

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
ENGENHARIA DE BIOPROCESSOS E BIOTECNOLOGIA

NATHÁLIA FERNANDA SCZESNY

**O EFEITO DE ANTIBIÓTICOS NA PERFORMANCE ANTIMICROBIANA
DE FILMES À BASE DE QUITOSANA VISANDO REVESTIMENTO DE
DISPOSITIVOS MÉDICOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TOLEDO, PARANÁ

2024

NATHÁLIA FERNANDA SCZESNY

**O EFEITO DE ANTIBIÓTICOS NA PERFORMANCE ANTIMICROBIANA
DE FILMES À BASE DE QUITOSANA VISANDO REVESTIMENTO DE
DISPOSITIVOS MÉDICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Renato Eising
Coorientador: Prof. Dr. Helton José Wiggers

TOLEDO, PARANÁ

2024



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta licença permite compartilhamento, remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

NATHÁLIA FERNANDA SCZESNY

**O EFEITO DE ANTIBIÓTICOS NA PERFORMANCE ANTIMICROBIANA DE
FILMES À BASE DE QUITOSANA VISANDO REVESTIMENTO DE DISPOSITIVOS
MÉDICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, como requisito parcial à obtenção do título de Engenheira de Bioprocessos e Biotecnologia, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Renato Eising

Coorientador: Prof. Dr. Helton José Wiggers

Data de aprovação: 19 de junho de 2024

Prof. Dr. Cleverson Busso
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Michael Jackson Vieira da Silva
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Renato Eising
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Helton José Wiggers
Biopark Educação

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Marilde, que sempre me deu amparo, força e colo. Que me apresentou a tudo que eu conheço de cozinha e de amor. Que foi quem me apresentou Deus, e o mantém vivo dentro de mim todos os dias.

Ao meu pai, Heinrich, que me ensinou a ser independente desde quando eu nem me conhecia por gente. Que me ensinou que uma vida boa se conquista por caminhos difíceis. Se hoje eu confio nos meus passos, é por causa dele.

À minha irmã, Carolina, que com toda a sua serenidade entende todos os meus anseios, e faz o possível para que eu viva mais tranquila e feliz. Ao meu irmão, Gustavo, à minha cunhada, Mariana, e aos meus sobrinhos, João e Mateus, que me incentivam a voar muito mais alto do que eu acho que sou capaz.

Aos meus amigos, Sofia, Maria Fernanda, Lívia, Luiza, Lavínia, Natália, Maiara, Annie, Jéssica, Letícia, Bruna, Elisa, Kessia, Nathália, Afonso, Poliana, Harley, Ana Carolina, Murillo, Matheus, Cairo, Caroline, Gustavo, Emilly, Eduarda, Mariana, Ray, Yasmin, Eloíse, Cecília, Jhonatan, Camilla, Eliandro, Maria Clara, Luiza, Vitória, Vitória, Maria Eduarda, Arthur, Letícia e Vinícius, que passaram comigo pela estrada de chão antes de chegar no asfalto. Por consertarem coisas aqui dentro que eu jamais seria capaz de consertar sozinha.

Aos meus professores, que com muito amor dedicaram os anos de suas vidas a ensinar e fazer com que um completo desconhecido alce grandes voos, que foram inspiração, respeito e compreensão a cada semestre concluído, que me forneceram conhecimento para que, hoje, pudesse desenvolver este projeto.

Aos meus orientadores, Renato e Helton, pelos ensinamentos enriquecedores, orientação, incentivo e, principalmente, paciência. Seus conhecimentos foram essenciais para que me tornasse a acadêmica que sou hoje.

Ao time do Laboratório de Biomateriais e Bioengenharia, Helton, Fernanda, Claudia, Isabela e Cecilia, pela colaboração, *brainstormings* e apoio em cada passo desta pesquisa. É uma honra fazer parte de um time tão sério, determinado e focado na pesquisa.

Ao Biopark Educação, pelos recursos, espaço e serviços, que foram cruciais para a viabilização deste estudo.

Meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização e concretização deste trabalho de conclusão de curso.

RESUMO

Dispositivos médicos, como cateteres, implantes ortopédicos e sondas, apesar de desempenharem um papel crucial no atendimento ao paciente, estão frequentemente associados ao surgimento de infecções bacterianas, principalmente aqueles implantados por longos períodos de tempo. Esses dispositivos são classificados de acordo com o tempo de uso: transiente por menos de 60 minutos, de curto prazo por menos de 30 dias e de longo prazo por mais de 30 dias. Uma alternativa de prevenção de infecções é a utilização de revestimentos antimicrobianos. Filmes à base de quitosana e reticulados com ácido tânico e sulfato de ferro mostraram resultados promissores em relação à atividade antibacteriana em função do tempo, acima de um mês, quando o antibiótico gentamicina foi impregnado no filme. A interação intermolecular do antibiótico com a matriz do filme e a velocidade de difusão desempenham um papel fundamental no controle da cinética de liberação. Desta forma, este trabalho objetiva avaliar antibióticos com diversidade química determinando seu impacto nas propriedades físico-químicas dos filmes, atividade antimicrobiana, e cinética de liberação dos diferentes antibióticos. Os métodos utilizados foram testes de intumescimento, perda de massa, análise morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e microscopia óptica, liberações físico-químicas em fluidos biológicos simulados e ensaios antimicrobianos estáticos e cinéticos. Finalmente, foi realizada a modelagem matemática dos dados de liberação físico-químicos para determinar o mecanismo de liberação dos antibióticos a partir dos filmes. Os resultados permitiram categorizar os antibióticos de acordo com os tempos de liberação, formando um leque de opções para diferentes aplicações em dispositivos médicos. Concluindo, este trabalho demonstra que os grupos funcionais e cargas dos antibióticos podem alterar significativamente o tempo de liberação, apresentando liberações de até seis meses com atividade antibacteriana.

Palavras-chave: antibióticos; cinética de liberação; dispositivos médicos.

ABSTRACT

Medical devices such as catheters, orthopedic implants and probes, while playing a critical role in patient care, are often associated with the occurrence of bacterial infections, especially when implanted for long periods of time. These devices are classified according to their duration of use: transient for less than 60 minutes, short-term for less than 30 days, and long-term for more than 30 days. An alternative to prevent infection is the use of antimicrobial coatings. Films based on chitosan and cross-linked with tannic acid and iron sulfate showed promising results in terms of antibacterial activity as a function of time, over a month, when the antibiotic gentamicin was impregnated into the film. The intermolecular interaction of the antibiotic with the film matrix and the diffusion rate play a fundamental role in controlling the release kinetics. Therefore, this work aims to evaluate antibiotics with chemical diversity by determining their impact on the physicochemical properties of the films, antimicrobial activity and release kinetics of different antibiotics. The methods used were swelling tests, mass loss, morphological analysis by scanning electron microscopy (SEM) and optical microscopy, physicochemical releases in simulated biological fluids, and static and kinetic antimicrobial tests. Finally, mathematical modeling of the physicochemical release data was performed to determine the mechanism of antibiotic release from the films. The results allowed the antibiotics to be categorized according to their release times, creating a range of options for different applications in medical devices. In conclusion, this work demonstrates that the functional groups and charges of antibiotics can significantly alter the release time, presenting releases of up to six months with antibacterial activity.

Keywords: antibiotics; release kinetics; medical devices.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Simulação de tipo de recobrimento de dispositivo médico.....	5
Figura 2. Mecanismo de liberação controlada por difusão (A) e dissolução (B), respectivamente	7
Figura 3. Mecanismo de liberação controlada por intumescimento da matriz.	8
Figura 4. Mecanismo de liberação controlada por alteração da matriz	9
Figura 5. Comparação entre uma liberação de ordem-zero e uma liberação com liberação em rajada.....	10
Figura 6. Estrutura química da quitosana.....	11
Figura 7. Estrutura química do ácido tânico.	12
Figura 8. Principais bactérias associadas a cateteres urinários no Mbale Regional Referral Hospital.....	14
Figura 9. Ordem de adição das soluções de quitosana (CS), ácido tânico (TA), Moxifloxacino (MOX) e FeSO ₄ (Fe).	19
Figura 10. Liberação cumulativa de antibióticos de filmes de quitosana (A) sem reticulante e (B) reticulados com ácido tânico e ferro. Estudos realizados em meio PBS a 37°C, 100 rpm e pH 7.4. A composição de cada código está apresentada na Tabela 5.	31
Figura 11. Estruturas químicas e classificação dos antibióticos em função do tempo de liberação.....	32
Figura 12. Filme de sulfametoxazol não reticulado.	38
Figura 13. Análise de Inspeção visual, Microscopia Óptica e Microscopia Eletrônica de Varredura de (A) filme branco, (B) filme carregado com sulfametoxazol, (C) filme carregado com gentamicina e (D) filme carregado com moxifloxacino.	39
Figura 14. Concentrações brutas dos antibióticos liberados de filmes de quitosana reticulados com ácido tânico e ferro, comparadas à faixa de CIM apresentada no tópico anterior. Estudos realizados em meio PBS a 37°C, 100 rpm e pH 7.4. A composição de cada código está apresentada na Tabela 5.....	42

Figura 15. Atividade antibacteriana indireta ao longo do tempo de filmes (A) não reticulados contra <i>S. aureus</i> , (B) não reticulados contra <i>E. coli</i> , (C) reticulados contra <i>S. aureus</i> e (D) reticulados contra <i>E. coli</i>	43
Figura 16. Interações intermoleculares entre antibióticos e a matriz.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de incidências de infecções para cada tipo de microrganismo no Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.....	13
Tabela 2. Cateteres Venosos Centrais (CVCs) com recobrimento antimicrobiano disponíveis no mercado.....	16
Tabela 3. Características analisadas para seleção dos antibióticos.	18
Tabela 4. Formulações dos filmes sintetizados.....	20
Tabela 5. Composição do filme e siglas utilizadas durante a apresentação deste estudo. As porcentagens estão apresentadas em relação à massa de quitosana....	21
Tabela 6. Solventes para os quais os antibióticos foram solúveis à concentração de 5 mg/mL	29
Tabela 7. Teste de estabilidade dos filmes sintetizados em diferentes ordens de adição de reagentes em meio aquoso.	30
Tabela 8. Valores de R^2 para os dados de liberação de antibiótico ajustdos para diferentes modelos matemáticos.....	34
Tabela 9. Interpretação dos parâmetros cinéticos das equações de Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin e Weibull e valores do parâmetro para a liberação de cada antibiótico.	35
Tabela 10. Visão geral dos resultados do estudo de ajuste matemático.....	36
Tabela 11 - Caracterização físico-química dos filmes (continua)	36
Tabela 12 - Caracterização físico-química dos filmes (conclusão).....	37
Tabela 13. Diâmetro, em milímetros, dos halos de filmes de quitosana carregados com diferentes antibióticos contra bactérias frequentemente encontradas em Infecções Associadas a Biomateriais.	40
Tabela 14. Concentração Inibitória Mínima dos antibióticos contra seis bactérias comumente presentes em dispositivos médicos, em $\mu\text{g/mL}$	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC	Critério de Informação de Akaike
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CFU/UFC	<i>Colony Forming Unity</i> /Unidade de formação de colônias
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CIP	Ciprofloxacino
CS	Quitosana
CVC	Cateter Venoso Central
Fe	FeSO ₄
GEN	Gentamicina
HPLC/CLAE	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i> /Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
LNZ	Linezolida
MOX	Moxifloxacino
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MSC	Critério de Seleção de Modelo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Tampão Fosfato-Salino
R ²	Coefficiente de determinação
SMX	Sulfametoxazol
TA	Ácido Tânico
TMP	Trimetoprima
UV/VIS	Ultravioleta Visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS.....	2
2.1 Objetivo Geral.....	2
2.2 Objetivos Específicos	2
3 JUSTIFICATIVA.....	3
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
4.1 Revestimentos de dispositivos médicos	4
4.2 Classificação de dispositivos médicos em função do tempo de uso.....	6
4.3 Sistema de distribuição de fármacos com liberação controlada	6
4.4 Determinação de mecanismo de liberação a partir de modelos matemáticos	
9	
4.5 Compostos ideais para a matriz	10
4.4 Bactérias comumente relacionadas a dispositivos médicos	13
4.5 Antibióticos.....	15
4.6 Produtos disponíveis no mercado.....	16
5 MATERIAIS E MÉTODOS	17
5.1 Materiais.....	17
5.1.1 Reagentes	17
5.1.2 Antibióticos	17
5.1.3 Bactérias	18
5.2.1 Critério de seleção de antibióticos.....	18
5.2.2. Solubilidade dos antibióticos	19
5.2.3. Ordem de adição das soluções de compostos na solução precursora do filme	
19	
5.3. Procedimento de preparação de filmes.....	20
5.4 Cinética de liberação do antibiótico	21
5.4.1 Gentamicina	21
5.4.2 Trimetoprima	22
5.4.3 Moxifloxacino.....	22

5.4.4 Ciprofloxacino.....	23
5.4.5 Linezolida	23
5.4.6 Sulfametoxazol.....	23
5.5 Estudo de mecanismo de liberação por meio de modelagem matemática	24
5.6 Caracterização do filme	25
5.6.1. Espessura	25
5.6.2. Intumescimento	26
5.6.3. Perda de massa	26
5.6.4. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	26
5.6.5. Microscopia óptica de contraste	27
5.7 Análise de atividade antibacteriana.....	27
5.7.1 Preparo do estoque de bactéria	27
5.7.2 Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	27
5.7.3 Análise de disco de difusão.....	28
5.7.4 Atividade antibacteriana indireta ao longo do tempo	28
5.8 Método de determinação de cargas e grupos ionizáveis das estruturas dos antibióticos	29
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6.1 Testes preliminares.....	29
6.2 Cinética de liberação de antibiótico	30
6.3 Estudo de mecanismo de liberação por meio de modelagem matemática	33
6.4 Caracterização dos filmes	36
6.5 Potencial antibacteriano	39
6.5.1 Análise de disco de difusão.....	39
6.5.1 Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	40
6.5.3 Atividade antibacteriana indireta ao longo do tempo	41
7 CONCLUSÃO	46
APÊNDICE A - Principais parâmetros que determinam um bom ajuste da liberação nos modelos matemáticos encontrados pelo ajuste de dados a modelos matemáticos, conforme metodologia apresentada no item 5.5.	53

APÊNDICE B – Exemplo dos cromatogramas de cada antibiótico junto à sua respectiva curva de calibração.....	54
---	-----------

1 INTRODUÇÃO

Cateteres são dispositivos indispensáveis no atendimento à saúde quando há necessidade de se manter o acesso à veia do paciente por determinado período de tempo. De acordo com Subba Rao *et. al.* (2005) , acessos intravenosos podem ser utilizados para administração de fluidos, hemoderivados, medicamentos, nutrição parenteral e monitorização hemodinâmica.

Por outro lado, esse tipo de ação invasiva pode resultar em infecções por microrganismos. A infecção associada a cateteres venosos, por exemplo, ocorre quando bactérias localizadas na inserção do cateter atingem a corrente sanguínea (BONVENTO, 2007). Esse tipo de infecção pode apresentar impactos significativos, podendo desenvolver sepses, falência dos órgãos e até mesmo a morte. Além disso, mesmo que o dispositivo seja trocado antes da apresentação de uma infecção, a troca deste dispositivo provoca grande desconforto no paciente (NOLAN et al., 2016).

Para fins de minimizar esse tipo de infecção, pesquisas sobre revestimentos de dispositivos médicos com liberação controlada têm ganhado pauta relevante, visto que possuem habilidade de liberar composto antimicrobiano diretamente no local da infecção, fazendo com que o cateter revestido dure por período de tempo maior em comparação a cateteres convencionais, evitando trocas recorrentes do dispositivo (ALSHAHRANI et al., 2023).

Os revestimentos visam conferir eficácia contra diferentes patógenos de comum incidência a dispositivos médicos, como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, utilizando antibióticos potentes e de amplo espectro como agentes ativos dos revestimentos. Algumas pesquisas ainda preveem a associação do antibacteriano com antifúngicos, visto que a *Candida spp.* é um fungo também muito recorrente em infecções pelo uso de cateteres (VANEPPS; YOUNGER, 2016).

Quanto à composição do revestimento, este deve ser biocompatível, atóxico, estável e de baixo custo. Ademais, para conferir o potencial de liberação prolongada, agentes reticulantes podem ser usados na formulação. O ácido tânico (TA) é um reticulante promissor nesta área visto que, além de ser um composto obtido a partir de microalgas e plantas, ainda comporta diversos locais de ligação (FAN et al., 2017).

Desta forma, um filme com base em quitosana e reticulado com ferro e ácido tânico foi desenvolvido pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Biomateriais e Bioengenharia do Biopark Educação, localizado na cidade de Toledo, no Paraná (CHEVALLIER et al., 2023). O grupo realizou a caracterização, cinética de liberação e potencial antimicrobiano, utilizando gentamicina como agente ativo. Baseado nesta formulação, este estudo prevê o aprofundamento do potencial desta formulação de filme explorando diferentes antibióticos na matriz do filme.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito de diferentes antibióticos nas propriedades físico-químicas e microbiológicas de filmes de quitosana, visando o revestimento de dispositivos médicos.

2.2 Objetivos Específicos

- 1- Selecionar antibióticos com variedade de massa molar, carga e grupos funcionais;
- 2- Sintetizar filmes de quitosana reticulados com ácido tânico (TA) e FeSO_4 , acrescentada de diferentes antibióticos selecionados;
- 3- Caracterizar os filmes de acordo com espessura, intumescimento e perda de massa;
- 4- Avaliar a diferença morfológica entre os filmes;
- 5- Estudar a cinética e o mecanismo de liberação dos antibióticos a partir dos filmes;
- 6- Analisar a eficácia antibacteriana dos filmes em diferentes bactérias por meio de ensaios estáticos e em função do tempo.

3 JUSTIFICATIVA

Este estudo visa justificar a necessidade de investigação sobre a eficácia dos revestimentos de dispositivos médicos, como cateteres e dispositivos ortopédicos, na prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA e estatísticas brasileiras revelam uma incidência significativa de IRAS, destacando-se infecções na corrente sanguínea causadas por cateteres venosos centrais (CDC, 2024; GOVERNO FEDERAL BRASILEIRO, 2020).

A aplicação de revestimentos antimicrobianos em dispositivos médicos é uma estratégia crucial para mitigar o risco de infecções. No entanto, a análise da eficácia desses revestimentos, especificamente em relação à sua atividade antimicrobiana ao longo do tempo, é fundamental para garantir a eficácia contínua desses dispositivos. Este estudo propõe investigar a atuação de diferentes antibióticos nos revestimentos, fornecendo informações sobre a atividade antimicrobiana ao longo do tempo e o período máximo, *in vitro*, em que o revestimento pode prevenir a infecção.

A ausência de investigação nesse sentido pode resultar na generalização do uso de antibióticos nos revestimentos, o que pode levar a resultados inesperados ou até mesmo à ineficácia do produto. Portanto, esta pesquisa se faz necessária para fornecer dados científicos que embasem a escolha e o desenvolvimento de revestimentos de dispositivos médicos mais eficazes na prevenção de IRAS, contribuindo para a melhoria da segurança e qualidade dos cuidados de saúde oferecidos aos pacientes.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), “Um dispositivo médico pode ser qualquer instrumento, aparelho, implemento, máquina, implante, reagente para uso *in vitro*, software, material ou artigos relacionados destinado ao uso para fins médicos” (OMS, 2024). Este trabalho emprega como definição de dispositivos médicos aqueles que podem ser revestidos por um medicamento de liberação controlada, inseridos no corpo do paciente e suscetíveis a infecções, como cateteres arteriais, venosos ou urinários, além de dispositivos ortopédicos.

Além disso, o foco deste trabalho se dá a cateteres urinários e cateteres venosos centrais (CVC), que possuem como material-base a borracha de silicone, o látex ou o poliuretano, que são materiais biocompatíveis e maleáveis. O cateter urinário é utilizado para drenar e coletar urina, indicados para problemas de incontinência ou retenção urinária, pós-cirúrgicos de próstata ou genitais ou condições médicas nas quais o paciente não tem controle sobre a urina. Por outro lado, o cateter venoso central (CVC) é inserido em uma veia posicionada acima do coração, chamada veia cava superior, e é utilizado para administração de medicamentos quimioterápicos, fluidos intravenosos, transfusão de sangue e plaquetas e colher amostras de sangue, por exemplo (CANADIAN CANCER SOCIETY, 2024; MEDLINEPLUS, 2023).

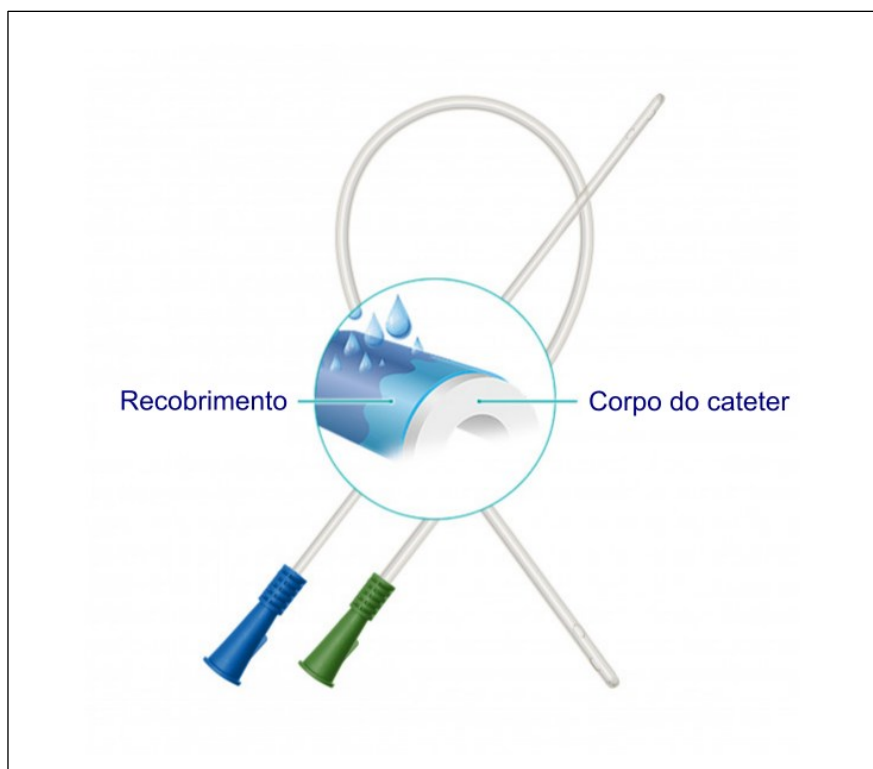
4.1 Revestimentos de dispositivos médicos

Apesar da possibilidade da administração sistêmica de antibacterianos, que se dá pela infusão do medicamento na corrente sanguínea, para combater infecções causadas pela inserção de dispositivos médicos, esse tipo de administração possui desvantagens quando comparada à administração local, visto que a abordagem local fornece maior concentração do antibacteriano no local da infecção, além de evitar possíveis efeitos nocivos que a abordagem sistêmica pode proporcionar (VIOLA; ROSENBLATT; RAAD, 2017).

Um revestimento de dispositivo médico se dá por uma fina camada de material polimérico com aditivos capazes de impedir a infecção causada por microrganismos.

Este revestimento pode atuar por hidrofobicidade, para reduzir a adesão de bactérias, ou por meio de compostos que previnem a bioincrustação ou atuam na eliminação das bactérias (ADLHART et al., 2018). A Figura 1 apresenta um exemplo de revestimento para dispositivo médico, neste caso, um cateter.

Figura 1. Simulação de tipo de recobrimento de dispositivo médico



Fonte: adaptado de Mederen (2024)

Associando a inserção local à liberação controlada do medicamento, além de fornecer o medicamento localmente mais concentrado, a presença do antibacteriano pode permanecer no local da infecção por maior período de tempo, ou seja, além de tratar a infecção, pode preveni-la, bem como previne a formação de biofilme pelos microrganismos (STÆRK et al., 2021).

Desta forma, o uso de revestimentos em dispositivos médicos diminui a frequência de administrações do fármaco, além de impedir a infecção, antes que se instale. Como colocado por Adepu; Ramakrishna (2021), para que se atinja a quantidade necessária de dose do medicamento, são necessárias duas etapas; a

primeira etapa consiste na chamada “dose de ataque” quando o fármaco é liberado em maior quantidade, e a segunda etapa é chamada de “dose de manutenção”, onde pequenas doses do fármaco são liberadas ao longo do tempo, para que a infecção não se desenvolva.

4.2 Classificação de dispositivos médicos em função do tempo de uso

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) classifica o uso de dispositivos médicos em três classes (ANVISA, 2022):

- Classe I: dispositivos destinados a uso transitório (transiente), utilizados de forma contínua por menos de 60 minutos;
- Classe II: dispositivos destinados a uso de curto prazo, utilizados de forma contínua entre 60 minutos e 30 dias;
- Classe III: dispositivos destinados a uso de longo prazo, utilizados de forma contínua por mais de 30 dias.

Cateteres Venosos Centrais (CVC), por exemplo, têm sido muito estudado em avaliações temporais entre a duração do CVC e a colonização do cateter por microrganismos, os quais concluíram que, quanto maior o tempo de implantação do cateter, maior o risco de contaminação (MILSTONE; SENGUPTA, 2010).

Desta forma, recobrimentos de dispositivos médicos devem apresentar vida útil semelhante ou superior ao tempo de liberação do dispositivo para o qual estão sendo produzidos. Além disso, os compostos presentes no recobrimento, como antibióticos, por exemplo, devem ser liberados durante todo o período de uso do dispositivo, para que cumpra sua função.

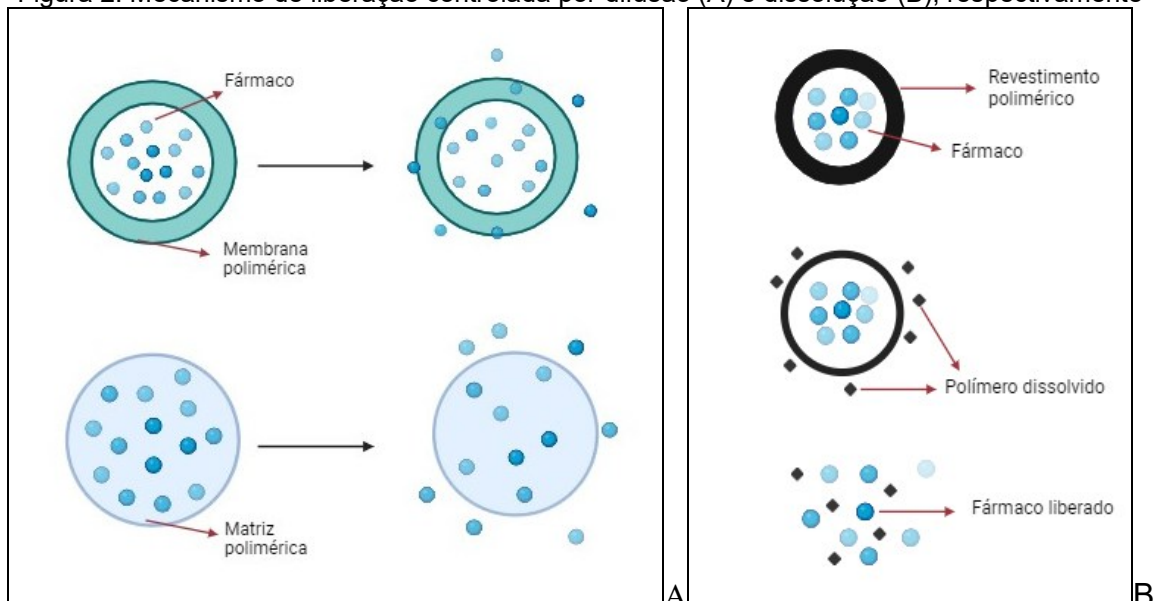
4.3 Sistema de distribuição de fármacos com liberação controlada

Os medicamentos podem ter liberação rápida ou lenta, a depender da disponibilidade do medicamento ao corpo. Fármacos de liberação rápida fornecem a dose imediatamente ao corpo, mesmo que o efeito só possua ação posterior, enquanto fármacos de liberação prolongada são liberados no sistema com o tempo (DESERT HOPE, 2022).

Os fármacos de liberação controlada ou prolongada podem ser classificados de acordo com o sistema de administração, ou seja, o mecanismo com que o fármaco é liberado dentro do organismo. De forma geral, estes mecanismos são quatro: dissolução, difusão, penetração de água e controlados quimicamente (ADEPU; RAMAKRISHNA, 2021).

A dissolução baseia-se em matrizes de baixa solubilidade, para que solubilizem com o passar do tempo (Figura 2-B). Já a difusão pode se dividir em dois sistemas: sistema de reservatório, onde o fármaco é revestido por uma fina camada de membrana e tem como princípio a espessura da membrana, a porosidade e as características físico-químicas do fármaco, o que faz com que o medicamento se difunda para fora da matriz; e sistema monolítico, que se baseia na dissolução da camada externa da droga (Figura 2-A) (ADEPU; RAMAKRISHNA, 2021; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Figura 2. Mecanismo de liberação controlada por difusão (A) e dissolução (B), respectivamente

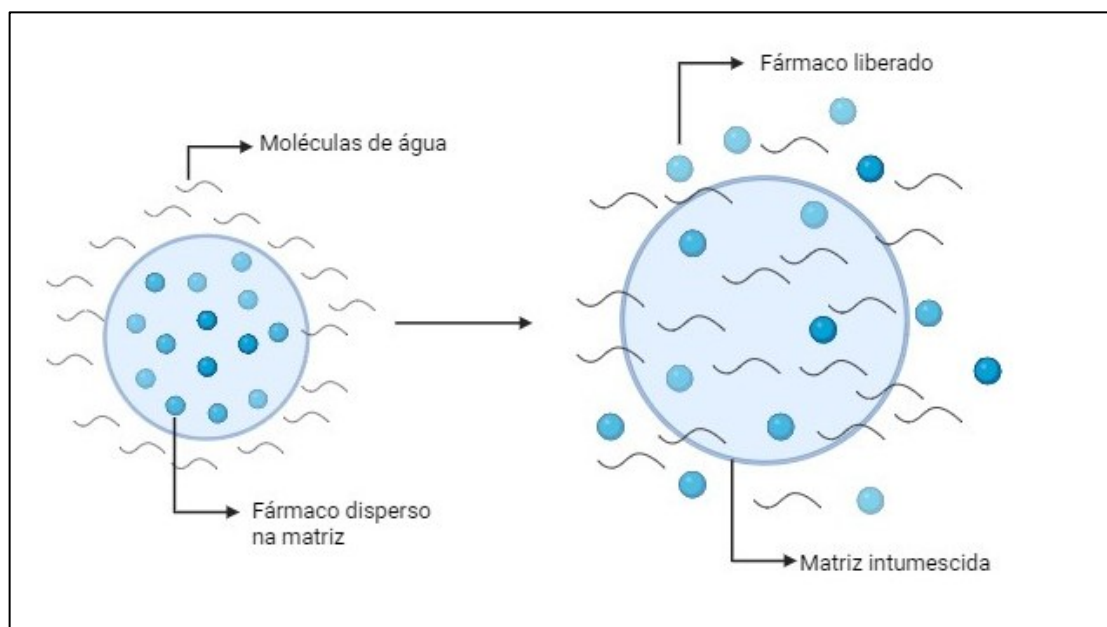


Fontes: adaptado de Adepu; Ramakrishna (2021); Pharmacophore Edulabs (2021)

O sistema de penetração de água, também conhecido como sistema de intumescimento, ocorre quando a água penetra na matriz, e está diretamente relacionado à composição do medicamento; esse sistema promove o preenchimento dos espaços entre as cadeias poliméricas fazendo com que este ocupe mais espaço

e se torne mais maleável, promovendo a difusão do medicamento para fora da matriz (Figura 3) (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

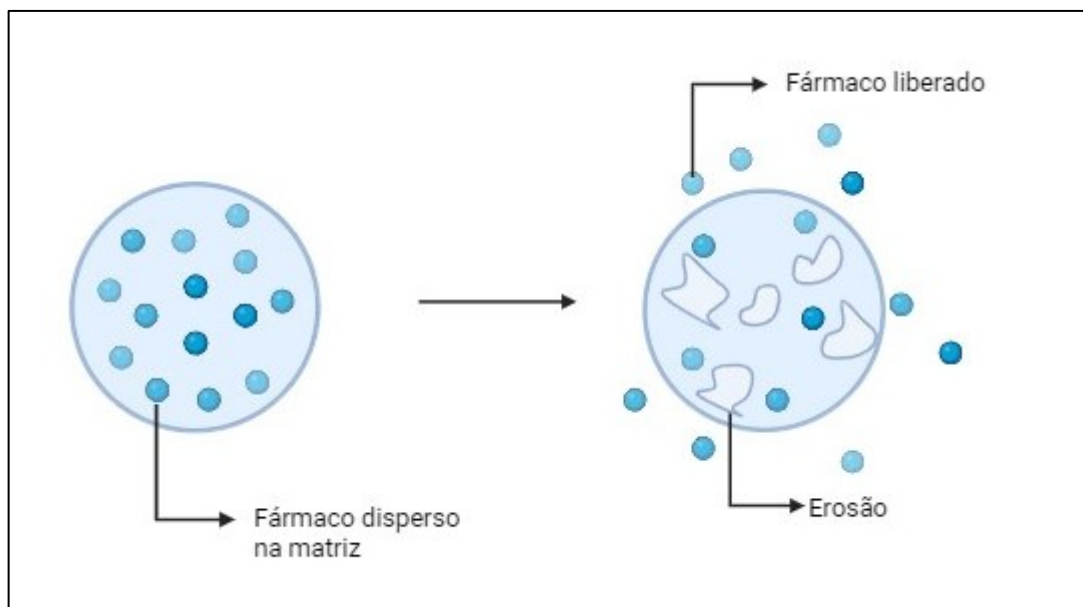
Figura 3. Mecanismo de liberação controlada por intumescimento da matriz.



Fonte: adaptado de Adepu; Ramakrishna (2021)

Por fim, o sistema quimicamente controlado altera a matriz quando esta entra em contato com o meio biológico, promovendo a degradação desta matriz; desta forma, esse tipo de sistema está diretamente relacionado com a capacidade biodegradável do biopolímero com o qual se está trabalhando, tornando testes de caracterização essenciais para que se entenda a cinética de liberação de um fármaco (Figura 4) (ADEPU; RAMAKRISHNA, 2021).

Figura 4. Mecanismo de liberação controlada por alteração da matriz



Fonte: adaptado de Adepu; Ramakrishna (2021)

4.4 Determinação de mecanismo de liberação a partir de modelos matemáticos

Modelos matemáticos são equações que podem descrever um ou mais mecanismos de liberação, a depender dos parâmetros presentes na equação. É possível realizar a determinação do mecanismo liberação a partir dos dados de liberação dos primeiros minutos, ajustados aos modelos matemáticos a partir de softwares que fitam os dados às respectivas equações, gerando, além da curva do perfil de liberação, os valores de ajuste satisfatório (YAKUT; ESEN; ŞAHIN, 2020).

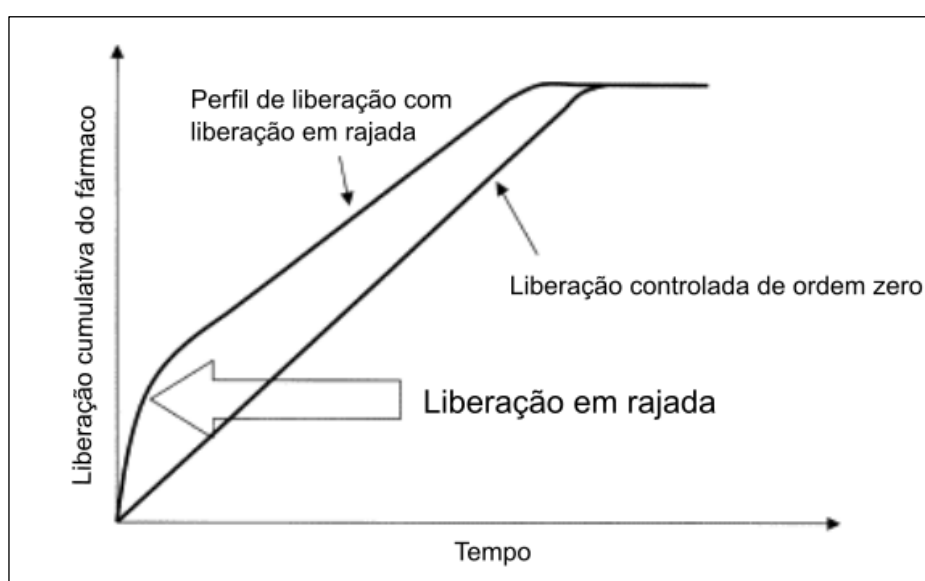
Um ajuste satisfatório de dados à um modelo matemático se dá pela determinação de três principais parâmetros (ZHANG et al., 2010):

- O coeficiente de determinação (R^2), que expressa o percentual eliminado de erro em uma variável, onde o melhor ajuste se dá por um valor próximo de 1;
- O Critério de Informação Akaike (AIC), que depende da magnitude dos dados, quanto menor o valor, melhor o ajuste; e
- O Critério de Seleção de Modelo (MSC), uma forma modificada do AIC que independe da escala de pontos de dados, quanto maior o valor, melhor o ajuste.

Além disso, uma liberação ideal de compostos de uma matriz seria uma liberação de ordem zero, onde a curva é linear e a liberação é controlada desde os

primeiros minutos da liberação (LARACUENTE; YU; MCHUGH, 2020). Desta forma, também não aconteceria a liberação em rajada comumente visualizada em estudos de liberação de compostos, onde uma alta liberação cumulativa acontece logo nos primeiros dias de liberação, imprevisível e descontrolada (BHATTACHARJEE, 2020). A Figura 5 apresenta um comparativo entre uma liberação de ordem zero e uma liberação em rajada.

Figura 5. Comparação entre uma liberação de ordem-zero e uma liberação com liberação em rajada



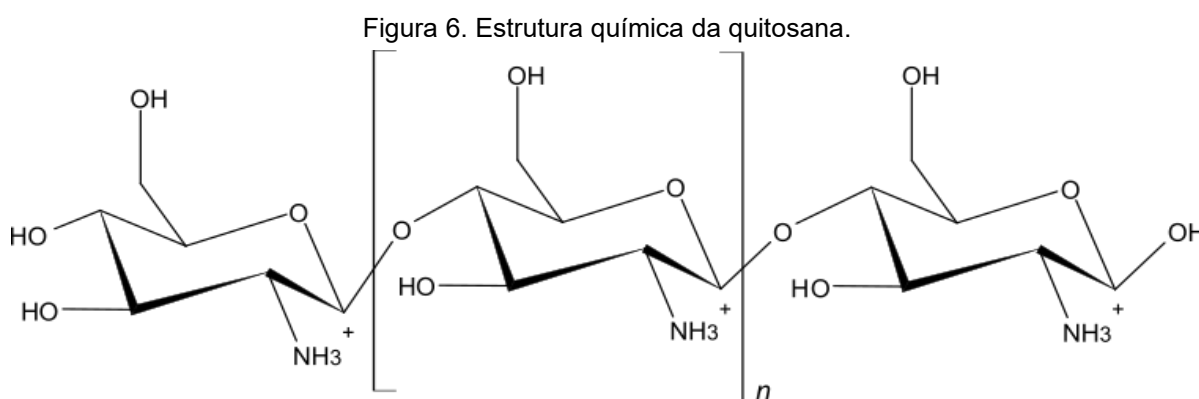
Fonte: adaptado de Huang; Brazel (2001)

Cada modelo matemático pode estar relacionado a um ou mais mecanismos de liberação. O modelo de Hopfenberg, por exemplo, está atrelado a liberação de compostos por erosão da matriz, enquanto o modelo de Higuchi prevê uma liberação por difusão e os modelos de zero e primeira ordem são modelos de dissolução. Por outro lado, modelos como Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin e Weibull possuem mecanismos de liberação atrelados a um parâmetro de suas equações, onde, dependendo do valor deste parâmetro, o mecanismo pode ser diferenciado (PEPPAS; SAHLIN, 1989; RITGER; PEPPAS, 1987).

4.5 Compostos ideais para a matriz

Polímeros biodegradáveis têm se destacado positivamente nas pesquisas da indústria farmacêutica como vias de administração de medicamentos, tanto em abordagens sistêmicas, quanto em abordagens locais. Esse tipo de polímero apresenta vantagens em relação a polímeros sintéticos, como a garantia de uma liberação sustentada, suas características não imunogênicas, ou seja, não apresenta resposta do sistema imunológico, a não toxicidade e a hemocompatibilidade. Além disso, estes também apresentam baixo custo, o que torna a escalabilidade futura palpável (CHEVALLIER et al., 2023; RAVAL; PARIKH; ENGINEER, 2010).

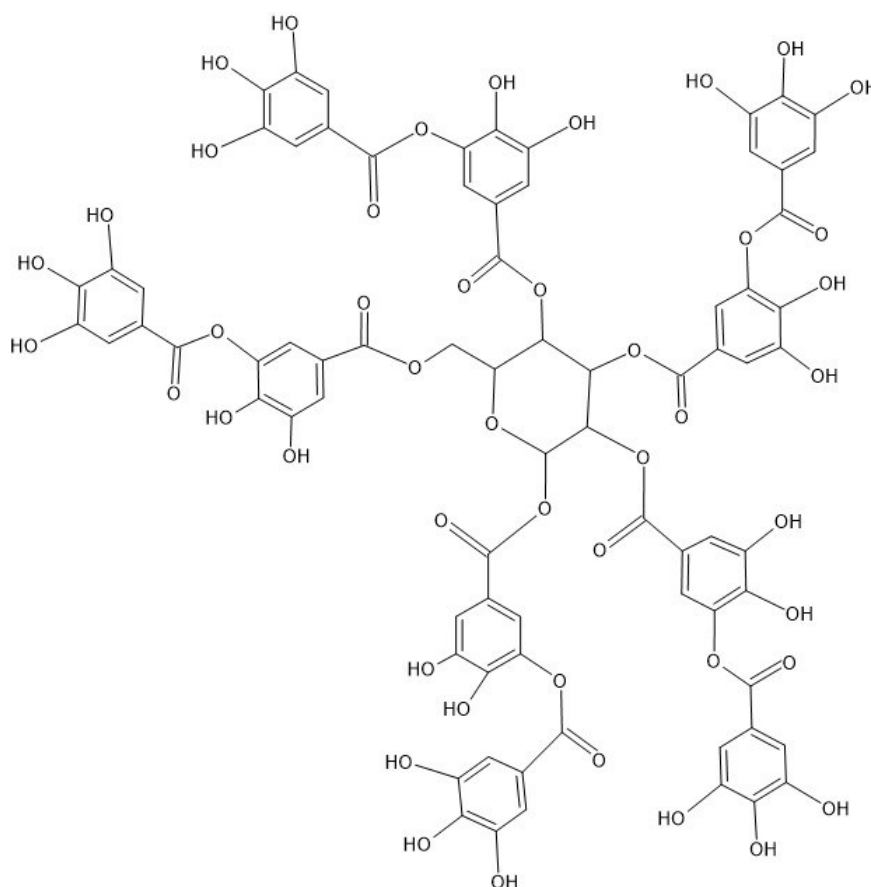
Como citado no item 4.2, a cinética de liberação do fármaco em matriz com base em biopolímero depende da predisposição desta base polimérica de se degradar no organismo. A quitosana apresenta vantagens biodegradáveis, antioxidantes, anti-inflamatórias, antibacterianas e anticoagulantes, o que são vantagens para utilizá-la como base da matriz. Entretanto, esta possui algumas desvantagens quanto à estabilidade, como peso molecular, nível de pureza, fatores externos como umidade e temperatura, e grau de desacetilação, que determina os grupos amino livres, expostos quando se remove os grupos acetila da quitina por meio de solução alcalina forte (MATHABA; DARAMOLA, 2020). Em conjunto, essas questões promovem uma rápida liberação do medicamento da matriz (SZYMAŃSKA; WINNICKA, 2015). A quitosana é um polissacarídeo derivado da quitina, um polissacarídeo abundante encontrado em crustáceos; no ponto estrutural, a quitosana possui 50% da forma amina livre da quitina, assim, a estrutura química da quitosana é um copolímero linear de unidades N-acetil-D-glucosamina e D-glucosamina, conectadas por ligações glicosídicas (TEIXEIRA-COSTA; ANDRADE, 2021). Sua estrutura está aprestada na figura abaixo.



Fonte: adaptado de PubChem (2024)

Para melhorar as propriedades da quitosana para aplicações médicas, agentes reticulantes vem sendo estudados como aditivos na matriz para controlar a liberação do fármaco no organismo, promovendo períodos mais prolongados de prevenção às infecções. O ácido tânico é um polifenol derivado do ácido gálico, sendo composto por 8 a 10 moléculas de ácido gálico, e tem se mostrado um produto com alta taxa de aplicabilidade (FAN et al., 2017; FU; CHEN, 2019). Este tipo de produto é natural, podendo ser extraído de algas marinhas ou da casca da uva, e possui propriedades antioxidantes, antibacterianas e biodegradáveis (FAN et al., 2017). A estrutura química do ácido tânico está apresentada na figura abaixo.

Figura 7. Estrutura química do ácido tânico.



Fonte: adaptado de PubChem, (2024)

Do ponto de vista químico, o ácido tânico possui em sua estrutura diversos grupos hidroxila, o que permite que este interaja com grupos funcionais hidrofílicos formando fortes interações de hidrogênio com a quitosana, por exemplo (KACZMAREK et al., 2020). Além disso, possuem grupos catecóis, que podem reagir com grupos aminas via interações tipo Michael e bases de Schiff, formando produtos altamente estáveis (PAK; CHEN, 2023). Resultados mostram que a interação do ácido tânico com a quitosana apresenta melhora de parâmetros mecânicos, como a resistência à tração, por exemplo (KACZMAREK-SZCZEPAŃSKA; NADOLNA; SIONKOWSKA, 2019). Além disso, o FeSO_4 é estudado como agente aditivo para melhora da reticulação via formação de complexos estáveis, aumentando o potencial reticulante do ácido tânico (LI et al., 2021).

4.4 Bactérias comumente relacionadas a dispositivos médicos

As infecções bacterianas, como citadas no item 3, são a principal justificativa para a necessidade de revestimentos para dispositivos médicos. As bactérias gram-positivas lideram a lista de microrganismos mais frequentes em infecções a cateteres intravenosos e arteriais, seguidos por bactérias gram-negativas e fungos (LI et al., 2021).

Dados coletados do Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (LI et al., 2021) entre 2003 e 2010 mostraram a incidência dos principais microrganismos presentes neste tipo de infecção. Os dados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1. Número de incidências de infecções para cada tipo de microrganismo no Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

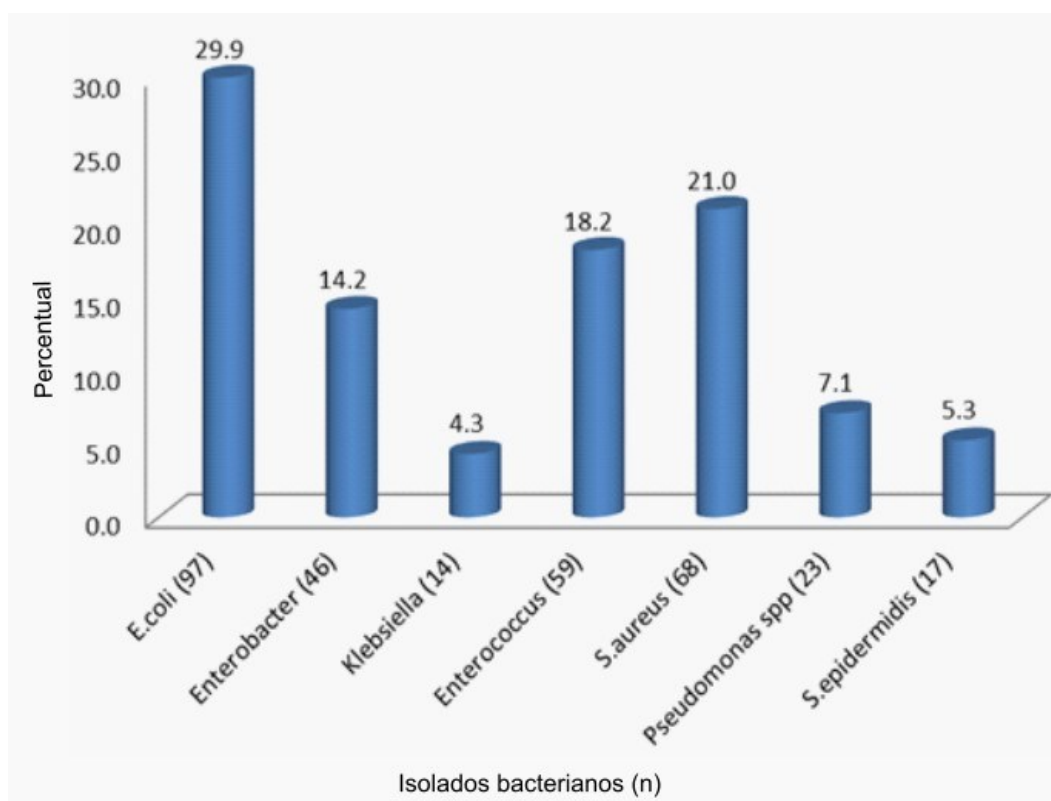
Microrganismo	Número de casos a cada 1000 admissões
Gram (+)	831
CoNS	534
<i>Staphylococcus aureus</i>	213
MSSA	102
MRSA	111
<i>Enterococcus spp.</i>	79
Outras	16
Gram (-)	209

<i>Escherichia coli</i>	29
<i>Klebsiella spp.</i>	40
<i>Enterobacter spp.</i>	39
<i>Serratia spp.</i>	25
<i>Proteus spp.</i>	13
<i>Pseudomonas spp.</i>	35
Yeasts	194
<i>Candida spp.</i>	190
<i>C. albicans</i>	83
<i>C. parapsilosis</i>	80
<i>C. glabrata</i>	13
<i>C. tropicalis</i>	9

Fonte: adaptado de LI *et al.* (2021)

Além disso, infecções relacionadas a cateteres urinários também possuem grande visibilidade na área acadêmica. Uma pesquisa realizada por Nakawuki *et al.* (2022) mostra as principais bactérias associadas a cateteres urinários de puérperas atendidas no Mbale Regional Referral Hospital entre 2020 e 2021. O gráfico da Figura 8 demonstra a incidência das bactérias em função do percentual.

Figura 8. Principais bactérias associadas a cateteres urinários no Mbale Regional Referral Hospital.



Fonte: adaptado de Nakawuki *et al.* (2022)

Com os dados abordados, é possível identificar os microrganismos de maior incidência em dispositivos médicos. Tendo isso em vista, é importante que as pesquisas acerca de revestimentos tenham como objetivo impedir a proliferação destes microrganismos, utilizando antibacterianos adequados, visto que antibióticos, por exemplo, possuem diferentes abordagens para inibição de bactérias, de forma específica e não universal.

4.5 Antibióticos

Visto que a maior parte das infecções em dispositivos médicos partem de bactérias (citado no item 4.4), antibióticos são a opção mais comum para combatê-las. Antibióticos são fármacos que atuam inibindo o crescimento de bactérias, por meio dos processos vitais destas, afetando o funcionamento da célula. Além disso, podem ser divididos em duas categorias: amplo espectro, os quais afetam bactérias de Gram positivo e Gram negativo, e espectro estreito, que afetam apenas bactérias Gram positivas ou apenas bactérias Gram negativas (NPS, 2017).

Hoje, o parâmetro mundialmente utilizado para medir potência de agentes antimicrobianos frente a bactérias é a Concentração Inibitória Mínima (CIM). A CIM é a concentração mínima de antimicrobiano necessária para que a bactéria não se desenvolva e se prolifere, causando infecção (ANVISA, 2023). Desta forma, baseado nas bactérias mais comuns apresentadas no item 4.4, antibióticos que possuem CIM adequada para a inibição destas bactérias devem ser utilizadas.

O moxifloxacino, por exemplo, apresenta MICs baixas para a maior parte das bactérias citadas; o ciprofloxacino, que apresenta uma estrutura semelhante ao moxifloxacino, possui Concentrações Inibitórias Mínimas também semelhantes. Em contrapartida o sulfametoxazol apresenta MICs altas para a maior parte das bactérias, enquanto a trimetoprima, linezolida e gentamicina apresentam variações em faixas mais baixas para as bactérias que são apresentadas nas listas de mais comuns em infecções por dispositivos médicos (EUCAST, 2024).

4.6 Produtos disponíveis no mercado

Os produtos revestidos disponíveis no mercado a fim de evitar infecções causadas por microrganismos na inserção de dispositivos médicos tendem a atuar em abordagem antisséptica, com o uso de clorexidina, por exemplo (ARROW, 2015), ou impedindo a replicação microbiana, como utilizando a sulfadiazina de prata (ECOMED, 2024). Os cateteres revestidos apresentam uma média de 30 dias sem infecções dentro do organismo. O uso de antifúngicos associados a antibióticos, além de estar tomando proporções em estudos, também já é utilizado em cateteres comerciais, como o Multistar+, que associa a rifampicina ao miconazol, com eficácia de 30 dias (MEDICALEXPO, 2024). Os cateteres venosos centrais com recobrimento antimicrobiano disponíveis no mercado hoje estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Cateteres Venosos Centrais (CVCs) com recobrimento antimicrobiano disponíveis no mercado.

CATETER	MARCA	COMPOSTO IMPREGNADO	TEMPO DE LIBERAÇÃO	REFERÊNCIA
Arrowg+ard® Blue Plus	Arrow	Clorexidina e sulfadiazina de prata	< 30 dias	(ECOMED, 2024)
Altius® ProActiv+	Kimal	Biguanida de polihexametileno	30 dias	(KIMAL, 2016)
Multistar 3 UP	Vygon	Rifampicina + Miconazol	29 dias	(MEDICALEXPO, 2024)
Chlorag+ard®	Arrow	Chlorexidina	30 dias	(ARROW, 2015)

Fonte: Ecomed (2024); Kimal (2016); MedicalExpo (2024); Arrow (2015)

Além das propriedades antibacterianas, os cateteres eficazes devem possuir características físicas que confirmam facilidade de manipulação pelo profissional e, principalmente, o bem-estar do paciente (KANTI et al., 2022).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Materiais

5.1.1 Reagentes

Quitosana (Massa molar média (140-310 kDa), 75 – 85 % desacetilada, Sigma, Shanghai, China), ácido tânico (99%, ACS reagent, Sigma, China), tampão fosfato salino (PBS) (Sigma, add city, Reino Unido), sulfato de ferro heptahidratado (99%, Êxodo Científica, Sumaré, Brasil), etanol (99%, Synth, Diadema, Brasil), ácido acético (99,7%, Synth, Diadema, Brasil), caldo Mueller-Hinton (Difco, Sparks, EUA), ágar Mueller-Hinton (Kasvi, Madrid, Espanha), acetonitrila (>99.9%, Merck, Darmstadt, Alemanha), metanol (99,8%, Biograde, Anápolis, Brasil), ácido fórmico ($\geq 95\%$, Synth, Diadema, Brasil), ácido trifluoroacético ($\geq 99,5\%$, Sharlau, Barcelona, Espanha), sulfato de tetrabutílamônio (98,10%, Êxodo Científica, Sumaré, Brasil), fosfato de potássio (98%, Dinâmica, Indaiatuba, Brasil), trietilamina (99,9%, Êxodo Científica, Sumaré, Brasil), hidróxido de potássio (85%, Biotec, São José dos Pinhais, Brasil), ácido ortofosfórico (85% Êxodo Científica, Sumaré, Brasil), dimetilssulfóxido (99,9% Synth, Diadema, Brasil).

5.1.2 Antibióticos

Sulfato de gentamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), sulfato de moxifloxacino (Prati Donaduzzi, Toledo, Brasil), sulfato de trimetoprima (Haisheng CO PTE. Ltd., Singapura, China), sulfato de linezolidina (Prati Donaduzzi, Toledo, Brasil), sulfato de

sulfametoxazol (Virchow Laboratories Limited, Telangana, Índia), sulfato de ciprofloxacino (Prati Donaduzzi, Toledo, Brasil).

5.1.3 Bactérias

Escherichia coli ATCC 8739 (Lab-Elite™, St Cloud, EUA), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (Lab-Elite™, St Cloud, EUA), *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (Lab-Elite™, St Cloud, EUA), *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 (Lab-Elite™, St Cloud, EUA), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (Lab-Elite™, St Cloud, EUA) e *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 (Lab-Elite™, St Cloud, EUA).

5.2. Testes preliminares

5.2.1 Critério de seleção de antibióticos

A seleção dos antibióticos foi baseada nas diferenças de entre os grupos funcionais das estruturas, as cargas pelas quais estes grupos interagem, as massas molares e a solubilidade em água. Os dados dos parâmetros avaliados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Características analisadas para seleção dos antibióticos.

Antibiótico	Massa molar (g/mol)	Carga	Grupo funcional ionizável
Gentamicina (GEN)	477,6	+1	Amino
Moxifloxacino (MOX)	401,2	+1 e -1*	Carboxila
Ciprofloxacino (CIP)	331,3	+1 e -1*	Carboxila
Trimetoprima (TMP)	290,3	+1	Diaminopirimidina
Sulfametoxazol (SMX)	253,0	-1	Sulfonamida
Linezolida (LNZ)	337,3	0	-

Fonte: a autora (2024)

* Compostos zwitteriônicos

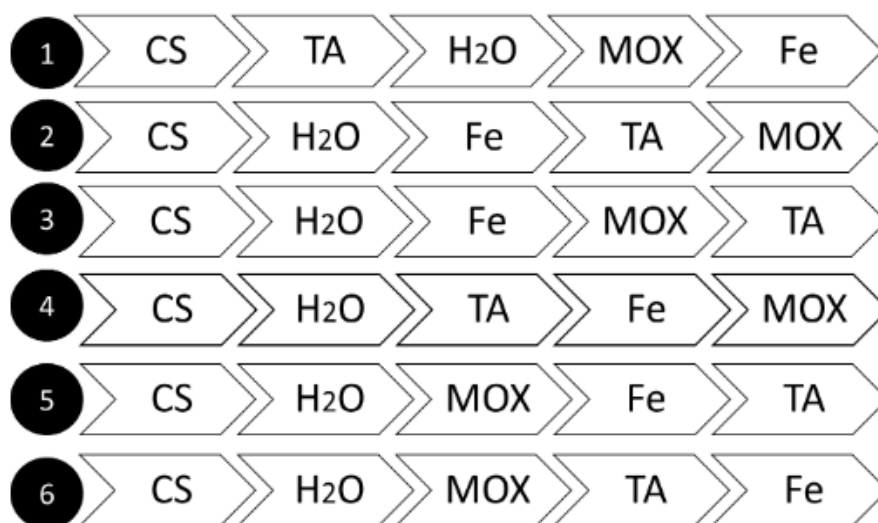
5.2.2. Solubilidade dos antibióticos

O teste de solubilidade do antibiótico foi realizado em uma concentração de 5 mg/mL; os antibióticos foram colocados em tubos tipo *ependorf* e, primeiramente, realizou-se a tentativa de solubilizar com água ultrapura. Em seguida, os antibióticos que não solubilizaram tiveram sua solubilidade testada em solução aquosa de ácido acético 1%, solução aquosa de NaOH 0,01% e etanol. A solubilidade foi avaliada de forma a não mais visualizar compostos em suspensão.

5.2.3. Ordem de adição das soluções de compostos na solução precursora do filme

O teste de ordem foi realizado de seis formas diferentes, como demonstrado na figura abaixo, da esquerda para a direita.

Figura 9. Ordem de adição das soluções de quitosana (CS), ácido tânico (TA), Moxifloxacino (MOX) e FeSO₄ (Fe).



Fonte: a autora (2024).

Os filmes foram feitos somente com moxifloxacino (MOX) como antibiótico, apenas para testar a melhor ordem, com análise visual da homogeneidade dos filmes. Depois da síntese, os filmes foram cortados com aproximadamente 1 mg cada e foram colocados em contato com água ultrapura e ácido acético 1% para entrar em contato com meio ácido. Este foi um teste analisado visualmente.

5.3. Procedimento de preparação de filmes

Os antibióticos foram utilizados a 5 mg/mL e dissolvidos em seus respectivos solventes, de acordo com o teste de solubilidade realizado nos testes preliminares; para o filme base, a quitosana (CS) foi dissolvida em ácido acético 1% v/v a 1,5% m/v; ácido tânico (TA) e FeSO₄ (Fe) foram dissolvidos em água ultrapura a 50 mg/mL e 3 mg/mL, respectivamente. A ordem de adição seguiu de acordo com os resultados obtidos no teste preliminar de ordem. A mistura foi feita sob agitação magnética até a homogeneização em temperatura ambiente, e cada filme foi colocado em uma placa de Petri (10 mL) e em 6 frascos do tipo *vial* (277 µL cada frasco) para testes posteriores. As placas e os frascos foram mantidos em estufa a 37°C até a secagem. O cálculo do volume de filme para o vial foi calculado proporcionalmente a partir da área e do volume do filme da placa de Petri, considerando a área da placa de Petri de 63,7875 cm² e a área do vial de 1,76 cm².

As formulações dos filmes estão descritas na Tabela 4. Filmes controle, sem antibiótico, também foram realizados e o volume do antibiótico foi substituído por água. Além disso, para os filmes de linezolida e sulfametoxazol, a quantidade de água precisou ser aumentada para um total de 5 mL devido à rápida geleificação do filme; a quantidade adicionada em cada frasco foi aumentada proporcionalmente.

Tabela 4. Formulações dos filmes sintetizados.

	Quitosana (CS)	H ₂ O	FeSO ₄ (Fe)	Ácido tânico (TA)	Antibiótico
[] das soluções estoque	1,5% m/v		3 mg/mL	50 mg/mL	5 mg/mL
Filmes reticulados	8,00 mL	0,32 mL	2,00 mL	0,48 mL	1,20 mL
Filmes não reticulados	8,00 mL	2,80 mL	0,00	0,00	1,20 mL

Fonte: a autora (2024).

Como a diferença entre os filmes se resume à variação dos antibióticos, os filmes foram nomeados com as siglas dos antibióticos, e estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Composição do filme e siglas utilizadas durante a apresentação deste estudo. As porcentagens estão apresentadas em relação à massa de quitosana.

Composição do filme	Sigla do filme
Quitosana, ácido tânico (20%), FeSO ₄ (5%) e gentamicina (5%)	GEN
Quitosana, ácido tânico (20%), FeSO ₄ (5%) e moxifloxacino (5%)	MOX
Quitosana, ácido tânico (20%), FeSO ₄ (5%) e ciprofloxacino (5%)	CIP
Quitosana, ácido tânico (20%), FeSO ₄ (5%) e trimetoprima (5%)	TMP
Quitosana, ácido tânico (20%), FeSO ₄ (5%) e sulfametoxazol (5%)	SMX
Quitosana, ácido tânico (20%), FeSO ₄ (5%) e linezolida (5%)	LNZ

Fonte: a autora (2024).

5.4 Cinética de liberação do antibiótico

Conforme relatado no ponto “5.2”, os filmes foram preparados em frascos do tipo *vial* com 277 µL de filme. Este experimento foi feito em triplicata. PBS foi usado na liberação para simular condições fisiológicas, adicionando dois mililitros em cada frasco, e as alíquotas foram coletadas em 0h, 1h, 4h, 24h, 3 dias, 7 dias, 14 dias e a cada 7 dias até que a concentração acumulada fosse mantida constante; a cada coleta, outros 2 mL de PBS serão adicionados. As alíquotas foram mantidas a -20°C para posterior quantificação.

A quantificação dos antibióticos seguiu os métodos da farmacopeia e/ou de artigos científicos para a quantificação em HPLC, sendo que cada antibiótico possui um método diferente de quantificação. Um exemplo do cromatograma de cada antibiótico, bem como as curvas de calibração, está apresentado no apêndice B.

5.4.1 Gentamicina

A gentamicina foi quantificada por HPLC-MS (Waters, Milford, CT, EUA), usando uma coluna Triart C18 250 x 4,6 mm, tamanho de partícula em 3 µm (YMC, Kyoto, Japão), a 30°C e uma taxa de fluxo de 0,5 mL/min. A fase móvel é composta por água:acetoneitrila (20:80), 0,5% de ácido trifluoroacético e 0,5% de ácido fórmico. O sistema HPLC Waters 2696 foi conectado a um espectrômetro de massas

Micromass Quattro Micro API equipado com uma fonte multimodo. Para esta aplicação, o modo ESI positivo foi usado. A temperatura do gás foi de 350°C e a temperatura do vaporizador foi de 150°C. O nitrogênio foi usado como gás de secagem a uma vazão de 400 L/h. A voltagem capilar foi de 3000 V, o tempo de permanência do monitoramento de múltiplas reações foi de 600 ms, a voltagem de fragmentação foi de 50 V, e a energia de colisão foi de 10 V. Os limites de detecção e quantificação para este método são 0,031 e 0,105 µg/mL, respectivamente (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).

5.4.2 Trimetoprima

A trimetoprima foi quantificada por HPLC/UV, usando uma coluna XTERRA RP18 150 mm x 4,6 mm com tamanho de partícula de 3,5 µm a 40°C. A vazão foi ajustada para 1,0 mL/min, com volume de injeção de 20 µL e comprimento de onda de 254 nm. A fase móvel consistiu de tampão:acetonitrila (80:20), e o tampão foi preparado com 794 mL de água ultrapura, adicionando 5 mL de ácido acético glacial e 1 mL de trietilamina. A fase móvel foi passada por um filtro antes do uso (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

5.4.3 Moxifloxacino

Moxifloxacino também foi quantificado por HPLC/UV, usando uma coluna XTERRA RP18 de 150 mm x 4,6 mm com tamanho de partícula de 3,5 µm a 45°C. A vazão foi ajustada para 0,9 mL/min, com volume de injeção de 25 µL e comprimento de onda de 293 nm. A fase móvel consistiu de tampão - acetonitrila (72:28), e o tampão foi preparado dissolvendo 0,5 g de hidrogenossulfato de tetrabutylamônio e 1,0 g de fosfato monobásico de potássio em água ultrapura, adicionando 2 mL de ácido fosfórico e diluindo com água para 1000 mL. A fase móvel foi filtrada antes do uso (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017b).

5.4.4 Ciprofloxacino

Ciprofloxacino foi quantificado por HPLC/UV, usando uma coluna Phenomenex C18 250 mm x 4,6 mm com tamanho de partícula 5 µm a 30°C. A vazão foi ajustada para 1,5 mL/min, com volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 278 nm. A fase móvel consistiu de tampão:acetonitrila (87:13), sendo o tampão preparado em uma mistura de ácido fosfórico 0,025 M ajustada com trietilamina para pH 3. A fase móvel foi filtrada antes do uso (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

5.4.5 Linezolid

A linezolid foi quantificada por HPLC/UV, usando uma coluna Phenomenex C18 250 mm x 4,6 mm com tamanho de partícula 5 µm a 40°C. A vazão foi ajustada para 1,0 mL/min, com volume de injeção de 40 µL e comprimento de onda de 254 nm. A fase móvel consistiu de tampão:metanol (60:40), e o tampão foi preparado pela dissolução de 6,8040 g de fosfato de potássio dibásico em água ultrapura, adicionando 2 mL de ácido fosfórico e diluindo com água para 1000 mL. A fase móvel foi filtrada antes do uso (A. et al., 2021; CIOS; KUÅ; SZYMURA-OLEKSIK, 2013; PATEL et al., 2014).

5.4.6 Sulfametoxazol

O sulfametoxazol foi quantificado por HPLC/UV, usando uma coluna Phenomenex C18 250 mm x 4,6 mm com tamanho de partícula 5 µm a 45°C. A vazão foi ajustada para 0,9 mL/min, com volume de injeção de 20 µL e comprimento de onda de 210 nm. A fase móvel consistiu de tampão:metanol (70:30), sendo o tampão preparado pela dissolução de 13,6 g de fosfato de potássio em 1 L de água ultrapura ajustada com solução de hidróxido de potássio a 20 g/L a pH 5,3. A fase móvel foi filtrada antes do uso (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

5.5 Estudo de mecanismo de liberação por meio de modelagem matemática

A fim de estudar o mecanismo de liberação do antibiótico, outro estudo da cinética de liberação foi realizado, para cada antibiótico, com coleta de alíquotas a cada quinze minutos, até três horas. Cada liberação foi quantificada por método próprio, conforme descrito no item 5.7. Após a quantificação, as curvas foram ajustadas a sete diferentes modelos matemáticos, Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin, Weibull, Ordem Zero, Primeira Ordem, Hopfenberg e Higuchi, selecionados a partir do mecanismo de liberação que o modelo rege, para que houvesse um modelo descrevendo ao menos um mecanismo de liberação existente. Os parâmetros R^2 , AIC e MSC foram analisados para selecionar os melhores ajustes e inferir o mecanismo de liberação. Os softwares utilizados neste trabalho foram o Origin e o DDSolver (Excel). As equações dos modelos matemáticos estão apresentadas a seguir (BRUSCHI, 2015; TRUCILLO, 2022).

Korsmeyer-Peppas:

$$F = kKP(t^n) \quad (1), \text{ onde:}$$

- kKP é a constante de Korsmeyer-Peppas de incorporação de modificações estruturais e características geométricas do sistema;
- t representa o tempo; e
- n está relacionado com o mecanismo de liberação do fármaco.

Peppas-Sahlin:

$$F = k1(t^m) + k2(t^{2m}) \quad (2), \text{ onde:}$$

- $k1$ representa a contribuição difusional;
- $k2$ representa a contribuição de relaxação;
- t representa o tempo; e
- m está relacionado com o mecanismo de liberação do fármaco.

Weibull:

$$F = \{1 - \text{Exp}[-((t - T_i)^\beta)/\alpha]\} \quad (3), \text{ onde:}$$

- T_i representa o tempo de latência da liberação;
- α representa a escala de tempo do processo; e
- β está relacionado com o mecanismo de liberação do fármaco.

Ordem-Zero:

$$F = K_0 * t \quad (4), \text{ onde:}$$

- K_0 é a constante de velocidade aparente de dissolução.

Primeira Ordem:

$$F = 1 - \exp(-k_1 * t) \quad (5), \text{ onde:}$$

- k_1 é a constante de primeira ordem.

Hopfenberg:

$$F = [1 - (1 - k_{HB} * t)^n] \quad (6), \text{ onde:}$$

- k_{HB} é a constante de Hopfenberg; e
- n está associado com a geometria da matriz (filme, esfera ou cilindro).

Higuchi:

$$F = KH * t^{0,5} \quad (7), \text{ onde:}$$

- KH é a constante de Higuchi.

5.6 Caracterização do filme

5.6.1. Espessura

A espessura dos filmes foi medida com um micrômetro digital e o teste foi feito em quintuplicata, em cinco pontos diferentes do filme. Os resultados estão apresentados em forma de média e desvio padrão.

5.6.2. Intumescimento

Os filmes foram cortados em pequenos quadrados de aproximadamente 1 mg, em balança XSR205DU – Mettler Toledo com 0,01 mg de sensibilidade, e colocados em eppendorfs previamente identificados. Dois mililitros de PBS foram adicionados ao eppendorf por 24 horas a 37°C e 150 rpm. Depois, o PBS foi retirado e a amostra lavada duas vezes com água ultrapura, e seca superficialmente com papel filtro. As amostras, então, foram pesadas novamente para conferência do aumento de massa. O grau de intumescimento foi calculado de acordo com a Equação 8, onde w_0 representa o peso inicial e w_s representa o peso do filme intumescido. Este experimento foi feito em quintuplicata.

$$SW = \frac{w_s - w_0}{w_0} \times 100\% \quad (8)$$

5.6.3. Perda de massa

Aproximadamente 1 mg das amostras, pesadas em balança XSR205DU – Mettler Toledo com 0,01 mg de sensibilidade, foram colocadas em eppendorfs, previamente identificados, e imersas em dois mililitros de PBS por 24h, a 37°C e 150 rpm. Após esse tempo, as amostras foram lavadas por duas vezes com água ultrapura e colocadas a 37°C por 24h. Depois de secas, as amostras foram pesadas novamente para verificar a diminuição de massa. A perda de massa foi calculada a partir da Equação 9, onde w_0 é a massa inicial e w_d é a massa seca final. Este experimento foi realizado em quintuplicata.

$$ML = \frac{w_0 - w_d}{w_0} \times 100\% \quad (9)$$

5.6.4. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A MEV foi utilizada para analisar a morfologia das amostras. As amostras foram depositadas em fita de cobre e metalizadas com ouro por 3 minutos. O equipamento utilizado foi um microscópio TESCAN VEGA3, programado para operar entre 10 e 15 kV a uma distância de trabalho de 7-8 mm.

5.6.5. Microscopia óptica de contraste

Ainda para análise da morfologia, um microscópio óptico de contraste (ZEISS Axio Imager 2 Pol Polarized Light Microscope – Göttingen, Alemanha) foi utilizado. Os mesmos filmes foram preparados diretamente na lâmina de análise. As imagens foram tiradas ao longo de um transecto diagonal das lâminas, com ampliação de 20x.

5.7 Análise de atividade antibacteriana

5.7.1 Preparo do estoque de bactéria

Cada bactéria utilizada foi semeada por esgotamento em ágar Mueller-Hinton estéril em placas de Petri e incubadas em posição invertida durante a noite a 37°C. Uma única colônia foi coletada e colocada em 20 mL de caldo Mueller-Hinton estéril durante a noite a 37°C e 150 rpm. Em seguida, glicerol estéril foi adicionado a 20% e as alíquotas das bactérias foram congeladas a -20°C.

5.7.2 Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A concentração inibitória mínima foi realizada para seis antibióticos (gentamicina, trimetoprima, moxifloxacino, ciprofloxacino, linezolida e sulfametoxazol), contra seis bactérias (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *E. faecalis*), em triplicata. As concentrações foram selecionadas de acordo com o potencial de cada bactéria, e cem microlitros de cada diluição foram colocados nos poços de placas de 96 poços, bem como cem microlitros de solução estoque de bactéria a uma concentração de 1×10^6 CFU/mL. As placas foram incubadas a uma temperatura de 35°C e 200 rpm por 8 horas, com exceção da

P. aeruginosa que, devido à sua curva de crescimento, foi incubada por 24 horas. Após o período citado, as placas foram lidas em um leitor de microplacas a 600 nm.

5.7.3 Análise de disco de difusão

Para o teste do disco de difusão, placas de Petri revestidas com ágar Mueller-Hinton estéril foram utilizadas para receber as bactérias, em quantidades de 1×10^8 CFU/mL, aproximadamente; os filmes (cortados em círculos de 6mm de diâmetro) foram colocados em cima das placas. Seis bactérias foram utilizadas - *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* - e o experimento foi feito em duplicata para cada bactéria. Os controles positivos foram feitos adicionando antibiótico a 5 µg/mL para ciprofloxacino, moxifloxacino e trimetoprima, 10 µg/mL para gentamicina e linezolida, e 25 µg/mL para sulfametoxazol. As placas foram colocadas a 37°C por 24h em posição invertida e, após esse tempo, a difusão foi medida com paquímetro digital. A análise foi realizada em duplicata e a medida foi realizada em triplicata.

5.7.4 Atividade antibacteriana indireta ao longo do tempo

Os filmes preparados nos frascos do tipo *vial* também foram utilizados para este teste, em triplicata. Dois mililitros de caldo Mueller-Hinton estéril foram colocados em cada frasco, e as alíquotas foram retiradas em 6h, 24h, 3 dias, 7 dias, e depois a cada 7 dias. As alíquotas foram mantidas a -20°C até a análise. Para a análise, foi utilizada uma placa de cultura de 96 poços; os poços das placas precisam ser separados para amostras (100µL das alíquotas), para controles positivos (10 µL de antibiótico + 100 µL de caldo Mueller-Hinton estéril), e para controle negativo e branco; o controle negativo foi realizado adicionando 100 µL da suspensão estoque bacteriana diluída para uma concentração final de 1×10^6 CFU/mL, mais 100 µL de caldo Mueller-Hinton estéril, além disso, 100 µL da suspensão estoque bacteriana também foi adicionada às amostras. As placas foram incubadas a 35°C e 200 rpm por 8 horas, e a absorbância foi lida no leitor de microplacas, a 600 nm. A sobrevivência de bactérias foi calculada utilizando a Equação 10, a partir das absorbâncias encontradas.

$$\% \text{ Sobrevivência} = \frac{\text{amostra } OD_{600}}{\text{branco } OD_{600}} \cdot 100\% \quad (10)$$

5.8 Método de determinação de cargas e grupos ionizáveis das estruturas dos antibióticos

A representação das estruturas dos antibióticos, bem como os grupos funcionais ionizados e suas cargas, foram construídos a partir do software SwissParam, uma ferramenta que parametriza moléculas pequenas de acordo com o pH da molécula (BUGNON et al., 2023; ZOETE et al., 2011). Como base, os *smiles* foram retirados do site PubChem e foi utilizado o pH 7,0, visto que os meios de liberação dos antibióticos (PBS e caldo Mueller-Hinton) possuem um pH 7,0.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Testes preliminares

Os testes preliminares foram realizados a fim de determinar o melhor solvente para os antibióticos e da melhor ordem de adição dos compostos na solução final do filme. A solubilidade foi analisada a partir de teste visual. A Tabela 6 apresenta os solventes utilizados para cada antibiótico.

Tabela 6. Solventes para os quais os antibióticos foram solúveis à concentração de 5 mg/mL

Antibiótico	Solvente para o antibiótico
Ciprofloxacino	Água ultrapura
Gentamicina	Água ultrapura
Linezolida	Etanol
Moxifloxacino	Água ultrapura
Sulfametoxazol	Etanol
Trimetoprima	Ácido acético 1%

Fonte: a autora (2024)

Desta forma, é possível notar que, enquanto o ciprofloxacino, o moxifloxacino e a gentamicina apresentam alta solubilidade em água, sulfametoxazol e linezolida

apresentam baixa solubilidade, necessitando teste de solubilidade em outros solventes.

Para o teste de ordem de adição de reagentes, após a síntese dos filmes, estes foram porcionados em quadrados de aproximadamente 1 mg e colocados em contato com água, para testar a estabilidade dos filmes em cada uma das ordens. O teste também foi realizado para ácido acético 1%. Os filmes foram avaliados quanto à sua integridade física em meio aquoso (ácido acético 1% e água) e os resultados estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Teste de estabilidade dos filmes sintetizados em diferentes ordens de adição de reagentes em meio aquoso.

	Ordem de adição	Análise de estabilidade do filme
1	CS -> TA -> H2O -> MOX -> Fe	Solúvel
2	CS -> H2O -> Fe -> TA -> MOX	Pouco solúvel
3	CS -> H2O -> Fe -> MOX -> TA	Solúvel
4	CS -> H2O -> TA -> Fe -> MOX	Não solúvel
5	CS -> H2O -> MOX -> Fe -> TA	Muito solúvel
6	CS -> H2O -> MOX -> TA -> Fe	Solúvel

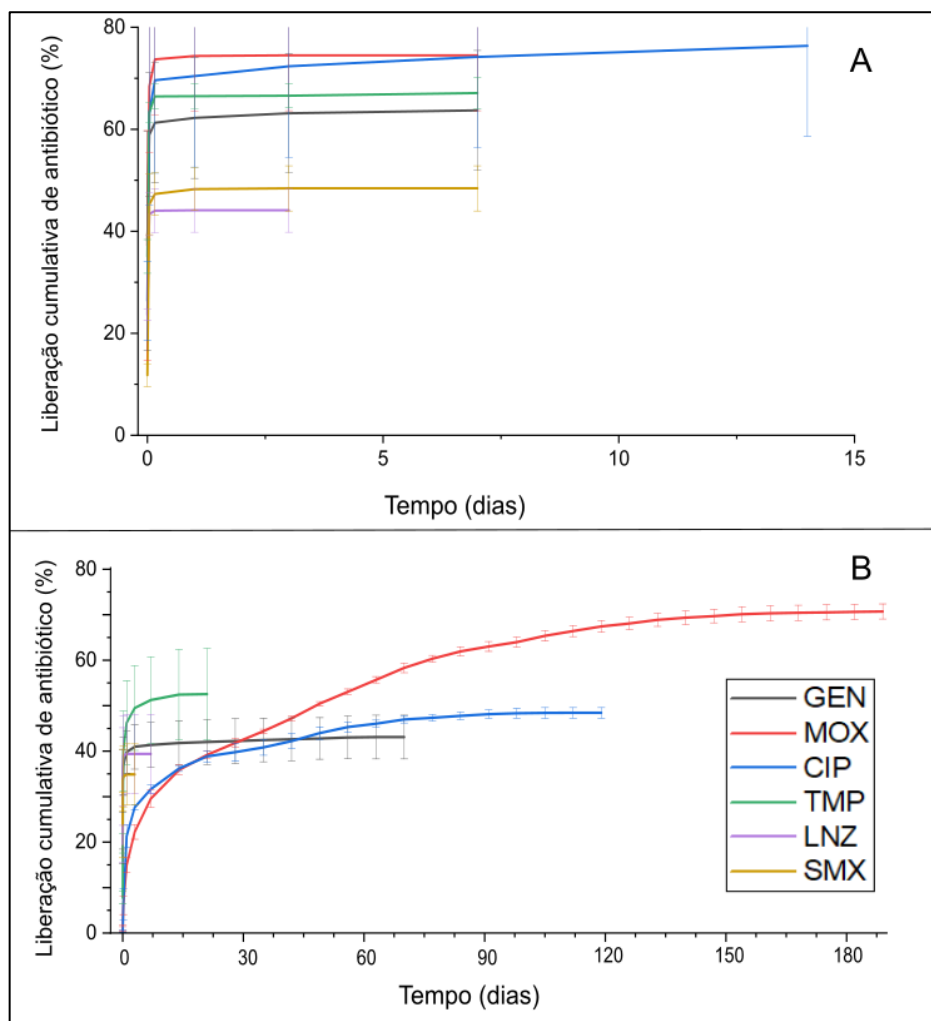
Fonte: a autora (2024)

A ordem de adição tem impacto considerável na estabilidade do filme, pois na ordem 2 o filme se dissolve tanto em água quanto em ácido acético 1%. Por outro lado, o filme de ordem 4 apresenta maior integridade e menor intumescimento visível. A partir deste experimento, todos os filmes foram preparados na ordem 4.

6.2 Cinética de liberação de antibiótico

A Figura 10 apresenta a liberação cumulativa dos seis antibióticos do filme. Os filmes sem reticulante (A) apresentaram liberação completa em até 3 dias, corroborando experimentos anteriores (CHEVALLIER *et al.*, 2023); no entanto, filmes reticulados (B) apresentaram melhor desempenho, controlando a liberação do antibiótico.

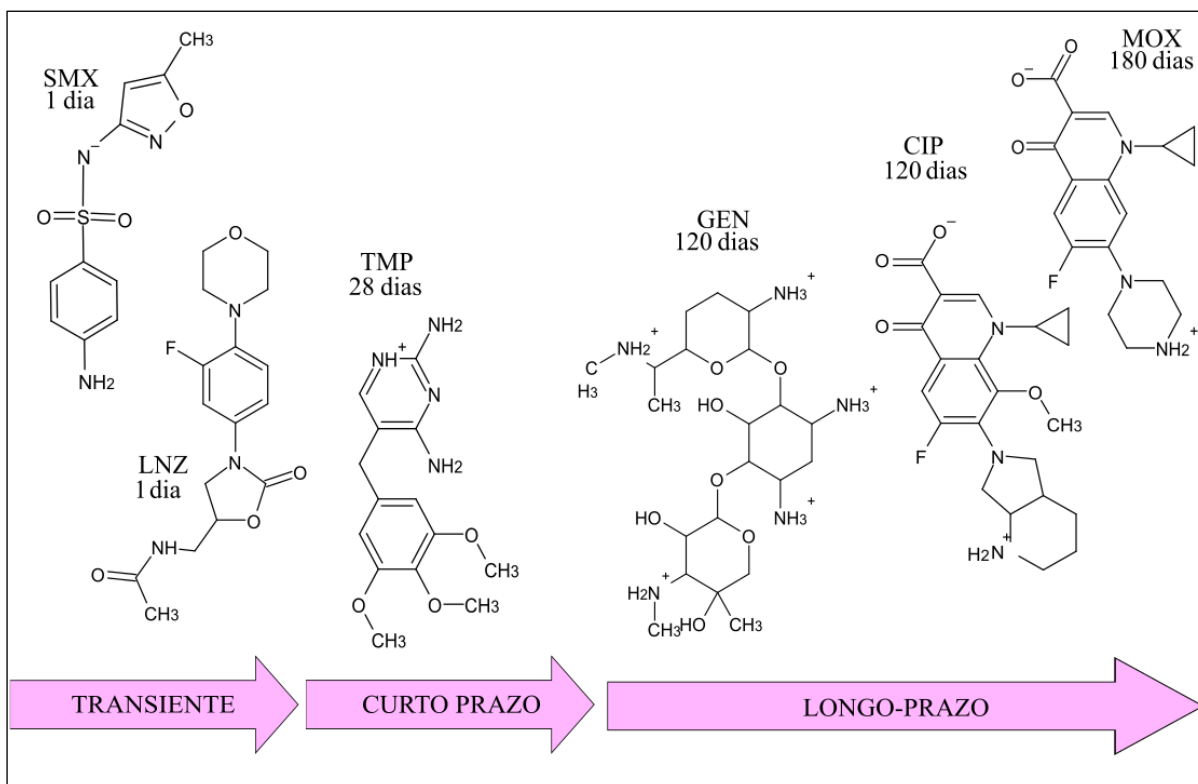
Figura 10. Liberação cumulativa de antibióticos de filmes de quitosana (A) sem reticulante e (B) reticulados com ácido tânico e ferro. Estudos realizados em meio PBS a 37°C, 100 rpm e pH 7.4. A composição de cada código está apresentada na Tabela 5.



Fonte: a autora (2024)

O sulfametoxazol (SMX) que possui carga negativa tem uma liberação transiente, bem como a linezolida (LNZ), que não possui grupos funcionais ionizáveis. A trimetoprima (TMP), carregada positivamente, possui uma liberação de curto prazo, bem como a gentamicina (GEN), que também possui carga positiva. Por fim, o ciprofloxacino (CIP) e o moxifloxacino (MOX), que são zwitteríons, apresentaram liberação de longo prazo. A Figura 11 ilustra as estruturas dos antibióticos junto a seus grupos funcionais ionizáveis e sua classificação.

Figura 11. Estruturas químicas e classificação dos antibióticos em função do tempo de liberação.



Fonte: a autora (2024)

Os filmes carregados com CIP e MOX surpreenderam positivamente com uma liberação prolongada de longo prazo. Além disso, a liberação em rajada é menos pronunciada em comparação com os outros antibióticos, tornando-se uma vantagem para a liberação sustentada ao longo do tempo. De acordo com Laracuate; Yu; Mchugh (2020), uma liberação de fármacos ideal se dá por uma curva de ordem-zero, a qual mais se assemelham as curvas da MOX e da CIP, comparado aos outros antibióticos.

O filme de moxifloxacino apresentou o tempo de liberação mais longo, acima de 180 dias, consideravelmente mais longo quando comparados aos relatados na literatura para liberação de fármacos de matrizes à base de quitosana. Por exemplo, filmes de nanocompósitos de quitosana/prata carregados com moxifloxacino apresentaram liberação por até 48h (SHAH et al., 2019); filmes à base de quitosana reticulados com ácido cafeico apresentaram liberação de moxifloxacino por 49 dias (VELOSO et al., 2024); hidrogéis de quitosana carregados com microgéis

incorporados com moxifloxacino apresentaram liberação de 60h (SINGH et al., 2022). Um sistema de liberação à base de polímero poli (ácido láctico-co-glicólico) carregados com antivirais foi relatado, apresentando uma liberação sustentada de aproximadamente 200 dias (BENHABBOUR et al., 2019), sendo esta a que mais se assemelha ao desempenho de liberação do moxifloxacino neste estudo.

Os filmes carregados com ciprofloxacino também apresentaram boa performance ao que diz respeito ao tempo de liberação, aproximando-se de um período de quatro meses. O ciprofloxacino é, assim como o moxifloxacino, um antibiótico zwitteriônico com grande semelhança na estrutura química, que possui em sua estrutura dois grupos funcionais ionizáveis a pH 7, cada grupo com uma carga, o que sugere um comportamento semelhante, assim como o apresentado.

6.3 Estudo de mecanismo de liberação por meio de modelagem matemática

Uma hipótese que pode explicar as grandes diferenças do estudo de liberação cinética apresentado na seção anterior pode ser relacionada aos diferentes mecanismos de liberação. Este estudo diz respeito a correlação entre os modelos matemáticos e diferentes mecanismos de liberação, que podem ditar a forma com que o fármaco é liberado da matriz.

Os mecanismos podem ser classificados em quatro categorias, entretanto, descarta-se a dissolução visto que o filme não se dissolve. Portanto, analisamos 3 categorias: intumescimento, que aumenta o espaço entre cadeias poliméricas; erosão, que promove a degradação da superfície da matriz; e difusão, quando as moléculas do fármaco se movem de acordo com seu gradiente de concentração, da concentração mais alta para a mais baixa (ADEPU; RAMAKRISHNA, 2021). Além disso, um sistema também pode ser governado por uma combinação de mecanismos.

A fim de determinar qual mecanismo é responsável pela liberação dos antibióticos a partir dos filmes preparados, os dados de liberação dos primeiros 180 minutos foram utilizados para o ajuste, considerando, no máximo, 60% da liberação cumulativa do medicamento, que é recomendado pelo modelo Peppas-Sahlin. Cada modelo citado pode ser governado por diferentes modelos matemáticos, que foram selecionados por meio dos modelos mais utilizados na literatura com base nas

características dos filmes (PEPPAS; SAHLIN, 1989).

A Tabela 8 apresenta os valores de R^2 para os diversos modelos matemáticos e seus respectivos mecanismos de liberação. Os valores de MSC e AIC, que indicam um ajuste satisfatório, estão apresentados no Apêndice A.

Tabela 8. Valores de R^2 para os dados de liberação de antibiótico ajustdos para diferentes modelos matemáticos.

Modelo	Mecanismo	GEN	MOX	CIP	TMP	SMX	LNZ
Korsmeyer-Peppas	*	0,87	0,99	0,96	0,96	0,96	0,93
Peppas Sahlin	*	0,92	0,99	0,96	0,99	0,97	0,99
Weibull	*	0,93	0,99	0,97	0,99	0,86	0,92
Ordem zero	Dissolução	-0,65	0,94	0,85	-0,3	-4,26	0,82
Primeira ordem	Dissolução	-0,58	0,95	0,86	0,35	-1,08	0,89
Hopfenberg	Erosão	-0,58	0,94	0,86	0,35	-1,09	0,88
Higuchi	Difusão	0,54	0,95	0,92	0,83	-0,97	0,91

*Indica possíveis mecanismos, como difusão, intumescimento e erosão

Fonte: a autora (2024)

Os modelos que são regidos por um único mecanismo (Ordem zero, Primeira ordem, Hopfenberg e Higuchi) não forneceram bons ajustes para qualquer antibiótico. No entanto, o CIP apresenta um ajuste superior, por exemplo, para Higuchi, governado por difusão, em comparação a outros modelos de mecanismo único; isto sugere que a maior parte da liberação de CIP do filme ocorre por difusão. Um fenômeno semelhante foi observado para TMP e LNZ, que exibiram ajuste superior para um modelo governado por difusão.

Por fim, pode-se observar que todos os antibióticos apresentaram alto grau de ajuste para os três primeiros modelos (Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin e Weibull), que se caracterizam por um mecanismo que é influenciado por um parâmetro especificado em suas respectivas equações. O valor e a interpretação dos parâmetros, bem como as equações de cada modelo, estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Interpretação dos parâmetros cinéticos das equações de Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin e Weibull e valores do parâmetro para a liberação de cada antibiótico.

Modelo	Parâmetro	GEN	MOX	CIP	TMP	SMX	LNZ
Korsmeyer-Peppas							
$F = kKP(t^n)$ (Equação 1)	n						
	n < 0,50 = difusão Fickiana 0,50 < n < 1,0 = Anômalo (não-Fickiana)	0,241	0,714	0,674	0,429	0,133	0,174
Peppas Sahlin							
$F = k1(t^m) + k2(t^{2m})$ (Equação 2)	m						
	m < 0,50 = difusão Fickiana 0,50 < m < 1,0 = Anômalo (não-Fickiana)	0,394	0,450	0,450	0,455	0,067	0,164
Weibull							
$F = 100\{1 - \text{Exp}[-((t - Ti)^\beta)/\alpha]\}$ (Equação 3)	b						
	b < 0,35 = Espaços desordenados 0,39 < b < 0,69 = Difusão 0,69 < b < 1,0 = Difusão + outro mecanismo	0,192	0,726	0,787	0,484	0,261	0,213

Fonte: a autora (2024)

Os diferentes ajustes dos modelos guiam para a mesma conclusão do mecanismo de liberação. Para MOX e CIP, os valores dos parâmetros são ajustados para não-Fickianos nos modelos de Korsmeyer-Peppas (RITGER; PEPPAS, 1987) e Peppas-Sahlin (PEPPAS; SAHLIN, 1989), o que representa que a liberação não está acontecendo apenas por difusão, mas também com outro mecanismo associado. Apesar de os valores para Peppas-Sahlin serem inferiores a 0,50, é descrito que valores aproximados podem ser considerados na outra categoria, se corroborado por outro modelo, como acontece neste estudo. Na interpretação do modelo de Weibull (PAPADOPOULOU et al., 2006) isso pode ser confirmado, visto que os dados de MOX e CIP estão relacionados a difusão com outro mecanismo de liberação associado. Como pode ser observado, estes dois antibióticos possuem grande semelhança de resultados, o que reflete a semelhança estrutural.

Os demais antibióticos (GEN, TMP, SMX e LNZ) são liberados por difusão Fickiana segundo Korsmeyer-Peppas e Peppas-Sahlin, indicando uma difusão tradicional, onde é governada pelo gradiente de concentração. Além disso, a interpretação do modelo Weibull categoriza GEN, SMX e LNZ como “espaços

altamente desordenados”.

A GEN, apesar de ser categorizada como espaços altamente desordenados, apresenta uma liberação prolongada; como apresentado na Figura 11, a estrutura da gentamicina possui cinco terminações ionizáveis, que pode ser responsável por uma quantidade maior de interações à matriz, fazendo com que a gentamicina fosse liberada de forma mais controlada. Dessa forma, é possível categorizar os antibióticos de acordo com a liberação e os mecanismos, conforme mostra a Tabela 10.

Tabela 10. Visão geral dos resultados do estudo de ajuste matemático.

Antibiótico	Classificação de liberação	Mecanismo
MOX e CIP	Longo prazo	Difusão + mecanismo associado (erosão ou intumescimento)
GEN	Longo prazo	Difusão + Espaços altamente desordenados
TMP	Curto prazo	Difusão
SMX e LNZ	Transiente	Difusão + Espaços altamente desordenados

Fonte: a autora (2024)

Nas seções seguintes, as propriedades físico-químicas são exploradas e correlacionadas com as observações apresentadas na Tabela 10.

6.4 Caracterização dos filmes

Para melhor compreender os diferentes comportamentos dos filmes na liberação cinética ao longo do tempo, os filmes foram caracterizados quanto à espessura, intumescimento e perda de massa em PBS, conforme resultados apresentados na Tabela 11. Os filmes não reticulados, aqueles que não apresentam ácido tânico (TA) e ferro (Fe) na composição, foram comparados aos filmes reticulados.

Tabela 11 - Caracterização físico-química dos filmes (continua)

Composição do filme	Espessura (um)	Intumescimento (%)	Perda de massa (%)
CS	18,4 ± 1,5	640,3 ± 199,9	39,6 ± 2,1
CS_TA_Fe	21,2 ± 2,2	246,8 ± 39,0	18,5 ± 5,7

CS_MOX	18,8 ± 2,9	459,8 ± 49,6	39,9 ± 3,6
CS_TA_Fe_MOX	21,6 ± 4,3	136,3 ± 10,6	29,9 ± 3,51
Tabela 12 - Caracterização físico-química dos filmes (conclusão)			
Composição do filme	Espessura (um)	Intumescimento (%)	Perda de massa (%)
CS_GEN	16,0 ± 0,7	230,61 ± 53,6	42,4 ± 1,6
CS_TA_Fe_GEN	17,8 ± 1,8	154,8 ± 37,9	26,0 ± 9,2
CS_LNZ	19,8 ± 2,3	287,9 ± 39,2	39,1 ± 6,7
CS_TA_Fe_LNZ	21,8 ± 1,9	197,5 ± 23,1	24,2 ± 3,8
CS_TMP	19,0 ± 5,5	587,16 ± 69,07	29,1 ± 2,4
CS_TA_Fe_TMP	21,6 ± 2,4	176,8 ± 33,4	22,6 ± 2,1
CS_CIP	20,2 ± 4,1	194,9 ± 14,3	22,2 ± 2,2
CS_TA_Fe_CIP	23,2 ± 3,1	171,5 ± 16,5	14,5 ± 1,2
CS_SMX	27,8 ± 4,6	225,2 ± 26,7	23,1 ± 1,7
CS_TA_Fe_SMX	21,4 ± 1,7	220,9 ± 30,7	21,9 ± 2,8

Fonte: a autora (2024)

Em relação à espessura, os filmes sem reticulante apresentam uma espessura média menor do que os filmes com reticulante, o que é coerente visto que os filmes com reticulante tem menor perda de massa durante a secagem. O filme de SMX, por outro lado, apresenta espessura maior para o filme sem reticulante, e isso se deve à presença de pequenas ranhuras visíveis a olho nu, como apresentado na Figura 12, que não é visível para o filme reticulado; entretanto, as ranhuras do filme reticulado

são visualizadas por microscopia óptica no estudo morfológico que será apresentado na Figura 12.

Figura 12. Filme de sulfametoxazol não reticulado.



Fonte: a autora (2024)

Não foram observadas diferenças significativas na espessura entre os filmes reticulados, o que sugere que a esta não possui influência na cinética de liberação do fármaco.

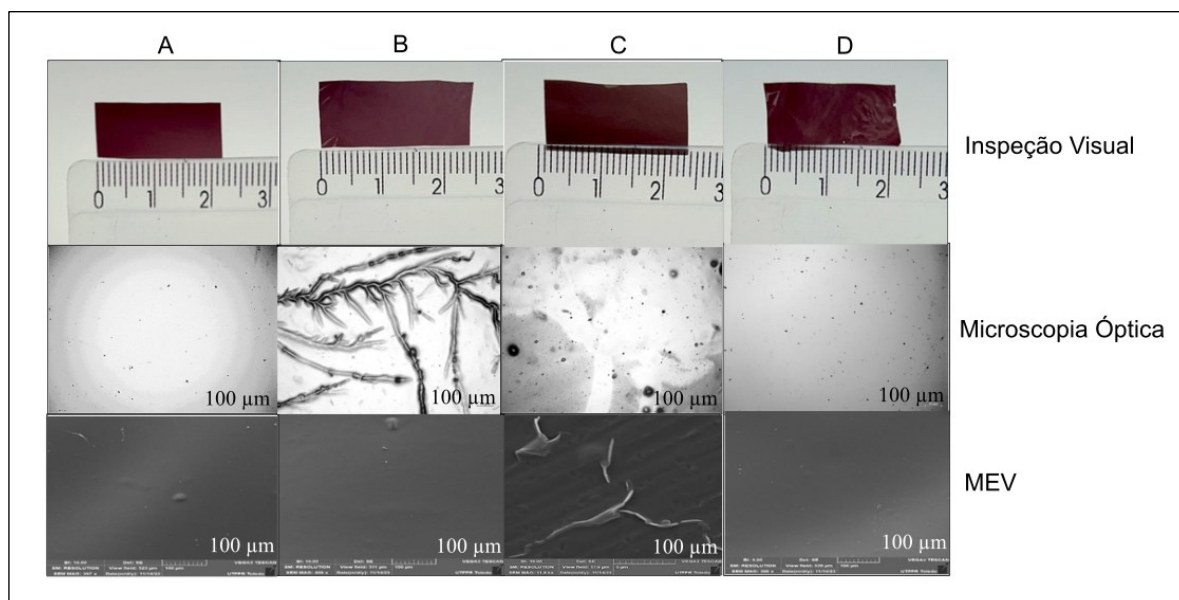
O mesmo comportamento é observado para intumescimento e perda de massa; uma grande diferença é observada entre os filmes reticulados e os filmes não reticulados, entretanto, entre os filmes reticulados contendo diferentes antibióticos não houveram diferenças significativas, o que sugere que o comportamento de intumescimento também não está correlacionado com a cinética de liberação.

Além disso, Qureshi et al. (2021) afirma que, quando a liberação é controlada por difusão, o volume da matriz não muda, seja por intumescimento ou degradação. Desta forma, este experimento corrobora com o estudo de mecanismo de liberação, excluindo o intumescimento como possível mecanismo de liberação do fármaco.

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise de microscopia óptica foram realizadas para analisar a morfologia dos filmes. As amostras selecionadas para esta análise foram os filmes carregados com MOX, GEN e SMX, além de um filme branco sem antibióticos, todos reticulados. A Figura 13 apresenta o aspecto visual dos filmes e das duas microscopias. Embora o aspecto visual seja semelhante entre os

filmes, a microscopia óptica indica uma heterogeneidade significativa na morfologia dos filmes SMX e GEN, em comparação aos filmes MOX e controle (sem antibiótico).

Figura 13. Análise de Inspeção visual, Microscopia Óptica e Microscopia Eletrônica de Varredura de (A) filme branco, (B) filme carregado com sulfametoxazol, (C) filme carregado com gentamicina e (D) filme carregado com moxifloxacino.



Fonte: a autora (2024)

A heterogeneidade observada na microscopia óptica para os filmes de GEN e SMX não é visível na superfície, como demonstram as imagens realizadas por MEV, entretanto, é observada na microscopia óptica, sugerindo que estas aberturas se encontram no interior do filme. Conforme sugerido na interpretação de parâmetros para Weibull apresentado na Tabela 9, sistemas ajustados a um $b < 0,35$ apresentam espaços altamente desordenados, formando caminhos preferenciais para difusão, confirmados pelas imagens de microscopia óptica.

6.5 Potencial antibacteriano

6.5.1 Análise de disco de difusão

A análise de disco de difusão foi realizada para verificar a atividade antimicrobiana das amostras, e os resultados estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Diâmetro, em milímetros, dos halos de filmes de quitosana carregados com diferentes antibióticos contra bactérias frequentemente encontradas em Infecções Associadas a Biomateriais.

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>Controles positivos</i>						
GEN	22,63 ± 0,59	24,31 ± 0,18	16,73 ± 0,95	21,95 ± 3,04	21,68 ± 0,41	13,69 ± 1,22
CIP	25,65 ± 3,16	33,70 ± 0,14	37,53 ± 0,74	30,55 ± 0,35	25,92 ± 0,86	23,65 ± 16,90
MOX	27,12 ± 1,53	30,40 ± 2,69	25,73 ± 1,87	23,70 ± 1,56	31,30 ± 0,53	26,05 ± 1,48
TMP	25,65 ± 0,79	30,40 ± 0,42	-	27,90 ± 0,14	22,81 ± 0,06	27,63 ± 0,67
LNZ	19,92 ± 1,37	18,90 ± 0,57	-	27,35 ± 0,64	27,09 ± 1,03	26,18 ± 0,45
SMX	22,57 ± 0,45	22,25 ± 2,05	-	-	10,38 ± 2,65	11,95 ± 16,9
<i>Filmes</i>						
GEN	18,30 ± 2,68	24,59 ± 1,29	19,04 ± 0,34	22,55 ± 1,06	17,78 ± 0,54	14,98 ± 0,39
CIP	29,55 ± 1,17	29,43 ± 0,04	33,75 ± 0,35	24,15 ± 0,49	24,42 ± 0,32	19,83 ± 0,53
MOX	21,66 ± 1,31	28,30 ± 0,87	19,40 ± 0,14	28,45 ± 2,62	27,52 ± 1,96	21,58 ± 0,64
TMP	25,35 ± 1,20	30,25 ± 3,04	-	32,75 ± 1,77	23,85 ± 0,13	31,10 ± 0
LNZ	-	18,50 ± 2,26	-	31,40 ± 2,83	26,95 ± 1,41	31,40 ± 0
SMX	18,13 ± 0,64	15,85 ± 0,49	-	-	-	-

Fonte: a autora (2024)

Os antibióticos ciprofloxacino, moxifloxacino e gentamicina são de amplo espectro e mostraram atividade contra todas as bactérias testadas. Linezolida, trimetoprima e sulfametoxazol são de espectro estreito, o que foi confirmado, pois é possível observar que os filmes de trimetoprima não apresentaram halos de inibição para *P. aeruginosa*, os filmes de sulfametoxazol não apresentaram halos de inibição para *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* e *E. faecalis*, e os filmes de linezolida não apresentaram halos de inibição para *E. coli* e *P. aeruginosa*.

6.5.1 Concentração Inibitória Mínima (CIM)

O ensaio para determinação da concentração inibitória mínima foi realizado para determinar o potencial inibidor do crescimento bacteriano de cada antibiótico, das bactérias nas ATCCs utilizadas contra as soluções estoque de antibióticos utilizada

na preparação dos filmes. Os resultados estão apresentados na Tabela 14 e foram utilizados para a interpretação dos ensaios antimicrobianos estáticos e cinéticos.

Tabela 14. Concentração Inibitória Mínima dos antibióticos contra seis bactérias comumente presentes em dispositivos médicos, em µg/mL.

	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027
	Gram +			Gram -		
Ciprofloxacino	0,250	0,250	0,250	1,000	0,015	0,060
Moxifloxacino	0,500	0,060	0,125	0,015	0,030	0,500
Gentamicina	0,500	0,250	4,000	0,250	0,500	1,000
Sulfametoxazol	4,000	4,000	8,000	1,000	1,000	8,000
Linezoliza	1,000	0,125	1,000	16,00	64,00	64,00
Trimetoprima	0,500	0,030	0,060	0,250	0,125	16,00

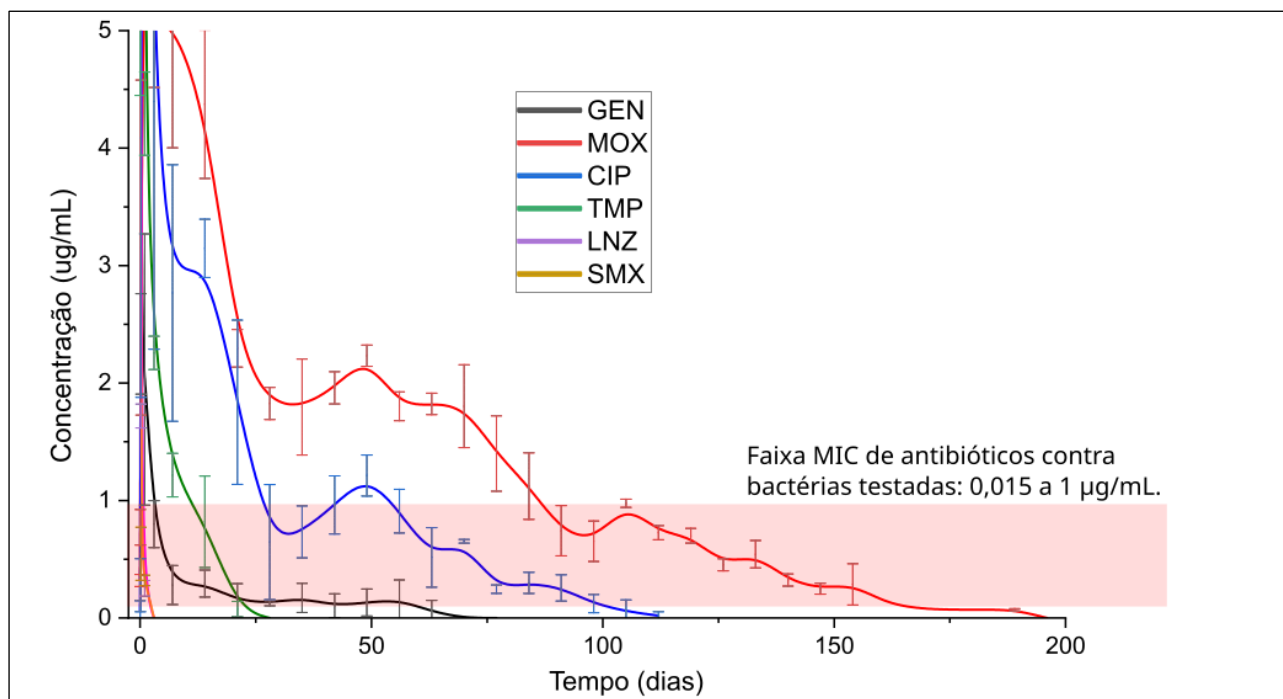
Fonte: a autora (2024)

As concentrações inibitórias mínimas que excedem 4 µg/mL são de dados que não estão disponíveis no banco de dados da EUCAST, ou seja, atividades pouco estudadas devido à alta concentração de antibiótico contra aquela bactéria. Pelo estudo, é possível perceber que o antibiótico com maior potência antibacteriana é a CIP; por outro lado, a LNZ, conhecida por atuar somente contra bactérias gram positivas, e a SMX, por ser geralmente associada a outro antibiótico para apresentar potencial, são antibióticos com baixo potencial antibacteriano.

6.5.3 Atividade antibacteriana indireta ao longo do tempo

Descartando os antibióticos SMX e LNZ, que são liberados logo nos primeiros dias, a faixa da CIM dos antibióticos *E. coli* e *S. aureus* é de 0,015 a 1,000 micrograma por mL. A Figura 14 apresenta a faixa da CIM comparada à concentração bruta da cinética de liberação de antibióticos, apresentada no item 6.2.

Figura 14. Concentrações brutas dos antibióticos liberados de filmes de quitosana reticulados com ácido tânico e ferro, comparadas à faixa de CIM apresentada no tópico anterior. Estudos realizados em meio PBS a 37°C, 100 rpm e pH 7.4. A composição de cada código está apresentada na Tabela 5.



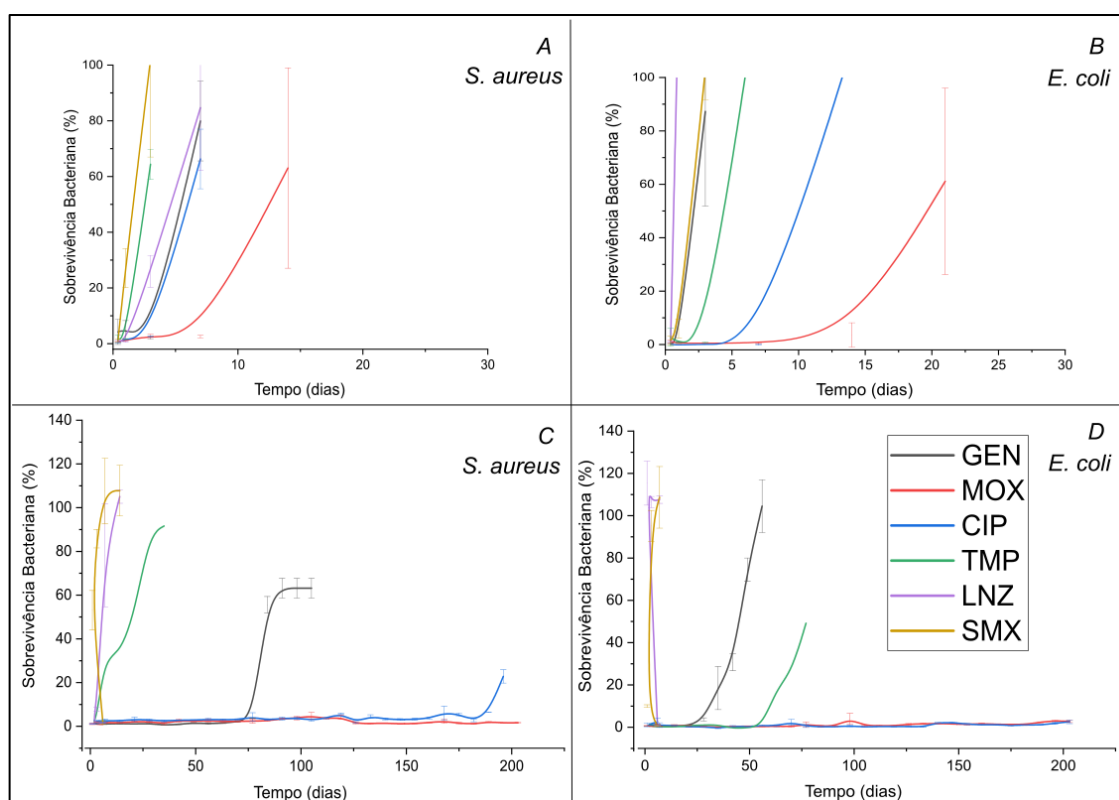
Fonte: a autora (2024)

Pode-se inferir que a concentração de CIP se mantém na faixa da CIM até 95 dias, enquanto a concentração de MOX se mantém na faixa da CIM até cerca de 160 dias, em meio PBS. Desta forma, a expectativa é que a concentração liberada seja capaz de prevenir a infecção bacteriana. Para confirmar este resultado, foi analisada uma atividade antibacteriana indireta ao longo do tempo contra *S. aureus* e *E. coli*, que são muito frequentes em infecções associadas a dispositivos médicos.

A Figura 15 apresenta o percentual de sobrevivência bacteriana quando colocada em contato com as alíquotas coletadas nos experimentos de liberação do antibiótico (item 5.7.4). Os ensaios sem reticulante (A e B) mostram que os filmes carregados com SMX, LNZ, TMP e GEN contaminam até o terceiro dia, enquanto os filmes carregados com CIP e MOX contaminam entre 5 e 15 dias. Esta diferença sugere que os antibióticos CIP e MOX podem não somente ter uma forte ligação com o reticulante, mas também com a quitosana, que é a base da matriz. Por outro lado, quando o reticulante é adicionado aos filmes (C e D), o tempo de atividade antibacteriana aumenta para a maioria dos antibióticos.

O teste antibacteriano indireto corrobora com a classificação realizada no ensaio de liberação cinética; sulfametoxazol e linezolida podem ser classificados na categoria transiente, pois foi observada contaminação bacteriana nos primeiros dias. A trimetoprima, por sua vez, pode ser considerado na categoria de curto prazo, e a gentamicina, moxifloxacino e a ciprofloxacino podem ser consideradas na categoria de longo prazo, uma vez que a contaminação não foi visualizada antes dos 30 dias de liberação.

Figura 15. Atividade antibacteriana indireta ao longo do tempo de filmes (A) não reticulados contra *S. aureus*, (B) não reticulados contra *E. coli*, (C) reticulados contra *S. aureus* e (D) reticulados contra *E. coli*.



Fonte: a autora (2024)

Portanto, a análise da atividade antibacteriana indireta ao longo do tempo corrobora a análise da cinética de liberação em PBS, confirmando os diferentes comportamentos observados para diferentes estruturas de antibióticos.

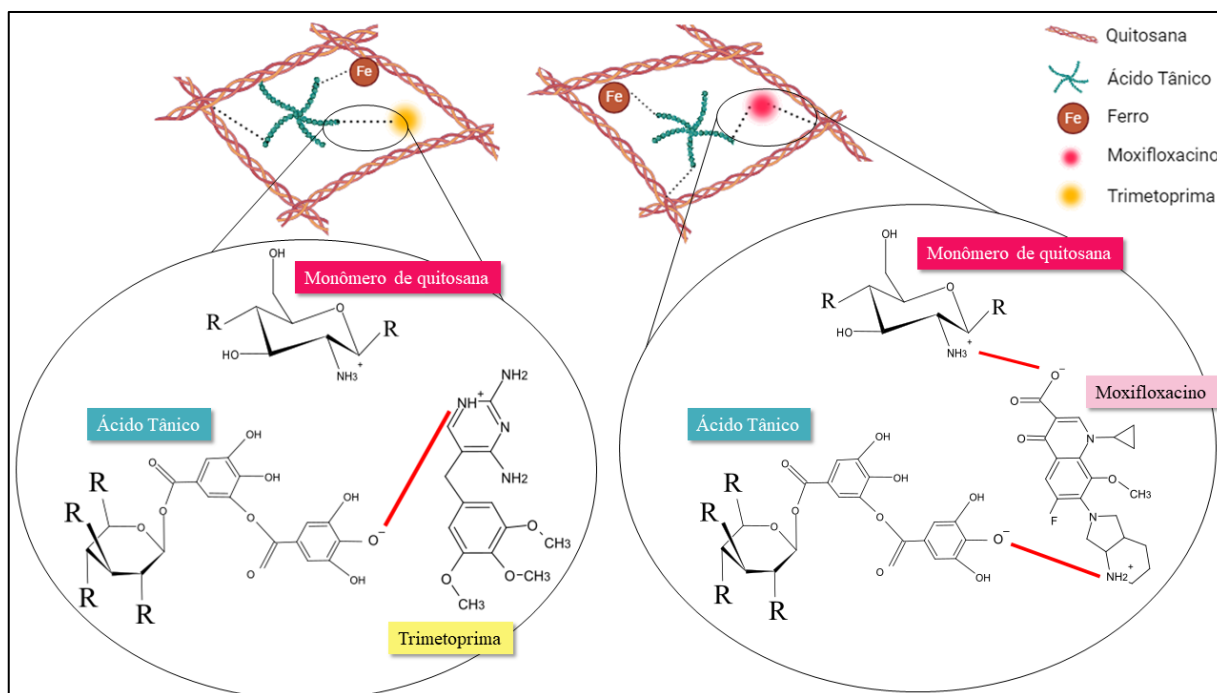
As diferenças expressivas entre a cinética de liberação e a atividade antibacteriana indireta mostram que, ao alterar o antibiótico, o mecanismo de

liberação e, conseqüentemente, o desempenho do filme, podem ser alterados. Estas diferenças podem indicar diferentes interações dos antibióticos com a matriz do filme à base de quitosana. O grau de reticulação, por sua vez, depende da intensidade das ligações entre as cadeias poliméricas (GRADIN et al., 1989), e a força dessas interações depende de os grupos funcionais das moléculas envolvidas.

De acordo com as estruturas apresentadas na Figura 10, é possível perceber que a LNZ não possui nenhum grupo funcional ionizável. O SMX possui um grupo funcional sulfonamida, porém não há grupos funcionais na matriz do filme para interação iônica com a sulfonamida. Portanto, devido à falta de possíveis interações iônicas, espera-se que o LNZ e o SMX sejam liberados imediatamente dos filmes à base de quitosana.

Por outro lado, a TMP e a GEN apresentam interação iônica com o ácido tânico, enquanto a MOX e a CIP apresentam interação intermolecular tanto com a quitosana quanto com o ácido tânico. A Figura 16 apresenta, de forma gráfica, as interações da matriz com a TMP e MOX.

Figura 16. Interações intermoleculares entre antibióticos e a matriz.



Fonte: a autora (2024)

A TMP, por sua vez, possui um grupo aminopiridina que é carregado positivamente em pH 7 e, portanto, espera-se que interaja com grupos fenolato do ácido tânico. Portanto, a cinética de liberação observada para TMP é mais lenta em comparação com LNZ e SMX. Isso acontece de forma ainda mais expressiva para a GEN; assim como a TMP, a GEN também possui grupos amino que se espera interação com os grupos fenolato do ácido tânico, mas a GEN possui cinco grupos funcionais ionizáveis, comparados a um único grupo da TMP, o que sugere uma interação maior e uma liberação mais lenta.

Por outro lado, MOX e CIP são fluoroquinolonas zwitteriônicas com um grupo carregado negativamente em uma das extremidades e um grupo carregado positivamente na outra, que podem interagir facilmente com grupos amino da quitosana e grupos fenolato do ácido tânico, respectivamente. Portanto, a presença de mais interações químicas entre as fluoroquinolonas e os compostos dos filmes é responsável pelo aumento significativo no tempo de liberação (JIANG et al., 2020; RAVAL; PARIKH; ENGINEER, 2010).

7 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a adição de cada um dos seis diferentes antibióticos a filmes à base de quitosana resultou em comportamentos distintos de liberação, categorizados em transiente, de curto prazo e de longo prazo. Essas variações parecem estar relacionadas aos grupos funcionais e às cargas dos antibióticos, influenciando suas interações com os componentes do filme e, por conseguinte, sua morfologia e mecanismo de liberação. Notavelmente, os antibióticos ciprofloxacino e moxifloxacino demonstraram liberação prolongada, aproximadamente seis meses, destacando-se como opções viáveis para dispositivos médicos de longa duração. Por outro lado, os antibióticos com liberações mais curtas podem ser mais adequados para aplicações transientes ou de curto prazo. Esses resultados ressaltam a importância da seleção cuidadosa do fármaco para otimizar o desempenho do revestimento. Além disso, observou-se que os tempos de liberação do moxifloxacino e do ciprofloxacino superam significativamente os dos revestimentos antibacterianos comerciais para cateteres, que geralmente têm períodos de liberação inferiores a 30 dias. A incorporação dos filmes estudados em superfícies de cateteres tem potencial para estudos posteriores.

REFERÊNCIAS

A., V. et al. A simple HPLC-UV Method for Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid in human Plasma in low-resourced settings. **Journal of Applied Bioanalysis**, v. 7, p. e21008–e21008, 15 dez. 2021.

ADEPU, S.; RAMAKRISHNA, S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 19, 29 set. 2021.

ADLHART, C. et al. Surface modifications for antimicrobial effects in the healthcare setting: a critical overview. **Journal of Hospital Infection**, v. 99, n. 3, p. 239–249, jul. 2018.

ALSHAHRANI, K. M. et al. Clinical Impacts and Risk Factors for Central Line-Associated Bloodstream Infection: A Systematic Review. **Cureus**, v. 15, n. 6, p. e40954, 2023.

ANVISA. RDC N° 751. . 2022.

ANVISA. **Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**, 2023.

ARROW. **Chlorag+ ard®Technology Information**, 2015.

BENHABBOUR, S. R. et al. Ultra-long-acting tunable biodegradable and removable controlled release implants for drug delivery. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 4324, 20 set. 2019.

BHATTACHARJEE, S. **Understanding the Burst Release Phenomenon: Toward Designing Effective Nanoparticulate Drug-Delivery Systems**, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4155/tde-2020-0099>. Acesso em: 2 jun. 2024.

BONVENTO, M. Acessos vasculares e infecção relacionada à cateter. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, p. 226–230, jun. 2007.

BRUSCHI, M. L. (ED.). 5 - Mathematical models of drug release. Em: **Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems**. [s.l.] Woodhead Publishing, 2015. p. 63–86.

BUGNON, M. et al. SwissParam 2023: A Modern Web-Based Tool for Efficient Small Molecule Parametrization. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 63, n. 21, p. 6469–6475, 13 nov. 2023.

CANADIAN CANCER SOCIETY. **Central venous catheter**. Disponível em: <<https://cancer.ca/en/treatments/tests-and-procedures/central-venous-catheter>>. Acesso em: 23 jun. 2024.

CDC. **HAIs: Reports and Data**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/healthcare-associated-infections/php/data/index.html>. Acesso em: 31 maio. 2024.

CHEVALLIER, P. et al. Prolonged Antibacterial Activity in Tannic Acid-Iron Complexed Chitosan Films for Medical Device Applications. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, v. 13, n. 3, p. 484, 25 jan. 2023.

CIOS, A.; KUÅ, K.; SZYMURA-OLEKSIK, J. Determination Of Linezolid In Human Serum By Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography With Ultraviolet And Diode Array Detection. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 70, n. 4, p.631-641, 2013.

DESERT HOPE. **What Does Time-Release Mean in Terms of Drug Consumption?** Disponível em: <https://deserthopetreatment.com/addiction-guide/time-release-medications/>. Acesso em: 31 maio. 2024.

ECOMED. **Arrowg+ard Blue Advance™ AGB Cateter Periférico Central PICC Impregnado**. Disponível em: <<https://www.ecomed.com.br/produtos/arrowgard-blue-advance-agb-cateter-periferico-central-picc-impregnado/>>. Acesso em: 31 maio. 2024.

EUCAST. **MIC**. 2024. Disponível em: <<https://www.eucast.org/>>. Acesso em: 31 maio. 2024.

FAN, H. et al. Tannic Acid-Based Multifunctional Hydrogels with Facile Adjustable Adhesion and Cohesion Contributed by Polyphenol Supramolecular Chemistry. **ACS omega**, v. 2, n. 10, p. 6668–6676, 31 out. 2017.

FU, Z.; CHEN, R. Study of Complexes of Tannic Acid with Fe(III) and Fe(II). **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, v. 2019, p. e3894571, 3 fev. 2019.

GOVERNO FEDERAL BRASILEIRO. **Boletim Epidemiológico de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**, 2020.

GRADIN, P. et al. 16 - Dynamic-mechanical Properties. Em: ALLEN, G.; BEVINGTON, J. C. (Eds.). **Comprehensive Polymer Science and Supplements**. Amsterdam: Pergamon, 1989. p. 533–569.

HUANG, X.; BRAZEL, C. S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 73, n. 2, p. 121–136, 15 jun. 2001.

JIANG, W. et al. Zwitterionic surface charge regulation in ionic covalent organic nanosheets: Synergistic adsorption of fluoroquinolone antibiotics. **Chemical Engineering Journal**, v. 417, p. 128034, 1 dez. 2020.

KACZMAREK, B. et al. Development of tannic acid-enriched materials modified by poly(ethylene glycol) for potential applications as wound dressing. **Progress in Biomaterials**, v. 9, n. 3, p. 115–123, set. 2020.

KACZMAREK-SZCZEPAŃSKA, B.; NADOLNA, K.; SIONKOWSKA, A. The film-forming properties of chitosan with tannic acid addition. **Materials Letters**, 21 fev. 2019.

KANTI, S. P. Y. et al. Recent Advances in Antimicrobial Coatings and Material Modification Strategies for Preventing Urinary Catheter-Associated Complications. **Biomedicines**, v. 10, n. 10, p. 2580, out. 2022.

KIMAL. **Altius ProActiv+**, 2016.

LARACUENTE, M.-L.; YU, M. H.; MCHUGH, K. J. Zero-order drug delivery: State of the art and future prospects. **Journal of Controlled Release**, v. 327, p. 834–856, 10 nov. 2020.

LI, Z. et al. Fe(II) and Tannic Acid-Cloaked MOF as Carrier of Artemisinin for Supply of Ferrous Ions to Enhance Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. **Nanoscale Research Letters**, v. 16, n. 1, p. 37, 23 fev. 2021.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 143–154, jun. 2005.

MATHABA, M.; DARAMOLA, M. O. Effect of Chitosan's Degree of Deacetylation on the Performance of PES Membrane Infused with Chitosan during AMD Treatment. **Membranes**, v. 10, n. 3, p. 52, 24 mar. 2020.

MEDEREN. **PVC Nelaton Catheters with Hydrophilic Coating**. Disponível em: <https://mederen.com/catalog/urology/catheters/nelaton-catheters-with-hydrophilic-coating.html>. Acesso em: 31 maio. 2024.

MEDICALEXPO. **Multistar 5 + - Cateter de acesso by Vygon**. Disponível em: <https://www.medicaexpo.com/pt/prod/vygon/product-77748-786462.html>. Acesso em: 31 maio. 2024.

MEDLINEPLUS. **Urinary catheters: MedlinePlus Medical Encyclopedia**. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/003981.htm>. Acesso em: 23 jun. 2024.

MILSTONE, A. M.; SENGUPTA, A. Do prolonged peripherally inserted central venous catheter dwell times increase the risk of bloodstream infection? **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 31, n. 11, p. 1184–1187, nov. 2010.

NAKAWUKI, A. W. et al. Bacterial colonization, species diversity and antimicrobial susceptibility patterns of indwelling urinary catheters from postpartum mothers attending a Tertiary Hospital in Eastern Uganda. **PLoS One**, v. 17, n. 1, p. e0262414, 2022.

NOLAN, M. E. et al. Complication rates among peripherally inserted central venous catheters and centrally inserted central catheters in the medical intensive care unit. **Journal of Critical Care**, v. 31, n. 1, p. 238–242, 1 fev. 2016.

NPS, M. **How do antibiotics work?** Disponível em: <https://www.nps.org.au/consumers/antibiotics-explained>. Acesso em: 31 maio. 2024.

OMS. **Medical devices**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/medical-devices>. Acesso em: 31 maio. 2024.

PAK, S.; CHEN, F. Functional Enhancement of Guar Gum–Based Hydrogel by Polydopamine and Nanocellulose. **Foods**, v. 12, n. 6, p. 1304, jan. 2023.

PAPADOPOULOU, V. et al. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 309, n. 1–2, p. 44–50, 17 fev. 2006.

PATEL, N. S. et al. Development and Validation of Stability-indicating HPLC Method for Simultaneous Estimation of Cefixime and Linezolid. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, n. 6, p. 535–540, 2014.

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J. J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, n. 2, p. 169–172, 22 dez. 1989.

PHARMACOPHORE EDULABS, I. **Concept of diffusion: Drug release from polymer matrices (Part – I) and MCQs for GPAT, NIPER, Pharmacist and Drug Inspector exam. Gpatindia: Pharmacy Jobs, Admissions, Scholarships, Conference, Grants, Exam Alerts, 2021.** Disponível em: <https://gpatindia.com/concept-of-diffusion-drug-release-from-polymer-matrices-part-i-and-mcqs-for-gpat-niper-pharmacist-and-drug-inspector-exam/>. Acesso em: 31 maio. 2024

PUBCHEM. **Chitosan**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/129662530>>. Acesso em: 31 maio. 2024a.

PUBCHEM. **Tannic Acid**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16131300>>. Acesso em: 31 maio. 2024b.

QURESHI, D. et al. Chapter 10 - Polysaccharide-based polymeric gels as drug delivery vehicles. Em: NAYAK, A. K. et al. (Eds.). **Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology**. [s.l.] Academic Press, 2021. p. 283–325.

RAVAL, A.; PARIKH, J.; ENGINEER, C. Mechanism of controlled release kinetics from medical devices. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 27, p. 211–225, jun. 2010.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **Journal of Controlled Release**, v. 5, n. 1, p. 23–36, 1 jun. 1987.

SUBBA RAO, S. et al. Infections Related to Vascular Catheters in a Pediatric Intensive Care Unit. **INDIAN PEDIATRICS**, v. 42, 2005.

SHAH, A. et al. Chemical synthesis of chitosan/silver nanocomposites films loaded with moxifloxacin: Their characterization and potential antibacterial activity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 561, p. 19–34, 20 abr. 2019.

SINGH, N. et al. Chitosan Hydrogels with Embedded Thermo- and pH-Responsive Microgels as a Potential Carrier for Controlled Release of Drugs. **ACS applied bio materials**, v. 5, n. 7, p. 3487–3499, 18 jul. 2022.

STÆRK, K. et al. A Novel Device-Integrated Drug Delivery System for Local Inhibition of Urinary Tract Infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 25 jun. 2021.

SZYMAŃSKA, E.; WINNICKA, K. Stability of Chitosan—A Challenge for Pharmaceutical and Biomedical Applications. **Marine Drugs**, v. 13, n. 4, p. 1819–1846, 1 abr. 2015.

TEIXEIRA-COSTA, B.; ANDRADE, C. Chitosan as a Valuable Biomolecule from Seafood Industry Waste in the Design of Green Food Packaging. **Biomolecules**, v. 11, p. 1599, 28 out. 2021.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Trimethoprim. v. 29, n. 6, p. 1995, 2003a.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Ciprofloxacin. v. 29, n. 6, p. 1861, 2003b.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Sulfamethoxazole. v. 29, n. 6, p. 1989, 2003c.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Gentamicin. v. 43, n. 3, p. 358, 2017a.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Moxifloxacin Hydrochloride. **Revision Bulletin**, n. 020170128, 2017b.

TRUCILLO, P. Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release. **Processes**, v. 10, n. 6, p. 1094, jun. 2022.

VANEPPS, J. S.; YOUNGER, J. G. Implantable Device-Related Infection. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 46, n. 6, p. 597–608, dez. 2016.

VELOSO, F. DA S. et al. Chitosan-Caffeic Acid Antibacterial Coating for PDMS Surfaces: A Sustained Moxifloxacin Release and Prolonged Coating Adhesion. **Coatings**, v. 14, n. 3, p. 291, mar. 2024.

VIOLA, G. M.; ROSENBLATT, J.; RAAD, I. I. Drug eluting antimicrobial vascular catheters: Progress and promise. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 112, p. 35–47, mar. 2017.

YAKUT, M. Z.; ESEN, S.; ŞAHİN, Ö. Impact of Energy Efficient Design Parameters on Energy Consumption in Hot-Humid Climate Zones. **Research on Engineering Structures and Materials**, v. 6, n. 3, p. 197–206, 2 mar. 2020.

ZHANG, Y. et al. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 263–271, 6 abr. 2010.

ZOETE, V. et al. SwissParam: A Fast Force Field Generation Tool for Small Organic Molecules. **Journal of computational chemistry**, v. 32, p. 2359–68, 1 ago. 2011.

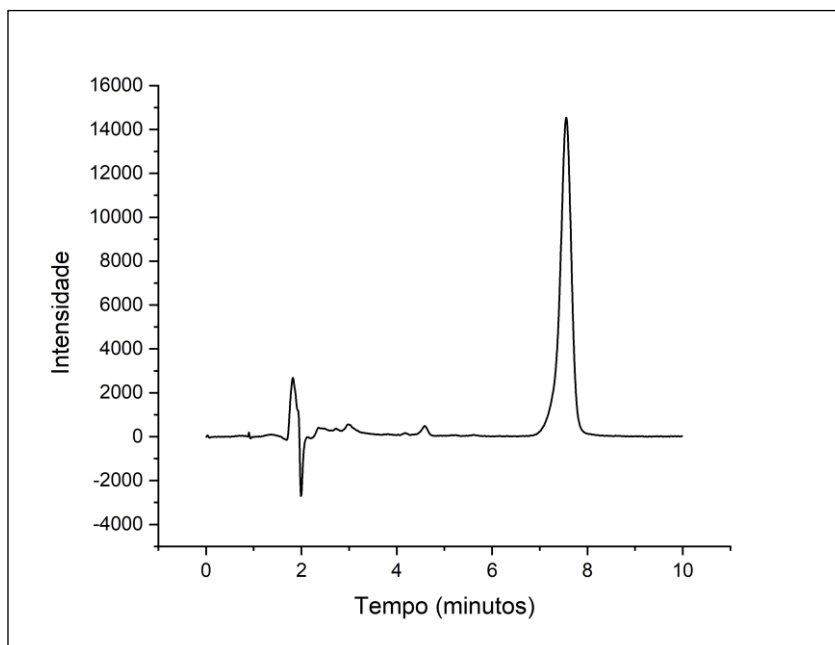
APÊNDICE A - Principais parâmetros que determinam um bom ajuste da liberação nos modelos matemáticos encontrados pelo ajuste de dados a modelos matemáticos, conforme metodologia apresentada no item 5.5.

Modelo	Gentamicina			Ciprofloxacino			Moxifloxacino			Trimetoprima			Linezolida			Sulfametoxazol		
	R ²	MSC	AIC	R ²	MSC	AIC	R ²	MSC	AIC	R ²	MSC	AIC	R ²	MSC	AIC	R ²	MSC	AIC
Korsmeyer-Peppas	0,870	1,790	26,40	0,960	2,880	11,86	0,990	5,860	-20,24	0,960	3,000	58,24	NA	NA	NA	0,770	1,170	87,04
Weibull	0,930	2,840	12,81	0,970	3,140	8,420	0,990	6,070	-23,00	0,990	4,440	39,57	NA	NA	NA	0,990	4,720	40,92
Peppas Sahlin	0,920	2,040	23,24	0,960	2,790	13,05	0,990	6,070	-22,98	0,990	5,100	30,94	0,980	4,790	56,53	0,960	2,920	64,26
Ordem zero	-0,650	-0,640	58,16	0,850	1,950	24,00	0,940	2,740	20,40	-0,300	-0,160	99,45	-2,350	-1,210	134,6	-4,260	-1,800	125,8
Primeira ordem	-0,508	-0,600	57,59	0,860	2,030	22,96	0,950	2,930	17,93	0,350	0,330	92,89	-0,050	-0,200	120,6	-1,080	-0,880	113,8
Hopfenberg	-0,580	-0,750	59,60	0,860	1,870	24,97	0,940	2,770	19,95	0,350	0,180	94,89	NA	NA	NA	-1,090	-1,040	115,8
Higuchi	0,540	0,650	41,22	0,920	2,370	18,47	0,950	2,890	18,36	0,830	1,690	75,32	-0,090	0,060	117,9	-0,970	-0,830	113,1

Fonte: a autora (2024)

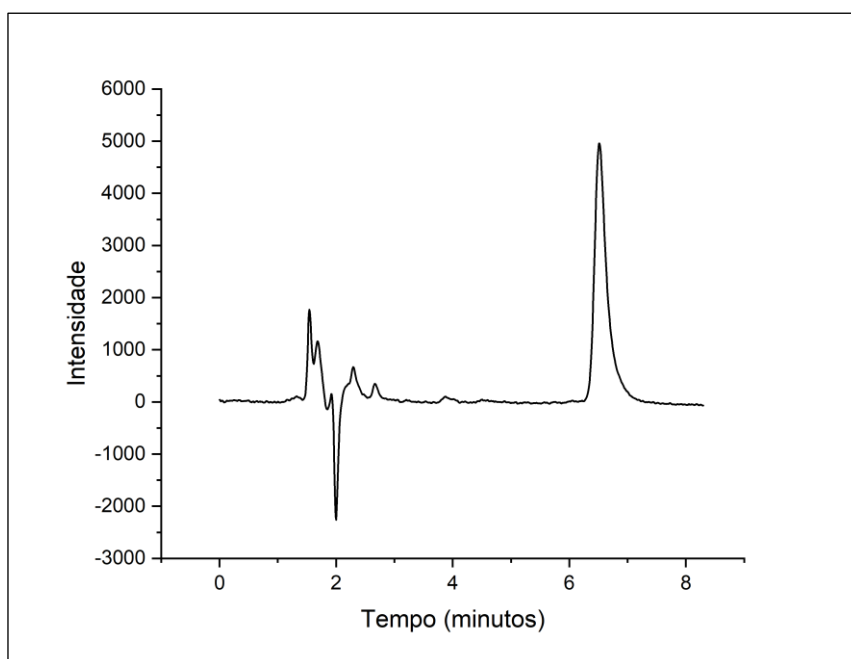
APÊNDICE B – Exemplo dos cromatogramas de cada antibiótico junto à sua respectiva curva de calibração.

Figura B-1. Cromatograma exemplo da leitura dos filmes de moxifloxacino em HPLC-UV.



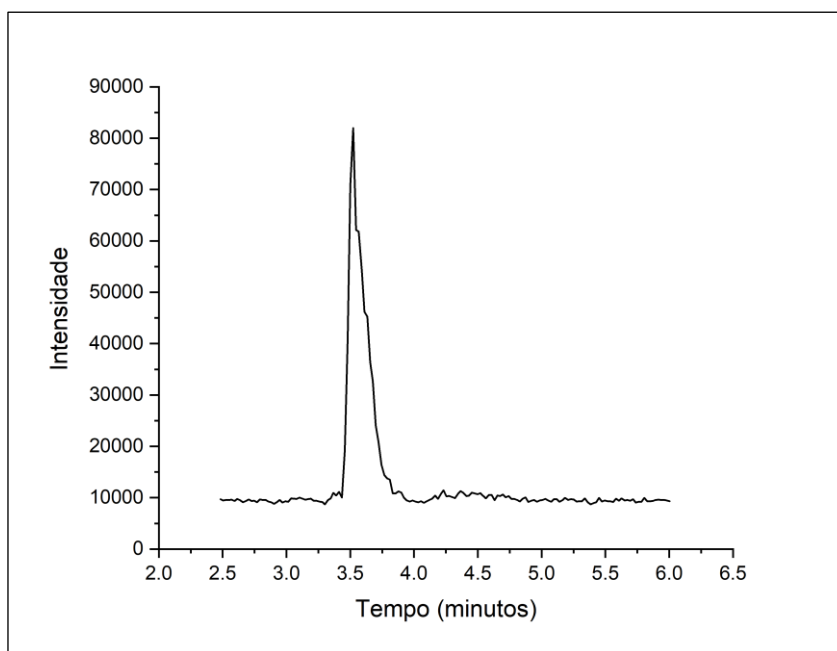
Fonte: a autora (2024)

Figura B-2. Cromatograma exemplo da leitura dos filmes de ciprofloxacino em HPLC-UV.



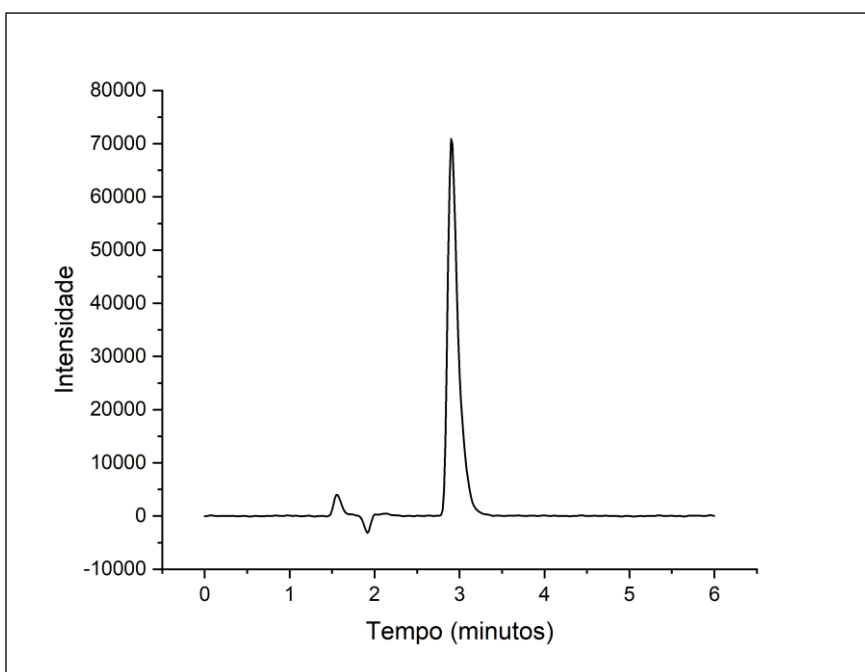
Fonte: a autora (2024)

Figura B-3. Cromatograma exemplo da leitura dos filmes de gentamicina em HPLC-MS.



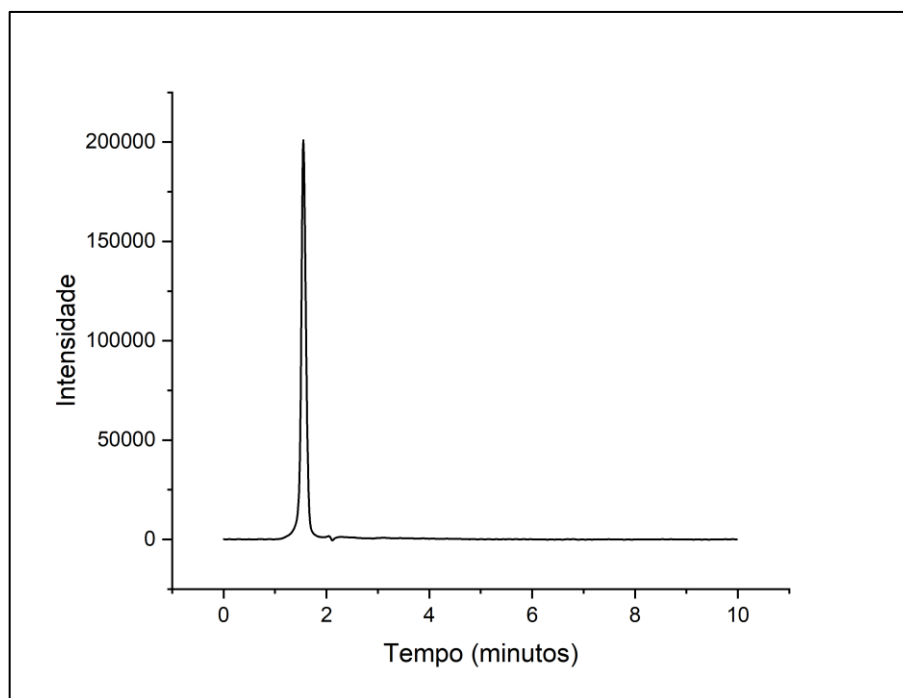
Fonte: a autora (2024)

Figura B-4. Cromatograma exemplo da leitura dos filmes de trimetoprima em HPLC-UV.



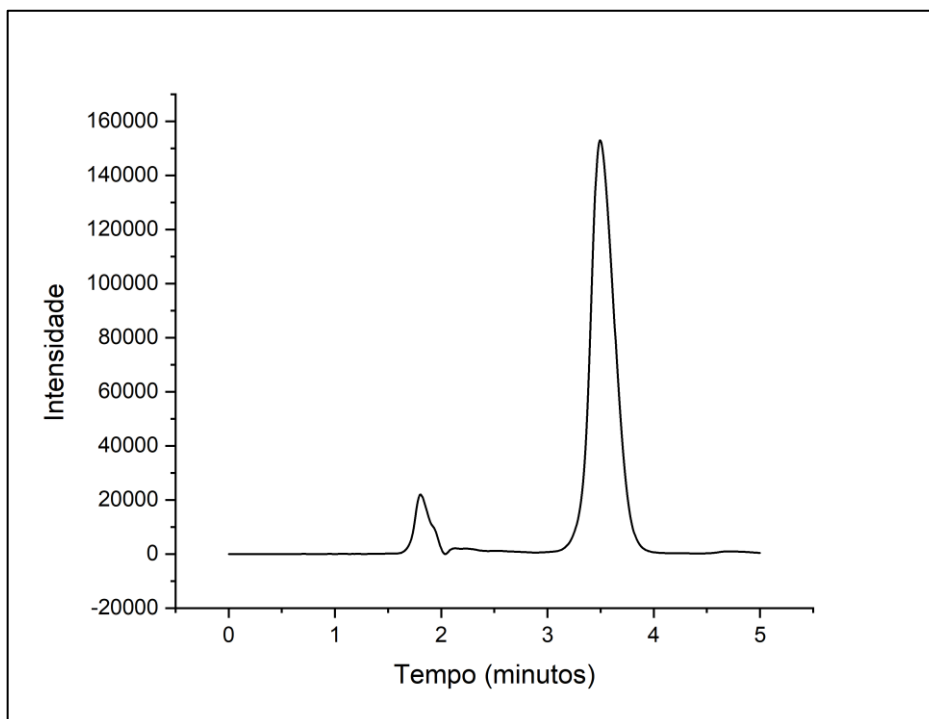
Fonte: a autora (2024)

Figura B-5. Cromatograma exemplo da leitura dos filmes de linezolida em HPLC-UV.



Fonte: a autora (2024)

Figura B-6. Cromatograma exemplo da leitura dos filmes de sulfametoxazol em HPLC-UV.



Fonte: a autora (2024)