

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS

**Avaliação da potencialidade de aplicação de sistemas
poliméricos com liberação controlada no tratamento de
doenças do gado**

BRUNA SANTOSTASO MARINHO

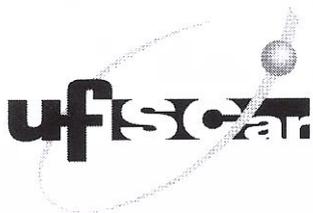
SÃO CARLOS -SP
2022

Avaliação da potencialidade de aplicação de sistemas poliméricos com liberação controlada no tratamento de doenças do gado

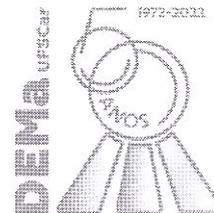
Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de São Carlos, como requisito para obtenção do título de bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Juliano Marini

São Carlos-SP
2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS
Telefones: 16 -3351-8244 e 3351-8246
Endereço eletrônico: demachef@ufscar.br
Rodovia Washington Luís, km 235 – Caixa Postal 676
CEP 13565-905 – São Carlos – SP - Brasil



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

NOME: Bruna Santostaso Marinho

RA: 760518

TÍTULO: Avaliação da potencialidade de aplicação de sistemas poliméricos com liberação controlada no tratamento de doenças do gado

ORIENTADOR(A): Prof. Dr. Juliano Marini

CO-ORIENTADOR(A):

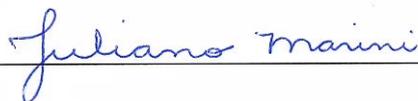
DATA/HORÁRIO: 14/09/2022, 8h30

BANCA – NOTAS:

	Monografia	Defesa
Prof. Dr. Juliano Marini	9,5	10,0
Profa. Dra. Silvia Helena Prado Bettini	9,5	10,0
Média	9,5	10,0

BANCA – ASSINATURAS:

Prof. Dr. Juliano Marini



Profa. Dra. Silvia Helena Prado Bettini



AGRADECIMENTO

Agradeço a minha família, minha mãe Lúcia, meu irmão Alexandre e meu pai Alexandre, que me incentivaram durante o cursinho para que eu entrasse na faculdade que sempre desejei. Agradeço a minha mãe por ter me acolhido nos momentos pós provas quando a ansiedade aparecia. Gostaria também de agradecer ao meu namorado Lucas, que acompanhou intensamente meus anos de faculdade, me incentivando sempre a ser o melhor que podia. Vocês quatro são a base da minha evolução pessoal e profissional.

Agradeço às pessoas que conheci nos projetos de que participei, agradeço ao Movimento Empresa Junior e a EMBRAPA Instrumentação que me ajudaram no crescimento profissional e possibilitaram novas experiências com pessoas incríveis. Em especial ao meu amigo Marcelo que, dentre tantas pessoas, se destacou, tornando-se único na minha vida.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os professores e técnicos da Universidade Federal de São Carlos que tive a oportunidade de conhecer e aprender junto. Com um agradecimento especial ao professor Juliano Marini que, por vários semestres, esteve comigo ministrando aulas e, neste último, aceitou me orientar no desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

A agropecuária é responsável por um quinto do PIB brasileiro, sendo que a indústria do leite é a maior geradora de empregos no Brasil. Entretanto, algumas doenças que acometem o gado, como a mastite e as afecções de casco, podem prejudicar esta cadeia. Visto isso, começou-se a pesquisar novos métodos de aplicação de antibióticos, que não via oral ou injeção, para evitar o estresse do animal. Para isso, materiais como a poli(caprolactona) ou o poli(ácido láctico) são amplamente estudados para terem o fármaco adicionado a fim de desenvolver dispositivos com liberação controlada. Neste trabalho de revisão, foram analisados alguns trabalhos significativos que envolviam os principais polímeros biodegradáveis e o desenvolvimento da liberação controlada, sendo que, ao final, observou-se que uma técnica de produção de fibras poliméricas era amplamente utilizada, a eletrofiação. Além disso, foi desenvolvida uma pesquisa bibliométrica, ou seja, uma pesquisa que evidenciasse, em números, como ocorreu o desenvolvimento desses estudos ao longo dos anos. Com essa pesquisa foi possível observar a potencialidade no estudo do tema, já que foram encontrados cerca de 26.000 trabalhos acerca da liberação controlada e apenas 21 trabalhos que tratassem sobre a liberação controlada de fármacos voltada para o tratamento da mastite, por exemplo. De maneira geral, o trabalho pode validar o interesse nos assuntos individualmente e comprovar o grande potencial em estudos que envolvessem todos os temas do trabalho correlacionados.

Palavras-chave: Policaprolactona. Poli(ácido láctico). Liberação controlada. Eletrofiação. Mastite.

ABSTRACT

Agriculture is responsible for a fifth of the Brazilian GDP, and the milk industry is the biggest generator of jobs in Brazil. However, some diseases that affect cattle, such as mastitis and hoof affections, can harm this chain. With this in mind, research began on new methods of administering antibiotics, other than by mouth or injection, to avoid stress on the animal. For this, materials such as polycaprolactone or poly(lactic acid) are widely studied to have the drug added in order to develop devices with controlled release. In this review work, some significant works involving the main biodegradable polymers and the development of controlled release were analyzed, and, in the end, it was observed that a technique for producing polymeric fibers was widely used, electrospinning. In addition, bibliometric research was developed, that is, research that showed, in numbers, how the development of these studies occurred over the years. With this research, it was possible to observe the potential in the study of the subject, since about 26,000 works were found about controlled release and only 21 works that dealt with the controlled release of drugs aimed at the treatment of mastitis, for example. In general, the work can validate the interest in the subjects individually and prove the great potential in studies that involve all the themes of the work correlated.

Keyword: Polycaprolactone. Poly(lactic acid). Drug delivery. Electrospinning. Mastitis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Imagem 1: Esquema representando como a mastite é contraída [10].	3
Imagem 2: Mastite bovina [11].	3
Imagem 3: Esquema representando por onde as bactérias entram e a afecção de casco é contraída [12].	4
Imagem 4: Doença de casco [13].	4
Imagem 5: Comparação das variações de concentração de fármacos administrados por liberação controlada (A) e terapia convencional (B) [27].	10
Imagem 6: Resultado da atividade antimicrobiana nas placas com <i>Staphylococcus aureus</i> [32].	12
Imagem 7: Ensaio antimicrobiano para as nanopartículas de quitosana com e sem clorexidina [33].	13
Imagem 8: Efeito do tipo de zeólita na liberação de ibuprofeno de membranas de matriz mista contendo 5% em peso de zeólita e 2% de DL [34].	14
Imagem 9: Efeito da concentração de zeólita na liberação de ibuprofeno de membranas PDMS-NaY (2% DL) [34].	14
Imagem 10: Efeito da concentração de zeólita na liberação de ibuprofeno de membranas PDMS-NaA (2% DL) [34].	15
Imagem 11: Efeito da carga de fármaco na liberação de ibuprofeno de membranas PDMS NaX [34].	15
Imagem 12: Esquema da configuração da eletrofiação [37].	17
Imagem 13: Micrografias de MEV das fibras PCL/GEL [41].	20
Imagem 14: Micrografias de MEV das fibras poliméricas contendo HA (PCL/GEL-HA) [41].	21
Gráfico 1: Evolução de publicação do PLA a cada 5 anos.	24
Gráfico 2: Evolução de publicação do PCL a cada 5 anos.	24
Gráfico 3: Evolução de publicação de Liberação Controlada a cada 5 anos.	25
Gráfico 4: Evolução de publicação de eletrofiação a cada 5 anos.	26
Gráfico 5: Evolução do número de publicações utilizando os termos “eletrofiação” e “liberação controlada” a cada 5 anos.	27
Gráfico 6: Evolução do número de publicações utilizando os termos “liberação controlada” e “mastite” a cada 5 anos.	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais dos principais polímeros biocompatíveis.	7
Tabela 2: Eficiência do encapsulamento da gentamicina [32].	12
Tabela 3: Variáveis do sistema de eletrofição.	17
Tabela 4: Variáveis do processo de eletrofição.	17
Tabela 5: Formulações de membrana PLLA/PHB e diâmetros de fibra médios [40].	19

LISTA DE SIGLAS

IPEA – Instituto de pesquisa econômica aplicada
PIB – Produto interno bruto
PLA – Poli(ácido láctico)
PCL – Policaprolactona
PLGA – Poli(ácido láctico-co-glicólico)
PEG – Polietilenoglicol
PVA – Acetato de polivinila
 T_m – Temperatura de fusão
 T_g – Temperatura de transição vítrea
PBS – Polibutileno succinato
PLLA – Poli(L-ácido láctico)
FTIR – Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
MEV – Microscopia eletrônica de varredura

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 PRINCIPAIS POLÍMEROS PARA USO BIOMÉDICO	6
2.1.1 POLÍMEROS DE FONTES NATURAIS.....	8
2.2 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS	10
2.3 ELETROFIAÇÃO	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

O setor agropecuário tem extrema importância no Brasil e, de acordo com o presidente do IPEA, orientará o crescimento do PIB nacional, sendo que, historicamente, o agronegócio é responsável por um quinto do PIB [1]. O PIB do agronegócio alcançou números expressivos em 2020 e 2021, e é estimado que para 2022 seja responsável por 26,64% do PIB [2].

A cadeia do agronegócio é importante não só pela exportação de variados produtos nacionais como também pelo potencial mercado de trabalho. Em 2022, os brasileiros trabalhando no agronegócio já somam pelo menos 18,84 milhões de pessoas [3]. O Brasil é um dos principais produtores de carne bovina, com um rebanho maior que 209 milhões de cabeças de gado, o maior rebanho do mundo [4]. Em 2018, por exemplo, foram produzidos mais de 70 milhões de toneladas de carne. Além disso, a indústria do leite é a maior geradora de empregos no país, contando com mais de 4 milhões de trabalhadores. É importante ressaltar que o leite é considerado um ingrediente básico na sociedade e, hoje, os animais premiados produzem mais de 100 litros por dia [5].

Infelizmente, doenças que acometem o gado podem ser de grande prejuízo para uma das cadeias mais importantes do país e a redução na produção de carne e leite tem como um de seus responsáveis as doenças de casco e a mastite bovina.

Doenças de casco em bovinos, por exemplo, podem diminuir a produção do leite em até 5 litros por dia, além de diminuir a taxa de concepção do animal em 5%. Os casos mais severos podem prejudicar a locomoção do animal, a dor pode influenciar seu apetite, diminuindo, conseqüentemente, seu peso. A junção desses problemas pode gerar dificuldades ainda maiores para os produtores [6]. Já a mastite bovina, além de resultar na menor qualidade do leite, pode diminuir a produção do leite entre 25 e 40% [7].

O principal tratamento para a mastite é feito com o uso de antibióticos, já que a doença é causada por bactérias como a *Staphylococcus aureus*, sendo que, hoje, a administração mais comum é a intramamária ou a intramuscular. A *Staphylococcus spp* vem sendo vista como uma das causadoras das afecções de casco, demonstrando, também, a necessidade de antibióticos para o tratamento dessa doença. O método mais utilizado para a aplicação desses antibióticos é a

forma oral ou a injeção. Porém, é necessário lembrar que essas aplicações convencionais têm desvantagens, por exemplo, as altas concentrações que não utilizam todo potencial da droga uma vez que parte do fármaco acaba sendo destruído pelo suco gástrico. Além disso, forçar comprimidos pela garganta ou furar a pele com agulhas causa muito estresse no animal.

Com essa motivação de ajudar ou substituir tecidos ou funções biológicas danificadas, polímeros como o poli(ácido láctico) (PLA) e a poli(ϵ -caprolactona) (PCL) passaram a ser amplamente estudados por serem biodegradáveis e biorreabsorvíveis [8]. Materiais como esses, hoje, são bastante estudados na área médica, sendo que as principais características a serem procuradas nesses materiais são a biocompatibilidade, além de não produzirem reações inflamatórias ou tóxicas.

Com o avanço da tecnologia dos materiais e a crescente preocupação com o gado, novas técnicas de aplicação de fármacos vêm sendo estudadas. Atualmente, há o interesse em produzir dispositivos baseados em fibras poliméricas que permitam a liberação controlada dos fármacos. Assim, seria possível diminuir o sofrimento do gado, proporcionando uma liberação lenta e gradual do fármaco no organismo, sem a aplicação de injeções para doenças como a mastite ou as afecções de casco. De maneira geral, o principal método que vem sendo estudado para produzir essas fibras é a partir da eletrofiação, técnica capaz de produzir fibras nanométricas formadas a partir de um campo elétrico com pressão e temperatura adequadas. Com o fármaco inserido na solução inicial, a técnica vem sendo cada vez mais estudada para casos de medicina.

Levando em consideração a importância do agronegócio brasileiro e estudando as diversas formas de doenças que podem acometer o gado, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica crítica, buscando analisar desenvolvimentos na área de biopolímeros que possam ser utilizados para tratar das principais doenças que acometem o gado.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DE LITERATURA

A mastite bovina é uma inflamação nas glândulas mamárias que pode ser causada por fungos, bactérias, algas ou vírus que entram no canal da mama e formam colônias no órgão. Essa doença acomete entre 20 e 38% do rebanho brasileiro. Desse modo sua grande ocorrência gera um efeito negativo na produção do leite, tanto por conta da qualidade tanto pela morte precoce do animal [9].

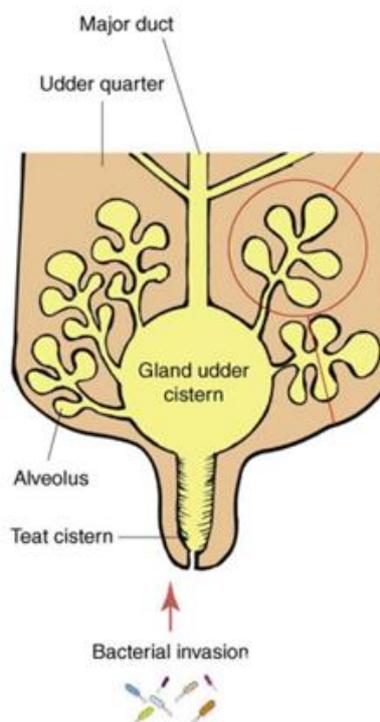


Imagem 1: Esquema representando como a mastite é contraída [10].



Imagem 2: Mastite bovina [11].

Três formas de mastite podem ser vistas: clínicas (com claros sinais da doença), subclínicas (forma que age silenciosamente) e crônica (forma que leva a eliminação do animal para evitar a contaminação dos outros).

A doença de casco pode ser responsável por 60% das causas de claudicação. Elas são causadas por infecções nas paredes dos cascos, geradas por feridas, desgaste ou até um crescimento excessivo e ocasionando deficiência na movimentação do animal. Esses fatores acabam em má alimentação do animal e consequente diminuição na produção de leite [12].

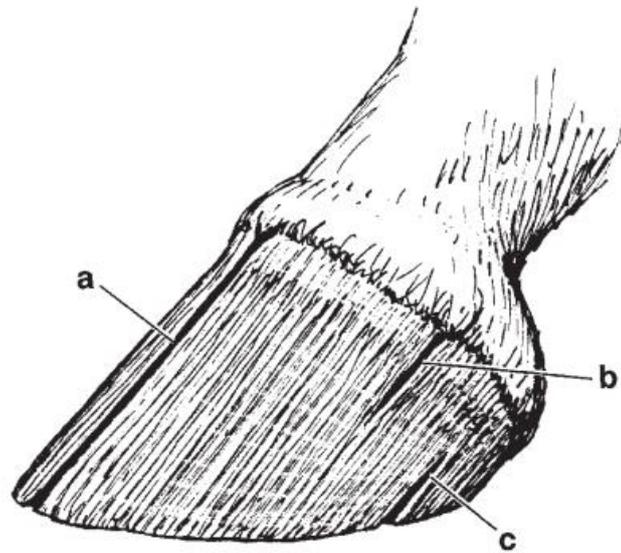


Imagem 3: Esquema representando por onde as bactérias entram e a afecção de casco é contraída [12].



Imagem 4: Doença de casco [13].

Dentre as principais afecções de casco, podem ser citadas a laminite, a doença da linha branca, a podridão de casco, a úlcera de sola e a dermatite digital, sendo que, na maioria das vezes, as causas estão ligadas a questões genéticas, ao ambiente ou ao manejo nutricional do rebanho [6,14]. O animal com afecção de casco deve ser isolado e o tratamento recomendado é feito com antibióticos e anti-inflamatórios [15].

Um estudo feito no Pará com 498 bovinos com lesões encontrou 629 lesões nas fêmeas e 285 lesões nos machos estudados. De modo geral, o autor concluiu que a maior causa dessas lesões eram as condições inadequadas das instalações em que os animais viviam, além das características ambientais, uma vez que nas fazendas havia troncos de árvores, relevo inclinado com pedras e brejo com áreas alagadas [16].

Vários pesquisadores vêm estudando as potencialidades de diferentes substâncias naturais no tratamento dessas doenças mais comuns no gado. *Zampoli et al. [17]*, por exemplo, estudaram a própolis nanoestruturada, um material bactericida promissor para o tratamento intramamário de mastite. A utilização da própolis nanoestruturada se dá pela maior eficácia antimicrobiana, além da menor irritabilidade para a glândula mamária. No caso do uso intramamário, as nanopartículas são utilizadas para direcionar o antimicrobiano para a superfície do epitélio glandular e para o interior de polimorfonucleares, providenciando uma maior concentração do princípio ativo nas partes intracelulares.

Bolzan [18] desenvolveu suspensões nanoparticuladas com 5% de óleo essencial de *Tagetes minuta L.* a fim de avaliar sua eficiência para tratamento da mastite bovina. A suspensão demonstrou uma boa atividade antimicrobiana, além de um promissor controle da mastite graças à atividade desinfetante e antisséptica. O uso intramamário não foi avaliado, uma vez que a suspensão apresentou um alto efeito citotóxico.

Machado [19] avaliou uma nanoemulsão (sistema nanoestruturado para liberação de fármacos) de macela (*Achyrocline satureioides*) e hidrogel a base de mucilagem de linhaça e k-carragenana (veículo da nanoemulsão) visando o tratamento terapêutico da mastite bovina. A avaliação da atividade antimicrobiana das nanoemulsões de macela contra a *Staphylococcus aureus*, por exemplo, mostrou concentrações inibitórias mínimas entre 1,2 a 5% (v/v). A nanomemulsão

de macela demonstrou importantes atividades biológicas, antimicrobiana e antibiofilme, além de uma maior capacidade de penetração e liberação prolongada dos ativos. O objetivo geral deste trabalho foi concluído uma vez que a nanoemulsão da macela gera um grande candidato para o tratamento da mastite bovina subclínicas através do tratamento intramamário.

Essa constante procura para melhorar a qualidade de vida do gado vem motivando a pesquisa em materiais que possuam a habilidade de interagir com o corpo, isso porque encontrar materiais capazes de substituir tecidos ou reparar funções do organismo podem melhorar a qualidade de vida de seres vivos de forma exponencial. Os biomateriais são materiais que podem ser sintéticos ou naturais e são capazes, justamente, de interagir com o corpo.

Os biopolímeros são aqueles que, na maioria das vezes, apresenta uma ótima interação com o corpo de seres vivos. Além disso, a decomposição dos biopolímeros é mais rápida que a dos polímeros usuais, fazendo com que esta categoria seja uma grande alternativa aos plásticos comuns derivados do petróleo.

O estudo de formas farmacêuticas de liberação demonstra a diferença entre liberação retardada (liberação após a administração) e liberação controlada (o fármaco se mantém por um tempo após a administração). A segunda vem despertando interesse na medicina veterinária, uma vez que, com uma única aplicação, o fármaco se mantém no corpo do animal por um tempo maior na faixa terapêutica adequada, evitando efeitos colaterais.

2.1 PRINCIPAIS POLÍMEROS PARA USO BIOMÉDICO

Hoje em dia, os biopolímeros vêm sendo utilizados na área da medicina, devido à possibilidade de serem assimilados ou utilizados em contato com um sistema biológico.

Quando se fala sobre o tratamento de doenças, é essencial o uso de polímeros biocompatíveis, biodegradáveis e com reduzida citotoxicidade. Dentre os polímeros sintéticos biocompatíveis, aqueles aprovados para uso e mais comumente empregados em sistemas de liberação são o poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(etileno glicol) (PEG), poli(vinil álcool)

(PVA) e a poli(ϵ -caprolactona) (PCL) [20]. A Tabela 1 apresenta algumas características dos polímeros citados.

Tabela 1: Características gerais dos principais polímeros biocompatíveis.

Polímero	Estrutura	Temperaturas	Cristalinidade
PLA		T_m : 130-180 °C T_g : 50-80 °C	Depende da quantidade de isômeros
PLGA		T_g : 40-60 °C	Depende da estrutura e da razão molar
PEG		T_m : 50 °C	Semicristalino
PVA		T_m : 230 °C T_g : 80 °C	Alta cristalinidade
PCL		T_m : 60 °C T_g : -60 °C	Semicristalino
PBS		T_m : 100 °C T_g : -45 °C	Semicristalino

Quando se trata de materiais poliméricos, é importantíssimo se atentar às opções de descarte de resíduos. Isso porque os plásticos não biodegradáveis a base de petróleo são amplamente usados pelo mundo, aumentando a preocupação com

a problemática dos resíduos sólidos. Visto isso, inúmeros polímeros biodegradáveis já estão em desenvolvimento, a fim de garantir uma solução para esse tema.

Cho et al. [21] avaliaram a biodegradabilidade da policaprolactona e do poli(succinato de butileno) em condições aeróbicas (teste respirométrico) e anaeróbicas (teste potencial bioquímico de metano). Enquanto o PCL foi facilmente degradado, o PBS teve uma biodegradabilidade de apenas 31% em 80 dias com uma taxa de biodegradação de 0,01 por dia em condições aeróbicas. Já em condições anaeróbicas, o PBS foi pouco degradado com apenas 2% de biodegradabilidade em 100 dias.

Além da biodegradabilidade, propriedades mecânicas são extremamente importantes de serem abordadas quando se fala sobre polímeros que serão utilizados de forma tópica nos seres vivos. O desenvolvimento de blendas e compósitos podem ser alternativas bastante interessantes para a adequação de propriedades mecânicas de matrizes poliméricas e muitas vezes o uso de agentes compatibilizantes se faz necessário. Por exemplo, *Carmona et al. [22]* preparou misturas ternárias biodegradáveis de amido termoplástico (TPS), policaprolactona e poli(ácido láctico) por extrusão a fim de avaliar suas propriedades mecânicas. Foram adicionados na blenda ácido cítrico, anidrido maleico e metileno difenil diisocianato (MDI) como agentes compatibilizantes. As propriedades mecânicas avaliadas demonstraram que tanto PCL/PLA quanto TPS/PCL/PLA, eram blendas incompatíveis. Porém, ao se adicionar o MDI à mistura TPS/PCL/PLA foi observado um aumento de resistência à tração e o alongamento na ruptura.

2.1.1 POLÍMEROS DE FONTES NATURAIS

Os polímeros naturais são aqueles que estão presentes na composição orgânica de espécies vegetais e animais, inclusive no próprio DNA humano. Sendo assim, as macromoléculas ficam conhecidas como biomoléculas, aquelas presentes em carboidratos, lipídios e proteínas. Uma boa vantagem dos polímeros naturais é que eles costumam ser biodegradáveis e oferecem excelente biocompatibilidade, entretanto, esse tipo de polímero costuma ter variação de lote por conta das dificuldades na purificação ou na variação composicional.

Os polímeros naturais de origem vegetal e animal foram os primeiros veículos utilizados como transportadores de medicamentos. São materiais de baixo custo, biocompatíveis, biodegradáveis, estáveis e com baixa toxicidade, além da obtenção por fontes renováveis favorecer a combinação com diversas substâncias de interesse farmacêutico [23].

Sturion et al. [24] estudaram o polímero poliuretano obtido a partir do óleo de mamona (Impermaster) para impermeabilizar lesões podais pré tratadas já em fase de cicatrização. Foi preparada uma mistura de polímero poliuretano de mamona com duas partes de Impermaster-pol para uma parte de Impermaster-pré em forma de goma que foi colocada na lesão de animais esperando até o endurecimento. Em 60 dias, houve uma nova limpeza e impermeabilização das feridas com o mesmo produto. No final de 120 dias, os animais não estavam com nenhum tipo de afecção podal. A mistura de materiais utilizada demonstra uma boa aderência e impermeabilização, além de uma elevada elasticidade e durabilidade e impermeabilidade a líquidos e gases, resistências a raios UV, características importantes para casos em que o material fica exposto a condições naturais.

Monteiro et al. [25] analisaram um biopolímero na forma de película obtido a partir de cana-de-açúcar, para ser utilizado como uso tópico em feridas na pele. A cana-de-açúcar é um material interessante a ser utilizado, uma vez que tem efeito bactericida – já foi visto que o *Staphylococcus* é grande causador de doença no gado. Pelo trabalho, é possível ver a cana-de-açúcar como um material com grande potencial, uma vez que foi visto que os ferimentos fechavam de 7 a 15 dias, já que o biopolímero pode controlar a infecção pelo efeito bactericida. Além disso, por ser um polímero natural, características como baixo custo e simples aplicação tornam o material ainda mais interessante.

Paiva et al. [26] utilizaram a quitosana fúngica como um composto bacteriano. A quitosana é considerada um polímero do futuro por ser sustentável além da possibilidade de diversas aplicações. Ao final do trabalho, foi evidenciada a atividade da quitosana, em um tempo mínimo de 5 minutos, uma vez que foi possível notar a inibição do crescimento de bactérias como a *Staphylococcus aureus*.

2.2 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Diferente dos medicamentos mais utilizados que têm o objetivo de liberar o mais rápido possível seu princípio ativo, existe, hoje, grande foco em pesquisa para controlar a administração do medicamento, tendo uma liberação gradual no corpo e fazendo com que uma dose dure por horas na corrente sanguínea. A Imagem 4 apresenta a diferença entre as concentrações de fármacos liberados ao longo do tempo de acordo com a forma de administração.

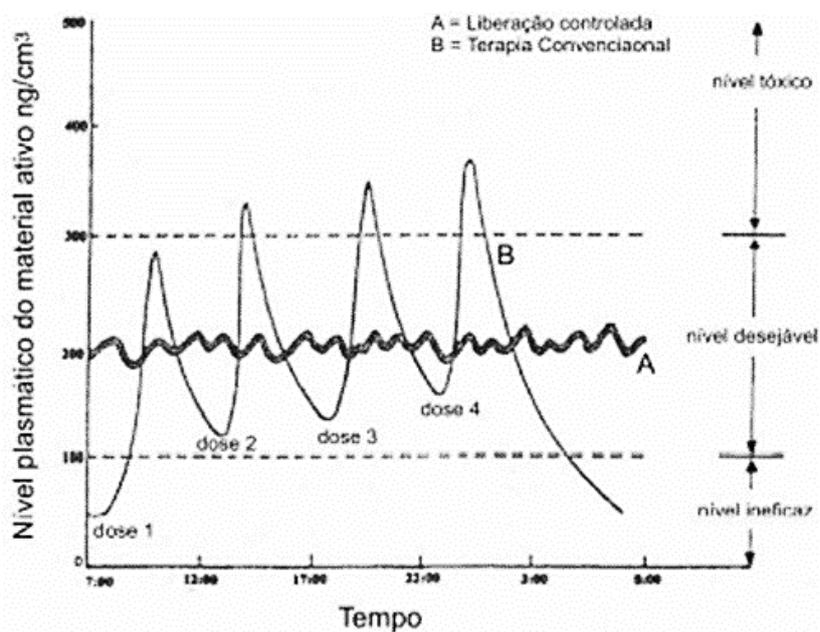


Imagem 5: Comparação das variações de concentração de fármacos administrados por liberação controlada (A) e terapia convencional (B) [27].

Convencionalmente, a concentração da droga aumenta na corrente sanguínea até um valor de pico (nível máximo de dissolução) para, então, diminuir. Após isso, é necessária a administração de nova dose para manter a concentração desejada. Com elevadas doses, é possível chegar à toxicidade, já com doses muito baixas (subterapêuticas) não encontramos eficiência do fármaco [27].

Os sistemas de liberação controlada têm o objetivo de controlar a liberação do fármaco dentro da chamada faixa terapêutica por todo o tempo desejado, sem que haja necessidade de uma segunda dose. O fármaco pode ser liberado no organismo por dois métodos principais: difusão ou erosão, sendo que os sistemas

utilizados para carregamento de fármacos utilizam nanopartículas poliméricas, por exemplo. Na difusão, o agente bioativo fica envolvido por um filme ou membrana polimérica, ou pode estar disperso em uma matriz. Neste caso, a difusão acontece por conta do gradiente de concentração. Neste ponto, é necessário atentar-se ao fato de que algumas substâncias hidrossolúveis e de baixa massa molar se difundem pela rede polimérica, impossibilitando a veiculação dessas substâncias via esses polímeros. Já para a erosão, o controle químico acontece pela degradação da matriz, então a taxa de liberação depende da escolha do polímero [27].

Em relação às características dos polímeros que mais influenciam, é preciso pensar em dois critérios, primeiramente. Em primeiro, as características químicas do polímero não podem afetar a ação dos ingredientes ativos. Além disso, as propriedades físicas do polímero devem ser reprodutíveis. De maneira geral, algumas características específicas dos polímeros devem ser notadas, como a permeabilidade, propriedades de superfície como hidrofiliabilidade, lubrificação, rugosidade, energia de superfície, adesão, solubilidade e temperatura de transição vítrea [28].

Sistemas nanoestruturados têm grande potencial para a liberação controlada de fármacos e encapsulamento de moléculas. A estrutura do polímero afeta o mecanismo de difusão e o comportamento de liberação dos fármacos.

De maneira geral, esse sistema permite que o perfil de concentração da droga fique constante dentro da faixa terapêutica, aumentando do índice terapêutico e da resposta imunológica ao paciente, além de evitar efeitos colaterais adversos causados por métodos tradicionais de administração de drogas [29].

Para o caso da mastite ou das afecções de casco do gado, a melhor saída do sistema de liberação seria sobre a pele. Nesse caso, as membranas poliméricas são/criam ótimas barreiras físicas, evitando a exposição do local às condições ambientais. Na maioria dos casos, a cinética de liberação se dá através da difusão da molécula de interesse da região polimérica para a superfície da pele até a molécula se difundir para as camadas da pele mais internas. O transporte do medicamento é controlado de acordo com a velocidade de difusão [30].

Queiroz et al. [31] produziram nanopartículas poliméricas de policaprolactona com eritromicina, a fim de comparar sua atividade com o fármaco livre ao determinar a concentração inibitória mínima para as bactérias *S. aureus*. Ainda que a concentração inibitória mínima do fármaco nanoestruturado tenha sido maior

quando comparado com o fármaco livre, é possível perceber pelo trabalho que a formulação nanoestruturada contendo eritromicina inibiu o crescimento bacteriano.

Castro [32] estudou em seu trabalho dispositivos nanoestruturados (dispositivos de liberação de antibiótico feito a partir de nanopartículas) que pudessem direcionar o agente antimicrobiano (gentamicina) para a superfície do epitélio glandular e para o interior do tecido afetado, a fim de potencializar o efeito do antibiótico sob as bactérias. Para isto, a autora utilizou nanopartículas de quitosana e ácido polilático para liberação controlada do agente ativo, sendo que a eficiência de encapsulamento variou de 66 a 75%, dependendo da concentração. Segundo a tabela abaixo, é possível notar que mais da metade da droga foi incorporada e a amostra com maior quantidade de PLA em relação à quitosana foi a que apresentou maior eficiências.

Tabela 2: Eficiência do encapsulamento da gentamicina [32].

Amostra (PLA:quitosana)	Eficiência do Encapsulamento (%)
1:0,25	75,8
1:0,50	68,7
1:0,75	66,7

Além disso, foi visto pelo ensaio de liberação que grande parte da concentração de gentamicina foi liberada nas 6 primeiras horas. E, por fim, o ensaio antimicrobiano demonstrou a inibição do crescimento da *Staphylococcus aureus*.

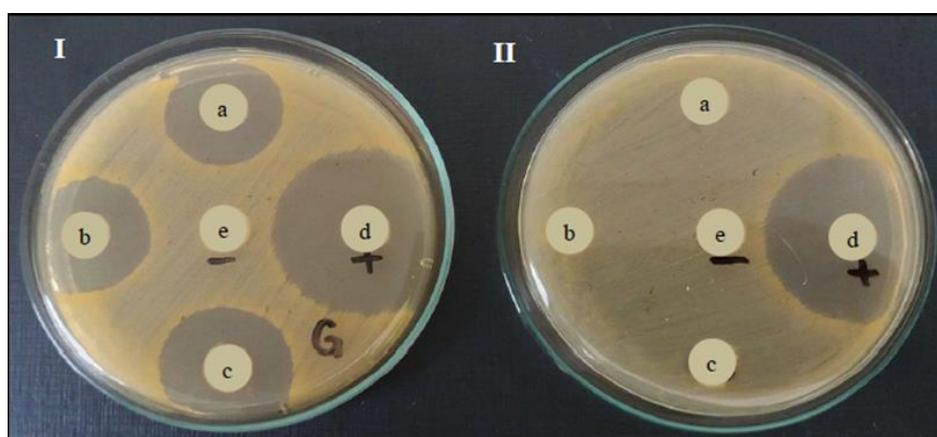


Imagem 6: Resultado da atividade antimicrobiana nas placas com *Staphylococcus aureus* [32].

A concentração de gentamicina utilizada no controle positivo foi maior do que a concentração do antibiótico nas nanopartículas (140 mg/mL), dificultando uma comparação direta. De todo modo, a eficiência no sistema foi avaliada: as amostras apresentaram halos de 6 mm e o controle positivo de 10 mm, assim, a diferença entre os halos, provavelmente, ocorreu por conta da diferença na concentração.

Porto et al. [33] estudaram a liberação controlada do fármaco clorexidina em uma matriz de quitosana, que é um material biodegradável, biocompatível e antiinflamatório. As nanopartículas da quitosanas incorporadas na clorexidina tiveram sua síntese realizada por gelatinização ionotrópica. Por fim, halos de inibição foram medidos para avaliar o crescimento de microorganismos e, apesar das diferentes concentrações de quitosana não representarem uma mudança significativa nos valores dos halos, foi possível concluir que o método pode ser promissor para o controle de *Staphylococcus aureus*, como pode ser visto no ensaio antimicrobiano abaixo.

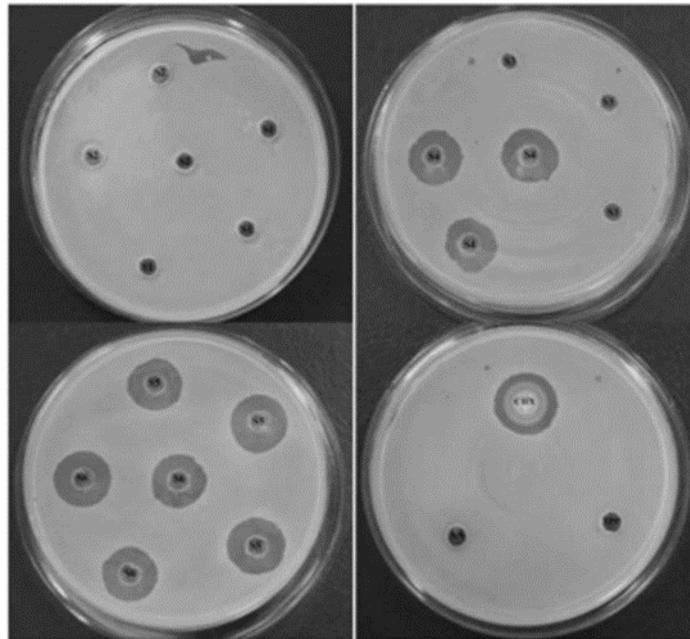


Imagem 7: Ensaio antimicrobiano para as nanopartículas de quitosana com e sem clorexidina [33].

Algieri et al. [34] estudaram o efeito de diferentes topologias de zeólitas (NaX (faujasita), NaY (faujasita), NaA (linde tipo A)) na liberação do fármaco ibuprofeno em membranas de matriz mista (MMMs), procurando controlar principalmente a

concentração da zeólita, o seu caráter hidrofílico/hidrofóbico e a carga do fármaco. As zeólitas apresentaram morfologias e tamanhos médios de partícula diferentes, sendo que a NaA tem 5 μm , a NaX tem 4 μm e a NaY tem 0,4 μm . A matriz foi produzida a partir de polímero de polidimetilsiloxano (PDMS). As membranas PDMS foram obtidas dissolvendo dois componentes (polímero e o fármaco), com posterior incorporação nas suspensões de zeólita. Nas imagens de 8 a 11 são apresentados os perfis de liberação obtidos, analisando os efeitos de tipo de zeólita, concentração de zeólita e teor de fármaco.

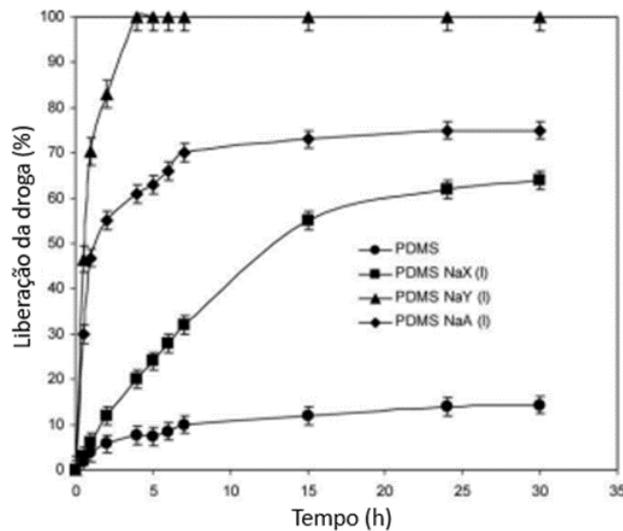


Imagem 8: Efeito do tipo de zeólita na liberação de ibuprofeno de membranas de matriz mista contendo 5% em peso de zeólita e 2% de DL [34].

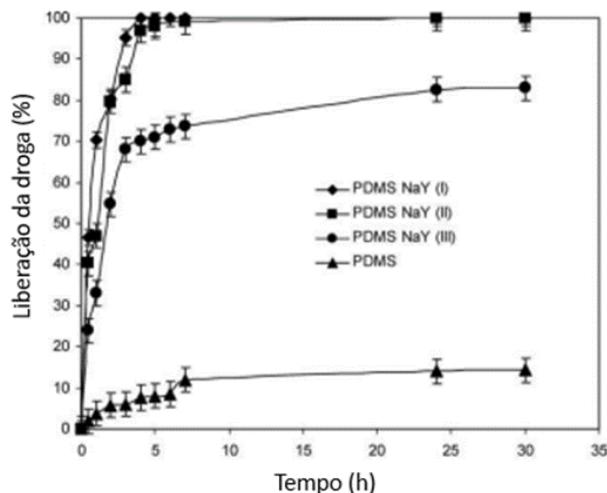


Imagem 9: Efeito da concentração de zeólita na liberação de ibuprofeno de membranas PDMS-NaY (2% DL) [34].

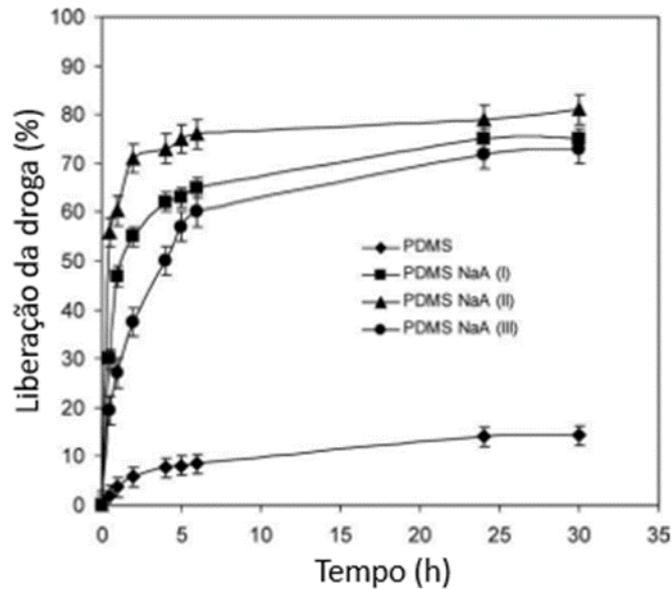


Imagem 10: Efeito da concentração de zeólita na liberação de ibuprofeno de membranas PDMS-NaA (2% DL) [34].

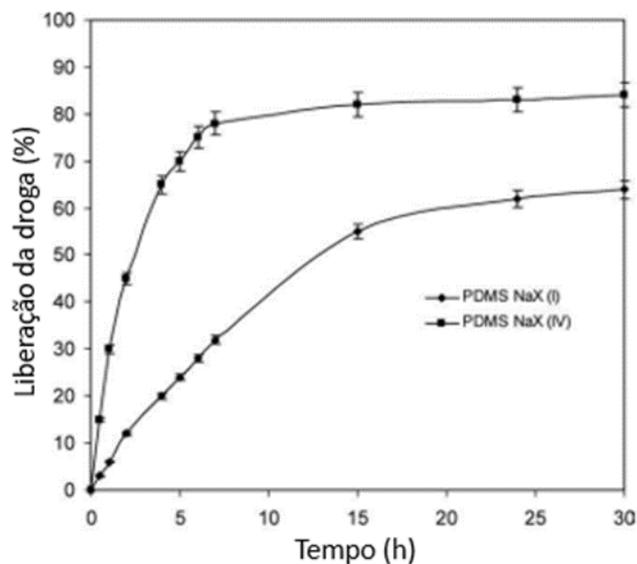


Imagem 11: Efeito da carga de fármaco na liberação de ibuprofeno de membranas PDMS NaX [34].

No caso da membrana baseada em PDMS, a cinética de liberação foi baixa devido às propriedades hidrofóbicas do material, o que prejudicou as interações com o fármaco e, conseqüentemente, a liberação média. Em relação às MMMs, a presença das zeólitas possibilitaram uma maior cinética de liberação devido ao seu

caráter hidrofílico em relação ao PDMS puro. O perfil de liberação também mudou de acordo com os diferentes tipos de zeólita, por conta do diferente teor de alumínio presente. De maneira geral, à medida que o teor de Al aumenta, a interação do fármaco com os cristais de zeólita também aumenta, deixando a redução menos pronunciada. O perfil de liberação dos MMMs contendo cristais de NaX foi mais linear e mais lento no tempo, demonstrando que membrana PDMS NaX(I) pareceu ser a mais promissora, demonstrando que a zeólita hidrofílica permitiu modular a liberação de ibuprofeno.

2.3 ELETROFIAÇÃO

Os polímeros são usualmente utilizados na produção de sistemas de liberação controlada, isso porque elas apresentam resultados superiores de liberação quando comparadas a outros materiais, apresentando vantagens como a liberação do fármaco em sítios específicos. Verifica-se na literatura um grande foco no uso da técnica de eletrofiação para o desenvolvimento de dispositivos com liberação controlada e um maior destaque será dado a este tema.

Recentemente, a eletrofiação vem sendo bastante utilizada para a produção de materiais para o tratamento de feridas abertas, com a intenção de criar um ambiente que ajude a regeneração do sistema biológico [35]. A técnica de eletrofiação aplica princípios eletrostáticos para fabricar nanofibras eletrofiadas, utilizando polímeros como álcool polivinílico, poli(ácido láctico) e policaprolactona. A diversidade na seleção de materiais e métodos de preparação dá aos dispositivos eletrofiados uma grande flexibilidade para a aplicação de entrega de fármacos [36].

A técnica permite dar a atenção devida a algumas características importantes das fibras como a morfologia controlada, com melhor determinação dos diâmetros, e o controle da porosidade entre as malhas [35].

O aparelho de eletrofiação típico, conforme imagem 11, consiste em, principalmente, uma fonte de alta tensão, uma seringa associada a tensão contendo a solução polimérica e um coletor metálico aterrado. A agulha da seringa tem a vazão da solução controlada pela bomba ejetora. A técnica de eletrofiação aplica princípios eletrostáticos para fabricar nanofibras eletrofiadas, ou seja, uma alta tensão é aplicada na gota que sai da agulha, formando o cone de Taylor. Então, as

gotas de polímero superam a tensão superficial para ejetar nanofibras de polímero que tem seu solvente evaporado no caminho até o coletor [37].

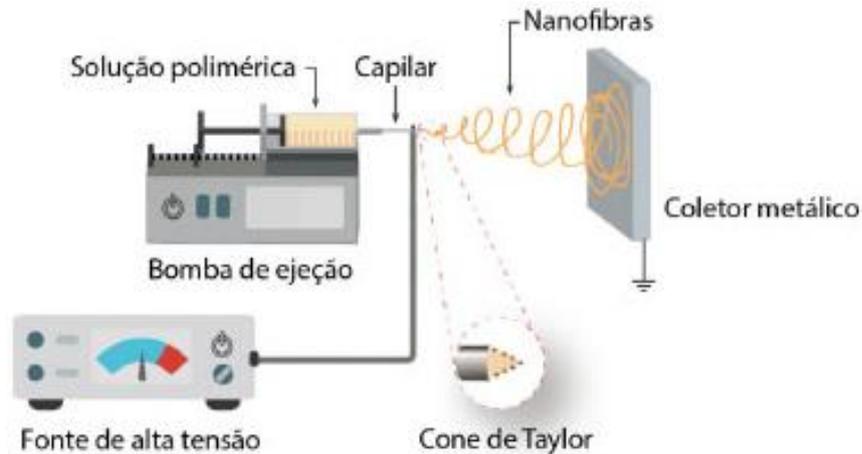


Imagem 12: Esquema da configuração da eletrofiação [37].

A fibra produzida por eletrofiação pode ser modificada a partir de diferentes parâmetros do processo como a tensão aplicada, a distância entre a agulha e o coletor, a vazão da solução, a interações entre o solvente e o polímero e a concentração desse polímero. Visto isso, na tabela 3 é possível avaliar de forma clara quais são as variáveis principais no sistema e no processo de eletrofiação.

Tabela 3: Variáveis do sistema de eletrofiação.

Variáveis do Sistema		
Composição química	Massa molar do polímero	Distribuição de massa molar
Viscosidade da solução	Tensão superficial	Qualidade da solução
Concentração da solução	Densidade de carga	Condutividade da solução

Tabela 4: Variáveis do processo de eletrofiação.

Variáveis do Processo		
Forma do capilar	Material do eletrodo	Força do campo elétrico
Distância do coletor	Taxa de evaporação	Vazão

A concentração é a principal variável a influenciar a forma da fibra, ou seja, quanto maior a concentração, maior a chance de enrosco de cadeias, isso aumenta a viscosidade da solução, que deixa a resistência ao alongamento maior, logo, os diâmetros das fibras produzidas ficam maiores. Além dela, viscosidade, condutividade elétrica e tensão superficial (ligada a formação do cone de Taylor) também influenciam na morfologia e geometria das fibras [38].

Diversos autores estudaram as variáveis de processo da eletrofiação, é possível notar que para diferentes concentrações de soluções, existe um intervalo correto de campo elétrico aplicado no qual ocorre a formação do jato estável. Além disso, a distância de trabalho precisa ter um valor mínimo (para total evaporação do solvente) e máximo (para que o campo elétrico possa estabilizar cone de Taylor). A velocidade de rotação do coletor também é um parâmetro influenciável, uma vez que quanto mais rápido, mais orientadas ficam as nanofibras [38].

Além da versatilidade em se controlar as características das fibras, a eletrofiação é uma técnica que facilita o carregamento de antibióticos ou anti-inflamatórios, por exemplo, equipando o dispositivo final com efeitos farmacológicos adicionais úteis para manter um ambiente adequado para a regeneração da pele [36].

Nangare et al. [39] avaliaram possíveis aplicações farmacêuticas para a eletrofiação, sendo que, na maioria das vezes, elas são utilizadas para o carregamento de fármaco. Determinaram que as fibras são otimizadas segundo a relação polímero/fármaco (viscosidade, concentração, fenômeno físico, massa molar) e as condições ambientais (umidade e temperatura). No estudo é visto que, dentre as principais aplicação farmacêuticas, temos as fibras antibacterianas, antivirais, antibióticas e anti-inflamatórias, tendo como materiais principais utilizados o PCL, PLLA, PVA e PVP.

Além disso, os autores também exemplificaram diferentes tipos de eletrofiação: a blendeletrofiação (agente terapêutico com solução polimérica), a eletrofiação coaxial (duas soluções poliméricas eletrofiadas simultaneamente), a eletrofiação em emulsão (solução de proteína aquosa do fármaco sendo emulsificada em uma solução de polímero) e a eletrofiação sem bico (um campo eletrostático é usado para formar a fibra sem usar agulhas).

Cao et al. [40] produziram fibras de PLLA e PHB com imobilização de fármaco (dipiridamol) na fibra utilizando a eletrofiação de fusão sem solvente. As misturas

foram preparadas em diferentes proporções de PLLA/PHB de 9:1, 8:2, 7:3 e 6:4 em massa, que foram misturados em um reômetro de torque a 190 °C por 6 min e uma velocidade do rotor de 80 rpm. Como foi dito, uma das características mais interessantes da eletrofiação é a possibilidade de controlar características da fibra, como o seu diâmetro. Abaixo, é possível ver uma tabela que compara as diferentes concentrações e formulações da membrana com os diâmetros médios da fibra.

Tabela 5: Formulações de membrana PLLA/PHB e diâmetros de fibra médios [40].

Materials	PLLA (wt%)	PHB (wt%)	DPD (wt%)	Average fiber diameter (μm)
PLLA	100	–	–	22.53 \pm 3.14
9:1	90	10	–	19.99 \pm 2.56
8:2	80	20	–	19.69 \pm 2.43
7:3	70	30	–	18.77 \pm 6.02
6:4	60	40	–	12.96 \pm 4.64
PHB	–	100	–	6.84 \pm 2.77
7:3/1%	69.3	29.7	1	10.69 \pm 2.51
7:3/5%	66.5	28.5	5	–

Os autores obtiveram interações interessantes entre PLLA e PHB na proporção de 7:3, além do encapsulamento do fármaco, confirmado pela análise de FTIR. Para o sistema PLLA/PHB 9:1 foi vista uma maior resistência à hidrólise do polímero do que o sistema 7:3 e a taxa de transporte de difusão foi cerca de duas vezes maior para as fibras PLLA/PHB 7:3. Em geral, as fibras formadas tiveram uma superfície lisa e diâmetro uniforme. A cristalinidade do PLLA diminuiu um pouco com a adição do PHB.

Ramiréz [41] preparou uma blenda PCL/Gelatina e PCL/GEL-HA-Dox por eletrofiação para ser utilizada na liberação controlada de doxiciclina (Dox), sendo que as amostras de hidroxiapatita (HA) que foram sintetizadas com surfactantes adsorveram o fármaco com maior facilidade. Os ensaios de MEV das fibras PCL/GEL e das fibras poliméricas contendo HA (PCL/GEL-HA) mostraram que as fibras apresentaram superfície lisa. Além disso, foram observadas algumas poucas regiões com defeitos (“beads”). Eles se formam devido à instabilidade do jato ou pela viscosidade da solução.

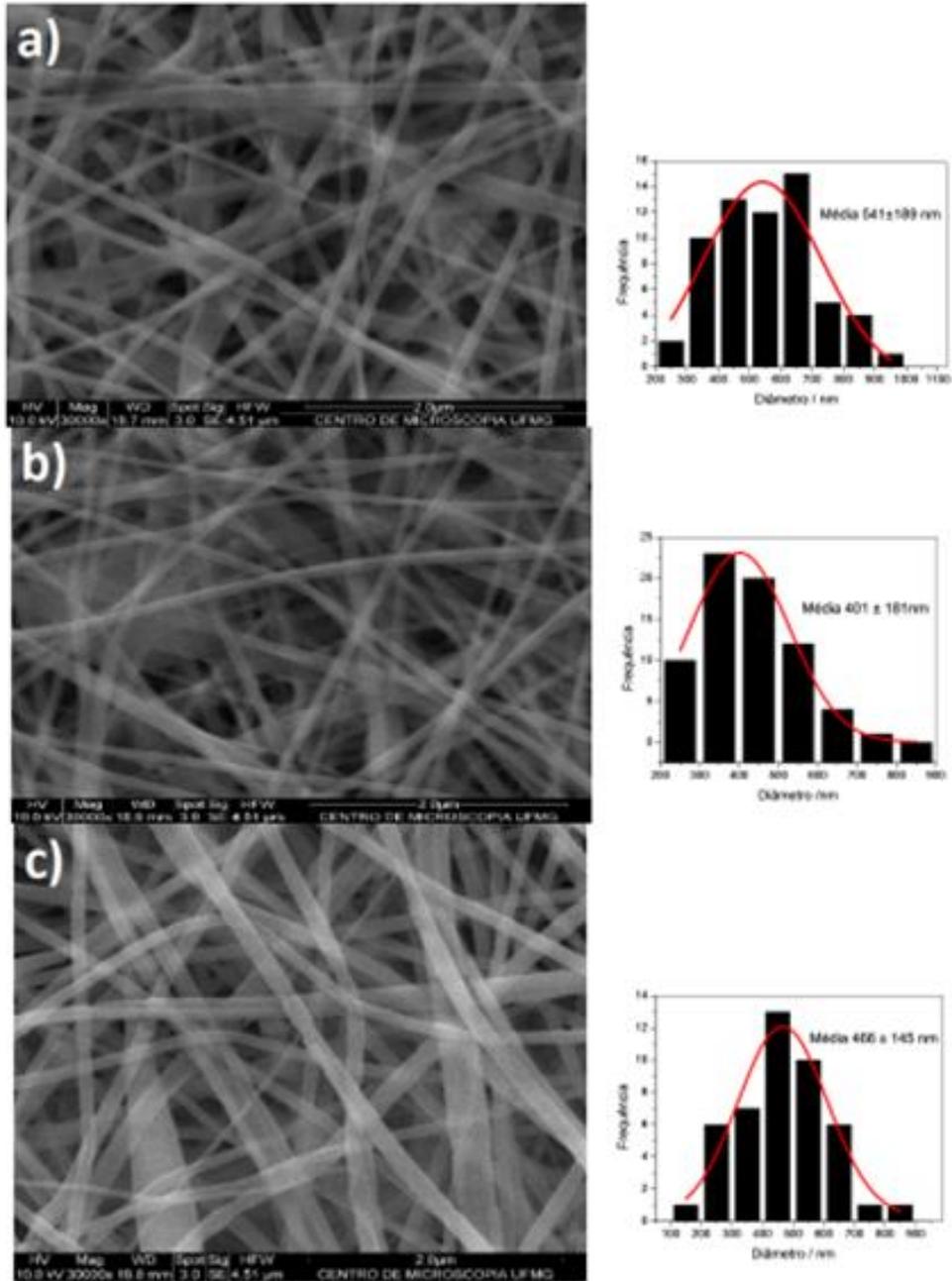


Imagem 13: Micrografias de MEV das fibras PCL/GEL [41].

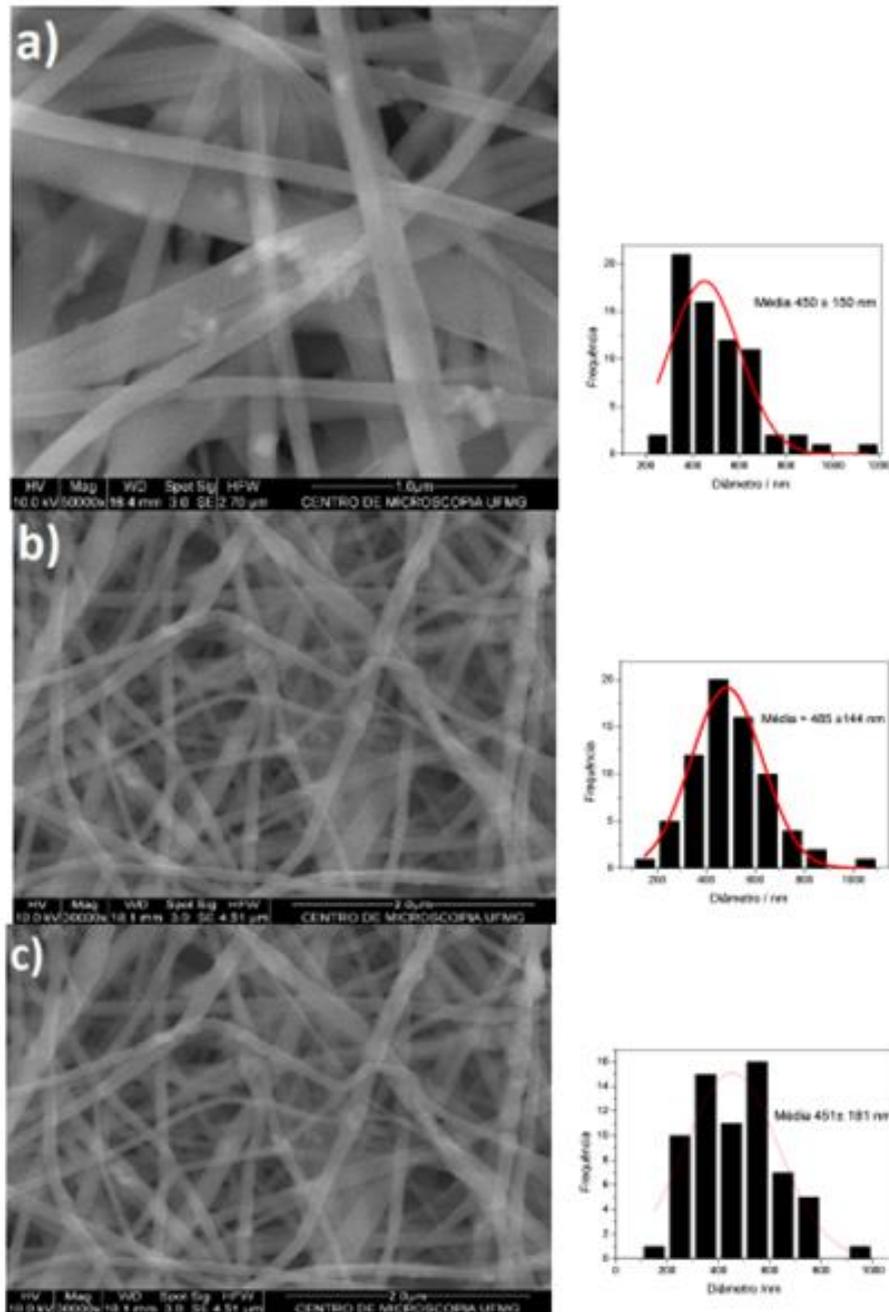


Imagem 14: Micrografias de MEV das fibras poliméricas contendo HA (PCL/GEL-HA) [41].

De maneira geral, foi observada uma liberação rápida do fármaco independente da proporção de PCL/GEL, isso porque, provavelmente, o fármaco estava disperso na gelatina e a sua liberação controlada acontece pela degradação do material hidrofílico. As fibras apresentaram uma moderada citotoxicidade e foi verificada formação de halos de inibição em cultura de bactérias frente a *Staphylococcus aureus*.

Passos et al. [42] avaliaram a biocompatibilidade da polidioxanona (PDS) eletrofiada com o metronizadol e a ciprofloxacina, visando demonstrar a possibilidade das nanofibras diluírem o antibiótico para serem utilizadas como um sistema de liberação. Ao final do estudo, foi visto que as matrizes com antibióticos mostraram comportamento oxidativo parecido à matriz de PDS. De maneira geral, o trabalho concluiu que a matriz produzida com antibiótico era capaz de ser um sistema de liberação de drogas biocompatível para combater infecções periodontais.

Xiuli et al. [43] demonstraram que a eletrofiação é um método simples com grande potencial para fabricação de fibras de ordem nano e micrométrica, sendo que seu trabalho é uma revisão sobre técnicas de eletrofiação e a potencialidade na entrega de fármacos. De maneira geral, no trabalho foram vistas técnicas como a eletrofiação co e multi-bicos, a eletrofiação coaxial e a eletrofiação de emulsão, demonstrando a possibilidade de fiar fibras ultrafinas com diâmetros e morfologia controláveis a partir de polímeros naturais, polímeros sintéticos e seus compósitos.

Perez et al. [44] validaram em sua pesquisa que a eletrofiação vem sendo amplamente estudada nos últimos anos quando o assunto se relaciona com a liberação controlada de fármacos. É importante ressaltar que ainda não há um controle regulatório e de qualidade bem estruturado quando se trata desse assunto em escala industrial, de todo modo, é evidente que este assunto passará a ser ainda mais estudado para que as limitações até agora vistas em estudos sejam superadas.

Allafchian et al. [45] produziram nanofibras de carboximetilcelulose (CMC) e poli(álcool vinílico) (PVA) carregadas com ácido flufenâmico (FFA) como um fármaco contendo grupos amina a partir da eletrofiação. O padrão de liberação da droga foi examinado usando um método de tubo de diálise, demonstrando uma liberação maior nos primeiros 20 minutos e uma liberação controlada por cerca de 10 horas.

Tais artigos demonstram a importância da eletrofiação e como esse assunto vem sendo amplamente estudado quando se relaciona com a liberação controlada de fármacos. Fica claro que a maior área superficial gerada pela eletrofiação garante a vantagem da eletrofiação ser utilizada para liberação controlada. Tal observação é de extrema importância, já que demonstra a potencialidade do assunto, mostrando que a pesquisa voltada ao controle da mastite e afecções de casco tem um campo de estudo amplo e com grande potencial de resultados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da revisão bibliográfica realizada durante a elaboração deste trabalho foi possível perceber a potencialidade no estudo do desenvolvimento de dispositivos com liberação controlada de fármaco para o controle das afecções de casco e da mastite, com destaque para a técnica de eletrofiação. Sendo assim, após analisar as pesquisas citadas neste trabalho e realizar uma procura mais abrangente em base de dados, é possível avaliar os principais materiais poliméricos utilizados para liberação controlada de fármacos, baseando as discussões no avanço dos estudos nos últimos anos, na geração de patentes e nos resultados encontrados.

Com isso visto, decidiu-se realizar uma pesquisa bibliográfica parametrizada, buscando analisar dados numéricos sobre a evolução das publicações sobre os temas abordados nesta monografia. Para tanto, optou-se pelo uso da base de dados *Web of Science* e as buscas realizadas e resultados obtidos são apresentados na sequência.

A princípio, foi filtrado na base artigos que contivessem mastite ou afecção de casco no título e no resumo. Essa pesquisa inicial foi feita, principalmente, para entender como a preocupação com essas doenças, que são as principais no gado, vem aumentando. Assim, foram encontrados cerca de 6.000 resultados, sendo que os primeiros foram publicados em 1990, e de 2010 em diante, houve um aumento significativo de publicações com o tema. Além disso, nessa base, com esses filtros, não foram encontrados artigos que se referissem às afecções de casco. Tais artigos só apareceram ao abranger a pesquisa, procurando o termo em “todos os campos”.

Um dos polímeros mais destacados em aplicações na área biomédica é o poli(ácido láctico), PLA. Os primeiros estudos envolvendo esse material aparecem por volta dos anos 1990, e desde então, o PLA é tema de estudo sendo encontrado, hoje em dia, em cerca de 2.500 publicações. No gráfico abaixo, é possível perceber a evolução no estudo do tema a cada cinco anos de pesquisa. Em 1990, havia apenas uma publicação; já no intervalo entre 2016 e 2022, foram publicados 1789 artigos.

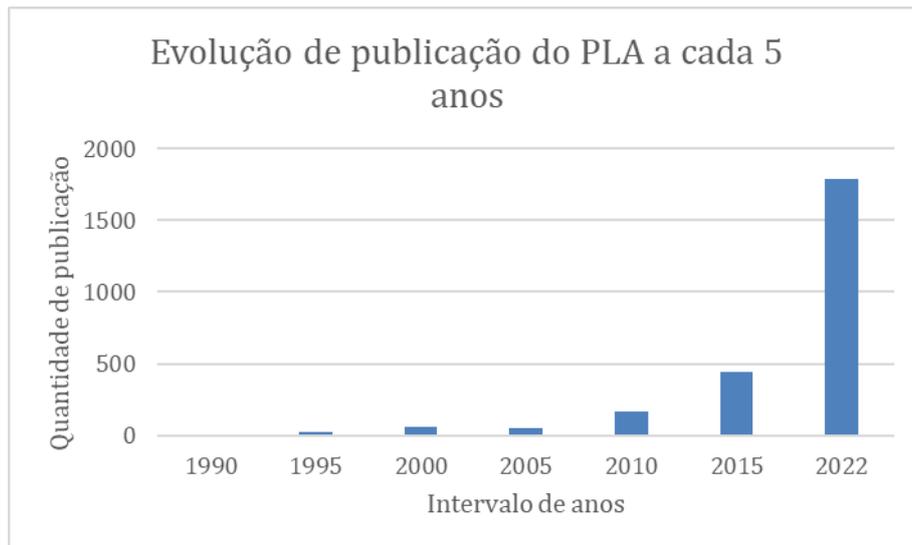


Gráfico 1: Evolução de publicação do PLA a cada 5 anos.

A policaprolactona (PCL) é um material que teve seu estudo desenvolvido nos últimos anos. Tal polímero teve seu primeiro estudo publicado no ano de 1991 e teve seu estudo desenvolvido ao longo dos anos 90 e, hoje, são vistas quase 3.000 publicações envolvendo o polímero. Neste segundo gráfico, é possível perceber a evolução no estudo do tema sobre o PCL a cada cinco anos de pesquisa, sendo que em 1991 houve 3 publicações e, no intervalo entre 2016 e 2023, foram publicados 1830 artigos. Tal dado demonstra que metade dos estudos sobre o tema foram publicados a partir de 2016.

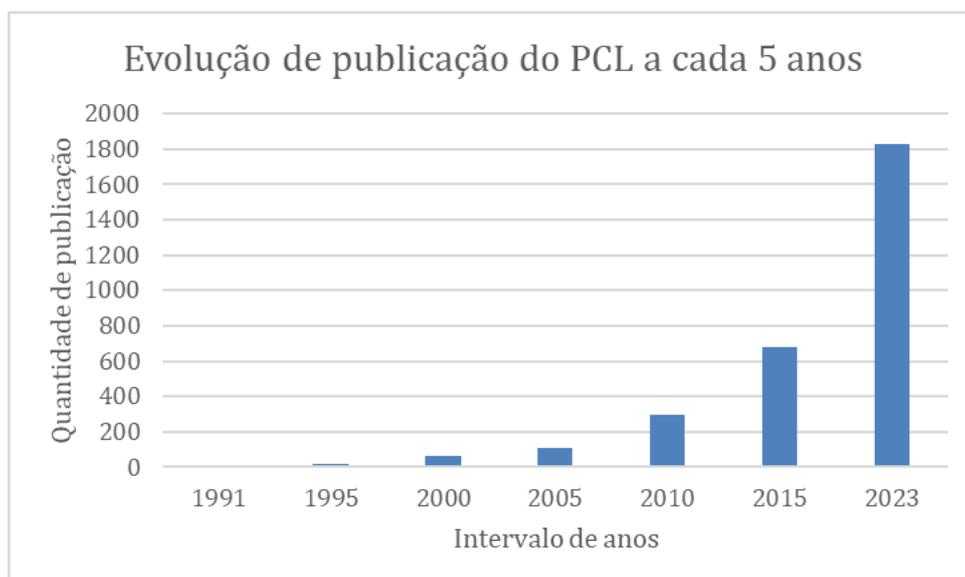


Gráfico 2: Evolução de publicação do PCL a cada 5 anos.

Além desses termoplásticos mais convencionais, estudar polímeros de fontes naturais é interessante porque se alia a necessidade em melhorar a qualidade de vida com a preocupação em utilizar materiais mais sustentáveis. Para realizar a pesquisa neste caso, foram utilizadas as palavras-chaves “polímeros de fontes naturais” que estivessem no título ou no resumo, uma vez que já era esperado uma queda no número de publicações. Dessa forma, foram encontrados cerca de 1.500 resultados.

Em relação ao interesse pelo tema de liberação controlada, realizando a busca com o termo “drug delivery” em título e resumo, são encontradas quase 26.000 publicações, com a evolução do tema ao longo dos anos sendo apresentada no gráfico 3.



Gráfico 3: Evolução de publicação de Liberação Controlada a cada 5 anos.

Já com a pesquisa direcionada para o termo “eletrofiação”, o principal método de produção das fibras para liberação controlada, procurando por essa técnica no resumo e no título, foram encontrados 7.300 resultados, sendo que a primeira publicação é de 1995. A evolução das publicações relacionadas a esse termo pode ser observada no gráfico a seguir.

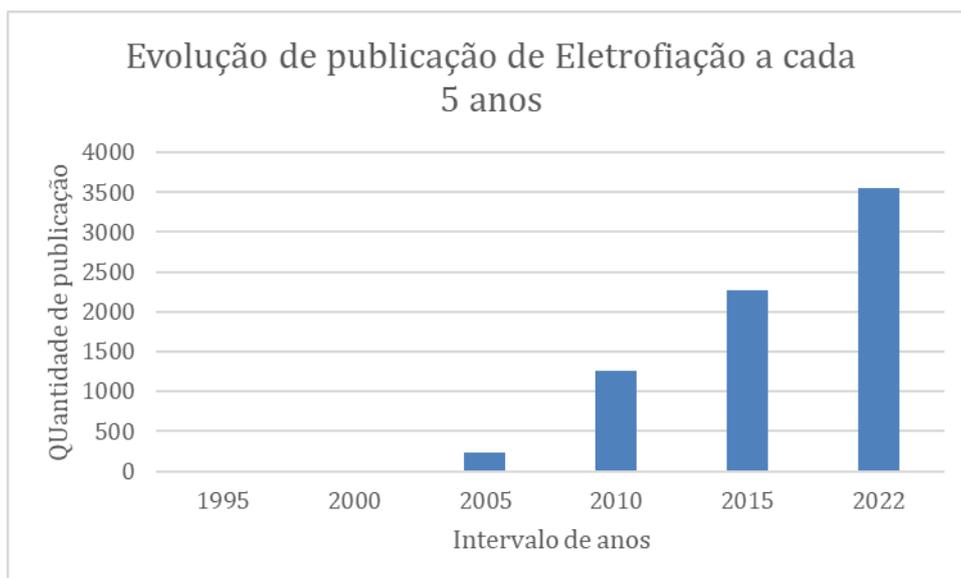


Gráfico 4: Evolução de publicação de eletrofiação a cada 5 anos.

Para que a pesquisa ficasse mais concentrada, passou-se a combinar os temas procurados para entender o quanto esses assuntos já foram abordados em conjunto.

Primeiramente, foi feita uma conexão entre os polímeros e a liberação controlada, procurando pelos termos no título ou no resumo das publicações separadamente. Procurando por "polylactic acid" e "drug delivery", foram encontrados 500 resultados. Já para "polycaprolactone", foram encontrados cerca de 800 resultados. Por fim, ao pesquisar por "polymers from natural sources", foram encontrados 88 resultados. Tais resultados demonstram que o PCL vem sendo o material mais estudado quando relacionado à liberação controlada de fármacos.

Já quando a pesquisa se volta para a combinação dos polímeros com a eletrofiação, para "polylactic acid" são vistos por volta de 400 resultados. Com a pesquisa em cima de "polycaprolactone", são vistos mais de 1400 artigos. Já com "polymers from natural sources", há 17 resultados.

Ao juntar a procura de eletrofiação combinada com a liberação controlada, são encontradas quase 600 publicações, com a primeira em 2003 e um aumento abrupto a partir de 2015, demonstrando o avanço no estudo com esses dois temas combinados, conforme apresentado no gráfico 5.

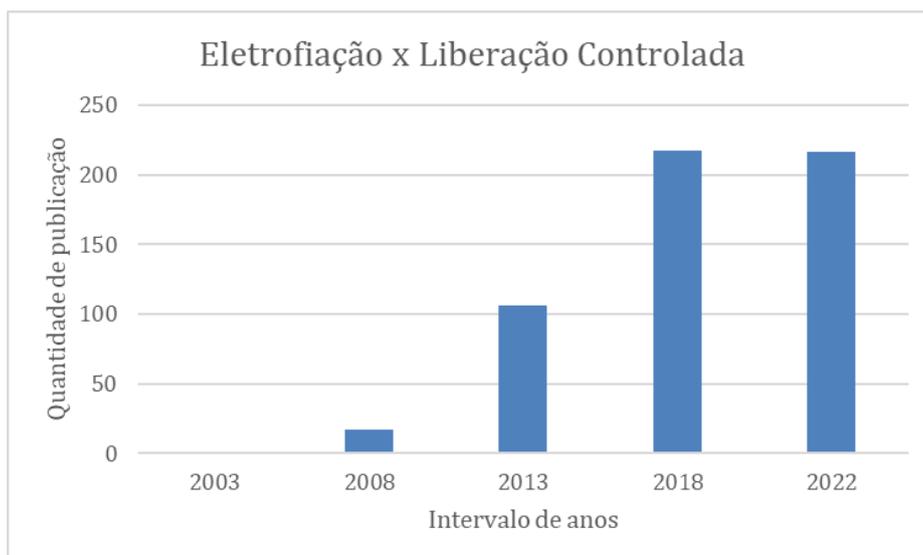


Gráfico 5: Evolução do número de publicações utilizando os termos “eletrofiação” e “liberação controlada” a cada 5 anos.

Ao combinar ‘drug delivery’ no resumo e ‘mastite’ em qualquer campo, obtemos apenas 21 resultados, a evolução pode ser vista no gráfico abaixo. Entretanto, quando a pesquisa é feita combinando eletrofiação e mastite, não se encontra nenhum resultado.

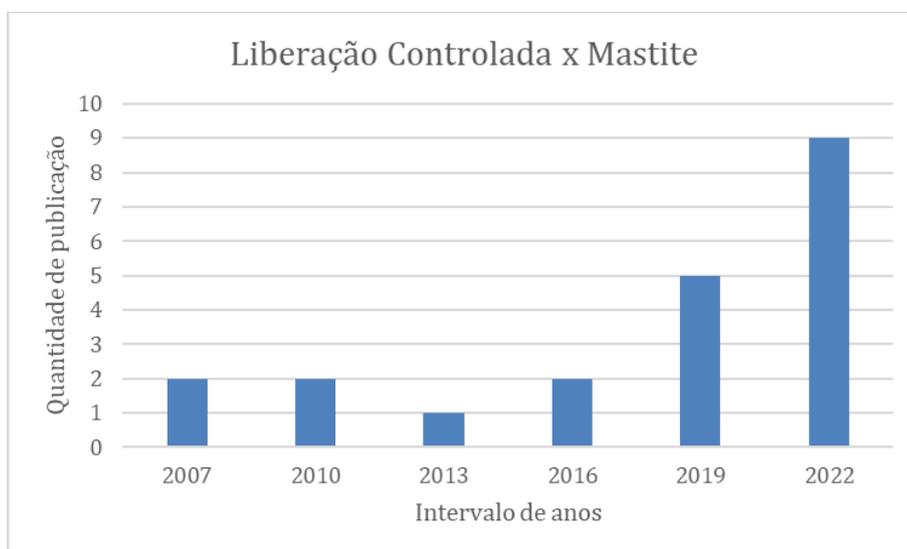


Gráfico 6: Evolução do número de publicações utilizando os termos “liberação controlada” e “mastite” a cada 5 anos.

O resultado desta pesquisa em comparação com a pesquisa aberta demonstra

o potencial de estudo nesse campo. A comparação entre os resultados apresentados nos gráficos 3 e 6, além da falta de artigos que envolvessem diretamente a eletrofiação e mastite, comprovam o potencial do estudo da liberação controlada com a eletrofiação para combater uma doença tão significativa economicamente como a mastite.

Por fim, foi visto que, acompanhando a evolução dos materiais e dos métodos de aplicação de fármacos, a medicina veterinária passou a desenvolver estudos a fim de melhorar a qualidade de vida dos animais adoentados. Desse modo, ainda que apenas nos anos 2000 tenham sido encontradas patentes desse assunto, desde 2015, mais de 3.000 publicações foram encontradas envolvendo a liberação controlada de fármacos e a medicina veterinária.

A análise dos gráficos permite compreender não só a evolução no estudo dos temas abordados, demonstrando o impacto que os avanços tecnológicos têm nos estudos e publicações de artigos sobre o tema, uma vez que a grande maioria tem seu aumento a partir de 2010. Além disso, é possível observar os potenciais de estudo ao cruzar os temas e perceber a diminuição nas publicações. Isso porque, nos estudos individuais, pode-se observar uma grande quantidade de publicações, enquanto, quando cruzado, as respostas para a pesquisa são menores. Isso demonstra o potencial de se estudar a eletrofiação voltada para a liberação controlada de fármacos ou, até mesmo, estudar como a liberação controlada pode ajudar a tratar os animais com mastite.

Foi encontrado na literatura uma tese (*Bernardi [46]*) que envolvia a produção de fibras de PCL, com pectina (PEC) e zeólita faujasita (FAU), a partir da eletrofiação para a liberação controlada do fármaco cloxacilina a fim de combater a mastite e a afecção de casco. A autora demonstrou o sucesso na produção de fibras compósitas de PCL:PEC:FAU por eletrofiação, contendo o antibiótico. Ensaio bactericidas sugeriram que as fibras são capazes de inibir o crescimento da bactéria da mastite e da afecção de casco e, de maneira geral, os resultados demonstraram que o sistema permite o acondicionamento do fármaco estudado. O estudo bibliométrico demonstrou as potencialidades nos estudos dos temas combinados e o trabalho de *Bernardi [46]* indica que o tema já vem se tornando foco de estudo no ambiente da agropecuária. Tais percepções validam o que foi estudado neste trabalho e demonstram o valor que este tipo de estudo pode alcançar.

5 CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho de revisão teve como objetivo avaliar a potencialidade de uso de sistemas biopoliméricos com liberação controlada para o tratamento de doenças do gado.

De maneira geral, a técnica de eletrofiação se destaca como método de conformação de fibras com grande potencial quando relacionado a liberação controlada. Este trabalho concluiu e validou a potencialidade no estudo de dispositivos baseados em biopolímeros para liberação controlada, produzidos por eletrofiação. Os temas tratados separadamente têm amplo estudo e conhecimento, com milhares de artigos publicados. Entretanto, quando comparados em conjunto, o número de artigos cai drasticamente, comprovando que apesar dos materiais e as técnicas terem potencial, esses assuntos não são amplamente estudados em conjunto visando uma aplicação em medicina veterinária, especialmente nas doenças que acometem o gado.

De maneira geral, o PCL aparece em maior número nas pesquisas porque é um material com maior potencial de liberação do fármaco. Isso acontece porque sua temperatura de transição vítrea está dentro da temperatura ambiente. De todo modo, polímeros como o PCL e o PLA apresentam grande potencial de terem suas fibras produzidas por eletrofiação, sendo utilizadas na liberação controlada de fármacos, a fim de combater doenças do gado como a mastite e as afecções de casco.

REFERÊNCIAS

1. DO, P. **PIB do agronegócio cresce mais que conjunto da economia em 2019 e 2020**. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2019-11/pib-do-agronegocio-cresce-mais-que-conjunto-da-economia-em-2019-e-2020>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
2. IMAGENET TECNOLOGIA. **PIB do Agronegócio Brasileiro - Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada - CEPEA-Esalq/USP**. Disponível em: <<https://www.cepea.esalq.usp.br/br/pib-do-agronegocio-brasileiro.aspx>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
3. IMAGENET TECNOLOGIA. **MERCADO DE TRABALHO/CEPEA: População ocupada no agro cresce no 1o tri e recupera perdas geradas pela covid-19 - Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada - CEPEA-Esalq/USP**. Disponível em: <<https://www.cepea.esalq.usp.br/br/releases/mercado-de-trabalho-cepea-populacao-ocupada-no-agro-cresce-no-1-tri-e-recupera-perdas-geradas-pela-covid-19.aspx>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
4. GOOGLE. **Pecuária no Brasil: fatores que demonstram a importância da atividade**. Disponível em: <<https://www.cptcursospresenciais.com.br/blog/a-importancia-da-pecuaria-no-brasil/#:~:text=Hoje%2C%20a%20cria%C3%A7%C3%A3o%20de%20gado,for%C3%A7a%20de%20trabalho%20e%20couro>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
5. **A força do agro e do leite no Brasil - Balde Branco**. Disponível em: <<https://www.baldebranco.com.br/forca-agro-e-leite-no-brasil/#:~:text=Leite%20%C3%A9%20atividade%20que,de%20100%20litros%20por%20dia>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
6. GOOGLE. **Doenças de cascos em bovinos: conheça causas e consequências!** Disponível em: <<https://www.cptcursospresenciais.com.br/blog/doencas-de-cascos-em-bovinos/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
7. FERNANDO SILVA RAMOS et al. Importância do diagnóstico de mastite subclínica e seus impactos econômicos nas propriedades leiteiras - revisão da literatura. **Revista Coleta Científica**, v. 1, n. 1, p. 17–27, 2017.
8. https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/181175/conde_g_me_jabo_int.pdf;jses

- [sionid=86EC9A914DC5C1D908E708011D4A9A9B?sequence=4](https://www.cptcursospresenciais.com.br/blog/mastite-bovina/) CONDE, Gabriel. Biocompatibilidade do biopolímero PLA e blenda PLA/PCL em ratos wistar. 2019. 69f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2019.
9. GOOGLE. **Mastite bovina: entenda as causas e como prevenir!** Disponível em: <<https://www.cptcursospresenciais.com.br/blog/mastite-bovina/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
10. VIGUIER, C.; ARORA, S.; GILMARTIN, N.; WELBECK, K. & O'KENNEDY, R. Mastitis detection: current trends and future perspectives. 2009. 486p.
11. [HTTPS://WWW.FACEBOOK.COM/MERCADOFISICORURAL](https://www.facebook.com/MercadoFisicoRural). **Mastite bovina: aprenda como identificar e prevenir a doença - MF Magazine**. Disponível em: <<https://blog.mfrural.com.br/mastite-bovina/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
12. AUER, J. A. & STICK, J. A. Equine Surgery; 4th ed.; Elsevier/Saunders: Saint Louis, 2012.
13. MELO, G. **Podologia Bovina: Entenda os problemas de cascos**. Disponível em: <<https://www.comprerural.com/podologia-bovina-entenda-os-problemas-de-cascos-em-bovinos/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
14. OUROFINO SAÚDE ANIMAL. **Afeções de cascos em bovinos: causas, diagnóstico, controle e tratamento**. Disponível em: <<https://www.ourofinosaudeanimal.com/ourofinoemcampo/categoria/artigos/tratamento-das-afecoes-de-cascos-em-bovinos/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
15. OUROFINO SAÚDE ANIMAL. **Qual é o tratamento para doenças de cascos em bovinos?** Disponível em: <<https://www.ourofinosaudeanimal.com/perguntas-frequentes/bovinos/qual-e-o-tratamento-para-doencas-de-cascos-em-bov/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
16. SILVEIRA, J. A. S. et al. Estudo epidemiológico e clínico de afeções podais em bovinos de corte manejados extensivamente no sudeste do Pará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 3, p. 367–373, mar. 2018.
17. ZAMPOLI, M. et al. Mastite bovina sob nanocontrole: a própolis nanoestruturada como nova perspectiva de tratamento para rebanhos leiteiros orgânicos. **Veterinária e Zootecnia**, p. 124–136, 2013.

18. BOLZAN, K. P. Desenvolvimento de suspensões nanoparticuladas com óleo essencial de *Tagetes minuta* L. e sua aplicação no controle da mastite bovina. **Ufsc.br**, 2018.
19. MACHADO, G. Desenvolvimento de formas farmacêuticas sustentáveis com nanoemulsão de macela (*Achyrocline satureioides*) visando à terapêutica da mastite bovina. **Ufsc.br**, 2021.
20. PORTO, I. C. C. M. "Polymer Biocompatibility". In: Polymerization. InTech; 2012.
21. CHO, H. S. et al. **Biodegradability and biodegradation rate of poly(caprolactone)-starch blend and poly(butylene succinate) biodegradable polymer under aerobic and anaerobic environment**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/49670693_Biodegradability_and_biodegradation_rate_of_polycaprolactone_starch_blend_and_polybutylene_succinate_biodegradable_polymer_under_aerobic_and_anaerobic_environment>. Acesso em: 30 ago. 2022.
22. VITOR BRAIT CARMONA et al. **Properties of a Biodegradable Ternary Blend of Thermoplastic Starch (TPS), Poly(ϵ -Caprolactone) (PCL) and Poly(Lactic Acid) (PLA)**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/271658860_Properties_of_a_Biodegradable_Ternary_Blend_of_Thermoplastic_Starch_TPS_Polyepsilon-Caprolactone_PCL_and_PolyLactic_Acid_PLA>. Acesso em: 30 ago. 2022.
23. **SCHNEIDER, Rodrigo**. Estudo do processo de eletrofiação de micro/nanofibras de polímeros biodegradáveis para liberação do antibiótico cloxacilina. 2018. 62f. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2018.
24. DOMINGOS JOSÉ STURION et al. Uso do Polímero de Mamona (IMPERMASTER®) na Impermeabilização de Lesões Podais de Bovinos. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 7, n. 1, 2022.
25. MONTEIRO, V. Cana-de-açúcar no tratamento de feridas cutâneas por segunda ou terceira intenção. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 1, n. 1, p. 1–8, 2016.
26. DE, W.; ERNESTO, F.; DE, C. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DA QUITOSANA FÚNGICA. **Biológicas & Saúde**, v. 4, n. 13, p. -, 2014.

27. BIZERRA, Alexa. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações. *Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA*. Três Lagoas, v, 3, n.2, p. 1-12, ago/dez. 2016.
28. OLIVEIRA, R. B. POLÍMEROS NA OBTENÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS. *Revista Eletrônica de Farmácia*. v3, 29-35, 2006.
29. BIZERRA, A.; SILVA, V. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, n. 2, p. 1–12, 2016.
30. UCHECHI, O.; OGBONNA, J. D. N.; ATTAMA, A. A. "Nanoparticles for dermal and transdermal drug delivery" IN: *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*. SEZER, A. D. (Ed.). Londres, InTech, 2014.
31. **Estudo comparativo da concentração inibitória mínima da eritromicina livre e em nanopartículas para Staphylococcus aureus e Streptococcus agalactiae isolados de mastite bovina. - Portal Embrapa.** Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1034234/estudo-comparativo-da-concentracao-inibitoria-minima-da-eritromicina-livre-e-em-nanopartículas-para-staphylococcus-aureus-e-streptococcus-agalactiae-isolados-de-mastite-bovina>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
32. CASTRO, Karine Cappuccio de. Síntese de nanopartículas de quitosana/PLA para liberação controlada de antibiótico no tratamento de mastite. 2017. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Alfenas, Poços de Caldas, MG, 2017.
33. PORTO, Jerônimo. Propriedades antimicrobianas das nanopartículas de quitosana encapsuladas com clorexidina. VII Workshop de Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio. 2014, Juiz de Fora.
34. LORETO DI DONATO. Development of mixed matrix membranes for controlled release of ibuprofen. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 128, n. 1, p. 754–760, 2013.
35. MAURO; CAVALLARO; GIAMMONA. Near-Infrared, Light-Triggered, On-Demand Anti-inflammatory and Antibiotics Release by Graphene Oxide/Electrospun PCL Patch for Wound Healing. **C — Journal of Carbon Research**, v. 5, n. 4, p. 63, 23 out. 2019.

36. YE et al. Electrospun Nanofibers for Tissue Engineering with Drug Loading and Release. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 4, p. 182, 15 abr. 2019.
37. MERCANTE, L. et al. NANOFIBRAS ELETROFIADAS E SUAS APLICAÇÕES: AVANÇOS NA ÚLTIMA DÉCADA. **Química Nova**, 2021.
38. NEZARATI, R. M.; EIFERT, M. B.; COSGRIFF-HERNANDEZ, E. Effects of Humidity and Solution Viscosity on Electrospun Fiber Morphology. **Tissue Engineering Part C: Methods**, v. 19, n. 10, p. 810–819, out. 2013.
39. SOPAN NANGARE et al. **Pharmaceutical applications of electrospinning**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/336099510_Pharmaceutical_applications_of_electrospinning>. Acesso em: 30 ago. 2022.
40. CAO, K. et al. **PLLA-PHB fiber membranes obtained by solvent-free electrospinning for short-time drug delivery**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/321766089_PLLA-PHB_fiber_membranes_obtained_by_solvent-free_electrospinning_for_short-time_drug_delivery>. Acesso em: 30 ago. 2022.
41. RICARDO RAMIREZ AGUDELO. Preparação e caracterização de matrizes de liberação controlada de doxiciclina à base de nanofibras de policaprolactona e gelatina carregadas com nanopartículas de hidroxiapatita. **Ufmg.br**, 2015.
42. PASSOS, P. C. et al. Nanofibrous antibiotic-eluting matrices: Biocompatibility studies in a rat model. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 108, n. 2, p. 306–315, 23 abr. 2019.
43. HU, X. et al. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. **Journal of Controlled Release**, v. 185, p. 12–21, jul. 2014.
44. MARTÍNEZ-PÉREZ, C. A. Electrospinning: A promising technique for drug delivery systems. **REVIEWS ON ADVANCED MATERIALS SCIENCE**, v. 59, n. 1, p. 441–454, 1 jan. 2020.
45. ALLAFCHIAN, A.; HOSSEINI, H.; GHOREISHI, S. M. Electrospinning of PVA-carboxymethyl cellulose nanofibers for flufenamic acid drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 163, p. 1780–1786, nov. 2020.
46. BERNARDI, Bárbara. DESENVOLVIMENTO DE FIBRAS COMPÓSITAS ULTRAFINAS DE POLICAPROLACTONA, PECTINA E ZEÓLITA FAUJASITA PARA

ACONDICIONAMENTO DE CLOXACILINA. 2020.79f. Dissertação (mestrado) -
Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2020.