

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA
E ENGENHARIA DE MATERIAIS**

Clarissa Queiroz Bezerra de Araújo

**AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E BIOLÓGICA DE FIO DE POLIDIOXANONA
REVESTIDOS COM QUITOSANA**

Campina Grande - PB
2017

Clarissa Queiroz Bezerra de Araújo

**AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E BIOLÓGICA DE FIO DE POLIDIOXANONA
REVESTIDOS COM QUITOSANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais**.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook

Campina Grande - PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UFCG

F363a Araújo, Clarissa Queiroz Bezerra de
Avaliação físico-química e biológica de fio de polidioxanona revestidos com Quitosana / Clarissa Queiroz Bezerra de Araújo Fernandes. – Campina Grande, 2017.
59 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, 2017.
"Orientação: Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook".
Referências.

1. Fio de Sutura. 2. Polidioxanona. 3. Quitosana. I. Fook, Marcus Vinícius Lia. II. Título.

CDU 677.473(043)

VITAE DO CANDIDATO

Clarissa Queiroz Bezerra de Araújo

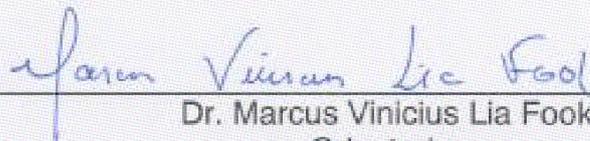
- Formada em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM) em Novembro de 2011.
- Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB) em Março de 2015.
- Residência Médica em Endoscopia Ginecológica no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB) em Março de 2016.
- Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO 0078/2015) pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) em Agosto de 2015.
- Título de Especialista em Endoscopia Ginecológica pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) em Dezembro 2015.
- Médica Ginecologista e Obstetra concursada do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) na Universidade Federal da Paraíba (UFPB) desde Agosto de 2015, pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).
- Professora Concursada do Magistério Superior, Classe A - Auxiliar I, da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).
- Coordenadora do Estágio Curricular do Internato de Ginecologia do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

CLARISSA QUEIROZ BEZERRA DE ARAÚJO

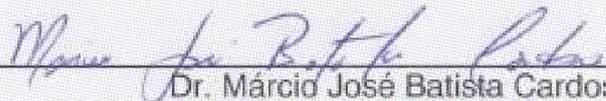
AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E BIOLÓGICA DE FIO DE POLIDIOXANONA
REVESTIDOS COM QUITOSANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito parcial à obtenção do título de **Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais**.

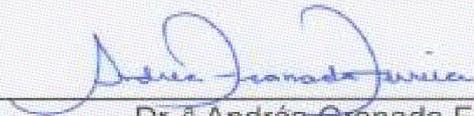
Aprovado em: 15/12/2017



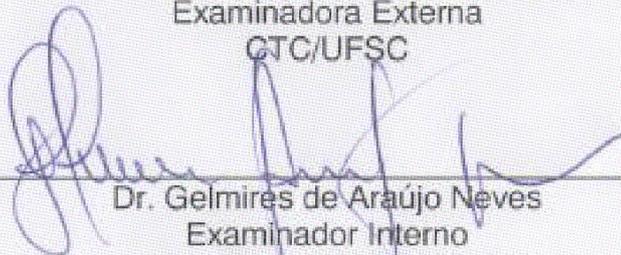
Dr. Marcus Vinicius Lia Fook
Orientador
PPG-CEMat/UAEMa/UFCG



Dr. Márcio José Batista Cardoso
Examinador Externo
PDJ/PVE



Dr.ª Andréa Granada Ferreira
Examinadora Externa
GTC/UFSC



Dr. Gelmires de Araújo Neves
Examinador Interno
PPG-CEMat/UAEMa/UFCG

À minha Mãe, ao meu esposo Porfirio e à todos que fazem parte do CERTBIO, por contribuírem para que eu alcançasse esse objetivo, por compreenderem os momentos de ausências e por estarem sempre ao meu lado nessa conquista, o meu agradecimento e minha sincera gratidão.

DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo, Porfírio Fernandes de Medeiros Junior, pela paciência e compreensão durante a construção deste trabalho, e por acreditar na minha evolução acadêmica e ser fonte de inspiração nesta jornada.

À minha família, em especial à minha mãe, Maria Sônia Queiroz Bezerra de Araújo, meu exemplo de força, determinação e incentivo diário nos meus projetos de vida.

Aos queridos professores do CERTBIO e em especial a Wladymyr Jefferson Bacalhau de Sousa, por compreenderem minhas ausências e por permanecerem ao meu lado traçando o melhor caminho a ser seguido.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook, pela confiança depositada em mim, bem como, pelos ensinamentos e partilha de conhecimentos para a vida.

Aos meus colegas de mestrado, funcionários, professores, alunos, mestrandos e doutorandos do CERTBIO, pela ajuda compartilhada a cada momento. Sem vocês seria impossível. Assim como, a todos os demais que fizeram parte desta realização, direta ou indiretamente, meu sincero agradecimento!

“A felicidade e a saúde são incompatíveis com a ociosidade”

Aristóteles

RESUMO

A histerectomia é uma das cirurgias ginecológicas mais realizadas em países desenvolvidos por diversas afecções existentes, podendo ainda ser benignas ou malignas. Entretanto, para o fechamento da cúpula vaginal após a retirada do útero, é necessário o fio de sutura ideal para acelerar o processo de cicatrização e promover um maior conforto a paciente. Existem vários fios de suturas no comércio e dentre eles o de polidioxanona refere-se a um biomaterial polimérico absorvível e biocompatível, quando farpado auxilia os cirurgiões no fechamento do tecido, sem que haja a necessidade de nós, diminuindo assim o tempo cirúrgico, as perdas sanguíneas e o tempo de internamento hospitalar. Os fios de polidioxanona quando revestidos por quitosana podem agregar propriedades antibactericida, fungicida e antiinflamatória, favorecendo a cicatrização da cúpula vaginal após histerectomia. O presente estudo justifica-se pela necessidade de pesquisar o comportamento físico-químico e biológico do fio de polidioxanona recoberto com quitosana para fechamento de cúpula vaginal visando à restituição da integridade do mesmo até a sua cicatrização. Para modificação da superfície do fio foi utilizado o peróxido de hidrogênio e posteriormente adaptado a técnica de *dip-coating* com a deposição da quitosana. Os fios foram caracterizados antes e após a modificação de superfície e recobrimento com quitosana através da Microscopia Ótica (MO), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia por Energia Dispersiva de raios X (EDS), Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Ensaio Mecânicos de Tração, Grau de Intumescimento e Biodegradação. Por meio da técnica de MO e MEV foi possível observar a formação do revestimento. Com a técnica de FTIR verificou-se que ocorreu interação entre o fio e a quitosana. O ensaio mecânico de tração demonstrou uma redução na tensão e aumento na deformação dos fios modificados. Quanto ao ensaio de Intumescimento constatou que a quitosana modificou este perfil do fio. Já no ensaio de Biodegradação, observou-se que as amostras em lisozima apresentaram uma maior perda de massa e que o fio manteve-se com o mesmo comportamento apesar da modificação da superfície. Baseado nos resultados obtidos pode-se concluir que a condição de processamento utilizada demonstrou-se viável quanto ao recobrimento do fio de sutura com quitosana tornando a superfície do mesmo bioativa.

Palavras - Chaves: Fio de sutura. Polidioxanona. Quitosana.

ABSTRACT

Hysterectomy is one of the most performed gynecological surgeries in countries developed by several existing conditions, and may still be benign or malignant. However, for the closure of the vaginal dome after removal of the uterus, the ideal suture thread is needed to accelerate the healing process and promote greater patient comfort. There are several strands of sutures in commerce and among them the polydioxanone refers to an absorbable and biocompatible polymeric biomaterial, when barbed helps the surgeons in the closure of the tissue, without the need for nodes, thus reducing surgical time, blood loss and hospital stay time. The polydioxanone wires when coated with chitosan may add antibactericidal, fungicidal and antiinflammatory properties, favoring the healing of the vaginal dome after hysterectomy. The present study is justified by the need to investigate the physico-chemical and biological behavior of the polydioxanone thread coated with chitosan to close the vaginal dome, aiming at restoring its integrity until healing. To modify the surface of the wire, the hydrogen peroxide was used and later adapted to the technique of *dip-coating* with the deposition of chitosan. The wires were characterized before and after surface modification and coating with chitosan through Optical Microscopy (OM), Scanning Electron Microscopy (SEM), X-ray Dispersive Energy Spectroscopy (EDS), Spectroscopy in the Infrared Region Fourier (FTIR), Mechanical tensile tests, Degree of swelling and Biodegradation. By means of the MO and MEV technique it was possible to observe the formation of the coating. With the FTIR technique it was verified that interaction occurred between the wire and the chitosan. The mechanical tensile test demonstrated a reduction in tension and increased deformation of the modified wires. As for the swelling test, Chitosan modified this yarn profile. In the Biodegradation test, it was observed that the samples in lysozyme presented a greater loss of mass and that the wire remained the same behavior despite the modification of the surface. Based on the obtained results, it can be concluded that the processing condition used proved to be feasible for the coating of the suture with chitosan, making the surface of the same bioactive.

Keywords: Suture thread. Polydioxanone. Chitosan.

PUBLICAÇÕES

FERNANDES, C. Q. B. A.; SOUSA, W. J. B.; BARBOSA, R. C.; FOOK, M. V. L.; CARDOSO, M. J. B.; BEZERRA JUNIOR, A. G.; TORRES, R. H. N. METODOLOGIA DE REVESTIMENTO DE FIOS DE POLIDIOXANONA COM QUITOSANA, 2017. Categoria: Produto. Instituição onde foi depositada: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. País: Brasil. Natureza: Patente de Invenção. Número do registro: BR1020170237796. Número do depósito PCT: 2940916170992108. Data de depósito: 06/11/2017. Depositante/Titular: Universidade Federal de Campina Grande.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Histerectomia via vaginal.	18
Figura 2 - Histerectomia via abdominal	18
Figura 3 - Histerectomia videolaparoscópica.....	19
Figura 4 - Sutura da cúpula vaginal, histerectomia videolaparoscópica	20
Figura 5 - (A) Fio liso (Fonte: Arquivo pessoal) / (B) Fio farpado.	24
Figura 6 - Fio de sutura farpado.	26
Figura 7 - Estrutura química da poli(p-dioxanona).	29
Figura 8 - Esquema de desacetilação da quitina, originando a quitosana	30
Figura 9 - Fluxograma simplificado da elaboração dos fios de PDO revestidos com quitosana.....	36
Figura 10 - Fase exploratória do revestimento dos fios de PDO. A) primeira tentativa de revestimento B) desprendimento do revestimento de quitosana no fio de PDO ..	41
Figura 11 – Imagem de MEV da superfície do fio de sutura recoberto com quitosana	42
Figura 12 Imagens de MO do fio de sutura sem (a e b) e com quitosana (c e d).	42
Figura 13 - Imagem de MEV do fio de PDO.....	43
Figura 14 - Imagem de MEV do PDO após a modificação da superfície com peróxido	44
Figura 15 – Imagem de MEV da superfície do fio de sutura revestido com quitosana (Fonte: Própria).	45
Figura 16 - Espectro de EDS da superfície do fio de sutura revestido com quitosana (Fonte: Própria).	45
Figura 17 - Espectro de FTIR do fio de sutura (F) (Fonte: Própria).....	46
Figura 18 - Espectro de FTIR do fio FM e FM	47
Figura 19 - Grau de Intumescimento dos fios de PDO	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais técnicas utilizadas para análise de superfície.....	32
Tabela 2 - Identificação das amostras.....	37
Tabela 3 - Tensão e deformação máxima do fio de sutura sem e com quitosana. ...	48
Tabela 4 - Biodegradação em solução de PBS e lisozima dos fios de PDO	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- UFMG - Universidade Federal de Campina Grande
- CERTBIO - Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste
- HV - Histerectomia Vaginal
- HL - Histerectomia Laparoscópica
- ABNT - Avaliação biológica de produtos para a saúde
- NHCOCH₃ - Quitosana
- C₂H₄O₂ - Ácido acético
- NaOH - Hidróxido de Sódio
- Lisozima - Lysozyme From Hen Egg White
- PBS - *Phosphate Buffered Saline*
- F - Fios de Polidioxanona Farpados sem recobrimento Quitosana
- FQ - Fios de Polidioxanona Farpados com recobrimento de Quitosana
- Min - Minutos
- MO - Microscopia Ótica
- MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura
- EDS - Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X
- FTIR - Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier
- Mf - Peso Final
- Mi - Peso Inicial
- IMIP - Instituto Materno-Infantil de Pernambuco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 Cirurgias ginecológicas	17
2.2 Sutura	20
2.2.1 Fios de Sutura.....	22
2.2.2 Fios de Sutura Farpados.....	24
2.3 Normas vigentes para fios de sutura	26
2.4 Biomateriais	27
2.5 Biomateriais Poliméricos.....	27
2.5.1 Poli (p-dioxanona) - PDO.....	29
2.5.2 Quitosana	30
2.6 Modificação de Superfície.....	31
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
3.1 Local da Pesquisa.....	34
3.2 Materiais	34
3.2.1 Reagentes	34
3.3 Métodos	34
3.3.1 Modificação da superfície do fio de PDO.....	34
3.3.2 Obtenção da solução de quitosana	35
3.3.3 Imersão dos fios na solução de quitosana.....	35
3.4 Amostras.....	36
3.5 Caracterização.....	37
3.5.1 Microscopia Ótica (MO).....	37
3.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)/ Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS).....	37
3.5.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	38
3.5.4 Ensaio Mecânicos.....	38
3.5.5 Grau de Intumescimento	39
3.5.6 Biodegradação Enzimática	39
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
4.1 Fase Exploratória	41

4.2 Microscopia Ótica (MO)	42
4.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) / Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS)	43
4.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	46
4.5 Ensaio Mecânico	48
4.6 Grau de Intumescimento.....	49
4.7 Biodegradação Enzimática	50
5 CONCLUSÃO.....	52
6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1 INTRODUÇÃO

A abordagem operatória em ginecologia segue os mesmos princípios gerais da cirurgia como um todo, no qual se tem como objetivo aprimorar o ato cirúrgico, diminuindo os riscos e aumentando a segurança de ambas as partes (Costa, 2003). Com isso, as doenças do aparelho genitourinário são as responsáveis por um elevado número de procedimentos cirúrgicos em todo o mundo, onde se configuram como um sério problema de saúde pública, por justamente acometer os órgãos que possuem valores simbólicos e relacionados à feminilidade da própria mulher (Silva e Vargens, 2016).

A histerectomia, por exemplo, é uma das cirurgias ginecológicas mais realizadas em países desenvolvidos, tendo como indicações mais frequentes às doenças benignas, como é o caso da miomatose uterina. Podendo ainda ser realizada por via vaginal, abdominal ou laparoscópica (Costa, 2003).

Contudo, as evidências mais modernas começaram a serem descritas nos meados do ano de 1989, por meio do auxílio de técnicas de laparoscopia, tendo como uma das principais vantagens a possibilidade de liberar as aderências, além de promover uma melhor visualização da cavidade peritoneal, como também reduz o tempo de internamento hospitalar (Oliveira *et al.*, 2009). Sabe-se que a sutura é uma forma de procedimento cirúrgico na qual visa restituir a integridade dos tecidos rompidos por traumas ou intervenções propriamente ditas, sendo esta uma técnica que se tem evoluído em função dos materiais desenvolvidos para tal aplicação.

Entretanto, a busca pelo fio de sutura ideal persiste até os nossos dias, devido à necessidade de que ele seja de fácil manuseio, aquisição, baixo custo, resistente, biocompatível e não cancerígeno.

Existem vários fios de suturas no comércio e dentre eles o de polidioxanona que é um fio sintético, absorvível, de alto custo, encontrado no mercado com o nome PDS ou PDO. É produzido pelo polímero paradióxanona com flexibilidade superior a outros fios. É monofilamentoso e retém a maioria de sua resistência à tração em cinco a seis semanas. Por se tratar de um monofilamento, que tem a vantagem teórica de criar um potencial inferior para a infecção (Silva, 2009). O fio ideal é aquele que, com a menor reação inflamatória possível, seja capaz de manter sua força tênsil até que a cicatrização da ferida cirúrgica esteja completa e ele absorvido, permitindo a funcionalidade do órgão (Ferreira, 2005).

Visando diminuir ainda mais esse potencial a infecção e aumentar a adesividade do fio ao tecido humano, acredita-se que o recobrimento com quitosana pode ser uma alternativa viável. São poucos os estudos relacionados a fios farpados de polidioxanona, e mais especificamente, que falem do seu tempo de degradação. O surgimento de novos materiais ou adequação dos já existentes, desperta o interesse quanto à possibilidade de uma maior aproximação do que seria o fio ideal.

A quitosana é um biopolímero, com relevantes propriedades estruturais como a biodisponibilidade, biocompatibilidade aos tecidos e biodegradabilidade. As aplicações da quitosana na área médica estão relacionadas essencialmente às suas propriedades de biocompatibilidade, capacidade bactericida e ao fato de não provocar reações adversas quando em contato com células humanas. Além disso, a quitosana pode ser degradada por enzimas amplamente encontradas no organismo humano e pode ser reconhecida por células tumorais, podendo trazer fármacos ao seu alvo de forma seletiva (Fráguas *et al.*, 2015).

Desta forma, o presente estudo justifica-se pela necessidade de pesquisar o comportamento físico-químico e biológico do fio de polidioxanona recoberto com quitosana para fechamento de cúpula vaginal visando à restituição da integridade do tecido até a sua cicatrização.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Cirurgias ginecológicas

As doenças do aparelho genitourinário são as responsáveis por um elevado número de procedimentos cirúrgicos em todo o mundo, onde se configuram como um sério problema de saúde pública. Para cada mulher, a cirurgia ginecológica refere-se a uma experiência vivenciada de maneira particular, pois a mulher evidencia e enfrenta uma série de modificações tanto no corpo como em sua consciência de si (Silva e Vargens, 2016).

Com isso, a histerectomia, refere-se a uma das principais cirurgias ginecológicas realizadas em nosso meio através de indicações precisas, como nos casos de leiomiomas uterinos, em casos de prolapso dos órgãos pélvicos, em hemorragias uterinas anormais, em casos de doenças malignas e pré-malignas, dentre outras (Caçador, 2013). Sendo assim, diante das principais indicações do procedimento cirúrgico a decisão de realizar uma histerectomia deve ser compartilhada com a doente, pois deve-se levar em consideração as principais complicações, bem como as alternativas terapêuticas (Sociedade Brasileira de Oncologia, 2011).

Entretanto, existem variadas técnicas para tal procedimento, na qual a escolha da técnica pode proporcionar uma maneira menos invasiva e beneficiar a paciente, por justamente possibilitar o seu retorno precoce às atividades diárias (Crispi *et al.*, 2012).

Sabe-se ainda que tal procedimento pode ser realizado por meio de três vias: a via abdominal, a via vaginal e a via laparoscópica. Uma das primeiras descrições sobre a remoção uterina foi realizada e planejada através da Histerectomia Vaginal (HV) em 1813 na Alemanha, onde tal técnica limitou-se à extirpação do colo e/ou outra parte do corpo uterino, se tornando em seguida um dos procedimentos mais comuns nos casos de câncer, no qual corresponde a Figura 1 (Tormena, 2016).



Figura 1 - Histerectomia via vaginal (Fonte: Crispi *et al.*, 2012).

Os resultados com a técnica histerectomia via vaginal, porém, foi pouco animador, o que levou a comunidade médica daquela época a enveredar por outra técnica, dando surgimento não planejado a histerectomia por via abdominal (Figura 2) em 1841, decorrente de uma extirpação de um tumor ovariano. Tal técnica inicialmente promoveu um alto índice de mortalidade, chegando a 70% dos casos, onde em seguida começou a introduzir procedimentos que permitiram melhores resultados e a difusão da técnica, como é o caso da anestesia (Tormena, 2016).



Figura 2 - Histerectomia via abdominal (Fonte: Arquivo Pessoal).

No entanto, nas últimas duas décadas, com a tendência de realizar tratamentos eficazes com o mínimo de agressão, começaram a se buscar técnicas cirúrgicas menos invasivas e com melhores resultados. Com isso, os principais centros de

ginecologia começaram a realizar tal procedimento por via videoscópica, contudo, reservando apenas para as cirurgias convencionais os casos específicos com tumores de grandes volumes, bem como as patologias malignas, correspondente a Figura 3 (Crispi *et al.*, 2012).

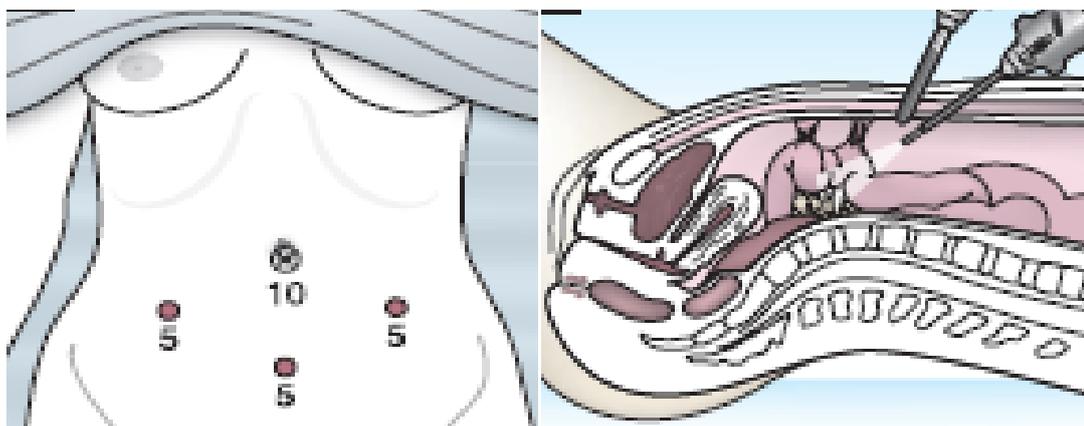


Figura 3 - Histerectomia videolaparoscópica (Fonte: Pasic, Brill e Levine, 2007).

A primeira Histerectomia Laparoscópica (HL) foi realizada em 1988, sendo esta, atualmente realizada em praticamente 95% das patologias tratadas. Entretanto, justifica-se que tal procedimento é considerado sob forma complexa, pela proximidade que o útero possui com as outras nobres estruturas urológicas (Crispi *et al.*, 2012; Tormena, 2016).

Todavia, com o advento de novas tecnologias e desenvolvimento para novas abordagens cirúrgicas, bem como o desenvolvimento de equipamentos específicos e adequados para determinadas situações. Sendo assim, as técnicas cirúrgicas vêm evoluindo também através dos tipos de suturas tanto as extras, como as intracorpóreas, principalmente nos casos da laparoscopia onde se utiliza a sutura em forma de cúpula vaginal (Figura 4), onde comumente é realizada com o fio farpado de PDO (Crispi *et al.*, 2012).

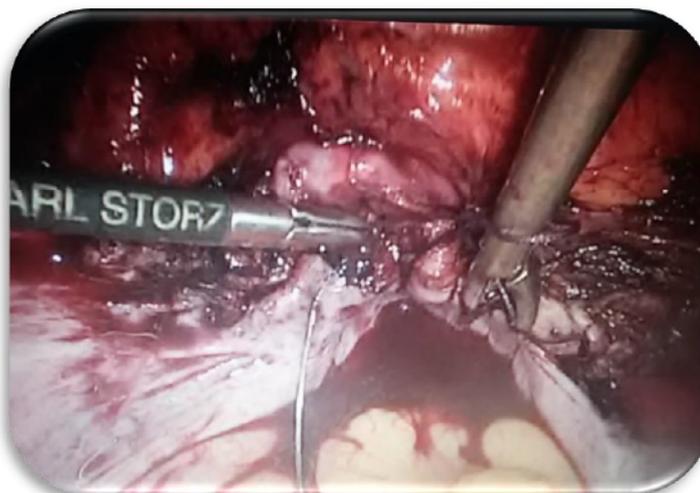


Figura 4 - Sutura da cúpula vaginal, histerectomia videolaparoscópica (Fonte: Arquivo pessoal).

2.2 Sutura

Os princípios do procedimento cirúrgico são conhecidos como a diérese, a hemostasia e a síntese, ou comumente chamada de sutura. Entretanto, a síntese decorre no momento final do procedimento cirúrgico, tendo como finalidade garantir a integridade dos tecidos e o seu correto posicionamento, além de poder orientar e acelerar o processo de cicatrização da ferida (Fonseca Junior, 2017).

A síntese cirúrgica refere a um procedimento de fundamental importância, pois o mesmo consiste na aproximação das bordas dos tecidos seccionados ou ressecados, visando à manutenção da continuidade dos mesmos, bem como, facilitando as fases iniciais do processo de cicatrização para que a continuidade tecidual seja totalmente reestabelecida (Fonseca Junior, 2017). Estas aproximações devem ser mantidas à custa de materiais que resistam as trações e tensões que irão exercer sobre a ferida nas fases iniciais da formação da cicatriz. (Barros *et al.*, 2011).

Segundo Ávila Filho (2015), a aproximação de estruturas irá promover uma recuperação da força tênsil natural, onde normalmente nos primeiros quatro dias esta força intrínseca é praticamente zero, onde a força das mesmas rapidamente cresce até que seja ultrapassada, para que adquira a sua própria força de tensão. Dessa forma, favorece uma cicatrização com baixo índice de reação tecidual, garantindo o retorno da função ao tecido. Entretanto, o material representado na maioria dos procedimentos é o fio de sutura, que possui a finalidade de ser substituída pela própria cicatriz (Barros *et al.*, 2011).

A sutura possui ainda variadas técnicas para sua utilização, onde a escolha do método é fundamental para o sucesso da sua total reconstrução, contudo, a sua utilização pode variar através do local utilizado. De acordo com Loureiro, Fagundes e Taha (2003) os tipos de sutura são classificados da seguinte maneira:

- Sutura Simples: refere-se a uma técnica usada para um fechamento mais hermético de um plano, sendo a mesma considerada a mais segura e forte. Em relação a estática, a mesma é considerada uma sutura interrompida, na qual promove mais tensão, distensibilidade e mobilidade aos tecidos, ocasionando um ganho mais rápido de tensão. Tal técnica pode ainda ser utilizada tanto em estruturas internas como externas.
- Suturas Contínuas: refere-se a uma técnica que proporciona um melhor selamento e capacidade de ajustar a tensão de cada sutura, possui ainda uma fácil colocação em suas formas por meio da água e do ar, no qual minimiza a quantidade de material utilizado. Sua técnica pode ainda ser subdividida de acordo com a aparência das bordas da ferida e da região anatômica que será utilizada.

O processo da cicatrização da ferida pode ser visto tanto macroscopicamente como microscopicamente, sendo o mesmo dividido em três etapas: reação inflamatória, fibroplastia e maturação (Franco, 2011).

A fase de reação inflamatória tem início logo após a formação do coágulo onde se completa a síntese. Logo após, ao aproximarmos as bordas, já ocorre o vedamento por um coágulo de fibrina, constituindo uma barreira protetora contra agentes bacterianos. A partir do quinto dia, começa a fase de fibroplasia, na qual a ferida passa progressivamente a serem povoados por fibroblastos, macrófagos e por células mononucleares que se proliferam e migram junto com deposição de coágulos, para que assim possa ocorrer um rápido ganho de força tênsil. Já a fase de maturação, ocorre após quatorze dias, através de uma constante remodelação do tecido conjuntivo. Contudo, nesse momento, a ferida apresenta 10% da resistência de um tecido sadio, o que já é suficiente para garantir sua sustentação (Gonçalves, 2012).

Para efetuar a sutura, existe uma diversidade de fios com diferentes tamanhos, características físicas e de manuseio. Ainda que o fio de sutura auxilie a reparação tecidual, o contato com a ferida pode resultar em reação tecidual, isquemia, facilitar a

absorção e disseminação de secreções e microrganismos, desencadear maior traumatismo, induzir formação de aderências, retardando e alterando o processo cicatricial (Ávila Filho, 2015).

Na fase inicial do processo de cicatrização pode ocorrer um processo infamatório, pois determinados fios de sutura podem induzir uma exacerbação da resposta infamatória inicial, inibindo assim a migração de células epiteliais, produzindo cicatrizes com reduzida força tênsil. Quando não tratado a resposta inflamatória desencadeada pode atingir seu pico no máximo no sétimo dia. Já o processo infeccioso constitui uma das complicações mais frequente da síntese, sabendo-se que a incidência está relacionada com o grau de contaminação da ferida, a técnica operatória e os materiais de síntese utilizados (Greenberg e Clark, 2009).

Com isso, a escolha do fio de sutura ideal para o cirurgião torna-se sempre uma preocupação constante, por diversos fatores, tais como: o baixo custo, a adequada resistência tênsil, a facilidade em esterilização, a maleabilidade e a mínima reação tecidual (Loureiro, Fagundes e Taha, 2003). Contudo, vale ressaltar que as características ideais do fio de sutura devem ser referidas quanto à manutenção da força tênsil durante um determinado tempo, para que a cicatriz possa adquirir sua própria resistência frente aos estímulos mecânicos habituais, bem como, portar-se como um material inerte provocando o mínimo de reação tecidual. No entanto, apesar de diversos trabalhos científicos sobre esse tema, ainda não foi possível alcançar um fio de sutura ideal (Goffi, 2004, Silva, 2009).

2.2.1 Fios de Sutura

O fio cirúrgico é um material utilizado para contenção tanto de estruturas orgânicas como de implantes, durante um procedimento cirúrgico final. Os mesmos começaram a serem utilizados a mais de 4000 mil anos, onde os primeiros relatos sobre o fio cirúrgico se deu em meados dos anos de 1970, quando foi produzido o fio de catagute, constituído a partir do intestino de ovinos e bovinos, onde as características referiam-se a um multifilamento torcido e absorvível por proteólise. Em sequência, foram produzidos os fios de seda e algodão cujas características apresentam multifilamentos e não sendo reabsorvíveis, já os fios desenvolvidos a base de náilon e polipropileno difere por apresentar características de monofilamento (Fonseca Junior, 2017).

Cada evolução teve como finalidade de minimizar a reação e o trauma tecidual ocorrido, além de melhorar o manuseio, reduzir o tempo cirúrgico e aperfeiçoar a distribuição da força, promovendo assim uma maior resistência à tensão e precocidade no tempo de absorção total, além de uma melhor padronização entre os iguais (Greenberg e Clark, 2009).

Nas últimas décadas, a inovação voltou-se para a parte estrutural, onde percebeu-se que é de extrema importância verificar as propriedades para a escolha do fio cirúrgico, pois a utilização do fio deve estar relacionada com a forma que cada tipo de órgão passa pela síntese. Deve-se ainda levar em consideração o seu comportamento físico e biológico, além de conter as características básicas de flexibilidade, resistência, facilidade para o amarrado e quando se fizer necessário à realização de nós seguros (Ávila Filho *et al.*, 2015).

Sendo assim, os fios de sutura podem ser classificados de diversas formas, levando em consideração a sua origem, o seu diâmetro, a quantidade de filamentos presentes e a sua degradação. Quanto a sua origem pode ser classificado em orgânicos (como o fio de algodão), sintéticos (como o fio de nylon), mistos ou minerais (como o fio de aço), já com relação ao seu diâmetro sabe-se que possuem calibres variados, onde esses são expressos em número de zeros no qual é capaz de determinar a resistência tênsil (Oliveira *et al.*, 2009). Entretanto, os fios sintéticos são os mais utilizados por ter uma menor velocidade de absorção e menor indução de reação tecidual, além de possuir baixo custo na sua aquisição (Greenberg e Clark, 2009).

Com relação à quantidade de filamentos, este subdivide-se em multifilamentados ou monofilamentados. O fio multifilamentado possui características na qual contribui para uma maior aderência bacteriana ao serem transfixados, este tipo de fio pode ser ainda trançados ou enrolados, entretanto, são mais maleáveis. Já o fio monofilamentado possui características menos maleáveis, as quais dificultam o seu manuseio e reduz a segurança dos seus nós, tendo ainda uma maior memória e um menor coeficiente de fricção (Fonseca Junior, 2017).

Quanto a sua degradação, os fios podem ser caracterizados em dois tipos. Os fios absorvíveis possuem uma dependência de tempo para serem degradados pelo próprio organismo, sem deixar resquícios após passar pelos processos de hidrólise e reações proteolíticas ou fagocitose, como por exemplo, os fios de catégute e fios de poligalactina. Já os fios não absorvíveis permanecem por tempo indefinido em contato

com os tecidos, e possuem maior força tênsil residual, como por exemplo, os fios de aço, os fios de algodão, nylon e polipropileno (Oliveira *et al.*, 2009).

Entretanto, diversos estudos já demonstram que o nó corresponde o ponto mais frágil de uma sutura, onde este também é o principal ponto de ruptura quando exposto a grandes tensões, podendo ser devido à redução do diâmetro do fio ou a concentração da força tênsil em um só ponto. Contudo, a segurança do nó está intimamente relacionada quanto ao coeficiente de fricção, ou seja, os fios com baixo coeficiente de fricção são, em geral, os responsáveis por nós que afrouxam ou escorregam (Ávila Filho *et al.*, 2015).

Até então, na prática clínica de Ginecologia e Obstetrícia são utilizados fios de sutura absorvíveis e não absorvíveis sendo comum em muitos dos casos a utilização do fio de poliglactina, por apresentar excelentes propriedades biológicas (Oliveira *et al.*, 2009, Barros, *et al.*, 2011). Entretanto, nas últimas décadas os fios de sutura vêm ganhando avanços tanto no seu desenvolvimento como em seu processo de utilização, o que acaba permitindo incluir uma nova classificação quanto a aparência do mesmo, podendo assim ser caracterizado em liso ou farpado (Figura 5) (Ávila Filho *et al.*, 2015; Fonseca Junior, 2017).

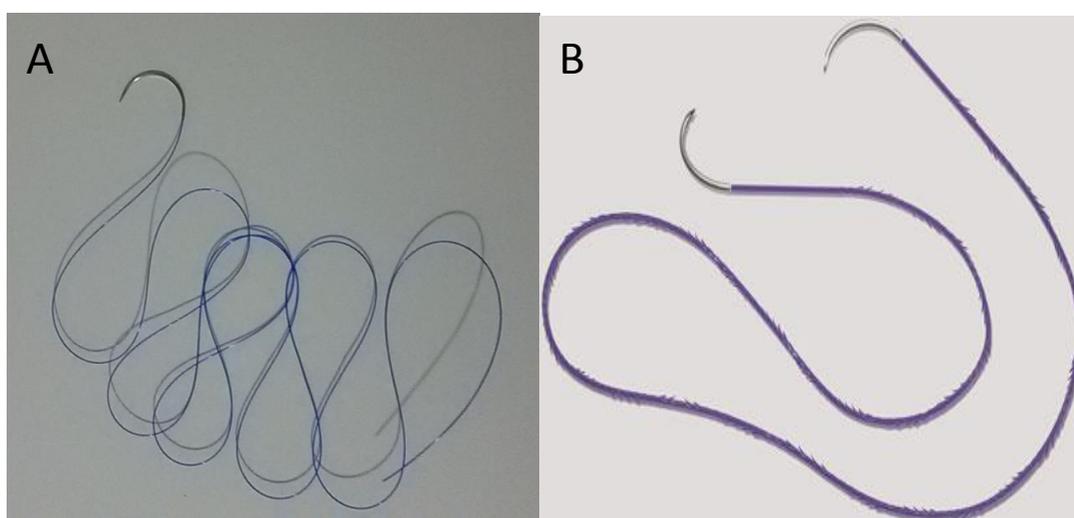


Figura 5 - (A) Fio liso (Fonte: Arquivo pessoal) / (B) Fio farpado (Fonte: Istre, 2015).

2.2.2 Fios de Sutura Farpados

Com os avanços tecnológicos o tipo de fio de sutura farpado, vem oferecendo uma série de vantagens, tais como: as farpas previnem a movimentação do fio ao

longo do tecido que está sendo suturado, além de se tornar mais fácil para os cirurgiões controlar a tensão e manter as aproximações dos tecidos (Barros, *et al.*, 2011).

Adicionalmente o fio farpado difere-se por permitir uma maior agilidade nos procedimentos de síntese e proporcionar uma maior resistência à junção dos tecidos (Nunes, 2010). Sabe-se ainda que as farpas presentes nos fios ajuda a eliminar a necessidade de nós, no qual favorece na redução da possibilidade de complicações relacionadas a eles, como também diminui o tempo cirúrgico, pois a sutura se torna mais rápida e conseqüentemente o paciente ficará menos tempo exposto a anestesia (Greenberg e Goldman, 2013).

Entretanto, o fio farpado obteve a sua primeira versão em 1964, mas o primeiro relato cirúrgico ocorreu em 1967, através da utilização do mesmo em cadáveres de humanos e “in vivo” em cães. Apesar de inovador os fios farpados tiveram a adesão acelerada e motivada pelo reconhecimento das desvantagens na utilização dos nós nos casos de procedimentos por via laparoscópica (Ávila Filho, 2015).

Com isso, na última década, vem aumentando a empregabilidade deste tipo de fio em procedimentos Ginecológicos e Obstétricos, principalmente nos casos de cirurgias laparoscópicas, pois o mesmo reduz tanto no tempo de sutura quanto no operatório, resultando em uma menor perda sanguínea transcirúrgicas e conseqüentemente menores custos (Silva *et al.*, 2014).

As farpas têm como finalidade captar o tecido e desse modo tracioná-lo, sendo ainda caracterizados por projeções minúsculas ao longo de todo o seu material ou apenas em parte do seu comprimento, como ilustrado na Figura 6. Estes tipos de fio podem ser divididos de acordo com o seu sentido em unidireccionais e bidireccionais, como também de acordo com sua estabilidade em ancorados e flutuantes (Nunes, 2010).

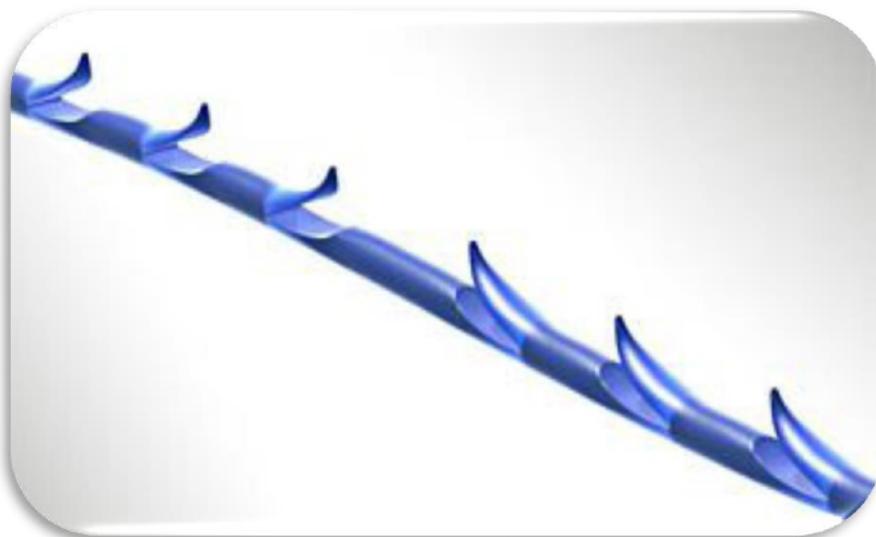


Figura 6 - Fio de sutura farpado (Fonte: Nunes, 2010).

Diante disso o processo de fabricação consiste em cortes em sentido único ou opostos e incompletos no diâmetro, promove uma redução no seu diâmetro e conseqüentemente da força tênsil, como por exemplo, o fio poliglecaprone o qual é formado por várias “flechas” ao longo do comprimento (Ávila Filho, 2015). Contudo, com a evolução e sofisticação do processo de fabricação do fio de sutura, este obedece a normas vigentes para que a sua finalidade seja obtida.

2.3 Normas vigentes para fios de sutura

O fio para sutura cirúrgica é utilizado para aproximação de tecido biológico através do procedimento de sutura, com a finalidade de aproximar a borda da ferida durante a cicatrização. O fio pode ser absorvível (absorvido pelo organismo em determinado tempo) ou não absorvível (Oliveira *et al.*, 2009).

A Associação Brasileira de Normas Técnica (ABNT) constituída em maio de 2003, constitui normas para os fios de sutura cirúrgica (NBR 13904), onde dispõe sobre as suas principais características, bem como os requisitos exigíveis para a liberação final do seu processo de fabricação.

Com isso, a frequente renovada de cada descoberta, vem mostrando que a utilização de novos biomateriais como um possível precursor ideal vem ganhando cada vez mais espaço nos procedimentos finais cirúrgicos.

2.4 Biomateriais

Os biomateriais compreendem uma representativa fração de produtos utilizados na área de saúde, em outras palavras, os mesmos podem ser definidos como dispositivos que entram em contato com sistemas biológicos, como por exemplos, os dispositivos biomédicos (como biossensores, tubos de circulação sanguínea, sistemas de hemodiálise), os dispositivos para a liberação de medicamentos (na forma de filmes, implantes subdérmicos e partículas), os órgãos artificiais (como coração, rim, fígado, pâncreas, pulmões, pele), curativos e materiais implantáveis (como placas, substitutos ósseos, tendões, telas ou malhas, válvulas cardíacas, lentes, dentes e as suturas, que incluem as suturas em cirurgia ginecológica) (Ratner *et al.*, 2013; Pires *et al.*, 2015).

Biomateriais são substâncias ou combinações destas, que possuem forma sintética ou de origem natural produzida para serem utilizadas no corpo, tanto por um período de tempo limitado como definitivo, objetivando desempenhar uma determinada função, como também pode ser um veículo para incorporar outros elementos. Em contato com o organismo, não devem liberar substâncias tóxicas e devem ser biocompatíveis (Williams, 2009).

A seleção de um biomaterial deve ser baseada nas suas propriedades e aplicações, sendo determinada pela composição e tipo de material utilizado na produção. Essa avaliação das propriedades e características deve ser realizada através de parâmetros científicos e de engenharia, considerando a interação complexa de fatores físicos, biológicos, clínicos e tecnológicos desejáveis (Orefice, Pereira e Mansur, 2012).

Dentre os biomateriais encontram-se os poliméricos, que são materiais de características mais próximas aos tecidos, sendo, por conseguinte, utilizados na reparação da pele (fios de sutura), tendões, cartilagem, vasos sanguíneos e tecidos mamários, bem como na produção de dispositivos implantados em locais diversos do organismo (Silva, 2007).

2.5 Biomateriais Poliméricos

Polímeros são macromoléculas de alta massa molar formada pela ligação de unidades repetitivas denominadas meros ao longo da cadeia principal. São

constituídos de macromoléculas orgânicas ou inorgânicas, naturais ou sintéticas de alta massa molar, que possuem unidades químicas ligadas por covalência, repetidas regularmente ao longo da cadeia. Podem ser termoplásticos ou termorrígidos, o que depende das características moleculares e estruturais dos mesmos. Os termoplásticos são capazes de se fundir e solidificar repetidas vezes e são caracterizados por apresentar ligações químicas fracas de Van Der Waals entre as cadeias. Desta forma, sob aquecimento, as cadeias são capazes de deslizar entre si, podendo também ser observada a ruptura de interações intercadeias. Já os polímeros termorrígidos são caracterizados por uma estrutura tridimensional reticulada, estabilizada por ligações covalentes fortes. Assim, estes materiais são insolúveis e as ligações são rompidas somente por elevadas quantidades de energia, com consequente degradação do polímero (Heath, Cooper, 2013). Os biomateriais poliméricos são materiais com aplicações para saúde, produzidos a partir de polímeros sintéticos ou naturais (biopolímeros); biodegradáveis ou não (Wessler, 2007).

Os polímeros biodegradáveis constituem uma importante fonte de materiais com grande versatilidade química e elevado potencial em diversas aplicações biomédicas. Suas propriedades podem ser facilmente alteradas por diferentes métodos físicos e químicos. Isto permite a seleção de propriedades importantes como capacidade de absorção de água, cinética de degradação, ou propriedades mecânicas com especificações apropriadas e determinadas aplicações. São muito apropriados como materiais biomédicos devido a sua semelhança estrutural com os componentes do tecido. Vêm sendo extensivamente pesquisados e utilizados como biomateriais, visto que não precisam ser removidos e não causam efeitos indesejáveis em longo prazo. Existem várias aplicações para estes tipos de biopolímeros, tais como: suturas, dispositivos para liberação de fármacos, fixação de dispositivos ortopédicos, vasos sanguíneos temporários e matriz para engenharia de tecidos. Eles devem ser um meio adequado para o crescimento dos tecidos, guiando a resposta tissular, favorecendo a fixação e proliferação celular e controlando a resposta inflamatória e imunológica (Darea *et al.*, 2009; Costa, 2013).

Dentre suas principais características apresentam-se as propriedades físico-químicas, sua versatilidade estrutural, que permite adequá-los a cada aplicação específica, geralmente baixo custo de fabricação de dispositivos, a diversidade de polímeros sintéticos e naturais e a relativa facilidade de obtenção. Além de serem

funcionalmente ativos, ou seja, cumprirem com sucesso suas funções dentro do corpo, os polímeros usados como biomateriais devem ser biocompatíveis (Ratner *et al.*, 2013; Jalili *et al.*, 2009).

Dentre os biomateriais poliméricos podemos citar poli(p-dioxanona) que é utilizado para obtenção de fios de sutura, bem como a quitosana amplamente difundida na literatura médica devido as suas propriedades antibactericida, antifúngica, atóxica, antimicrobiana e cicatrizante (Spin-Neto *et al.*, 2008).

2.5.1 Poli (p-dioxanona) - PDO

A poli(p-dioxanona) (Figura 7) é um polímero da classe dos poli(α-hidróxi ácidos), uma das famílias de polímeros mais atrativas e promissoras, pois além de biorreabsorvíveis, eles também são biocompatíveis, podendo ser utilizados em diversas aplicações na área médica, incluindo a fabricação de fios de sutura (Pezzin, Zavaglia e Duek, 2002).

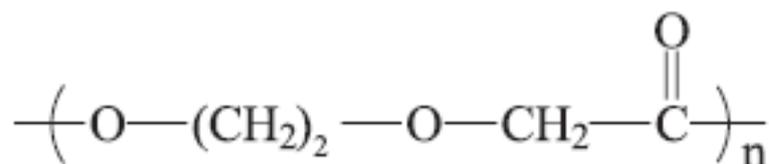


Figura 7 - Estrutura química da poli(p-dioxanona) (Fonte: Pezzin, Zavaglia e Duek, 2002).

A presença das ligações éster tornam os poli(α-hidróxiácidos) hidroliticamente instáveis, podendo ser degradados em contato com os fluidos corpóreos, resultando em produtos que são reabsorvidos pelo organismo fazendo parte do metabolismo de carboidratos. Nos últimos anos, os polímeros biorreabsorvíveis ganharam uma importância crescente na área médica sendo utilizados em um amplo número de aplicações no corpo humano, tais como: suturas cirúrgicas (incluindo as suturas de cúpula vaginal), sistemas para liberação controlada de drogas, peles artificiais, guias para nervos, veias e artérias artificiais e dispositivos ortopédicos (Villanova, Oréfice e Cunha, 2010).

Fio de polidioxanona é um monofilamento sintético absorvível organizado a partir do poliéster, poli (p-dioxanona). A fórmula empírica molecular do polímero é C₄H₆O₃. Polidioxanona é um polímero não alergênico, não piogênico, provocando

apenas uma ligeira reação tecidual durante a absorção (Silva, 2009). A reação tecidual pode ser reduzida com a presença de um revestimento de quitosana ao fio de sutura, porque a mesma possui propriedades cicatrizantes.

2.5.2 Quitosana

A quitosana é um biopolímero hidrofílico, natural, de baixo custo, renovável e biodegradável, de grande importância econômica e ambiental, obtido a partir da quitina, material existente principalmente nas carapaças de crustáceos, e que representa o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza. É originada a partir da reação de desacetilação parcial de quitina, geralmente por tratamento alcalino (Spin-Neto *et al*, 2008).

A Figura 8 ilustra o esquema resumido da desacetilação da quitina, originando a quitosana.

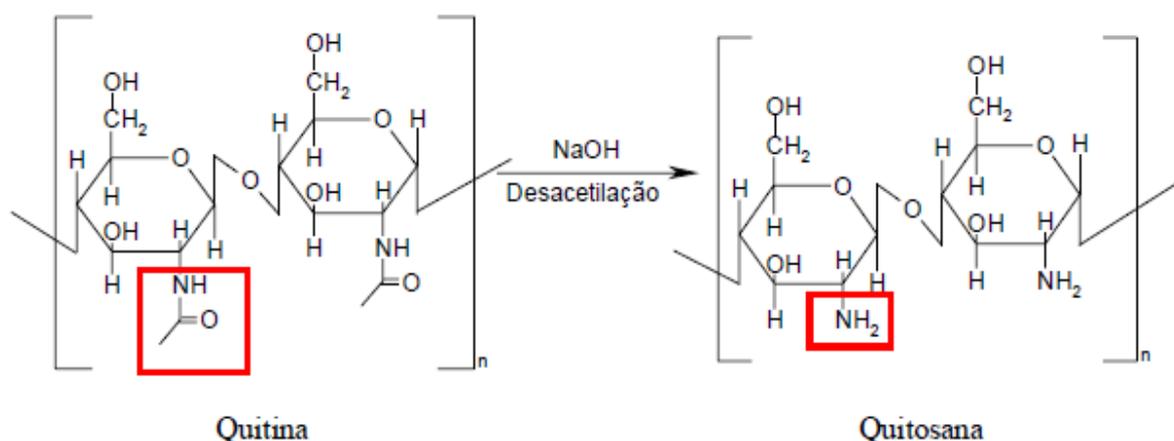


Figura 8 - Esquema de desacetilação da quitina, originando a quitosana (Fonte: Adaptado de Stamford, 2006).

No estado sólido, a quitosana é um polímero semicristalino. Sua morfologia tem sido muito investigada, e muitos polimorfismos são mencionados na literatura. Cristais de quitosana são obtidos usando-se a desacetilação completa da quitina de baixo peso molecular (Maroja *et al.*, 2012).

Dentre as propriedades biológicas encontradas na quitosana estão: biocompatibilidade, bioatividade e biodegradabilidade, além de ser atóxico e produzido por fontes naturais e renováveis. Não podemos deixar de citar que a

quitosana é fungicida, hemostática, antimicrobiana e cicatrizante (Triplett, Schow e Fields, 2001; Campana-Filho *et al.*, 2007).

Tais características da quitosana as vezes são utilizadas na formação ou adequação de materiais, entretanto para possibilitar uma melhor interação entre a superfície do material e a quitosana se faz necessária a modificação da mesma, para que possa promover um aumento na energia de superfície tornando a superfície mais reativa.

2.6 Modificação de Superfície

A superfície de um material é de suma importância na melhoria e na avaliação de suas propriedades, sendo este o primeiro ponto de contato do meio com outros sistemas através das interações entre eles, de modo que suas características definem as possibilidades de aplicações (Krause *et al.*, 2016).

Nesse contexto, vale salientar que diante das perspectivas de diferentes aplicações, o conhecimento das propriedades da superfície e do interior de determinado material podem apresentar-se de maneira distinta. Este fato é decorrente da descontinuidade das ligações entre as diferentes fases e, portanto, são energeticamente desfavoráveis (Fook, 2005).

A modificação da superfície dos materiais sem alterar as suas propriedades internas tem sido alvo de estudos, tendo em vista que por meio dessa técnica é possível oferecer vantagens na adequação de materiais para as características que determinado produto, processo ou uso necessite. Para tanto, essa modificação pode apresentar algumas vantagens, dentre estas, a alteração da superfície sem afetar a matriz do material, mantendo as propriedades originais do material e a possibilidade de descarte da necessidade de se projetar um sistema/material inteiramente novo, que atenda às necessidades exigidas (Krause *et al.*, 2016).

Para se obter uma modificação efetiva, são utilizadas algumas técnicas de pré-tratamento, a exemplos do tratamento com plasma, tratamento descarga corona, tratamento químico, flambagem, entre outras. Estas técnicas modificam quimicamente a superfície dos materiais principalmente através da oxidação, e são utilizadas para aumentar a energia de superfície e promover melhor adesão de revestimentos (Chashmejahanbin, Salimi e Langroudi, 2014).

Os tratamentos químicos de superfície têm como objetivo criar novos grupos químicos funcionais na interface de dois materiais passando pela adesão. A sua utilização no tratamento de superfície poliméricas, por alteração química com reagentes ácidos e/ou oxidantes têm sido extensivamente investigados e têm demonstrado eficácia através do aumento na polaridade da superfície. Esse aumento potencializa as forças intermoleculares entre os substratos e um consequente aumento na aderência entre o material e o meio (Awajaa *et al.*, 2009).

Após uma possível modificação é necessário analisar a superfície do material, e por meio dos resultados obtidos estimar quais propriedades foram alteradas, qual a possível contribuição dessa modificação e qual a presumível aplicação deste. Para isso são utilizadas algumas técnicas que analisam a morfologia, a composição química e as propriedades físico-químicas desses materiais, como observado na Tabela 1 (Ratner *et al.*, 2013).

Tabela 1 - Principais técnicas utilizadas para análise de superfície.

Método	Princípio	Profundidade Analisada	Resolução Espacial	Sensibilidade Analítica
Ângulo de contato	Molhamento da superfície	3 – 20 Å	1 mm	Baixo ou alto, dependendo da química
(XPS)	Raios-x induz a emissão de elétrons de característica energética	10-250 Å	10-150 µm	0,1 átomo%
FTIR-ATR	A radiação é absorvida e excita as vibrações moleculares	1–5 µm	10 µm	1 mol%
MET	Medição da corrente de Tunelamento Quântico entre	5 Å	1 Å	Átomos

	uma ponta de metal e uma superfície condutora			
MEV	A emissão secundária de elétrons é induzida por um foco de feixe de elétron	5 Å	40 Å	Tipicamente elevado, mas não quantitativa

(Fonte: Adaptado de Ratner *et al.*, ano 2013)

Dito isto, a modificação de superfície dos materiais tem se tornado extremamente útil em inúmeras áreas em que as propriedades de superfície do material (molhabilidade, biocompatibilidade, microestrutura etc.) regem seus usos e aplicações, em setores como na tecnologia de membranas, aplicações medicinais e biotecnológicas e na tecnologia de materiais de recobrimentos (Klessner, 2010).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local da Pesquisa

Toda a pesquisa foi realizada na Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste - CERTBIO.

3.2 Materiais

- Fio PDO - Polidioxanona farpado - Stratafix.

3.2.1 Reagentes

- Quitosana (NHCOCH_3) - Produzida no CERTBIO, Grau Médico. Massa molar 260KDa (Médio Peso). Acima 90% Grau de desacetilação;
- Ácido Lático P.A. - Vetec[®].
- Hidróxido de Sódio P.A. (NaOH) - Vetec[®].
- Lysozyme From Hen Egg White (Lisozima) - Sigma Aldrich[®].
- PBS: *Phosphate Buffered Saline* (PBS) - Sigma Aldrich[®], pH = 7,4

3.3 Métodos

3.3.1 Modificação da superfície do fio de PDO

Os fios de polidioxanona (PDO) foram armazenados em recipiente opaco fechado por 24 horas imergidos em peróxido de hidrogênio 35% P.A para realizar a modificação da superfície do mesmo. Após as 24 horas os fios foram secos em estufa a 40°C para posterior recobrimento com quitosana.

3.3.2 Obtenção da solução de quitosana

A solução foi preparada pela dissolução do polímero em uma solução aquosa de ácido láctico (1% v/v), para uma concentração final de solução polimérica (1% m/v), sob agitação magnética por um período de 2h a aproximadamente 40° C. Em seguida, a solução permaneceu em repouso por 24hs com o objetivo de retirar as bolhas.

3.3.3 Imersão dos fios na solução de quitosana

Para realizar o recobrimento do fio com quitosana foi adaptado à técnica de *dip-coating*. O fio após imersão em peróxido e secos, foram submetidos a dois banhos de 10 segundos em solução de quitosana 1% (ácido láctico 1%), e 30 segundos fora da solução, posteriormente, coagulados em solução aquosa 2% (m/V) de hidróxido de sódio (NaOH) também por 10 segundos. Em seguida, os fios foram colocados em um suporte na posição vertical, e em seguida colocados em estufa numa temperatura de 37°C por 24 horas. Passadas às 24 horas os fios foram lavados para retirar o excesso de hidróxido de sódio e secos novamente em estufa numa temperatura de 37°C por 24 horas.

A Figura 9 ilustra o fluxograma simplificado da elaboração dos fios de PDO revestidos com quitosana.

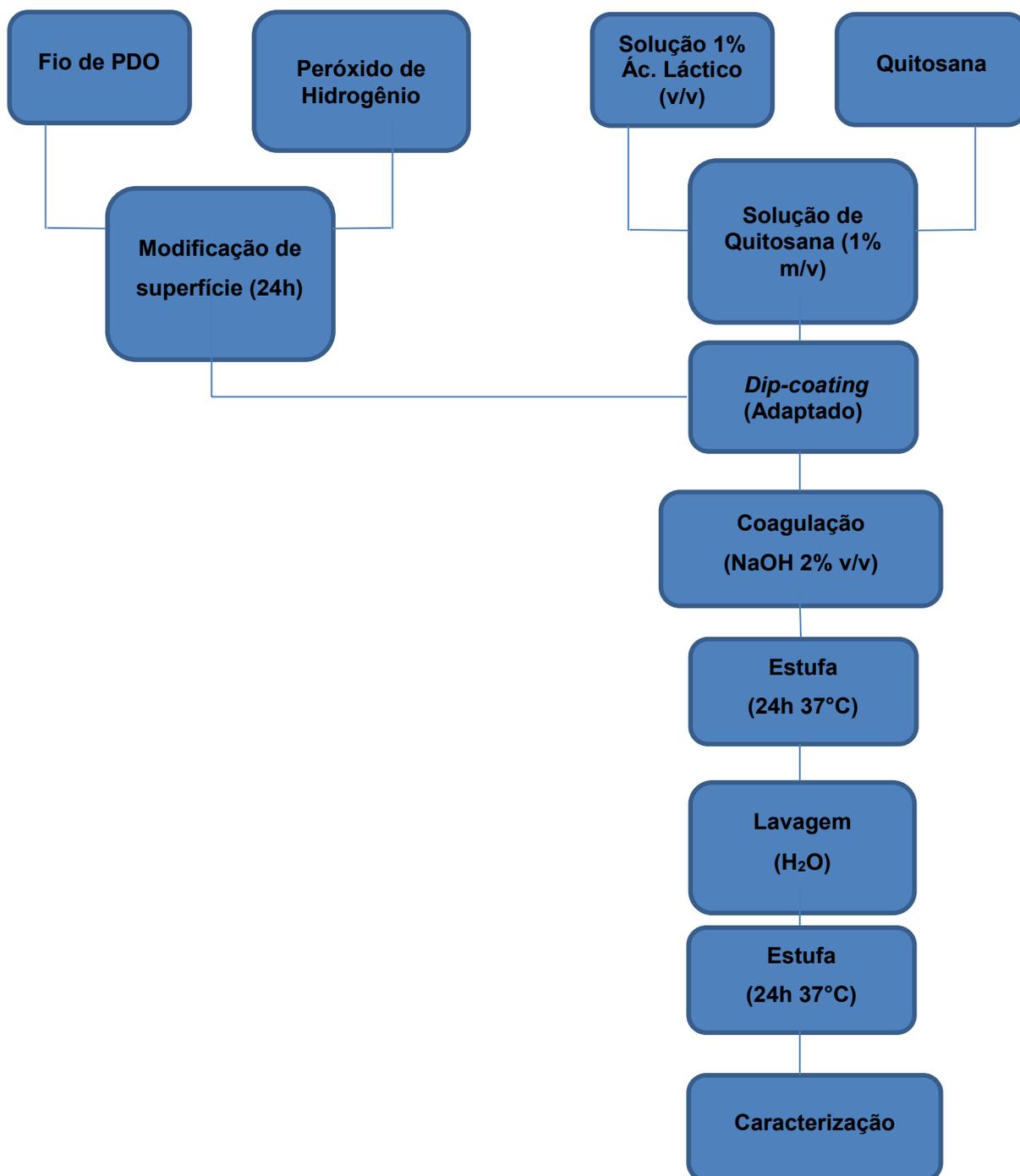


Figura 9 - Fluxograma simplificado da elaboração dos fios de PDO revestidos com quitosana (Fonte: Própria).

3.4 Amostras

A Tabela 2 ilustra as codificações das respectivas amostras em estudo.

Tabela 2 - Identificação das amostras

Códigos das Amostras	
F	Fios de Polidioxanona (PDO)
FM	Fios PDO modificados a superfície com peróxido de hidrogênio.
FQ	Fios de PDO modificados a superfície e recobertos com Quitosana

Fonte: Própria.

3.5 Caracterização

3.5.1 Microscopia Ótica (MO)

A técnica por MO, foi utilizada para avaliar a morfologia da superfície dos fios, através do Microscópio Óptico Hirox de reflexão e transmissão, com acessórios 2D e variação de 50X-400X, sendo este acoplado a uma estação de análise para as imagens produzidas. As imagens foram obtidas através dos aumentos de 150x e 600x.

3.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)/ Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS)

Para realização das análises, utilizou-se o microscópio eletrônico de varredura de bancada, modelo TM-1000, marca Hitachi, o qual possui aumento de até 10000x, profundidade de foco de 1mm, resolução de 30nm, 15KV, além do baixo vácuo e pressão variada (1 a 270Pa), sem recobrimento metálico. O MEV foi utilizado para identificar a morfologia da superfície dos fios e efetivo recobrimento do mesmo. As imagens foram obtidas através da magnitude de 500x.

A caracterização por EDS foi realizada através do sistema de micro análise química do EDS, o qual encontra-se acoplado no MEV, para determinar a composição pontual do biomaterial.

3.5.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

As amostras foram submetidas a técnica de FTIR sob a temperatura ambiente, entretanto, o equipamento utilizado foi o Spectrum 400 da Perkin Elmer. A técnica FTIR teve como objetivo a identificação das bandas características dos grupos funcionais presentes nas amostras, utilizando a faixa de varredura de 4000 a 650 cm^{-1} .

3.5.4 Ensaio mecânicos

O ensaio de tensão-deformação fornece uma indicação da resistência e também da tenacidade do material em teste. Em geral, os resultados do ensaio de tensão-deformação foram apresentados como tensão *versus* deformação de engenharia. A curva típica é obtida a partir das medições de carga (F) e da elongação (ΔL). A tensão nominal ou de engenharia (σ_N) é determinada dividindo-se a carga aplicada (F) pela área da seção transversal inicial do corpo de prova (A_0). A deformação nominal ou de engenharia (ϵ) é obtida da leitura do extensômetro, ou seja, dividindo-se a variação do comprimento de referência (ΔL) pelo comprimento de referência inicial, L_0 , que representa a área útil do corpo de prova (Silva, 2012).

A tensão de engenharia é definida como a força por unidade de área da amostra não deformada enquanto que a tensão verdadeira, é a força por unidade de área mínima da amostra sob carregamento. Como a seção transversal da amostra diminui com o aumento da carga, de acordo com a razão de Poisson, a área efetiva sob carga sempre diminui com o aumento da carga. Portanto, a tensão verdadeira (σ_V) é sempre igual ou maior que a tensão de engenharia (σ_N), podendo ser representada por $\sigma_V = \sigma_N(\epsilon_N + 1)$. Analogamente, a deformação de engenharia (ϵ_N) é dada pelo aumento do comprimento em relação ao comprimento inicial da amostra enquanto que a deformação verdadeira (ϵ_V) é a variação instantânea da deformação em um instante qualquer em relação ao comprimento inicial, e pode ser dada pelo logaritmo natural da razão do comprimento total pelo inicial da amostra, podendo ser expressa por $\epsilon_V = \ln(\epsilon_N + 1)$, (Lotti, 2004).

Os ensaios de tração foram realizados em uma Máquina Universal Instron, modelo 3366, célula de carga 500N com aplicação de uma velocidade de

carregamento de 50 mm/min. Este ensaio foi realizado de acordo com a norma vigente para fios de sutura.

3.5.5 Grau de Intumescimento

Este ensaio foi realizado com o objetivo de avaliar o grau de intumescimento dos fios. Os mesmos, inicialmente, foram desidratados por 24 horas, posteriormente foram pesados e imersos em soro fisiológico por 24 h, em seguida, colocados sobre um papel filtro para retirada do excesso da solução, e pesados em balança analítica. Os percentuais de grau de intumescimento de cada amostra no tempo t , foram calculados de acordo com a Equação 1.

Todas as amostras foram pesadas antes e após o seu intumescimento, para verificar o quanto a mesma conseguiu aumentar a sua massa.

$$GI = \frac{WT - W_0}{W_0} \times 100 \quad \text{Equação 1}$$

Onde:

Wt: é o peso da amostra no tempo t

W₀: é o peso inicial da amostra

3.5.6 Biodegradação Enzimática

O ensaio de biodegradação foi realizado para observar a degradação dos fios de sutura com e sem o revestimento de quitosana por um período de 7, 15 e 21 dias.

Este ensaio teve como base a norma ASTM F1635-11 Standard test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants (2011).

Os fios foram pesados em balança digital antes e após a sua submissão ao ensaio, para verificar a perda de massa dos mesmos. As amostras foram divididas em dois grupos, sendo um contendo uma solução de PBS com concentração de 1mg/mL e controle de pH 7, o outro grupo continha a solução de PBS com Lisozima. O pH da

solução foi verificado ao início e ao término do ensaio para avaliação das suas possíveis variações.

O material foi incubado em estufa microbiológica, à temperatura de 37°C, sendo trocada a solução a cada 7 dias, retirou-se da estufa após 7, 15 e 21 dias seguido do procedimento de lavagem em água destilada com secagem por 24hs em estufa a 50°C, sequencialmente pesadas em balança analítica. Os resultados da biodegradação foram obtidos a partir da razão entre peso final (Mf) pelo peso inicial (Mi), como apresentando na Equação 2.

$$MR = \frac{Mi - MF}{Mi} \times 100$$

Equação 2

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Fase Exploratória

Nesta pesquisa ocorreram alguns ajustes na metodologia do trabalho, inicialmente obteve-se um revestimento sem modificar a superfície do fio, entretanto a quitosana após formar o filme sobre o PDO se desprende com facilidade como pode ser observado na Figura 10.

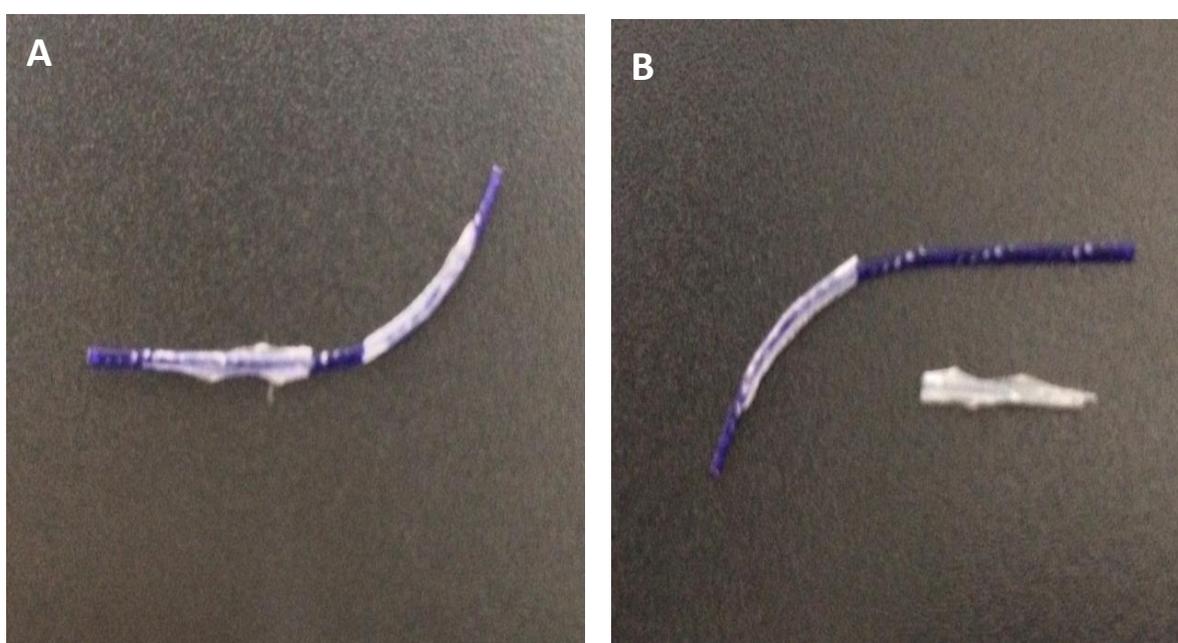


Figura 10 - Fase exploratória do revestimento dos fios de PDO. A) primeira tentativa de revestimento B) desprendimento do revestimento de quitosana no fio de PDO (Fonte: Própria)

Na Figura 11 pode ser observada a primeira tentativa de revestimento, o mesmo apresentou uma superfície quebradiça, indicando que a primeira metodologia utilizada não foi efetiva, corroborando com a imagem macroscópica da amostra (Figura 10). Com o intuito de promover um revestimento adequado do fio foi realizada uma modificação de superfície com peróxido de hidrogênio e posteriormente revestida o PDO com a quitosana.

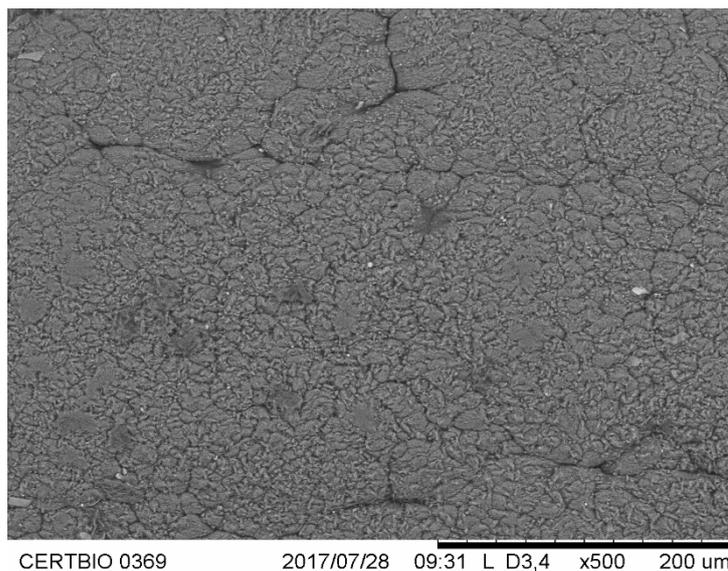


Figura 11 - Imagem de MEV da superfície do fio de sutura recoberto com quitosana (Fonte: Própria)

4.2 Microscopia Ótica (MO)

O resultado de MO para as amostras estudadas estão ilustradas na Figura 12.

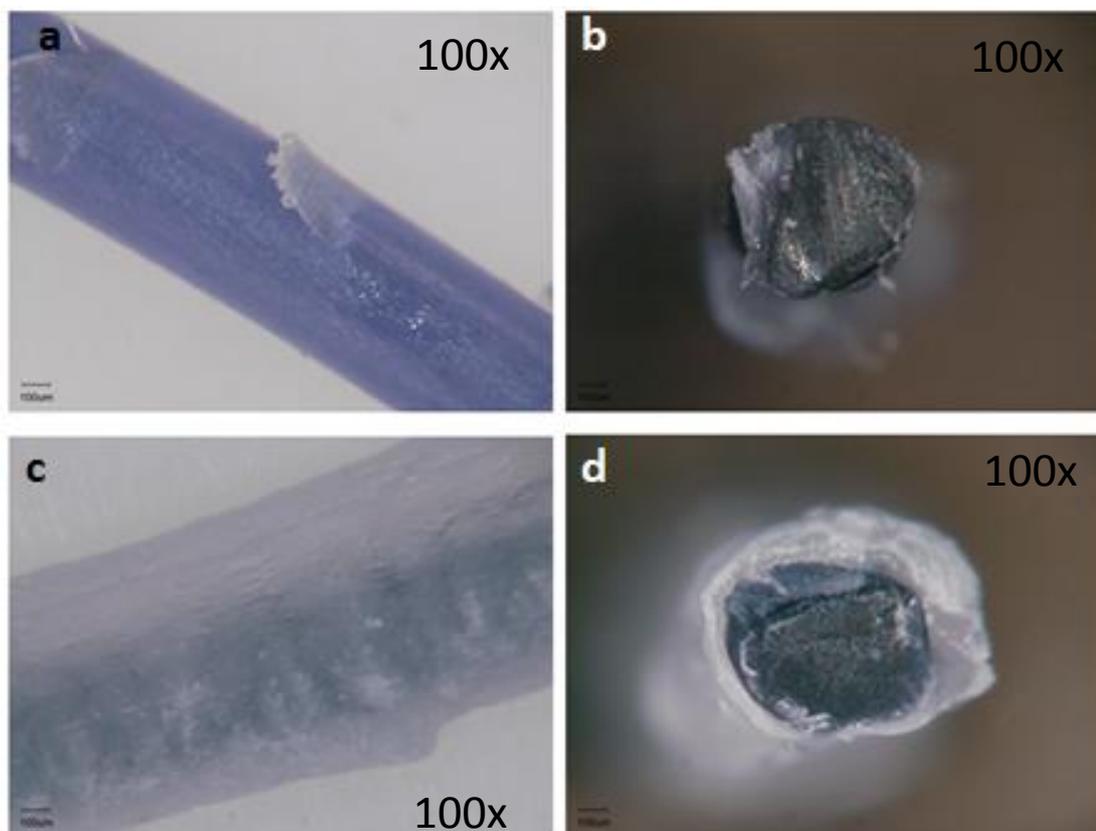


Figura 12 Imagens de MO do fio de sutura sem (a e b) e com quitosana (c e d) (Fonte: Própria).

Observa-se no fio de sutura não modificado com quitosana (Figuras a e b) uma estrutura lisa, cilíndrica monofilamentar e com a presença de farpas na sua superfície o que caracteriza como fios farpados. Essas características também são observadas na superfície de corte do material. Nas Figuras c e d pode-se observar que os fios apresentam-se revestidos com quitosana, o que foi confirmado pelo ensaio de FTIR, MEV e EDS. Segundo Ratner e colaboradores (2013) uma possível modificação de superfície pode ser constatada por diversas técnicas de caracterização dentre elas MEV, FTIR e Molhabilidade.

Filho (2011) trabalhou com o recobrimento das telas de poli(propileno) com solução de quitosana de massa molar média, e observou que as amostras mais homogêneas foram as com camadas mais finas do polímero (quitosana) não sendo observada a retenção de bolhas de ar.

Lima (2017) analisou a superfície do pessário que era constituído basicamente de polidimetilsixona e recoberto com Quitosana, o referido autor enfatiza que conseguiu fazer o recobrimento sem realizar modificação de superfície.

4.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) / Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS)

Este ensaio foi realizado com a finalidade de observar a morfologia da superfície do material estudado nesta pesquisa e compará-los. Na Figura 13 pode ser observada a imagem de MEV do fio de sutura.

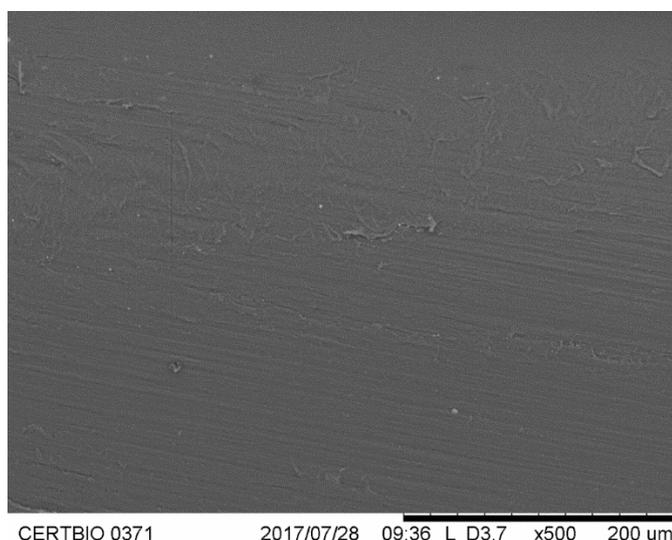


Figura 13 - Imagem de MEV do fio de PDO (Fonte: Própria).

Na Figura 13 evidencia-se a superfície do fio de Polidioxanona, a qual apresenta-se rugosa, densa e com uma certa orientação preferencial. Em concordância com estudos de Park e colaboradores (2014) nas imagens obtidas por MEV, observou-se as mesmas características morfológicas observadas nesse trabalho.

A Figura 14 ilustra a superfície dos fios de Polidioxanona após a modificação de superfície através da utilização de Peróxido de Hidrogênio. A mesma apresenta-se rugosa, densa e com a presença de sulcos. Aparentemente não é possível notar diferenças na superfície dos fios antes e após a modificação, entretanto essa modificação poderá ser confirmada nos ensaios posteriores.

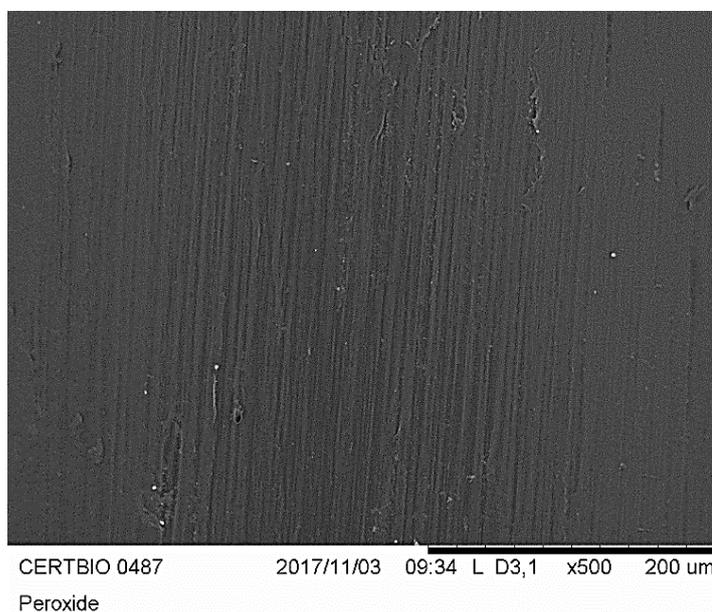


Figura 14 - Imagem de MEV do PDO após a modificação da superfície com peróxido (Fonte: Própria).

A imagem (Figura 15) representa os fios de Polidioxanona revestidos com o filme de quitosana. Observou-se uma superfície rugosa, densa e com a presença de algumas partículas esbranquiçadas, as quais acredita-se que são provenientes da etapa de processamento pela formação de cristais de sal na reação de coagulação, que foi confirmado pelo EDS pontual da amostra (Figura 16).

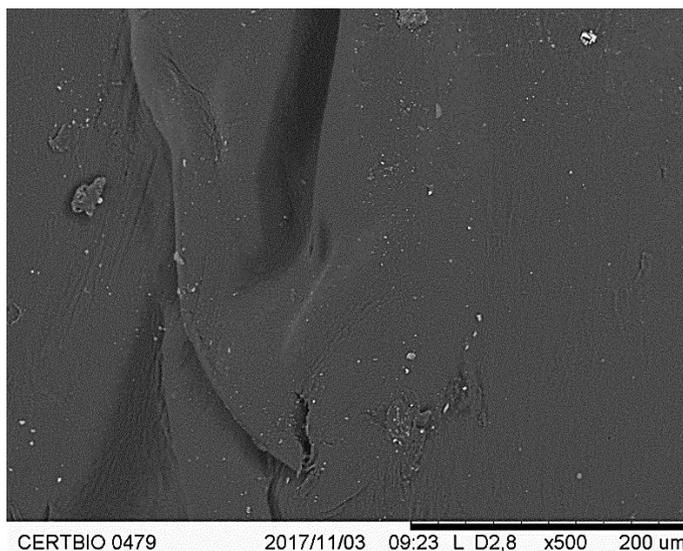


Figura 15 - Imagem de MEV da superfície do fio de sutura revestido com quitosana (Fonte: Própria).

Viera (2014) recobriu esferas de vidro com quitosana e observou que a mesma formou uma camada homogênea sobre a superfície das esferas, e em alguns pontos da superfície evidenciou-se cavidades e protuberâncias provenientes da etapa de processamento.

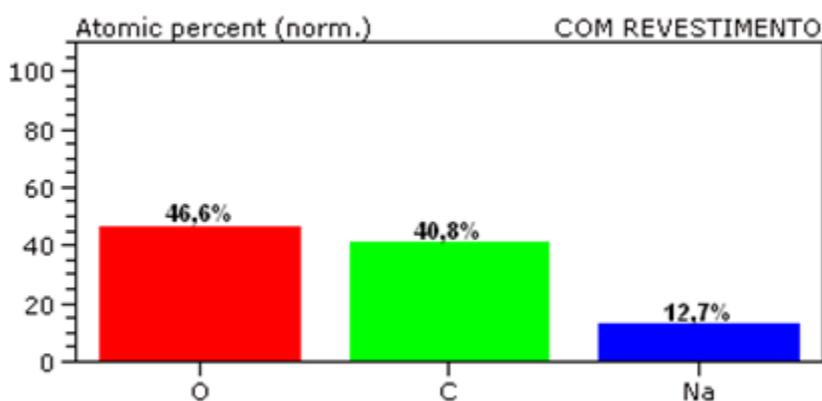


Figura 16 - Espectro de EDS da superfície do fio de sutura revestido com quitosana (Fonte: Própria).

A fórmula molecular empírica do polímero Polidioxanona é $C_4H_6O_3$. Para tanto, foi encontrado no ensaio de EDS do fio de PDO os elementos químicos carbono e oxigênio, referente ao polímero em questão. Já nos fios recobertos com a quitosana, a partir de um EDS pontual em 2000x, foi observado uma quantidade considerável do elemento sódio (Na), decorrente do processo de coagulação das amostras em NaOH, em virtude da formação de cristais de sal na reação ácido/base. Deste modo, pode-

se inferir que o processo de lavagem após a coagulação não foi eficaz, fazendo-se necessária uma lavagem mais efetiva do fio após secagem.

No trabalho de Cruz e colaboradores (2016), a partir da análise do EDS de arcabouços de quitosana, constatou-se a presença dos elementos carbono, oxigênio e nitrogênio, característicos da molécula. Além disso, o mesmo observou a presença do elemento sódio, o qual relata que este é advindo do processo de neutralização das amostras, corroborando com os resultados encontrados nesse trabalho.

4.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de FTIR foi utilizada para fazer a identificação dos grupos funcionais característicos do material (fio) antes e após a modificação da superfície com peróxido e em seguida revestido com quitosana. A Figura 8 ilustra o resultado obtido para o fio de PDO.

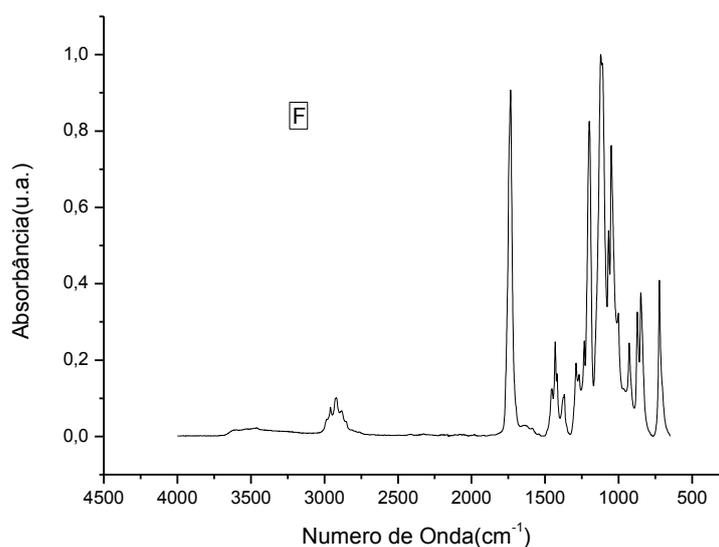


Figura 17 - Espectro de FTIR do fio de sultura (F) (Fonte: Própria).

O espectro para o PDO revela picos nos comprimentos de onda 3008-2829 cm referentes à presença de bandas de estiramento CH₂, uma intensa banda da carbonila C=O alifática à 1731 cm⁻¹ e uma banda 1194-1296 cm⁻¹ correspondente a deformação C-H alifático (Bergamaschi *et al.*, 2009).

Observa-se na (Figura 18 FM) o espectrograma obtido dos fios após a modificação da superfície com peróxido de hidrogênio. Nota-se uma intensificação da banda 1731 cm^{-1} referente a carbonila C=O de compostos alifáticos, bem como das bandas nas regiões 1430 cm^{-1} relacionada a deformação angular do grupo CH_2 adjacente a carbonila e 851 e 723 cm^{-1} do CH fora do plano. Evidencia-se também uma redução na intensidade da banda na região 1051 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo C-O de éteres alifáticos. Possivelmente esses resultados sugerem um aumento nos grupos reativos na superfície do fio, facilitando ainda mais a interatividade entre os grupos funcionais do fio de PDO com a superfície polimérica de quitosana no processo de revestimento dos mesmos.

Zou e colaboradores (2014) salientam que as modificações superficiais podem ocorrer com introdução de vários grupos funcionais tais como: alquila, amino, carboxila, tiosila, dentre outros, e tem como objetivo tornar o suporte mais reativo e eficiente no processo de revestimento. Costa Dantas e colaboradores (2012) ressaltam que a modificação de superfície pode ocorrer de várias maneiras, dentre estas, por meio do aumento da energia superficial, bem como pela alteração química da superfície.

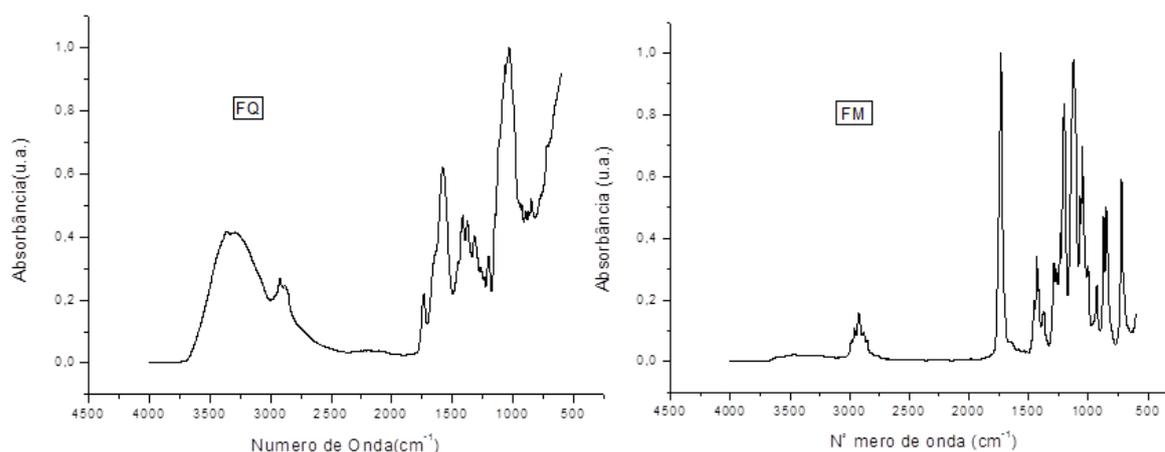


Figura 18 - Espectro de FTIR do fio FM e FQ (Fonte: Própria).

No resultado de FTIR do fio de sutura (Figura 18 FQ) recoberto com quitosana foi possível observar grupos funcionais que são característicos do biopolímero quitosana. Observa-se uma intensificação da banda em 1652 cm^{-1} que está associada à deformação axial C=O da amida primária e da banda em 1587 cm^{-1} é referente a deformação vibracional do grupo amina protonado (NH_3^+). Este fato pode ter ocorrido

devido ao processo de neutralização desses grupos não ter sido efetivo durante o processo de coagulação da solução de quitosana.

4.5 Ensaio mecânicos

Os valores de tensão e deformação máxima das amostras estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Tensão e deformação máxima do fio de sutura sem e com quitosana.

	Deformação Máxima (%)	Tensão (MPa)
F	38,10	308,34
FM	82,19	185, 89
FQ	83,32	107,99

Fonte: Própria.

Observa-se que após a modificação da superfície e a presença do filme de quitosana sobre o fio de PDO diminuiu, consideravelmente, a tensão e a deformação máxima do mesmo. A partir disso é possível inferir que houve uma modificação superficial destes, além de poder ter ocorrido alterações nas propriedades mecânicas devido ao processo utilizado para impregnação da quitosana no fio. Segundo Oliveira *et al.* 2007, as propriedades mecânicas compreendem a resposta dos materiais às influências mecânicas externas, manifestadas pela capacidade de desenvolverem deformações reversíveis e irreversíveis, e resistirem à fratura.

A diminuição dos valores de tensão e deformação máxima dos fios de PDO não é desejável, já que, assim como os demais fios de sutura, devem estar dentro da norma NBR13904 de 05/2003 para atender os objetivos a que são propostos, como exemplo, a síntese da parede abdominal, entretanto foi visto uma maior deformação, que pode facilitar na sutura.

Discutindo-se as características e peculiaridades envolvendo a síntese da parede abdominal e suas particularidades quanto à cicatrização, tenta-se obter o material de sutura ideal para realizá-la, ou seja, que tenha uma força de tensão inicial adequada, que seja mantido até a completa cicatrização, levando a baixa reação tecidual e que depois desapareça. Com essas qualidades encontra-se o

Polidioxanona, que mantém 70% da sua força de tensão aos 28 dias, ao passo que outros fios absorvíveis similares multifilamentares mantém apenas 5% de resistência neste período (Tognini, Goldenberg, 1998).

4.6 Grau de Intumescimento

A análise do Grau de Intumescimento das amostras permite avaliar o comportamento das mesmas quando submetidas a um meio aquoso. O percentual de Intumescimento é um parâmetro que afeta drasticamente a capacidade de permeação e adsorção de líquidos e moléculas, sendo este influenciado pelo pH do meio (Abou El-Reash, Abdelghany e Elrazak, 2016; Zhang, Zeng e Cheng, 2016).

Os resultados obtidos na análise do grau de intumescimento das amostras estão ilustrados na Figura 17, os quais evidenciam que houve um aumento significativo nos valores referentes aos fios revestidos com a quitosana. Esses resultados são altamente positivos, tendo em vista os objetivos desse trabalho, que é a utilização dos fios em contato com fluidos biológicos.

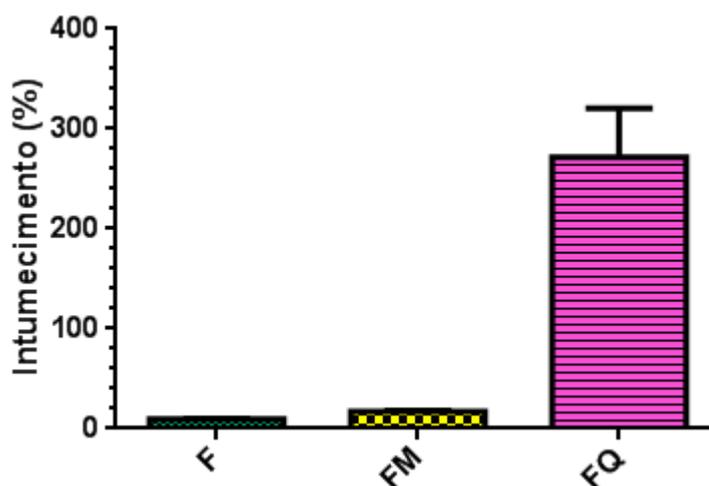


Figura 19 - Grau de Intumescimento dos fios de PDO (Fonte: Própria).

A penetração de líquido e a interação da água (através de ligações de hidrogênio) com pontos reativos ($-NH_3^+$, NH_2 e $-OH$) da quitosana, favoreceram o aumento no grau intumescimento dos fios (Gonçalves e Araújo, 2011).

Segundo Oliveira (2013), filmes de quitosana apresentam alta afinidade com água, isso ocorre devido à predominância dos grupos amino da quitosana, caracterizados por ligações covalentes (N-H), onde a eletronegatividade dessas

ligações gera sítios de alta polaridade, favorecendo o rearranjo das moléculas de água em seu interior.

4.7 Biodegradação Enzimática

De modo a avaliar o percentual de biodegradação foram utilizadas duas soluções, uma contendo PBS (*Phosphate Buffered Saline*) e outra com Lisozima/PBS. Através da utilização da Lisozima pode-se obter a estimativa de parâmetros confiáveis, pelo fato dela ser uma enzima encontrada no fluido lacrimal e produzida por algumas bactérias e outros microrganismos, sendo essa capaz de digerir estruturas que contenham carboidratos (Nelson e Cox, 2014).

A biodegradação ocorreu no intervalo de tempo de 7, 15 e 21 dias. Nota-se que os fios sem revestimento, com e sem modificação de superfície, apresentaram valores irrisórios, ou seja, denotando uma taxa de biodegradação muito baixa mesmo após 21 dias. Entretanto, nos fios com revestimento observou-se um aumento no percentual de perda mássica dos mesmos. Esse perfil possivelmente está atrelado a redução da massa em relação ao revestimento de quitosana, pois os mesmos fios sem revestimento apresentaram valores muito inferiores aos valores encontrados para os fios com revestimento.

Tabela 4 - Biodegradação em solução de PBS e lisozima dos fios de PDO

Ensaio	PERDA MEDIA DE MASSA DOS FIOS (%)					
	PBS			Lisozima/PBS		
	7 dias	15 dias	21 dias	7 dias	15 dias	21 dias
F	0,0	0,0	0,01	0,0	0,0	0,02
FM	0,0	0,0	0,01	0,0	0,0	0,02
FQ	4,48	22,35	26,54	7,14	30,25	35,63

Fonte: Própria

Os resultados estão de acordo com os encontrados por Medeiros e colaboradores (2016) no ensaio de Biodegradação Enzimática in vitro de esferas de

quitosana, onde foi visto que quando inseridas na solução de lisozima/PBS (*Phosphate Buffered Saline*), todos os grupos estudados apresentaram perda de massa estatisticamente significativa, além disso, evidenciou-se também que aos 14 e 21 dias a degradação foi mais efetiva corroborando com os resultados encontrados nesse trabalho.

Batista (2015) ressalta que a quitosana é metabolizada por certas enzimas humanas, especialmente a lisozima, devido a presença de grupos amino desacetilados que permitem maior reatividade da quitosana em relação à quitina.

5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nesta pesquisa pode-se concluir que a adaptação da técnica de *dip-coating* e as condições de processamento utilizadas demonstrou-se viável quanto ao recobrimento do fio de sutura com quitosana tornando a superfície mais apropriada ao fim proposto, já que a quitosana apresenta características de ser hemostática, bioabsorvível, antibacteriana e cicatrizante, potencializando a efetividade do fio.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Realizar ensaios mecânicos antes e após o término de cada período de biodegradação;

Fazer estudo pré-clínico dos fios modificados para avaliar a efetividade do mesmo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABNT - Avaliação biológica de produtos para a saúde. Catálogo.com.br. NNB ISO 10993-1, 2013.
- ABOU EL-REASH, Y. G.; ABDELGHANY, A. M.; ELRAZAK, A. A. Removal and separation of Cu(II) from aqueous solutions using nano-silver chitosan/polyacrylamide membranes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 86, p. 789–798, 2016.
- ÁVILA FILHO, S. H.; LAMARA, L.; QUEIROZ, P. J. B.; FERREIRA, K. D.; SILVA, L. A. F. Aspectos gerais dos fios de sutura utilizados ou com potencial aplicabilidade na medicina veterinária. **Enciclopédia biosfera**, Centro Científico Conhecer: Goiânia, v. 11, n. 22, pp. 319, 2015.
- AWAJAA, F.; MICHAEL GILBERT, M; KELLYA, G.; BRONWYN FOX, B.; PIGRAM, P. J. Adhesion of polymers. **Progress in Polymer Science**. v. 34 p. 948-968, 2009.
- BARROS, M.; GORGAL, R.; MACHADO, A. M.; CORREIA, A.; MONTENEGRO, N. Princípios básicos em cirurgias: Fios de sutura. **Acta. Med. Port.** v. 24, n. 4, pp. 1051-1056, 2011.
- BERGAMASCHI, J. M.; PILAU, E. J.; GOZZO, F. C.; FELISBERTI, M. I. **Síntese de poliuretanos a partir de poli (3- hidroxibutirato) e poli (p-dioxanona)**. . In: Anais do 10^o Congresso Brasileiro de Polímeros. Foz do Iguaçu (PR), out., 2009.
- CAÇADOR, V. M. C. Funcionamento sexual e qualidade de vida em mulheres submetidas a histerectomia. Mestrado 278f. Programa de pós graduação em sexualidade humana. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 2013.
- CAMPANA-FILHO, S. P.; BRITTO, D.; CURTI, C.; ABREU, F. R.; CARDOSO, M. B.; BATTISTI, M. V.; SIM, P. C.; GOY, R. C.; SIGNINI, R.; LAVALL, R. L. Extração, Estruturas e Propriedades de α - e β -quitina. **Química Nova**, v. 30, n. 3, pp. 644-650, 2007.
- CHASHMEJAHANBIN, M. R.; SALIMI, A.; LANGROUDI, A. E. The study of the coating adhesion on PP surface modified indifferent plasma/acrylic acid solution. **International Journal of Adhesion & Adhesives** v. 49 p. 44-50, 2014.
- COSTA, A. A. R. **Comparação dos resultados intra e pós operatórios da histerectomia vaginal versus histerectomia abdominal em mulheres sem prolapso genital, em um hospital-escola do Recife: Ensaio clínico randomizado**. Dissertação 111 f. Pós graduação em saúde materno-infantil. Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP), Recife, 2003.
- COSTA, A. A. M. Aspectos Funcionais e Biocompatibilidade de Blendas de Poli (epsilon - Caprolactona) Associada à Hidroxiapatita e Tetraciclina no Modelo de Falha Óssea na Calvária de Rato. Dissertação 208f. Programa de pós graduação em engenharia de ciências em materiais. Universidade Federal de Itabubá, Itajubá, 2013.

CRISPI, C. P.; OLIVEIRA, F. M. M.; JUNIOR, J. C. D.; OLIVEIRA, M. A. P.; RIBEIRO, P. A. G. **Tratado de endoscopia ginecológica: cirurgia minimamente invasiva**. 3 ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2012.

CRUZ, J. B.; CATÃO, C. D. S.; BARBOSA, R. C.; FOOK, M. V. L. Síntese e caracterização de arcabouços de quitosana com agente antineoplásicos. *Revista Matéria*, v.21, n.1, pp. 129 – 140, 2016.

DAREA, E. V.; GRIFFITHA, M.; POITRASB, P.; KAUPPC, J. A.; WALDMANC, S. D.; CARLSSOND, D. J.; DERVINE, G.; MAYOUXD, C.; HINCKEA, M. T. Genipin cross-linked fibrin hydrogels for in vitro human articular cartilage tissueengineered regeneration. **Cells Tissues Organs**. v. 189, pp.1-13, 2009.

FRANCO, E. S. Avaliação pré-clínica da toxicidade dérmica e reparação tecidual de uma formulação semissólida do óleo de linhaça (*Linum usitatissimum L.*) em roedores e coelhos. Dissertação, 89f. Programa de pós graduação em inovação terapêutica. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.

FERREIRA, M. L. G.; CHAUDON, M. B. O.; ABÍLIO, E. J.; CARVALHO, E. C. Q.; JAMEL, N.; ROMÃO, M. A. P.; NUNES, V. A. Estudo comparativo entre os fios de ácido poliglicólico e poliglactina na ileocistoplastia em cães (*Canis familiaris*) **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1/3, pp. 84-88, 2005.

FILHO, W. A. R. **Recobrimento de tela de polipropileno com quitosana e polietileno glicol por deposição via electrospinning**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, SP, 2011.

FONSCECA JR., A. B. **Revisão comparativa entre os fios de sutura fabricados em seda, nylon e poliglactina 910 em procedimentos cirúrgicos odontológicos**. Trabalho de conclusão de curso 47f. Curso de graduação em odontologia. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

FOOK, M. V. L. **Desenvolvimento de técnica de deposição de hidroxiapatita pelo método biomimético na superfície polietileno de ultra-alto peso molecular para aplicação como biomaterial**. Tese apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, SP, 2005.

FRÁGUAS, R. M.; ROCHA, D. A.; QUEIROZ, E. R.; ABREU, C. M. P.; SOUSA, R. V.; OLIVEIRA, Ê. N. Caracterização química e efeito cicatrizante de quitosana, com baixos valores de massa molar e grau de acetilação, em lesões cutâneas. **Polímeros**, 25(2), 205-211, 2015.

GONÇALVES, A. A.; ARAÚJO, R. M. Diferentes estratégias para a Reticulação de quitosana. **Química Nova**, v. 34, n. 7, pp. 1215-1233, 2011.

GONÇALVES, E. P. M. **Avaliação do potencial de cicatrização do óleo essencial do fruto de aroeira-vermelha (*schinus terebinthifolius raddi*) em ratas com diabetes mellitus**. Dissertação 77f. Programa de pós graduação em biotecnologia. Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2012.

GREENBERG, J. A.; GOLDMAN, R. H. Barbed suture: a review of the technology and clinical uses in obstetrics and gynecology. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 6, n. 3/4, pp. 107-115, 2013.

GREENBERG, J. A.; CLARK R. M. Advances in suture material for obstetric and gynecologic surgery. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 2, n. 3, pp. 146-158, 2009.

GOFFI, F.S. **Técnica Cirúrgica - bases anatômicas, fisiopatológicas e técnicas da cirurgia**. Editora Atheneu, 4 ed. 2004.

HEATH, D. E.; COOPER, S. L. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds.; Academic Press: Oxford, 2013, cap. 1.2.2. **Polymers: Basic Principles**

ISTRE, O. **Minimally Invasive Gynecological Surgery**. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2015.

JALILI, K.; ABBASI, F.; OSKOEI, S. S.; ALINEJAD, Z. Relationships between The morphology, swelling and mechanical properties of poly(dimethyl siloxane)/poly (acrylic acid) interpenetrating networks. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 2, n. 5, pp. 534-541, 2009.

KLESSER, F. **Funcionalização Superficial de Materiais Poliméricos Induzidos por Radiação Eletromagnética em Presença de Gases e Vapores Radioativos**. Dissertação de Mestrado do Instituto de Química. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2010.

KRAUSE, J. C.; SANTOS, A. V.; KIECKOV, F.; STRACKE, M. P.; PANTA, R. R. Construção de um reator a plasma para tratamento superficial de polímeros – aplicação ao poliestireno (ps). **Revista CIATEC – UPF**, vol.8 (2), p.p.10-21, 2016.

LIMA, A. D. S. N. A. **Avaliação Da Superfície Do Pessário Modificado Com Quitosana**. Dissertação (Mestrado). Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande, 2017, 62 p.

LOTTI, C. **Influência das condições de processamento na morfologia e nas propriedades mecânicas de sistemas poliméricos moldados por injeção e sua predição através de redes neurais artificiais**. Tese. Programa de pós-graduação ciências exatas e da terra. Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2004.

LOUREIRO, V. M.; FAGUNDES, D. J.; TAHA, M. O. Síntese da parede abdominal: avaliação de dois tipos de sutura contínua em ratos. **Acta Cir. Bras.** [online]. vol. 18, n. 3, 2003.

MAROJA, F. E. D.; VIANA, K. M. S.; COSTA, A. C. F. M.; FREITAS, N. L. Potencialidades da magnetita/quitosana para marcadores biológicos. . In: 9 Congresso Latino Americano de Órgãos artificiais e biomateriais. Natal-RN, 2012.

MEDEIROS, L. A. D. M.; BARBOSA, R. C.; ROSENDO, R. A.; OLIVEIRA, D. K. M.; VIANA, F. A. C.; FOOK, M. V. L. Esferas de quitosana/D. ambrosioides (mastruz) para aplicação como biomaterial. **Rev. bras. odontol.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 2, p. 124-9, abr./jun. 2016.

NELSON, D.; COX, M. Lehninger: Princípios de bioquímica. São Paulo: Saraiva, p. 220-223, 2014.

NUNES, M. S. A. Medicina estética facial: **Onde a arte e a ciência se conjugam**. Dissertação, 67f. Programa de pós graduação em medicina. Faculdade Ciências da Saúde pela Universidade da Beira Interior. Covilhã, maio de 2010.

OLIVEIRA, A. P. R. **Desenvolvimento de membranas de gelatina/quitosana e o estudo do processo de reticulação**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia. Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, 2013.

OLIVEIRA, M. A. P.; OLIVEIRA, H. C.; JUNIOR, H. L. M. **Cirurgia vídeo-laparoscópica em ginecologia**. Revinter: Rio de Janeiro, 1995.

OLIVEIRA, S. T.; PAES, C. A.; PEREIRA, D. M.; GONÇALVES, L. G. G. D. Fios de sutura absorvíveis. **Rev. Cient. Eletr. de Med. Veter.** n. 12, jan., 2009.

ORÉFICE, R. L., PEREIRA, M. M., MANSUR, H. S. Biomateriais: **Fundamentos e aplicações**. Editora Cultura Médica: Rio de Janeiro, 2012.

PARK, J. H.; SONG, H. Y.; SHIN, J. H.; KIM, J. H. JUN, E. J.; CHO, Y. C.; KIM, S. H.; PARK, J. Polydioxanone biodegradable stent placement in a canine urethral model: analysis of inflammatory reaction and biodegradation. **J Vasc Interv Radiol** 2014; 25:1257–1264.

PASIC, R. P.; BRILL, A. I.; LEVINE, R. A Practical Manual Of Laparoscopy And Minimally Invasive Gynecology: **A Clinical Cookbook**. 2 ed. Informa UK Ltd, 2007.

PASSATORE, C. **Química dos polímeros**. São Paulo, 2013.

PEZZIN, A. P. T.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R.; **Estudo da Degradação In Vitro de Blendas de Poli(p-dioxanona)/Poli(l-Ácido Láctico) (PPD/PLLA) Preparadas por Evaporação de Solvente**. Polímeros: Ciência e Tecnologia, v. 12, n. 4, 2002.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Quim. Nova**, v. 38, n. 7, pp. 957-971, 2015.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMONS, J. E. (Ed.). **An introductions to materials in medicine**. San Diego: Academic Pres, 3ª Ed. 2013. 1600 p.

SILVA, A.J.J. **Efeito do Etanol nas Propriedades Físico-mecânicas de Poli(Éter Éter Cetona) – PEEK**. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica e de Materiais – UFRG. 2012.

SILVA, E. J. G. P. DA. **Profissionais de saúde, cateteres com reservatório e seus biomateriais**. Mestrado, 158f. Programa de pós graduação em engenharia biomédica-biomateriais. Universidade de Aveiro, 2007.

SILVA, L. S. **Aplicabilidade e reação tecidual dos fios de sutura**. Programa de pós graduação em ciência animal. Escola de Veterinária pela Universidade Federal de Goiás, Goiana, 2009.

SILVA, V. S. A.; RODRIGUES, L. S.; TESSARO, T. S.; NAKAOKA, V. Y. E. S. Tipos de suturas e nós específicos na operação vídeolaparoscópica: uma revisão de literatura. **Revista UNINGÁ Review**. v. 17, n. 2, pp. 39-44, jan.-mar., 2014.

SILVA, C. D. C.; VARGENS, O. M. C. A mulher que vivência as cirurgias ginecológicas: Enfrentando mudanças impostas pelas cirurgias. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. v. 24, pp. 2780, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. **Manual de condutas**. Rev. da socie. bras. de oncologia Clínica. out., 2011.

SPIN-NETO, R.; PAVONE, C.; FREITAS, R. M.; MARCANTONIO, A. C.; MARCANTONIO JR, E. Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 37, pp. 155-161, 2008.

STAMFORD, T. C. M. **Produção, caracterização e atuação anticariogênica de quitosana extraída de *Cunninghamella elegans* UCP 542**. Tese, 153f. Programa de pós graduação em ciências biológicas. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006.

TOGNINI, J. R. F.; GOLDENBERG, S. Abdominal Wall closure: Continuous or interrupted suture? A literature review. **Acta. Cir. Bras.** v. 13, n. 2, 1998.

TORMENA, R. A. **Histerectomia laparoscópica: Estudo comparativo entre laparoscopia com múltiplas punções e punção única umbilical**. Dissertação 132 f. Pós graduação em ciências. Faculdade de Medicina pela Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

TRIPLETT, R. G.; SCHOW, S. R.; FIELDS, R. T. Bone Augmentation With and Without Biodegradable and Non Biodegradable Microporous Membranes. **Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.** v. 13, n. 3, pp. 411-422, 2001.

VILLA NOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**. v. 20, n. 1, 2010.

VIEIRA, M. L. G. **Quitosana imobilizada em suporte inerte para a adsorção de corantes alimentícios em coluna de leito fixo**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência de Alimentos, Rio Grande, RS, 2014.

WESSLER, K. **Sistemas de PHB e PHBV com PCL-T: comportamento de fase, reologia, propriedades mecânicas e processabilidade**. Dissertação. Programa de pós graduação em ciência e engenharia de materiais. Universidade do Estado de Santa Catarina, Joinville, 2007.

WILLIAMS, D. F.; On the nature of biomaterials. **Biomaterials**. v. 30, pp. 5897-5909, 2009.

ZHANG, L.; ZENG, Y.; CHENG, Z. Removal of heavy metal ions using chitosan and modified chitosan: A review. **Journal of Molecular Liquids**, v. 214, p. 175-191, 2016.