. Estudo da blenda poli(3-hidroxibutirato)/poli(etileno glicol). Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2012.
- BORGES, R.; MARCHI, J. Influência da razão Na/Ca sobre a bioatividade e cinética de dissolução de biovidros. 60º Congresso Brasileiro de Cerâmica. Águas de Lindóia, 2016.
- BRAMBILLA, V. C. Avaliação das propriedades mecânicas, térmicas, morfológicas e degradação de compósitos de poli(ácido láctico)/Buriti. Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, 2013.
- CASTANHO, G. M. Comportamento ambiental do polietileno glicol em solos brasileiros. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.
- CAVALLI, L. R. Mistura polimérica de poli(ácido láctico)/poli(etilenoco- acetato de vinila) com incorporação de polietilenoglicol e quitosana como agentes modificadores de propriedades. Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, 2015.
- CENA, C. R.; LARIOS, G. S.; BICA, M. R. R.; CANASSA, T. A.; FREITAS, G. Q.; TORSONI, G. B. Desenvolvimento de um sistema *blow-spinning* de baixo custo para obtenção de microfibras e nanofibras poliméricas e compósitas. RBFTA, v.2, n.2, p. 32, Dezembro, 2015.

COSTA, A. C. F. M.; LIMA, M. G.; LIMA, L. H. M. A.; CORDEIRO, V. V.; VIANA, K. M. S.; SOUZA, C. V.; LIRA, H. L. Hidroxiapatita: obtenção, caracterização e aplicações. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos* / ISSN 1809-8797 / v.4.3, 29-38, 2009.

COSTA, A. C. F. M.; LIMA, M. G.; LIMA, L. H. M. A.; CORDEIRO, V. V.; VIANA, K. M. S.; SOUZA, C. V.; LIRA, H. L. Hidroxiapatita: obtenção, caracterização e aplicações. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, v.4.3, 29-38, ISSN 1809-8797, 2009.

CRUZ, M. C. P. Influência do poli(etileno glicol) (PEG) no processo de microencapsulação da oxitetraciclina do sistema alginato/quitosana: modelamento “in vitro” da liberação oral. Unicamp. Campinas, 2004.

CRUZ, M. C. P. Influência do poli(etileno glicol) (PEG) no processo de microencapsulação da oxitetraciclina no sistema alginato/quitosana: modelamento “in vitro” da liberação oral. Universidade Federal de Campinas. Campinas, 2004.

DOURADO, E. R. Preparação e caracterização de hidroxiapatita nanoestruturada dopada com estrôncio. Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas. Rio de Janeiro, 2016.

DRUMOND, W. S.; WANG, S. H.; MOTHÉ, C. G. Síntese e caracterização do copolímero poli (ácido láctico-b-glicol etilênico). *Polímeros*, vol. 14, pp. 74–79, 2004.

FELICIANO, D. F. Cinética de formação do hidrogel de polivinil álcool – polietileno glicol (PVA1-PEG) para a reparação de cartilagem articular. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2007.

FERREIRA, H. S.; RANGEL, M. C. Nanotecnologia: aspectos gerais e potencial de aplicação em catálise. *Quim. Nova*, Vol. 32, No. 7, 1860-1870, 2009.

FERREIRA, K. N. Estudo da liberação controlada de sinvastatina utilizando nanofibras de PLA/PEG produzidas por fiação por sopro em solução. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2017.

FRANCISCO, N. M. M. produção e caracterização de peças de poli(ácido láctico) por impressão 3D para possível aplicação na engenharia de tecido ósseo. Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas. Belo Horizonte, 2017.

GAO, S.; SHIOTA, M.; FUJII, M.; CHEN, K.; SHIMOGISHI, M.; SATO, M.; KASUGAI, S. Combination of simvastatin and hydroxyapatite fiber induces bone augmentation. *Open Journal of Regenerative Medicine* 2, 53-60, 2013.

GONÇALVES, I. S.; VEIGA, M. C.; AQUINO, S. A.; COSTA, J. A. V.; MORAIS, M. G. Produção de Nanofibras a partir de poli(ácido láctico). *Congresso de Iniciação Científica*. 2015.

GOUVEIA, D. S. Obtenção de pós nanométricos de hidroxiapatita sintetizados com magnésio utilizando ultra-som. *Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares*. São Paulo, 2009.

GUIMARÃES, A. A. S.; BRAZ, C. J. F.; LEITE, I. F. Influência do poli(etileno glicol) nas propriedades das blendas de quitosana/poli(álcool vinílico). 22º CBECiMat - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais. Novembro de 2016.

IBUKI, F. K. Síntese e caracterização de nanopartículas de hidroxiapatita funcionalizadas e análise da interação destas com o tecido dentinário. *Universidade de São Paulo*. São Paulo, 2014.

JIANG, L.; SUN, H.; YUAN, A.; ZHANG, K.; LI, D.; LI, C.; SHI, C.; LI, X.; GAO, K.; ZHENG, C.; YANG, B.; SUN, H. Enhancement of osteoinduction by continual simvastatin release from poly(lactic-co-glycolic acid)-hydroxyapatite-simvastatin nanofibrous scaffold. *J. Biomed. Nanotechnol.* 9, 1921–1928, 2013.

KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials* 27, 2907–2915, 2006.

KUNTZLER, S. G. Nanofibras antimicrobianas para aplicação em alimentos. *Universidade Federal do Rio Grande*. Rio Grande, 2017.

LEITE, V. C. M.; CALVÃO, P. S. Estudo da incorporação de plastificantes nas propriedades mecânicas do PLA. *Centro Universitário da FEI*, 2015.

MARCONDES, A. V. F. Desenvolvimento de métodos analíticos para determinação de fármacos utilizados no tratamento da hipercolesterolemia em plasma. *Universidade de São Paulo*. São Paulo, 2016.

MATINS, M. F. Caracterização de micro e nanofibras de PLA produzidas através da fiação por sopro em solução com incorporação de óleo de candeia e α -bisabolol. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2015.

MEDEIROS, E. S.; GLENN, G. M.; KLAMCZYNSKI, A. P.; ORTS, W. J.; MATTOSO, L. H. C. Solution blow spinning: a new method to produce micro- and nanofibers from polymer solutions. *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 113, 2322–2330, 2009.

MIRANDA, J. R. Avaliação histológica da precoce cicatrização do tecido ósseo, tratando com sinvastatina associada à laserterapia em baixa intensidade. Universidade Ibirapuera. São Paulo, 2014.

MOREIRA, J. B. Desenvolvimentos de nanofibras utilizando biocompostos microalgais com ação antioxidante e indicadores de pH. Universidade Federal do Rio Grande. Rio Grande, 2018.

MURA, P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: a review. *J. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol. 113, 226-238, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2015.01.058>.

NASCIMENTO, L. G. Estudo da liberação controlada do polímero PEG 4000 modificado e incorporado ao ácido acetilsalicílico. Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto, 2018.

NICOMENDES, D. N. Deposição e caracterização de revestimentos de hidroxiapatita com incorporação de óxido de grafeno. Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto, 2017.

OLIVEIRA, L. P. Efeito do tratamento tópico e por via oral com sinvastatina na cicatrização de ruptura do tendão de aquiles. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2017.

OROZCO, V. H.; BROSTOW, W.; CHONKAEW, W.; LÓPEZ, B. L. Preparation and characterization of poly(Lactic Acid)- G-maleic anhydride + starch blends. *Macromol. Symp.*, vol. 277, no. 1, pp. 69–80, 2009.

PANTANO, P. M.; ROSA, D. S.; FILHO, R. P. Alteração das propriedades mecânicas do poli(ϵ -caprolactona) (PCL) com adição de um agente expensor. *Revista do Grupo Polis Educacional*. Julho/Setembro, 2009.

PASCHOALIN, R. T.; BRICH, G. S.; OLIVEIRA, J. E.; MATTOSO, L. H. C. Efeito do polietilenoglicol na nanofibras de poli(ácido lático). Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG, 2014.

PASCHOALINO, M. P.; MARCONE, G. P. S.; JARDIM, W. F. Os nanomateriais e a questão ambiental. Quim. Nova, Vol. 33, No. 2, 421-430, 2010.

PAVINATO, V. P. Estudo da solubilidade de apatitas em meios de interesse biológico. Universidade Estadual Paulista. Araraquara, 2012.

POLONINI, H. C.; SANTOS, F. C.; VAZ, U. P.; BRANDÃO, M. A. F. Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação do teor de sinvastatina em capsulas magistrais. Quim. Nova, Vol. 34, No. 3, 516-519, 2011.

POOLOGASUNDARAMPILLAI, G.; YU, B.; JONES, J. R.; KASUGA, T. Electrospun silica/PLLA hybrid materials for skeletal regeneration. Soft Matter, 7, 10241–10251, 2011.

QUINA, F. H. Nanotecnologia e meio ambiente: perspectivas e riscos. Quim. Nova, Vol. 27, No. 6, 1028-1029, 2004.

REZK, A. I.; MOUSA, H. M.; LEE, J.; PARK, C. H.; KIM, C. S. Composite PCL/HA/simvastatin electrospun nanofiber coating on biodegradable Mg alloy for orthopedic implant application. J. Coat. Technol. Res. 2018.

RIBEIRO, A. A. Biomateriais: estudo da deposição de hidroxiapatita por via polimérica sobre superfícies de Ti cp modificado por feixe de laser. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2007.

ROJBANI, H.; NYAN, M.; OHYA, K.; KASUGAI, S. Evaluation of the osteoconductivity of a-tricalcium phosphate, b-tricalcium phosphate, and hydroxyapatite combined with or without simvastatin in rat calvarial defect. Journal of Biomedical Materials Research A | 15 Sep 2011 Vol 98a, Issue 4, 2011.

RUDNIK, E. Compostable Polymer Materials. Oxford: Elsevier, 2008.

SALLES, T. H. C. Eletrofiação de nanofibras de blendas de gelatina/PVP (poli (vinil pirrolidona)) a partir de soluções de água e ácido acético. Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Engenharia Mecânica. Campinas, 2013.

SANTOS, L. G. Obtenção de nanofibras eletrofiadas de poli(L – ácido lático) (PLLA) incorporadas com *Sedum dendroideum* no reparo de lesões cutâneas. UNICAMP. Campinas, 2014.

SANTOS, M. V. B.; FEITOSA, G. T.; OSAJIMA, J. A.; SANTOS, R. L. P.; SILVA FILHO, E. C. Desenvolvimento de biomaterial composto por hidroxiapatita e clorexidina para aplicação na cavidade oral. Revista Cerâmica, 130-138, 2019.

SOARES, E. A. Efeitos da hiperlipidemia e sinvastatina sobre a morfologia, resistência mecânica e capacidade osteogênica em camundongos knockout do gene do receptor de LDL (LDLr^{-/-}). Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2011.

SOUSA, D. N.; FERREIRA, V. M.; SOUZA, J. A. C.; STEFANI, C. M.; RORIZ, V. M. Efeito tópico da sinvastatina no metabolismo ósseo: revisão crítica da literatura. Rev Odontol Bras Central, 26(77): 1-8, 2017.

SOUZA, D. N.; FERREIRA, V. M.; SOUZA, J. A. C.; STEFANI, C. M.; RORIZ, V. M. Efeito tópico da sinvastatina no metabolismo ósseo: revisão crítica da literatura. Rev Odontol Bras Central; 26(77): 1-8. 2017.

SOUZA, E. Q. M.; SWERTS, A. A.; BRUZADELLI, S. R.; BRIGAGÃO, M. R. P. L.; LIMA, D. C.; FERNANDES, L. A. Efeitos da Sinvastatina como coadjuvante no tratamento da doença periodontal induzida em ratos. Rev. bras. odontol., Rio de Janeiro, v. 73, n. 1, p. 20-3, jan./mar. 2016.

SPASOVA, M.; STOILOVA, O.; MANOLOVA, O.; RASHKOV, I. Preparation of nanofibers by electrospinning and potential applications. Journal of Bioactive and Compatible Polymers, Vol. 22. January, 2007.

TELLES, I. S. F.; PRADO, M.; SIMÃO, R. A. Nanopartículas e aplicações endodônticas: uma revisão da literatura. Rev. Bras. Odontol., Rio de Janeiro, v. 74, n. 2, p. 167-75, abr./jun. 2017.

UNIVERSITY, L. Hydroxyapatite. 2017. Disponível em <<https://www.chemtube3d.com/sshydroxyapatite/>>. Acesso em: 06 set. 2017.

VALENTE, M. C. Síntese de hidroxiapatita e sua aplicação como biomaterial. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo, 1999.

XU, J.; ZHANG, J.; GAO, W.; LIANG, H.; WANG, H.; LI, J. Preparation of

chitosan/PLA blend micro/nanofibers by electrospinning, *Mater. Lett.*, vol. 63, no. 8, pp. 658–660, 2009.

YAN, Q.; XIAO, L.; TAN, L.; SUN, W.; WU, T.; CHEN, L.; MEI, Y.; SHI, B. Controlled release of simvastatin-loaded thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for bone tissue regeneration : In vitro and in vivo characteristics. *Journal Of Biomedical Materials Research A*. Vol. 103A, 3580–3589, 2015.