



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MARIANA FORNAZIER BORGES

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE ACETATO DE CELULOSE
INCORPORADAS COM ADITIVOS FUNCIONAIS PARA TRATAMENTOS
REGENERATIVOS PERIODONTAIS**

UBERLÂNDIA - MG

2018

MARIANA FORNAZIER BORGES

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE ACETATO DE CELULOSE
INCORPORADAS COM ADITIVOS FUNCIONAIS PARA TRATAMENTOS
REGENERATIVOS PERIODONTAIS**

Área de Concentração: Físico-Química de Macromoléculas e Colóides

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Ruggiero

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química, como parte integrante dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

UBERLÂNDIA - MG

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

B732d
2018 Borges, Mariana Fornazier, 1992-
Desenvolvimento de membranas de acetato de celulose incorporadas
com aditivos funcionais para tratamentos regenerativos periodontais /
Mariana Fornazier Borges. - 2018.
78 f. : il.

Orientador: Reinaldo Ruggiero.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Química.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.173>
Inclui bibliografia.

1. Química - Teses. 2. Acetato de celulose - Teses. 3. Tetraciclina -
Teses. 4. Periodontia - Teses. I. Ruggiero, Reinaldo, . II. Universidade
Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. III.
Título.

CDU: 54



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia
DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO, NÚMERO 274/PPQUI.

DATA: 19/02/2018

DISCENTE: Mariana Fornazier Borges

MATRÍCULA: 11612QMI010

TÍTULO DO TRABALHO: Desenvolvimento de membranas de acetato de celulose incorporadas com aditivos funcionais para tratamentos regenerativos periodontais.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Físicoquímica de Macromoléculas e coloides

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Desenvolvimento de membranas e filmes de derivados de celulose com superfície trabalhada na produção de novos materiais

Às oito horas e trinta minutos do dia dezoito de fevereiro do ano dois mil e dezoito, no(a) Auditório Prof. Dr. Manuel Gonzalo Hernández-Terrones, piso superior do Bloco 5I no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelo Prof. Dr. Daniel Pasquini, Universidade Federal de Uberlândia, Prof. Dr. Luis Carlos Morais, Universidade Federal do Triângulo Mineiro e Prof. Dr. Reinaldo Ruggiero, professor(a) orientador(a) e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa apresentou o(a) candidato(a) e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas no Regulamento do Programa PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(a) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em sequência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Ultimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e **A**provou o(a) candidato(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será **O MESMO**

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de **30** dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às **11** horas e **30** minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Daniel Pasquini

Prof. Dr. Luis Carlos Morais

Prof. Dr. Reinaldo Ruggiero

**“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência
consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.
(Hipócrates)**

Dedico este trabalho, a toda minha família, em especial aos meus pais Eva e Luizmar, ao irmão Marcelo e meu namorado Rodrigo, que me apoiam diariamente. O amor e o carinho de vocês foram essenciais para a conclusão deste trabalho.

Obrigada por tudo.

AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço a Deus por me possibilitar a conclusão de mais uma etapa em minha vida me auxiliando em todos os momentos.

Aos meus pais, Luizmar e Eva pelo amor, carinho, amizade, apoio moral e financeiro. Ao meu irmão Marcelo, pelo amor e apoio moral.

Agradeço a todos os meus familiares por todo carinho e incentivo.

Ao meu namorado Rodrigo pela compreensão, companheirismo e estímulos contínuos que me incentivaram durante a execução deste trabalho.

Agradecimento especial ao meu orientador Prof. Dr. Reinaldo Ruggiero, pela oportunidade oferecida e também por sua confiança, compreensão, ensinamentos e apoio durante a realização deste trabalho.

A Jéssica Afonso Ferreira que iniciou minha jornada no laboratório. Obrigada pela troca de experiências que tanto me ajudaram na realização desse trabalho.

Aos técnicos Roni Marcos e Flaysner Magayver pelas análises realizadas e a Mayta pela disponibilidade e gentileza.

A Professora Dra. Leila da Faculdade de Engenharia Civil - UFU por disponibilizar o equipamento para realização dos ensaios mecânicos e ao Welles pela execução dos mesmos.

Aos membros da Comissão Avaliadora, pela aceitação do convite para compô-la, pela atenção e contribuições valiosas para conclusão deste trabalho.

Ao Instituto de Química pela oportunidade.

Às Agências de Fomento CNPq, CAPES e FAPEMIG, pelo apoio financeiro.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CA – Acetato de Celulose
- CaGP – Glicerofosfato de cálcio
- CML-Na – Carboximetil lignina de sódio
- d* - Densidade
- DR-X – Difração de Raios – X
- DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial
- DTG – Termogravimetria derivada
- ϵ - Elongação na ruptura
- e* – Espessura
- E - Módulo e Young
- GA- Grupo acetila
- GP – Grau de polimerização
- GS – Grau de substituição
- HCl – Ácido clorídrico
- I_{cr} – Índice de cristalinidade
- k* – Constante de difusão
- MEV – Microscopia eletrônica de varredura
- η – Expoente difusional
- NaOH – Hidróxido de sódio
- P* – Grau de intumescimento
- PBS - Tampão fosfato salino
- PM – Perda de massa
- ROG – Regeneração óssea guiada
- RTG – Regeneração tecidual guiada
- T – Temperatura
- T_{endset} – Temperatura final de degradação
- TET – Tetraciclina
- TGA – Análise Termogravimétrica
- $T_{máx}$ – Temperatura máxima de degradação
- T_{onset} – Temperatura inicial de degradação
- σ – Tensão na ruptura

RESUMO

O presente trabalho avaliou os efeitos da incorporação de aditivos funcionais, a saber a carboximetil lignina de sódio, tetraciclina e glicerofosfato de cálcio, em membranas de acetato de celulose para aplicação em processos regenerativos. Esses processos, denominados regeneração tecidual guiada (RTG) e regeneração óssea guiada (ROG), são utilizados em várias situações clínicas para facilitar a reparação de defeitos ósseos e periodontais. Cinco diferentes membranas de acetato de celulose, com diferentes combinações de aditivos funcionais, obtidas pelo método de “casting, foram caracterizadas quanto ao seu aspecto visual, sua morfologia, estrutura, propriedades térmicas, desempenho mecânico e avaliação do intumescimento e perda de massa, estes em pH fisiológico. Sobre o aspecto visual percebe-se que as membranas são completamente opacas e flexíveis, sendo quebradas apenas quando submetidas ao dobramento. As imagens de MEV mostraram que as membranas possuem uma estrutura altamente porosa com diferentes distribuições de tamanho dependendo do aditivo, mas com um tamanho de poro médio estimado de 5 μm , bem abaixo do tamanho (175 μm) dos fibroblastos que precisam ser excluídos. As curvas termogravimétricas mostraram aumento da estabilidade térmica mediante incorporação dos aditivos funcionais e as curvas de DSC mostraram a presença de dois eventos endotérmicos. O ensaio de tração mostrou que apesar das membranas apresentarem pouca resistência a tração e baixa porcentagem de deformação elas possuem resistência mecânica suficiente para atuar como barreira física ao longo do processo regenerativo periodontal. Os testes realizados em pH fisiológico mostraram que a presença dos aditivos confere maior caráter hidrofílico as membranas. Sua capacidade de absorção e retenção de água aumenta, e as mesmas necessitam de um longo período de tempo para que ocorra a total perda de massa, o que as classificam como membranas não reabsorvíveis. Os resultados obtidos mostraram que as membranas podem ser utilizadas como barreira física nos tratamentos regenerativos, mas principalmente nas reconstituições periodontais.

Palavras-chaves: membranas, acetato de celulose, carboximetil lignina de sódio, glicerofosfato de cálcio, tetraciclina, regeneração periodontal.

ABSTRACT

The present work evaluated the effects of the incorporation of functional additives, namely sodium carboxymethyl lignin, tetracycline and calcium glycerophosphate, in cellulose acetate membranes for application in regenerative processes. These processes, called guided tissue regeneration (RTG) and guided bone regeneration (ROG), are used in several clinical situations to facilitate the repair of bone and periodontal defects. Five different cellulose acetate membranes with different combinations of functional additives obtained by the casting method were characterized in terms of its visual appearance, morphology, structure, thermal properties, mechanical performance and evaluation of swelling and mass loss at physiological pH. On the visual aspect it is noticed that the membranes are completely opaque and flexible, being broken only when subjected to folding. MEV images showed that the membranes have a highly porous structure with different pore size distributions depending on the additive grafted, but with an estimated average pore size of 5 μm , well below the size (175 μm) of the fibroblasts that need to be excluded. The thermogravimetric curves showed increased thermal stability by incorporation of the additives and the DSC curves showed the presence of two endothermic events. The tensile test showed that although the membranes exhibit little tensile strength and low percentage of deformation they have enough mechanical resistance to act as a physical barrier throughout the periodontal regenerative process. The tests carried out at physiological pH showed that the presence of the additives gives a higher hydrophilic character to the membranes. Its water absorption and retention capacity is increased and require a long period of time for total mass loss, that permit the membranes are be classified as non-absorbable. The results showed that membranes can be used as a physical barrier in regenerative treatments, but mainly in periodontal reconstitutions.

Keywords: membranes, cellulose acetate, sodium carboxymethyl lignin, calcium glycerophosphate, tetracycline, periodontal regeneration.

SUMÁRIO

I - INTRODUÇÃO	1
II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
II. 1 Etiologia da doença periodontal	3
II. 2 Tratamento da doença periodontal	5
II. 3 Regeneração Tecidual Guiada (RTG)	6
II. 4 Membranas: Barreiras biológicas	9
II. 5 Acetato de Celulose	12
II.6 Aditivos funcionais	15
III - OBJETIVOS	19
III. 1 Gerais.	19
III. 2 Específicos.	19
IV – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	20
IV. 1 Materiais utilizados	20
IV.2 Determinação do grau de substituição (GS) do acetato de celulose comercial	20
IV.3 Desenvolvimento das membranas	21
IV.4 Caracterização das membranas	23
IV.4.1 Avaliação do aspecto visual	23
IV.4.2 Determinação da espessura e densidade	23
IV.4.3 Caracterização morfológica por Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	24
IV.4.4 Caracterização estrutural por Difração de Raios – X	24
IV.4.5 Caracterizações Térmicas	25
IV.4.5.1 Análise Termogravimétrica (TGA), Termogravimetria Derivada (DTG)	25
IV.4.5.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	26
IV.4.6 Ensaio Mecânico	26
IV.5 Testes em pH fisiológico	26
IV.5.1 Análise da perda de massa	27
IV.5.2 Avaliação do Intumescimento	28
IV.5.2.1 Determinação do Grau de Intumescimento (<i>P</i>)	28
IV.5.2.2 Determinação dos Parâmetros cinéticos	28
V - RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
V.1 Determinação do grau de substituição (GS) do acetato de celulose comercial	30

V.2 Caracterização das membranas	32
V.2.1 Aspecto visual	32
V.2.2 Espessura e densidade	33
V.2.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	34
V.2.4 Difração de Raios – X (DR-X)	42
V.2.5 Análises Térmicas	44
V.2.5.1 Análise Termogravimétrica (TGA), Termogravimetria Derivada (DTG)	44
V.2.5.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	47
V.2.6 Ensaio Mecânico	49
V.3 Testes em pH fisiológico	53
V.3.1 Análise da perda de massa	53
V.3.2 Intumescimento	56
V.3.2.1 Grau de Intumescimento (<i>P</i>)	56
V.3.2.2 Parâmetros cinéticos	58
VI - CONCLUSÕES	63
VII – SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS	64
VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

Lista de Figuras

Figura 1. Anatomia do periodonto: (1) esmalte; (2) dentina; (3) polpa; (4) gengiva; (5) ligamento periodontal; (6) cimento e (7) osso alveolar.	3
Figura 2. Estruturas do periodonto.	4
Figura 3. Estágios da doença periodontal.	5
Figura 4. Aplicação de uma membrana para RTG. (a) Acumulação da placa bacteriana; (b) Limpeza: remoção da placa bacteriana; (c) Introdução da membrana; (d) Regeneração completa da zona afetada, com total reabsorção da membrana.	8
Figura 5. Representação da membranas em relação a sua morfologia e estrutura.	11
Figura 6. Estrutura da celulose.	12
Figura 7. Esquema da reação de produção do acetato de celulose.	14
Figura 8. Estrutura química da tetraciclina.	15
Figura 9. Reação de obtenção da carboximetil lignina de sódio (CML-Na).	17
Figura 10. Estrutura química do glicerofosfato de cálcio (CaGP).	18
Figura 11. Equipamentos utilizados para o desenvolvimento das membranas: (a) espalhador ajustável e (b) caixa de vidro.	22
Figura 12. Processo de obtenção das membranas.	23
Figura 13. Exemplo de curva de função Lorentziana.	25
Figura 14. Representação do mecanismo de saponificação do acetato de celulose.	30
Figura 15. Fotografia das membranas produzidas.	32
Figura 16. Micrografias da superfície das membranas produzidas. Ampliação de (a) 2.000 x e (b) 10.000 x.	35
Figura 17. Micrografias das fraturas das membranas produzidas. Ampliação de (a) 1.000 x.	38
Figura 18. Difratoogramas de raios-X das membranas e do acetato de celulose na forma de pó.	43
Figura 19. Curvas de (a) TGA e (b) DTG para as membranas.	45
Figura 20. Curvas de DSC para as membranas.	48
Figura 21. Gráfico da tensão vs Deformação para as membranas. (Valores médios).	49
Figura 22. Valores referentes aos parâmetros: (a) tensão na ruptura ($\sigma_{ruptura}$) e (b) deformação na ruptura ($\epsilon_{ruptura}$) para as membranas. (Valores médios).	50

Figura 23. Perda de massa das membranas em função do tempo de imersão em PBS.	54
Figura 24. Grau de intumescimento (P) das membranas em PBS.	57
Figura 25. Gráfico do $\ln (P)$ vs $\ln (t)$ para as membranas sintetizadas. (a) Inserção da regressão linear, aplicada até 60% do gráfico do $\ln (P)$ vs $\ln (t)$	59

Lista de Tabelas

Tabela 1. Relação dos reagentes utilizados.	20
Tabela 2. Formulação utilizada para o desenvolvimento das membranas	22
Tabela 3. Dados obtidos experimentalmente na determinação do grau de substituição do acetato de celulose comercial.	31
Tabela 4. Solubilidade do acetato de celulose.	31
Tabela 5. Medidas de espessura e densidade das membranas.	33
Tabela 6. Índice de cristalinidade das membranas.....	44
Tabela 7. Valores de temperatura inicial ($T_{inicial}$), final (T_{final}) e porcentagem de perda de massa (PM) dos eventos térmicos.	47
Tabela 8. Valores de tensão máxima na ruptura, deformação na ruptura e módulo de Young das membranas.	51
Tabela 9. Perda de massa das membranas após 10 semanas.	53
Tabela 10. Estimativa do tempo total de perda de massa das membranas em PBS.	55
Tabela 11. Parâmetros cinéticos obtidos no estudo do grau de intumescimento das membranas.	61

I – INTRODUÇÃO

A doença periodontal pode ser definida como a condição inflamatória dos tecidos de suporte do dente em resposta ao acúmulo do biofilme dental bacteriano, levando assim à formação de defeitos ósseos e perdas dos dentes, além de outras consequências.

Em relação ao tratamento da doença, a remoção mecânica e química do acúmulo bacteriano da superfície corono radicular dos dentes, com o auxílio de instrumentos raspadores mostra-se eficaz somente em casos simples e iniciais da periodontite. Conforme a doença progride, as alternativas de tratamento tornam-se mais complexas, sendo necessário a utilização de cirurgias ressectivas, por facilitarem a remoção dos depósitos subgengivais e devolver a morfologia dos tecidos periodontais de sustentação e revestimento. No entanto, essas cirurgias são limitadas no sentido de promover uma regeneração significativa do periodonto, logo torna-se necessário a aplicação de técnicas regenerativas para inibir o crescimento dos tecidos indesejáveis e impedir a proliferação de micro-organismos.

A técnica de regeneração tecidual guiada (RTG) e regeneração óssea guiada (ROG) tem como princípio biológico a exclusão celular seletiva mediante a utilização de uma membrana como barreira física, com o objetivo de direcionar o crescimento do tecido gengival e células do novo osso no local desejado, possibilitando que ocorra a restauração no local onde existe uma má formação do dente ou a necessidade de uma prótese.

Vários fatores devem ser considerados quando se utiliza membranas como barreira física, como: biocompatibilidade, adequada integração tecidual permitindo a criação e manutenção de um espaço destinado ao coágulo e fácil manipulação, além de permitir um processo de liberação controlada de fármacos. Além disso, ela deve apresentar características estruturais que impeça a proliferação de células indesejáveis (células epiteliais e do tecido conjuntivo) e micro-organismos, para a área a ser regenerada.

Essas membranas podem ser classificadas como não reabsorvíveis e reabsorvíveis. As membranas não reabsorvíveis mantêm sua integridade estrutural e podem ser deixadas por muito tempo sobre os tecidos, no entanto, elas necessitam de uma segunda intervenção cirúrgica para serem removidas, enquanto que as membranas reabsorvíveis são absorvidas pelo organismo ao longo do processo de regeneração não sendo necessário a realização de um processo cirúrgico para sua remoção.

Em relação aos materiais utilizados para confecção das membranas como barreira física, o acetato de celulose vem sendo amplamente estudado, pois além de apresentar

características necessárias para a RTG e ROG, o mesmo é derivado da celulose que é um polímero biocompatível, natural e abundante. Além disso, o mesmo pode ter suas propriedades potencializadas mediante a incorporação de aditivos funcionais, viabilizando ainda mais sua aplicação como barreira física.

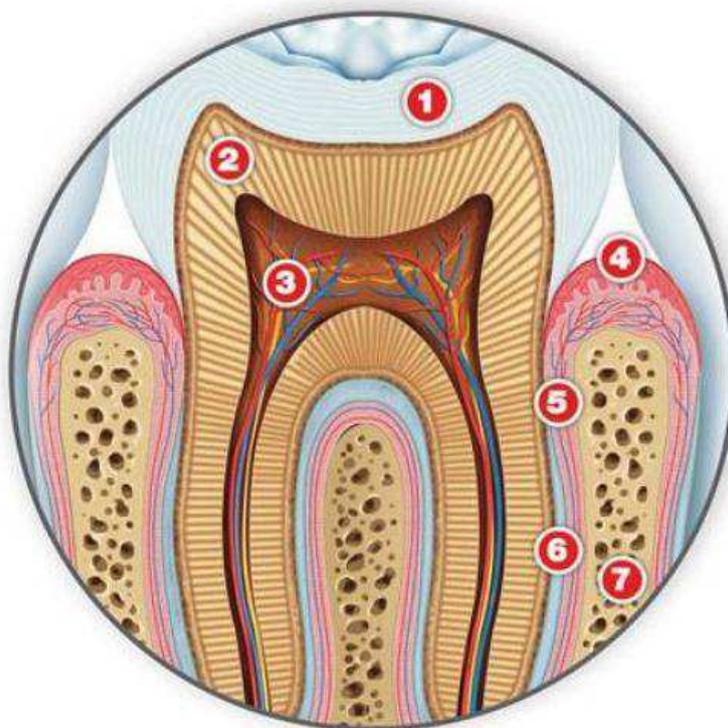
Neste trabalho, foi estudado o desenvolvimento de membranas de acetato de celulose com aditivos funcionais, como a carboximetil lignina de sódio, a tetraciclina e o glicerofosfato de cálcio, para serem utilizadas em processos regenerativos periodontais. As membranas foram obtidas pelo do método 'casting' fixando-se uma concentração de 10% (m/v).

II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

II. 1 Etiologia da doença periodontal

O periodonto é um sistema de tecidos conjuntivos, protegidos por epitélio, que prende os dentes aos ossos mandibular e maxilar, formando uma unidade de desenvolvimento biológico e funcional, que sofre alterações com a idade e alterações morfológicas associadas com modificações funcionais do microambiente oral (LINDHE et al., 2010). Há quatro tecidos componentes do periodonto: a lâmina própria da gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar, conforme apresentado na Figura 1 (MELCHER, 1976).

Figura 1. Anatomia do periodonto: (1) esmalte; (2) dentina; (3) polpa; (4) gengiva; (5) ligamento periodontal; (6) cemento e (7) osso alveolar.

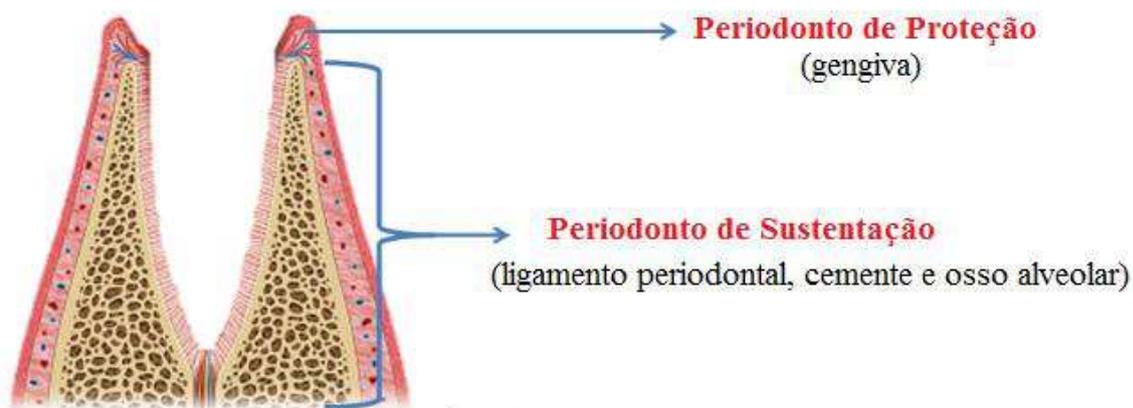


Fonte: Por dentro do dente. Disponível em: http://www.imgrum.org/media/1659792298417064527_2462436321. Acesso em 14 dezembro 2017.

O periodonto normal é dividido em periodonto de proteção e sustentação, conforme apresentado na Figura 2. O periodonto de proteção é constituído pelo complexo mucogengival e pela união mucogengival e mucosa alveolar, enquanto que o periodonto de sustentação é constituído pelo ligamento periodontal, osso alveolar e cimento radicular (LINDHE et al., 2010; (CARRANZA et al., 2012).

O periodonto de proteção é o conjunto de estruturas envolvidas no revestimento do dente e estruturas de suporte, promovendo a separação do meio orgânico com o meio bucal, agindo como barreira para suportar ataques provocados por micro-organismos. É constituído pelas gengiva marginal livre, inserida e interdental, pelo epitélio juncional, sulco gengival e ranhura gengival. O periodonto de sustentação, por outro lado, promove o ancoramento dos dentes aos maxilares, gerando base de sustentação para os tecidos de revestimento, sendo composto por cimento, ligamento periodontal e osso alveolar (TEM CATE, 2001; CARRANZA et al., 2012).

Figura 2. Estruturas do periodonto.



Fonte: Adaptado de Anatomía bucodentaria para todos: Parte II - El Periodonto. Disponível em: <http://soceo.udp.cl/blog/anatomiabucodentariaparatodospartei-elperiodonto>. Acesso em 14 dezembro 2017.

As alterações periodontais que afetam o periodonto e são decorrentes da acumulação do biofilme oral, são classificadas em três categorias gerais: saúde periodontal, gengivite e periodontite (POLIMENI et al., 2006). A saúde periodontal resulta da ausência de qualquer tipo de patologia periodontal, associada à existência do biofilme oral. Na gengivite observa-se a presença de inflamação gengival, sem perda de adesão do tecido conjuntivo do

ligamento periodontal; enquanto que, na periodontite, identifica-se a presença de inflamação gengival associada à migração apical do epitélio de adesão, com perda de tecido conjuntivo e osso alveolar (HART; KORNMAN, 1997; PENONI et al., 2017).

Sendo assim, a doença periodontal é uma patologia de base imunoinflamatória, induzida por micro-organismos presentes no biofilme dental (placa bacteriana), que atacam os tecidos gengivais (gengivites) e/ou os tecidos de suporte dos dentes (periodontites) danificando o tecido conjuntivo e o osso alveolar (PAGE, 1998; DEVANOORKAR; RAJESHWARI, 2016).

A progressão da doença periodontal se deve a dois eventos que ocorrem na cavidade oral: um aumento na quantidade e um desequilíbrio no balanço dos tipos bacterianos, que por sua vez, aumentam em massa e espessura até formarem um biofilme e posteriormente a placa que com o tempo se transforma em cálculo. Este material tem a consistência sólida e se adere fortemente à superfície dentária, dificultando a sua remoção (GIBBONS; VAN HOUTE, 1980; WALKER et al., 2004).

II. 2 Tratamento da doença periodontal

A terapia periodontal objetiva a redução ou eliminação da inflamação tecidual induzida pelo biofilme dental com seus subprodutos e a correção dos defeitos anatômicos provenientes do avanço da doença, conforme Figura 3 (GAETTI-JARDIM et al., 2010; CARRANZA et al., 2012).

Figura 3. Estágios da doença periodontal.



Fonte: Doença Periodontal. Disponível em: <http://blogdaseguros.com.br/doenca-periodontal/>. Acesso em 13 dezembro 2017.

O procedimento primário utilizado para prevenir e reduzir a evolução da doença periodontal consiste na remoção mecânica e química do acúmulo bacteriano das superfícies dentárias, com o auxílio de instrumentos raspadores (KALDHAHL et al., 1988; LANG; LINDHE, 2015). Em geral, esse procedimento apresenta grande eficiência e os resultados podem ser mantidos por um longo período de tempo mediante a utilização de métodos regulares de higiene bucal (MATESANZ-PÉREZ et al., 2013). No entanto, esse procedimento só é eficaz nos casos mais simples e iniciais da doença. Conforme a doença avança, as alternativas de tratamento tornam-se mais complexas, tornando necessário a utilização de cirurgias ressectivas, as quais facilitam a remoção dos depósitos subgingivais e devolvem a morfologia dos defeitos periodontais de sustentação e revestimento (XAJIGEORGIU et al., 2006; FERREIRA, 2015).

Entretanto, esses procedimentos são limitados no sentido de promover uma regeneração significativa do periodonto, visto que, após a cirurgia, durante o processo de cicatrização, ocorre uma rápida migração de células epiteliais para a superfície radicular, formando uma junção epitelial longa que é capaz de bloquear parcialmente a invasão de micro-organismos para dentro do sulco, porém não restabelece uma nova inserção dente - osso - alveolar (KARRING et al., 1993; LANG; LINDHE, 2015).

Na presença destas limitações, a utilização de processos regenerativos surgem como uma alternativa para inibir o crescimento de tecidos indesejáveis; principalmente o epitelial que apresenta velocidade de crescimento maior que os tecidos conjuntivo e ósseo; além de oferecer outros benefícios para esse tipo de cirurgia, como um aumento no nível de inserção gengival clínico e possibilidade de fechamento de defeitos periodontais (CATON; ZANDER, 1976; RIOS et al., 2011). Por estas razões, em casos onde ocorre extensa perda óssea, resultando em mobilidade dental moderada, apenas a remoção dos depósitos de cálculo não será suficiente para retardar a doença. A partir desta situação, Melcher (1976) propôs os princípios da regeneração tecidual na periodontia.

II. 3 Regeneração Tecidual Guiada (RTG)

A regeneração é definida como a reprodução ou reconstituição dos tecidos perdidos ou lesados, restaurando sua arquitetura, anatomia, forma e função (POLIMENI et al., 2006). A regeneração periodontal fundamenta-se na neoformação da aderência epitelial, bem como na deposição de cemento acelular com fibras extrínsecas, inserção de fibras de tecido

conjuntivo orientadas funcionalmente e restauração da estrutura do osso alveolar, ao redor dos dentes que perderam estas estruturas após a progressão da doença periodontal (DAHLIN et al., 1988; CARRANZA et al., 2012). Desta forma, a cura da ferida com formação de epitélio juncional longo, anquiose ou reabsorção radicular é um processo definido como reparo, já que não restaura completamente a arquitetura e função das estruturas perdidas (CATON; GREENSTEIN, 1993).

Analisando os conceitos de regeneração e reparo mediante estudos histológicos em modelos animais e humanos, é possível demonstrar que o tipo de cura resultante da terapia cirúrgica e não cirúrgica de defeitos intra ósseos, pode ter um potencial para representar regeneração unicamente na região mais apical do defeito (GOTTLOW et al., 1990). Enquanto que, na sua maior extensão, existe formação de epitélio juncional longo (reparo), independente do preenchimento ósseo observado (CATON; ZANDER, 1976; CATON et al., 1980). Isso, a longo prazo, é visto como um efeito indesejável resultante do processo de cura periodontal, pois impossibilita a formação de um novo aparato de inserção sobre a superfície radicular, além de não representar regeneração periodontal verdadeira (CORTELLINI et al., 1993; RIPAMONTI; PETIT, 2009).

A partir dos postulados de Melcher (1976), em que as células do ligamento periodontal são as que possuem a capacidade de neoformação do periodonto de sustentação, vários estudos começaram a surgir. Desde então, a necessidade de uma barreira mecânica que impeça a infiltração de células do tecido conjuntivo ou do epitélio no defeito ósseo, protegendo o coágulo sanguíneo na fase inicial de reparo, passou a ser um conceito bastante abordado (MELCHER, 1976). Este princípio de selamento físico de uma região anatômica para melhorar a restauração de certo tipo de tecido e orientar o processo de regeneração tecidual, é mencionado na literatura desde a década de 50, através de estudos realizados por Hurley et al., (1959).

Logo, com o premissa de permitir a regeneração de defeitos criados como consequência da periodontite, os conceitos de selamento anatômico da área para proteger o coágulo e barreira para impedir a invasão dos tecidos moles adjacentes, passaram a ser empregado, após Melcher (1976) confirmar sua necessidade. Isso devido a que o tecido epitelial regenera-se após 21 dias da intervenção cirúrgica e durante este período o tecido ósseo apresenta-se imaturo, estando na fase inicial de mineralização (AMLER, 1969).

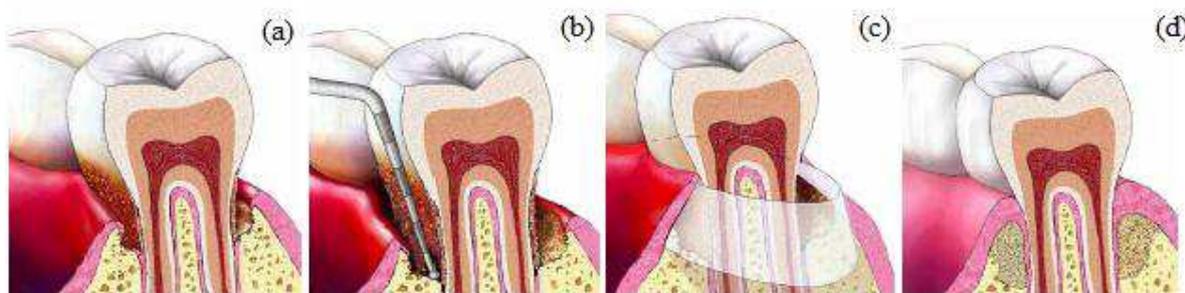
A partir desses estudos, foi possível concluir que as células do tecido epitelial migram rapidamente em direção apical, interpondo-se entre a superfície radicular e o tecido

conjuntivo gengival, impedindo a formação de nova inserção. Porém, este fenômeno evita a reabsorção radicular e anquilose provocadas pelos tecidos conjuntivo gengival e ósseo (KARRING et al., 1984; CARRANZA et al., 2012). Surgiu, então, o princípio biológico da regeneração tecidual guiada (RTG), fundamentada na utilização das barreiras físicas, promovendo o reparo da região desejada, de uma forma induzida, através da síntese do tecido original (NYMAN et al., 1982, RUGGIERO et al., 2015).

A técnica de regeneração tecidual guiada tem como princípio biológico a exclusão celular seletiva e pressupõe a utilização de uma barreira física interposta entre o retalho periodontal e a superfície radicular já tratada. Com o objetivo de excluir o tecido conjuntivo, além de desviar a proliferação epitelial da superfície radicular, criando um espaço protegido que poderá ser repovoado por células originárias do ligamento periodontal e do periósteo remanescentes, promovendo assim a regeneração do periodonto, Figura 4 (GOTTLOW et al., 1986; IVANOVSKI, 2009).

Os mesmos princípios da RTG podem ser aplicados na regeneração de defeitos envolvendo reconstruções ósseas, neste caso, chamados de regeneração óssea guiada (ROG). Nesta situação, as barreiras são colocadas sobre o defeito ósseo, para proteger o coágulo sanguíneo e impedir a migração dos tecidos conjuntivo e epitelial para dentro do defeito, visto que os mesmos apresentam velocidade de regeneração maior do que o tecido ósseo (PITARU et al., 1987; COSTA et al., 2016).

Figura 4. Aplicação de uma membrana para RTG. (a) Acumulação da placa bacteriana; (b) Limpeza: remoção da placa bacteriana; (c) Introdução da membrana; (d) Regeneração completa da zona afetada, com total reabsorção da membrana.



Fonte: FERNANDES, 2011.

II. 4 Membranas: Barreiras biológicas

A evidência de que apenas algumas células apresentam potencial de regeneração dos tecidos periodontais lesados, juntamente com as necessidades do processo regenerativo de selamento da área, proteção do coágulo e exclusão seletiva, permitiu o desenvolvimento de distintas membranas para utilização em RTG. Estas membranas podem ser classificadas quanto à sua origem, em materiais naturais ou sintéticos ou ainda, como frequentemente são classificadas quanto a sua utilização clínica, em reabsorvíveis e não reabsorvíveis (NYMAN et al., 1982; VIILAR, COCHRAN, 2010).

As membranas não reabsorvíveis foram os primeiros materiais aprovados para uso clínico. Elas apresentam estabilidade dimensional e desenho que permitem ao operador um completo controle de sua aplicação e minimização das variações de efeito, além de manter sua integridade estrutural, podendo ser deixadas por um longo período de tempo sobre os tecidos (JOLY et al., 2002; COSTA et al., 2016). As desvantagens desses membranas estão relacionados com a necessidade de um segundo procedimento cirúrgico para sua remoção; visto que sua função é temporal e uma vez completada, a mesma deve ser removida e com o risco de infecção pós operatório e elevada taxa de exposição da membrana devido recessão gengival (RUGGIERO et al., 2015; SAMPAIO, 2016).

As membranas não reabsorvíveis, constituídas por acetato de celulose (Milipore) foram usadas com sucesso nos primeiros casos de RTG (PARODIE et al., 1997). Contudo, foram substituídas por membranas de politetrafluoretileno expandido -e-PTFE (GORE-TEX®) especificamente produzidas para a regeneração periodontal em virtude de sua grande capacidade de promover crescimento do tecido ósseo com densidade de qualidade e regeneração rápida (SIGURDSSON et al., 1994; MONTEIRO et al., 2010). Depois outras membranas não reabsorvíveis surgiram, tais como, membranas de silicone (Biobrane®) e celulose (WARRER; KARRING, 1992; NOVAES JÚNIOR; NOVAES, 1993).

As membranas reabsorvíveis foram criadas para eliminar a necessidade de um segundo procedimento cirúrgico para sua remoção, já que as mesmas são degradadas pelo processo de hidrólise, gerando substâncias químicas comuns para os processos metabólicos normais (BARBANTI et al., 2005). No entanto, as membranas elaboradas a partir dos materiais poliméricos sintéticos mais comuns perdem a integridade mecânica e quebram-se em fragmentos durante esse processo de degradação hidrolítica, de forma que a natureza

física e a quantidade destes fragmentos podem ter um efeito significativo na resposta tecidual local, podendo conduzir a uma reabsorção óssea (SILVA et al., 2007).

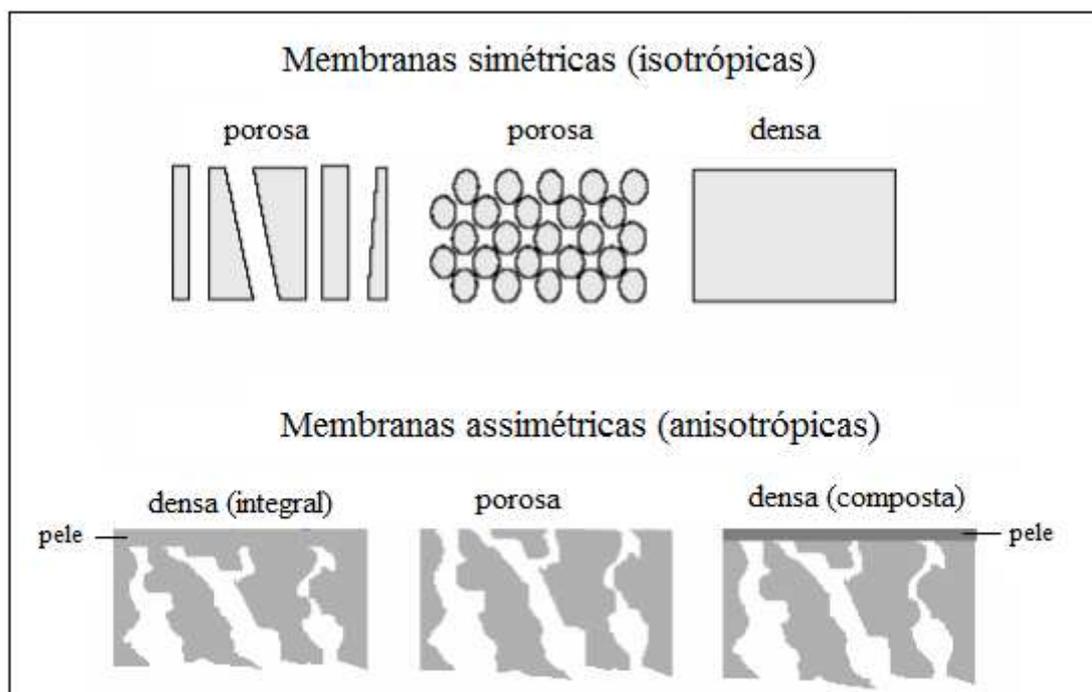
De forma semelhante ao descrito para membranas não reabsorvíveis, as membranas reabsorvíveis são biocompatíveis e exercem a sua função de exclusão celular das células do tecido conjuntivo, promovendo o espaço para o crescimento e aderência periodontal. Sua eficácia clínica depende da sua capacidade de manter sua integridade estrutural, durante as primeiras quatro a seis semanas e de ser gradualmente biodegradada após este período (BOTTINO et al., 2011).

Em relação a composição das membranas reabsorvíveis as mesmas podem ser divididas em 3 grupos, de acordo com Dimitriou et al. (2012): (1) Naturais a base de colágeno, (2) Naturais a base de quitosana e (3) sintéticas a base de poliésteres alifáticos, como por exemplo ácido polilático e ácido poliglicólico (HUTMACHER et al., 1996; STAVROPOULOS et al., 2004; DARBY et al., 2009). As membranas reabsorvíveis a base de colágeno, como Bio-Gide® Geistlich composta de colágeno tipo I de origem suína, e a membrana biológica de origem bovina GenDerm® Baumer, são amplamente estudadas e utilizadas até os dias atuais (CARVALHO, 2017).

De acordo com a morfologia as membranas podem ser classificadas como sendo simétricas (isotrópicas) e assimétricas (anisotrópicas) e em relação a sua estrutura como sendo porosas ou densas (MULDER, 1996), conforme apresentado na Figura 5. As membranas simétricas possuem estrutura unicamente densa ou porosa, neste caso com poros de tamanho uniforme ao longo da seção transversal ou poros cilíndricos que atravessam toda espessura da membrana. Por outro lado, as membranas assimétricas podem apresentar um gradiente de porosidade ao longo de estrutura ou possuir uma região muito fina e mais fechada (denominada de pele), possuindo poros ou não, suportada sobre uma camada porosa.

Essas membranas ainda podem ser classificadas em integrais, quando o suporte e a pele são compostas pelo mesmo material, ou compostas quando um material diferente da matriz polimérica é usado para formação da pele (HABERT et al, 2006; RAVANCHI et al., 2009).

Figura 5. Representação da membranas em relação a sua morfologia e estrutura



Fonte: Adaptado de HABERT et al, 2006.

Devido a aceitação do uso das membranas em processos regenerativos, houve um crescente avanço em relação ao desenvolvimento e teste de novos materiais para fabricação das mesmas. Em geral, as membranas são formadas a partir de uma solução contendo o polímero, o solvente e aditivos quando necessário (RIBEIRO et al., 2014). No entanto, independente da sua composição as membranas devem apresentar alguns requisitos importantes que irão garantir a sua eficiência nos processos regenerativos (OH et al., 2003). Dentre as características básicas de uma membrana utilizada como barreira, podemos citar: capacidade de formação e manutenção do espaço para possibilitar um volume estável no período de reparo; oclusão celular, relacionada ao tamanho dos poros, permitindo assim a migração celular seletiva; integração tecidual que está diretamente associada a topografia, porosidade e química da superfície da membrana, determinando se ocorrerá invaginação ou adesão superficial do tecido durante o reparo; biocompatibilidade, que é a capacidade do material em desempenhar sua função específica, sem causar reações adversas locais e sistêmicas por parte do hospedeiro, bem como a liberação de produtos finais inertes e ser clinicamente manuseável (PITARU et al., 1987; KARRING et al., 1993; IAMAGUTI; BRANDÃO, 2007).

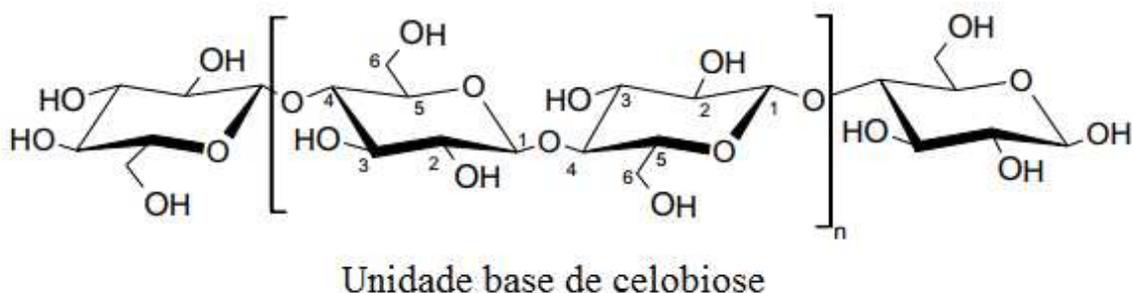
Além dos requisitos básicos, o material usado para elaboração da membrana biológica deve apresentar uma propriedade física capaz de permitir uma correta modelagem sobre o material de enxerto, sobre a estrutura óssea, sobre o implante ou em torno do dente, devendo apresentar uma dureza que não permita deformação ou efeito mola, bem como a propriedade de, depois de ajustado, não deslocar com facilidade e evitar inflamação por traumatismo (GARBIN, 1994).

Tendo estabelecido os princípios biológicos da RTG bem como dos requisitos essenciais das membranas, a elaboração de novos materiais que possam ser utilizados como barreiras físicas que induzirão a formação dos tecidos desejados, tem orientado o desenvolvimento de várias pesquisas (MACEDO et al., 2004). Nesse contexto, a membrana biológica, a base de acetato de celulose, vêm se destacando como um produto bastante promissor para aplicação em tratamentos regenerativos periodontais.

II. 5 Acetato de Celulose

A celulose constitui a fonte polimérica renovável mais abundante do planeta, sendo a maior constituinte das plantas. É um homopolímero linear composto de unidades de glicose, as quais são ligadas entre si por meio de ligações glicosídicas do tipo β (1-4), tendo como unidade repetitiva do polímero a celobiose, formada por duas unidades de glicose. Cada unidade de glicose contém três grupos hidroxilas livres ligadas aos carbonos 2, 3 e 6, respectivamente (KLEMM et al., 2005; COSTA et al., 2016) como mostrado na Figura 6.

Figura 6. Estrutura da celulose.



Fonte: Adaptado de CERQUEIRA, 2009.

As macromoléculas de celulose tendem a formar ligações de hidrogênio intramoleculares (entre unidades de glicose da mesma molécula) e intermoleculares (entre unidades de glicose de moléculas adjacentes) devido a disponibilidade dos grupos hidroxilas (SILVA et al., 2009). A celulose é classificada como um polímero semicristalino, pois dentro das fibrilas de celulose existem regiões nas quais as cadeias poliméricas estão arranjadas de forma uniforme, denominada de região cristalina, e regiões em que essa organização é mais desordenada, denominada região amorfa (STEINMEIER, 2004; ROJAS, 2016).

A celulose possui um amplo potencial como matéria-prima para inúmeras aplicações, o que torna cada vez maior o seu interesse em pesquisas (CANDIDO, 2015). Porém, devido as interações intermoleculares entre as cadeias poliméricas da celulose, a mesma é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, o que limita a sua utilização já que a maioria das aplicações requerem sua dissolução (EDGAR et al, 2001; YAMANE et al, 2006; MIYAMOTO et al, 2009). Para contornar essa problema, normalmente a celulose é convertida em derivados, mediante a reação dos grupos hidroxilas com outros grupamentos químicos, de forma que as propriedades físicas e químicas do produto final dependerá do tipo do grupo substituinte, do grau de polimerização (GP) e do grau de substituição (GS) que é definido como o número médio de grupos hidroxilas substituídos nas unidades anidroglicosídicas (HON, 1996; ROJAS, 2016). Entre esses derivados a produção do acetato de celulose têm se mostrado importante.

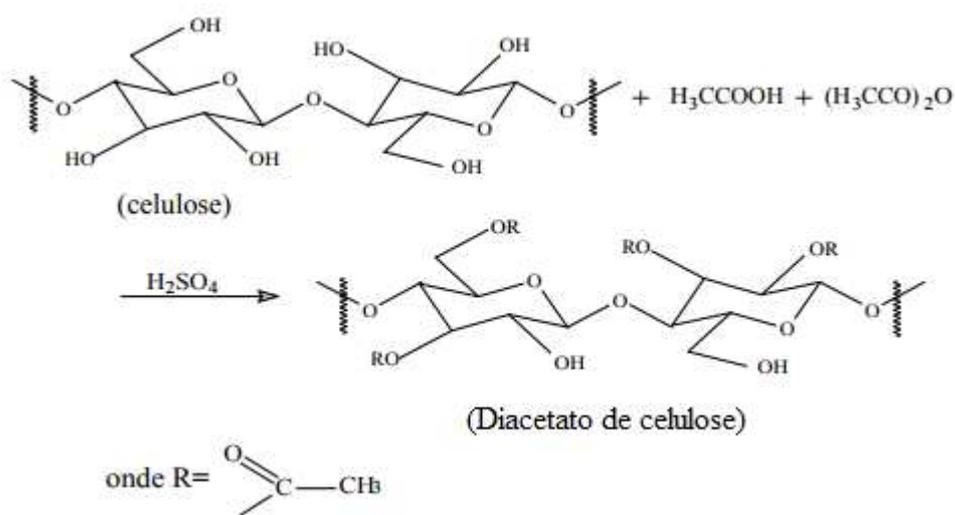
O acetato de celulose (CA) é um dos derivados celulósicos de grande importância comercial, devido às seguintes propriedades: é um polímero neutro, tem a capacidade de formação de filmes transparentes, é biocompatível e tem um baixo custo (QUINTANA et al., 2013). Apresenta ainda uma vasta gama de aplicações, incluindo as áreas biomédica, farmacêutica, alimentícia, dentre outras, podendo ser utilizado na forma de fibras, filmes ou membranas (FISCHER, 2008)

O acetato de celulose é produzido pela substituição dos grupos hidroxilas das unidades de anidroglicosídicas por grupos acetila, podendo-se obter o mesmo com diferentes graus de substituição (GS), o qual pode variar na faixa de valores próximos a 0 até o valor máximo de substituição 3 (FISCHER, 2008). O GS tem influência direta nas propriedades finais dos derivados acetilados, de forma que a presença de grupos acetila na cadeia, fazem com que o acetato de celulose apresente propriedades importantes. Sua dissolução é influenciada pela afinidade do solvente com um grupo funcional específico na cadeia polimérica. De maneira geral, a solubilidade em solventes polares aumenta com a

diminuição do GS, enquanto que a solubilidade em solventes apolares aumenta com o aumento do grau de substituição (KLEMM et al., 1998; RUGGIERO et al., 2015).

Os derivados acetilados da celulose podem ser produzidos por dois tipos diferentes de reações de acetilação: homogênea e heterogênea. Ambos os métodos se caracterizam pela reação da celulose com uma mistura de ácido acético e anidrido acético na presença de ácido sulfúrico ou perclórico como catalisador, Figura 7, de forma que a principal diferença entre os métodos é que na acetilação heterogênea utiliza-se um agente não inchante, como o tolueno, que mantém a estrutura fibrosa da celulose enquanto que na acetilação homogênea a celulose é solubilizada no meio reacional, o que promove mudanças na morfologia das fibras de celulose (STEINMEIER, 2004; CERQUEIRA et al, 2010).

Figura 7. Esquema da reação de produção do acetato de celulose.



Fonte: Autora.

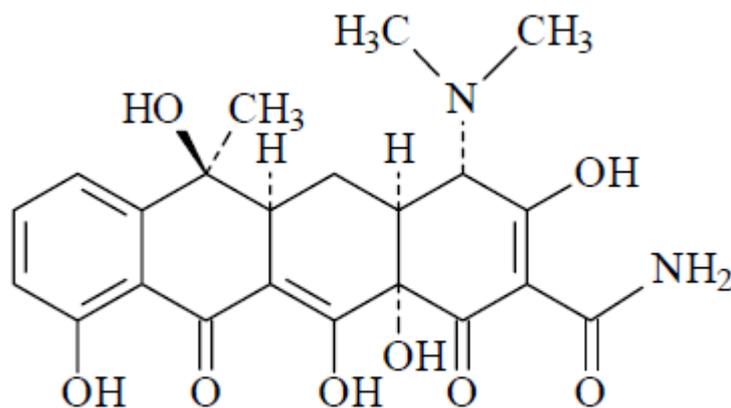
Dentre as aplicações do acetato de celulose destaca-se a sua utilização para o desenvolvimento de membranas que irão agir como barreira física em processos regenerativos. A combinação de aditivos funcionais com o acetato de celulose pode gerar membranas com características interessantes, conforme analisado por estudos desenvolvidos pelo grupo de Materiais Lignocelulósicos da Universidade Federal de Uberlândia (FERREIRA, 2015; MELO, 2015; RUGGIERO et al., 2015).

II. 6 Aditivos funcionais

A incorporação de aditivos funcionais ao acetato de celulose tende a promover alterações nas propriedades físicas e químicas das membranas obtidas, agregando a elas funções benéficas para o processo de regeneração (FERREIRA, 2015).

Um aditivo incorporado em membranas de acetato de celulose bastante estudado é a tetraciclina (TET), Figura 8, um antibiótico bacteriostático pertencente à família das tetraciclinas, com amplo espectro de ação, sendo eficaz contra muitas espécies, tanto gram-negativas quanto gram-positivas, agindo mediante inibição específica do procariótico (PEREIRA-MAIA et al., 2010). Além do efeito antibacteriano, a TET possui propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, visto que ela reduz a atividade fagocitária dos leucócitos polimorfo nucleares e a quimiotaxia de neutrófilos e leucócitos, apresentando ainda ação anticolagenase e antilipase, favorecendo o reparo do tecido conjuntivo (GOLUB et al., 1991; FERREIRA, 2015).

Figura 8. Estrutura química da tetraciclina (TET).



Fonte: Autora.

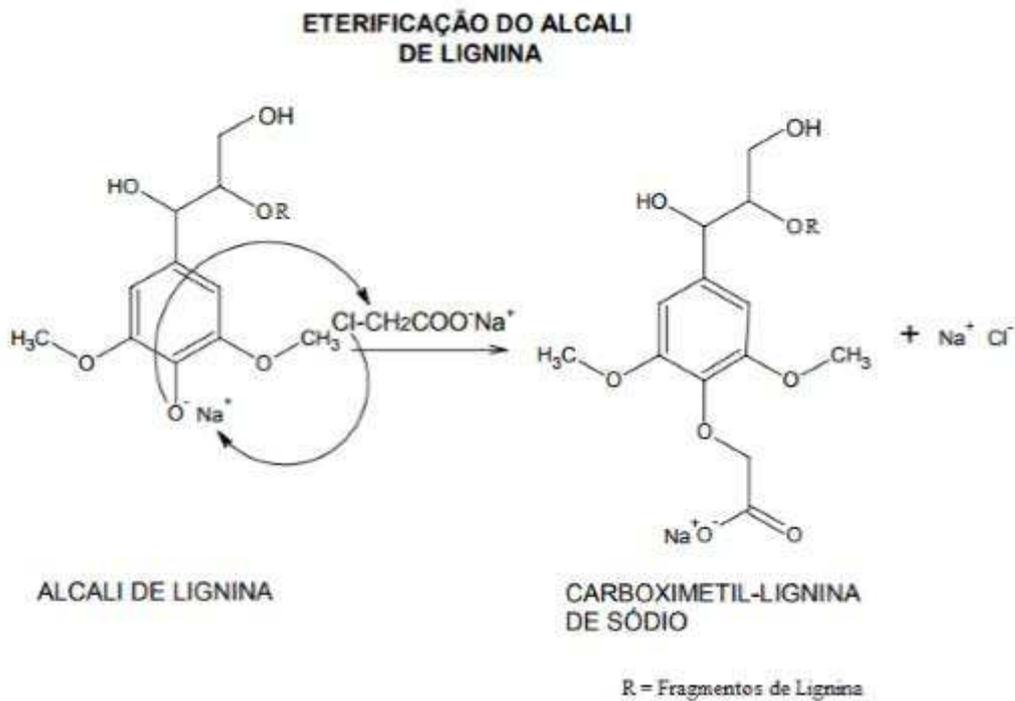
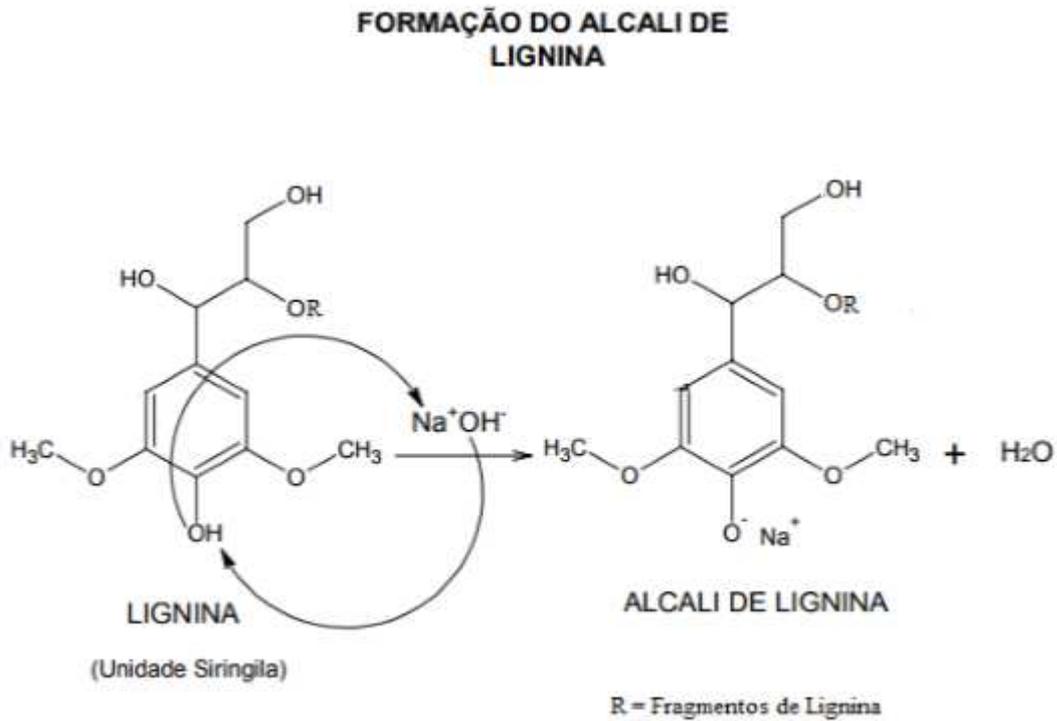
A TET possui forte afinidade por cátions bi e trivalentes, o que permite a formação de complexos com cálcio, o qual é encontrado no tecido ósseo, esmalte e dentina durante o processo de calcificação destes tecidos. Sua união com o cálcio parece ser um processo reversível, o que lhe concede a capacidade de ser liberada lentamente no organismo. Logo, a TET apresenta propriedades farmacológicas e biológicas favoráveis para o processo de reconstrução óssea (ROBERTS, 1996; PEREIRA-MAIA et al., 2010).

Outros aditivos que podem ser incorporados às membranas, visando a potencialização de suas propriedades são a carboximetil lignina de sódio (CML-Na) e o glicerofosfato de cálcio (CaGP).

A CML-Na, Figura 9, é um eletrólito macromolecular derivado da lignina, preparado a partir da reação entre a lignina e o hidróxido de sódio (NaOH), formando o álcali de lignina (sal), que em seguida, reage com o ácido monocloroacético ou seu sal, sob condições controladas (SOUZA, 2006). A substituição ocorre de forma não uniforme durante a eterificação. Inicialmente, o inchamento ocorre durante a ativação da lignina pelo hidróxido de sódio. Quando a lignina é intumescida, o hidrogênio das hidroxilas alifáticas e fenólicas são afastados do oxigênio gerando o nucleófilo (O^-) que apresenta reatividade maior que as hidroxilas. Dessa forma, o íon sódio é incorporado as macromoléculas de lignina formando o álcali de lignina. Em sequência, ocorre a reação de carboximetilação que deve ocorrer preferencialmente nos grupos fenolatos devido à sua maior acidez. O produto formado é então precipitado em mistura de água/álcool e purificado com sucessivas lavagens desta mistura (MELO, 2015).

Quanto ao efeito promovido pela incorporação da CML-Na, está relacionado com a capacidade de complexação do íon sódio em $pH > 4$, sofrendo troca iônica com diversos metais bi e trivalentes, como o Ca, Fe, Mn, Ne, etc.

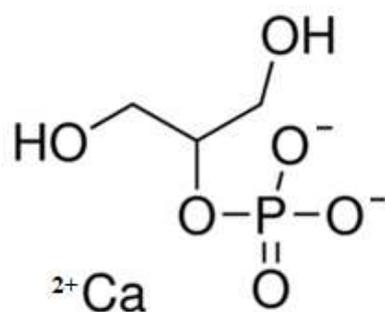
Figura 9. Reação de obtenção da carboximetil lignina de sódio (CML-Na)



Fonte: Adaptado de SOUZA, 2006.

Em relação ao CaGP, Figura 10, um sal de fosfato orgânico, observa-se que a incorporação do mesmo tende a inibir o desenvolvimento de cáries já que ele apresenta uma interação direta com o esmalte do dente, reduzindo a dissolução ácida do elemento dentário, além de produzir um efeito tampão no pH do biofilme (minimizando a queda de pH) elevando os níveis de cálcio e fósforo. Logo, devido as essas propriedades, acredita-se que este aditivo possa auxiliar na prevenção da erosão dentária (WYCOFF et al., 1980; NAKASHIMA et al., 2009)

Figura 10. Estrutura química do glicerofosfato de cálcio (CaGP)



Fonte: Autora.

O grupo de Materiais Lignocelulósicos do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, apresenta trabalhos que avalia a incorporação dos aditivos mencionados em membranas de acetato de celulose. No entanto, não há estudos referentes a incorporação dos mesmos mediante a combinação proposta no presente trabalho.

III – OBJETIVOS

III.1 Gerais

Desenvolvimento e caracterização de membranas de acetato de celulose, partindo de acetato comercial incorporada ou não com aditivos funcionais, como tetraciclina, carboximetil lignina de sódio e glicerofosfato de cálcio, pelo método ‘casting’ para avaliar seu potencial de utilização em processos regenerativos periodontais, como RTG e ROG.

III.2 Específicos

- Desenvolvimento das membranas de acetato de celulose com distintas combinações dos aditivos funcionais;
- Determinação da espessura e densidade das membranas
- Caracterização morfológica das membranas por microscopia eletrônica de varredura (MEV);
- Caracterização estrutural por difração de raios-X;
- Caracterização térmica por análise termogravimétrica (TGA e DTG) e calorimetria exploratório diferencial (DSC);
- Caracterização mecânica por ensaio de tração;
- Avaliação do intumescimento e perda de massa das membranas em pH fisiológico.

IV – PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

IV.1 Materiais utilizados

Os reagentes utilizados durante a realização deste trabalho são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Relação dos reagentes utilizados.

Reagentes	Fórmula	Fornecedor/Fabricante
Acetato de Celulose (massa molar média 30.000 g mol ⁻¹)	-	Sigma Aldrich
Tetraciclina em cápsula	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈	Biopharma - Uberlândia
Glicerofosfato de cálcio (massa molar média 210,14 g mol ⁻¹)	C ₃ H ₇ O ₆ P _C Ca	Sigma Aldrich
Acetona	C ₃ H ₆ O	Vetec
Carboximetil lignina de sódio	-	SILVA, 2017
Hidróxido de sódio	NaOH	Vetec
Dihidrogênio fosfato de sódio	NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	Carlo ErbaReagents
Ácido Clorídrico	HCl	Dinâmica Química Contemporânea Ltda
Biftalato de potássio	C ₈ H ₅ KO ₄	Dinâmica Química Contemporânea Ltda
Pentóxido de fósforo	P ₂ O ₅	Vetec
Água deionizada	H ₂ O	-

Fonte: Autora.

IV.2 Determinação do grau de substituição (GS) do acetato de celulose comercial

O grau de substituição do acetato de celulose comercial foi determinado pelo procedimento descrito por Cerqueira et al., (2010), conforme descrito abaixo.

Inicialmente, adicionou-se a um erlenmeyer 5,00 mL de uma solução de NaOH 0,25 mol L⁻¹; que foi previamente padronizada com biftalato de potássio; 5,00 mL de etanol e 0,10 g do CA comercial e manteve-se a solução em repouso por 24 horas. Posteriormente, adicionou-se 10,00 mL de HCl 0,25 mol L⁻¹ e manteve-se em repouso por mais 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 3 gotas do indicador fenolftaleína e titulou-se a solução usando a solução de hidróxido de sódio padronizada.

Para determinar o grau de substituição do CA comercial primeiramente calculou-se pela Equação (1) a porcentagem (m/m) de grupos acetila (GA) que foram substituídos na cadeia celulósica e em seguida calculou-se o GS a partir da Equação (2):

$$\%GA = \frac{[(Vb_i + Vb_t)\mu_b - (V_a \cdot u_a)] M \cdot 100}{m_{AC}} \quad (1)$$

Onde:

Vb_i = volume de NaOH adicionado (L)

Vb_t = volume de NaOH gasto na titulação (L)

μ_b = molaridade do NaOH (mol L⁻¹)

V_a = Volume de HCl adicionado (L)

μ_a = molaridade do HCl (mol L⁻¹)

M = massa molar dos grupos acetila (43g mol⁻¹)

m_{AC} = massa do acetato de celulose utilizada (g)

$$GS = \frac{162 \cdot (\%GA)}{M \cdot 100 - 42 \cdot (\%GA)} \quad (2)$$

IV.3 Desenvolvimento das membranas

As cinco diferentes membranas foram desenvolvidas através do método de ‘casting’, de forma que a concentração final das mesmas fosse de 10% (m/v), com variação da massa de CA conforme incorporação dos aditivos.

Tabela 2. Formulação utilizada para o desenvolvimento das membranas.

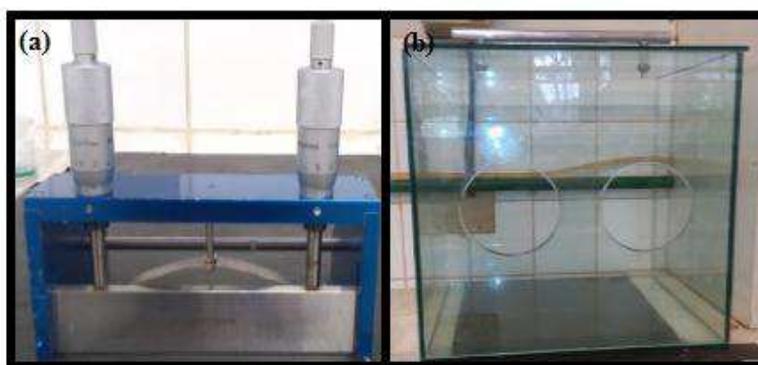
Membrana	Massa de CA (g)	Massa de CML-Na (g)	Massa de TET (g)	Massa de CaGP (g)	Volume de acetona/água (8:2 v/v) (mL)
CA	10,000	-	-	-	100,00
CA-CML	9,900	0,100	-	-	100,00
CA-CML-TET	9,850	0,100	0,050	-	100,00
CA-CML- CaGP	9,860	0,100	-	0,040	100,00
CA-CML-TET-CaGP	9,810	0,100	0,0500	0,040	100,00

Fonte: Autora.

Os sistemas contendo as formulações descritas na Tabela 2, foram pesados em um erlenmeyer e submetidos a agitação magnética por um período de 24 horas para total solubilização dos reagentes. Em seguida, as soluções obtidas foram espalhadas, com o auxílio de uma espalhador de filme ajustável (Figura 11 – a), no interior de uma caixa de vidro (Figura 11 – b), onde permaneceram até total evaporação do solvente (casting). A caixa de vidro foi previamente climatizada com acetona (dentro de um béquer) por cerca de 30 minutos.

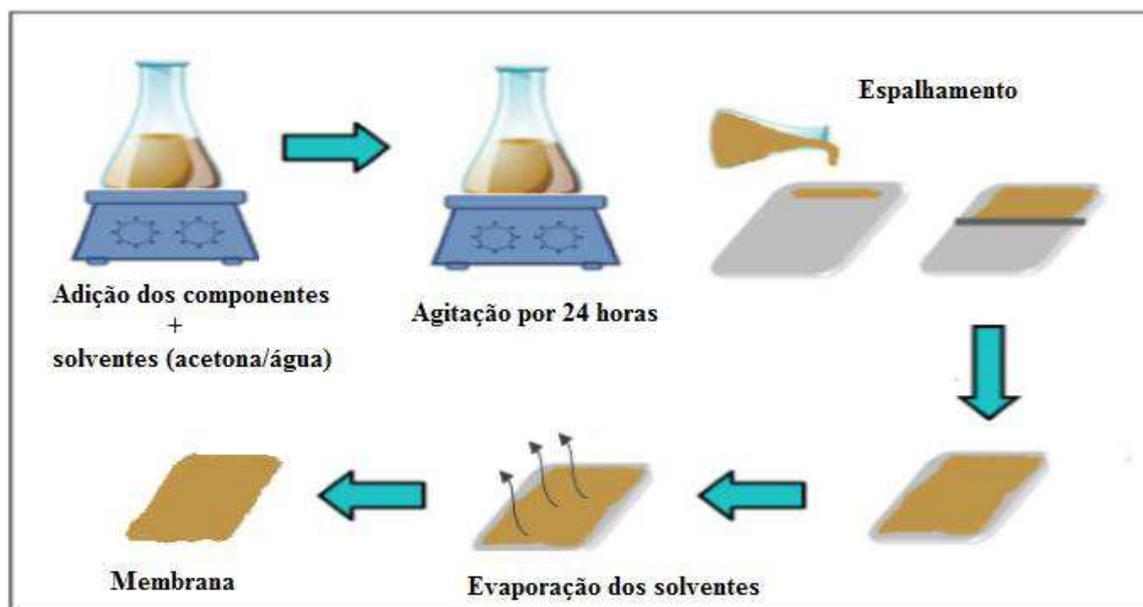
Após completa evaporação do solvente, as membranas formadas foram armazenadas e mantidas em local fresco, seco e longe da luz do sol. O esquema de obtenção das membranas é apresentado na Figura 12.

Figura 11. Equipamentos utilizados para o desenvolvimento das membranas: (a) espalhador ajustável e (b) caixa de vidro



Fonte: Autora.

Figura 12. Processo de obtenção das membranas.



Fonte: Autora.

IV.4 Caracterização das membranas

IV.4.1 Avaliação do aspecto visual

As membranas foram inicialmente avaliadas por meio de observações visuais macroscópicas quanto a cor, fragilidade, textura, presença de bolhas e/ou presença de partículas insolúveis.

IV.4.2 Determinação da espessura e densidade

A espessura (e) das membranas foi determinada com o auxílio de um micrômetro digital ZAAS com precisão de 0,001 mm. As membranas foram previamente cortadas em quadrados com área de 1 cm² e depois secas em estufa a 60 °C por 2 horas, para remoção de qualquer umidade e pesadas em uma balança analítica. Posteriormente sua espessura foi determinada em 5 pontos diferentes e o valor médio foi utilizado.

A densidade (d) foi calculada a partir da Equação (3), onde m é a massa da membrana (g), e é a espessura (cm) da amostra e A é a área da amostra (1 cm²) (MÜLLER et al., 2008).

$$d = \frac{m}{V} = \frac{m}{e A} \quad (3)$$

IV.4.3 Caracterização morfológica por Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia das membranas foi analisada em relação a sua superfície e fratura utilizando o microscópio CARL ZEISS MOD EVO MA10. Para isso, as membranas foram revestidas com uma camada de ouro (1-10 nm de espessura) e fixadas no porta amostra, de forma horizontal para analisar a superfície e vertical para analisar seu interior (fratura). Para análise de fratura as membranas foram previamente congeladas em nitrogênio líquido e fragmentada.

Os parâmetros de análise foram: tensão de aceleração de 5 kV, em diferentes magnitudes.

IV.4.4 Caracterização estrutural por Difração de Raios – X (DRX)

Os difratogramas de raios – X das membranas foram obtidos a temperatura ambiente, com intervalo de variação de 2θ de 5 a 37° , com velocidade de varredura de 1° min^{-1} e resolução de $0,02^\circ$. O equipamento utilizado foi o difratômetro ShimadzuXRD - 6000 LabX, operando a uma potência de 40 kV com 3mA de corrente e radiação de $\text{Cu K}\alpha$ (1,5406 Å).

Os difratogramas das membranas foram utilizados para se determinar o índice de cristalinidade (I_{cr}) das mesmas. O I_{cr} foi obtido através da Equação de Lorentz, Equação (4), fornecida pelo programa computacional do difratômetro, que interpreta os difratogramas de acordo com a deconvolução de picos baseados na Lorentziana (Figura 13) e fornece o I_{cr} baseado na região cristalina da membrana.

$$y = y_0 + \frac{2A}{\pi} \frac{w}{4(x - x_c)^2 + w^2} \quad (4)$$

Onde:

w = largura meia altura dos halos e picos

A = área do pico

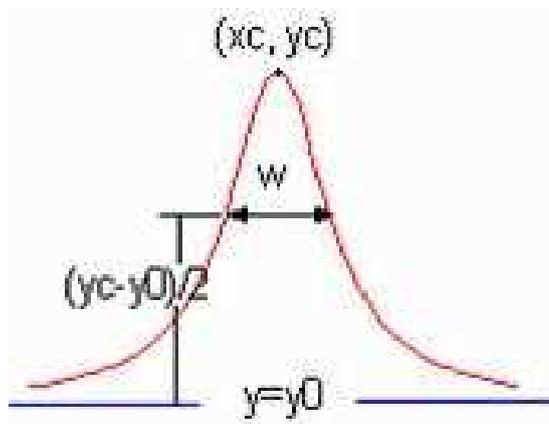
x_c = valor do centro dos picos e do halo

x = valor do ângulo de 2θ

y = intensidade do espalhamento

y_0 = intensidade do espalhamento na linha de base que é igual a zero

Figura 13. Exemplo de curva de função Lorentziana.



Fonte: Autora.

IV.4.5 Caracterizações Térmicas

O termo análise térmica é aplicado para descrever experimentos analíticos que investigam o comportamento dos materiais sujeitos a uma programação de temperatura. A técnica de análise térmica usada neste trabalho foi a análise termogravimétrica (TGA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) por apresentar respostas significativas para o estudo.

IV.4.5.1 Análise Termogravimétrica (TGA), Termogravimetria Derivada (DTG)

A estabilidade térmica das membranas foi avaliada em um equipamento Shimadzu DTG – 60H de onde se obteve as curvas de TGA e DTG para as membranas.

Inicialmente, cerca de 7,00 mg das membranas foram colocadas em cadinhos de alumina e aquecidas de 25 °C até 1000 °C com uma taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 cm³ min⁻¹.

A temperatura inicial (T_{inicial}) e final (T_{final}) dos eventos térmicos e as temperaturas máximas de degradação ($T_{\text{máx}}$) foram obtidas pelas curvas de DTG, obtidas pela derivatização das curvas de TGA.

IV.4.5.2 Calorimetria Exploratório Diferencial (DSC)

As análises foram realizadas em um equipamento modelo Q-20, TA Instruments, em uma única varredura. As membranas, cerca de 7,00 mg, foram colocadas em cadinhos de alumínio e aquecidas de 25 °C até 250 °C com uma taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 cm³ min⁻¹.

IV.4.6 Ensaio Mecânico

Para o ensaio mecânico sob tração, primeiramente a espessura das membranas foram determinadas com o auxílio de um micrômetro digital ZAAS com precisão de 0,001 mm. A espessura foi medida em 5 pontos e o valor médio foi utilizado.

Para realização do ensaio, as membranas foram cortadas em tiras retangulares de 0,5 cm de largura por 2,6 cm de comprimento. O ensaio foi realizado a temperatura ambiente utilizando uma máquina universal de ensaio mecânico Instron modelo 5982 com uma célula de carga de 5,0 kN. Foi aplicado uma pré carga de 1,0 N com uma velocidade de 2,0 mm min⁻¹ e distância entre as garras de 1,6 cm.

A tensão na ruptura (σ) foi determinada dividindo a carga máxima (N) pela área da seção transversal inicial da membrana (mm²) e a porcentagem de alongação na ruptura (ϵ) foi obtida dividindo os valores de extensão de cada membrana pela distância entre as garras (16 mm) e multiplicando o resultado por 100. O módulo de Young (E) ou módulo de elasticidade foi determinado a partir da região linear da curva de tensão versus deformação. O procedimento acima foi realizado em cinco amostras de cada membrana, utilizando-se o valor médio.

IV.5 Testes em pH fisiológico

Com o intuito de reproduzir o ambiente oral em que as membranas estarão sujeitas, parâmetros como a perda de massa e o intumescimento, foram analisados em condições que reproduzisse esse ambiente, como o pH fisiológico. O mesmo foi simulado utilizando-se uma solução de tampão fosfato salino (PBS), cujo pH= 7,2 se assemelha ao pH do sangue (pH = 7,35).

O PBS foi preparado a partir da diluição de 2,00 g de hidróxido de sódio (NaOH) e 19,8 g de dihidrogeno fosfato de sódio ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) em 1,00 L de água deionizada.

IV.5.1 Análise da perda de massa

A perda de massa das membranas foi determinada de acordo com a norma ISO 10993-13.

As membranas foram cortadas em retângulos de 1,0 cm de largura por 2,5 cm de altura e pesadas em uma balança analítica (M_i). Em seguida, elas foram imersas em tubo falcon contendo cerca de 20,00 mL de PBS e os tubos fechados foram introduzidos em um banho termostatizado a uma temperatura constante de 36,5 °C (temperatura do corpo humano) por um período de 10 semanas.

Em períodos de tempo pré determinados, a cada semana, as membranas foram removidas da solução, lavadas com água deionizada, colocadas na estufa a 60 °C para secar durante 1 hora e depois pesadas em balança analítica (M_f), para se obter a taxa de degradação. Após cada análise, a solução de PBS era trocada para evitar que atingisse o estado de equilíbrio, e as membranas eram novamente imersas nos tubos e mantidas no banho termostatizado até o próximo período de pesagem. Todo o procedimento foi realizado em triplicata e o resultado foi obtido pelo valor médio das amostras.

Ao final de cada pesagem a porcentagem de perda de massa foi calculada com auxílio da Equação (5):

$$\% \text{ Perda de massa} = \frac{M_i - M_f}{M_i} \cdot 100\% \quad (5)$$

Para determinar o tempo necessário para total de perda de massa das membranas construiu-se um gráfico de perda de massa em função do tempo. Dessa forma, foi possível construir uma equação de reta, do tipo $y = a + bx$, onde y corresponde a perda total de massa ($y = 0$) e x o tempo necessário.

IV.5.2 Avaliação do Intumescimento

IV.5.2.1 Determinação do Grau de Intumescimento (P)

As propriedades hidrofílicas das membranas foram estudadas por de medidas da taxa de intumescimento (P) em função do tempo de imersão em PBS.

As membranas foram cortadas em tiras de 1,00 cm de comprimento por 0,5 cm de largura, pesadas em balança analítica e imersas em frascos tipo ependorf contendo PBS. Em seguida, os frascos fechados foram colocados em um banho termostatizado a uma temperatura constante de 36,5 °C por diferentes períodos de tempo. Após finalização de cada período, as membranas foram removidas dos frascos, colocadas em papel toalha para remoção do excesso de líquido, pesadas novamente e colocadas outra vez nos frascos que eram mantidos no banho termostatizado até a próxima medida. Todo o procedimento foi realizado em triplicata e o valor médio foi utilizado.

O grau de intumescimento foi obtido com o auxílio da Equação (6) (LIU et al., 2005).

$$P (\%) = \frac{P_u - P_s}{P_s} \cdot 100 \quad (6)$$

Onde:

P_s = massa inicial da membrana (g)

P_u = massa da membrana intumescida (g)

IV.5.2.2 Determinação do Parâmetros cinéticos

Os parâmetros associados à cinética de intumescimento são de extrema importância no entendimento mecânico do processo de difusão do solvente para o interior da membrana. Para determinar a natureza desse processo de difusão se aplica a Equação (7) (AOUADA et al, 2009).

$$P = \frac{M_t}{M_{eq}} = kt^\eta \quad (7)$$

Onde:

M_t = massa da membrana intumescida no tempo t (g)

M_{eq} = massa da membrana no equilíbrio de intumescimento (g)

η = expoente difusional (u.a)

k = constante de difusão (min^{-1})

t = tempo de intumescimento (minutos)

Para o cálculo dos parâmetros η e k aplicou-se o logaritmo neperiano a ambos os lados da Equação (7), conforme mostra a Equação (8), ou seja, linearizou-se a equação e construiu-se um gráfico do $\ln(P)$ vs $\ln(t)$. O valor do expoente difusional η foi obtido a partir do coeficiente angular e a constante de difusão k , pelo coeficiente linear. De forma, que a regressão linear só pode ser aplicada desde os estágios iniciais até 60 % da curva $\ln(P)$ vs $\ln(t)$, visto que o aumento do grau de intumescimento com o tempo é praticamente linear, e após o estágio de 60 %, o intumescimento não sofre mais variação com o tempo, atingindo o estado de equilíbrio (AOUADA et al, 2009).

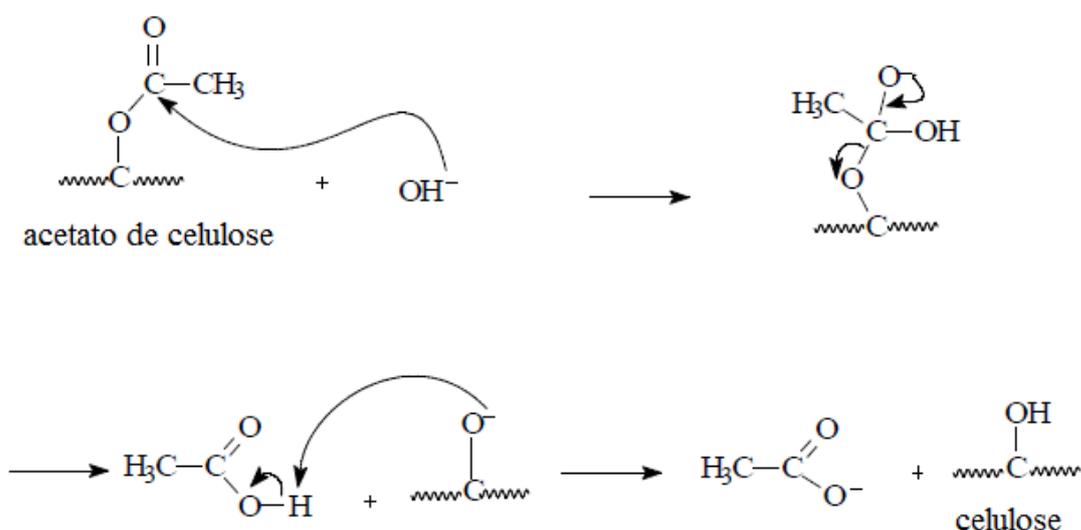
$$\ln(P) = \ln(k) + \eta \ln(t) \quad (8)$$

V – RESULTADOS E DISCUSSÕES

V.1 Determinação do grau de substituição (GS) do acetato de celulose comercial

O grau de substituição do acetato de celulose foi determinado por via química pela reação de saponificação, uma reação de hidrólise promovida por uma base, conforme mostra a Figura 14.

Figura 14. Representação do mecanismo de saponificação do acetato de celulose



Fonte: Autora.

Nesta reação, o íon hidróxido promove um ataque nucleofílico ao átomo de carbono da carbonila do acetato de celulose. Em seguida, um intermediário tetraédrico libera um íon alcóxido, ocorrendo a transferência de um próton conduzindo ao produto da reação (ALLINGER et al, 1978).

O grau de substituição do acetato de celulose comercial, fornecido pela Sigma Aldrich, que representa o valor médio de grupos acetila que substituem as hidroxilas nas unidades glicosídicas, foi determinado de acordo com as Equações (1) e (2) e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados obtidos experimentalmente na determinação do grau de substituição do acetato de celulose comercial.

Acetato de celulose comercial	%GA	GS
Valor obtido	39,36	2,41
Valor teórico*	39,80	2,45

*Valor fornecido pelo fabricante

Fonte: Autora.

O valor médio da %GA obtido experimentalmente está de acordo com o valor teórico fornecido pelo fabricante, 39,8%. Em relação ao GS, o valor obtido foi de 2,41 o que caracteriza o acetato de celulose comercial como um diacetato de celulose, visto que o um CA dissustituído apresenta valores de GS entre 1,9 e 2,5 (SAMIOS et al., 1997).

O GS é um fator importante, pois afeta a solubilidade do polímero em diferentes solventes. A celulose (GS = 0) é insolúvel na maioria dos solventes, porém para o acetato de celulose quando se aumenta o GS a solubilidade é alterada, conforme apresentado na Tabela 4. Assim, a determinação do GS do acetato de celulose possibilita a escolha do melhor solvente a ser utilizado (SELIH et al., 2007; CERQUEIRA et al., 2010).

Tabela 4. Solubilidade do acetato de celulose.

Grau de substituição (GS)	Classificação	Solvente(s)*
0,6 – 1,8	Monoacetato de celulose	Água, 2-metoxietanol
1,9 – 2,5	Diacetato de celulose	Acetona, acetona/água clorofórmio/metanol (1:1), dioxano, piridina, ácido acético glacial, álcool benzílico, ciclohexanona
2,6 – 3,0	Triacetato de celulose	Clorofórmio/álcool(1:1), clorofórmio, dioxano, acetato de etilo, etilenoglicol, tetraidrofurano (THF), triclorometano, diclorometano

*Apenas alguns exemplos.

Fonte: Autora.

A classificação do acetato de celulose comercial como um diacetato possibilitou a utilização dos solventes acetona e água para síntese das membranas.

V.2 Caracterização das membranas

V.2.1 Aspecto visual

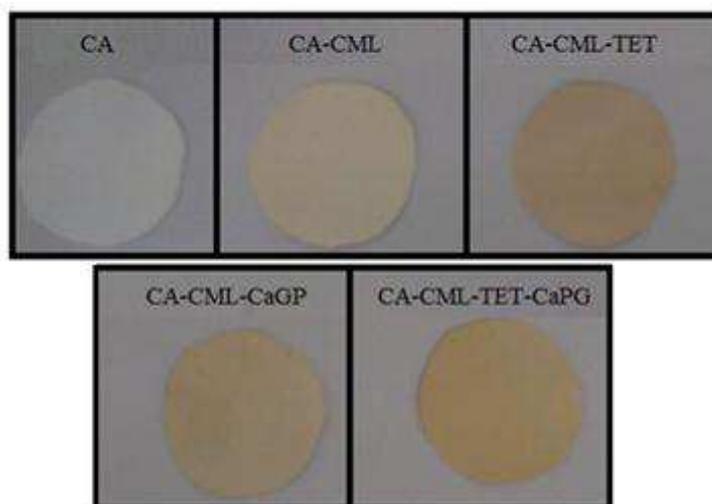
Em relação ao aspecto visual das membranas percebe-se pela Figura 15, que as mesmas são completamente opacas, sendo essa opacidade diretamente relacionada com a porosidade das membranas, de forma que quanto maior a quantidade de poros, mais opaca será a membrana. Quanto a flexibilidade das membranas, pode-se dizer que elas apresentam certa flexibilidade, sendo quebradas apenas quando submetidas ao dobramento.

Observa-se que a incorporação da CML-Na alterou a cor da membrana de CA deixando-a amarelada (CA-CML). Essa coloração foi intensificada mediante a combinação dos demais aditivos.

Em relação a flexibilidade das membranas, foi observado maior rigidez nas membranas que contém o aditivo CaGP, deixando-a mais suscetível a quebra quando comparada as demais membranas. Esse aumento na rigidez está associado a interação do aditivo com a matriz de CA, reduzindo a mobilidade da cadeia polimérica.

No geral, as membranas podem ser manuseadas sem dificuldade, sendo quebradas apenas quando submetidas ao processo de inflexão.

Figura 15. Fotografia das membranas produzidas



Fonte: Autora.

V.2.2 Espessura e densidade

A espessura das membranas é definida como a distância perpendicular entre duas superfícies principais do material. Conhecendo-se a espessura é possível obter informações sobre a resistência mecânica e as propriedades de barreira do material OLIVEIRA et al., 1996).

O controle da espessura é importante para se avaliar a uniformidade desses materiais, a repetibilidade da medida de suas propriedades e a validade das comparações entre as membranas (RODRÍGUEZ et al., 2012).

Os valores de espessura e densidade medido para as membranas são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Medidas de espessura e densidade das membranas.

Membrana	<i>e</i> (mm)	<i>d</i> (g cm⁻³)
CA	0,135 ± 0,002	0,420 ± 0,009
CA-CML	0,133 ± 0,003	0,417 ± 0,005
CA-CML-TET	0,141 ± 0,003	0,519 ± 0,008
CA-CML-CaGP	0,235 ± 0,004	0,394 ± 0,006
CA-CML-TET-CaGP	0,297 ± 0,004	0,473 ± 0,007

Fonte: Autora.

Analisando as medidas de espessura, percebe-se que os aditivos CML-Na e TET não alteram de forma significativa a espessura da membrana de CA. Já a presença do CaGP promove um aumento, da espessura da mesma, visto que sua incorporação aumenta os poros da membrana, conforme verificado pelas micrografias de MEV.

Durante o processo de preparação, as membranas foram espalhadas como um espalhador de membrana ajustável, que permite um controle preliminar da espessura. Porém, a espessura final das membranas varia de acordo com a evaporação do solvente, já que o controle mesma depende do microambiente. No caso de possuir aditivos que interagem de forma diferente com o solvente e com a matriz, pode ocorrer um aumento ou diminuição da

espessura, e de outras propriedades da membrana. Isso leva a uma cinética diferente de evaporação do solvente, sobretudo quando se incorpora os aditivos em sua composição.

Analisando cada membrana individualmente, observa-se pelos valores de desvio, que sua espessura varia pouco ao longo de sua superfície. Logo, as membranas apresentam boa homogeneidade em termos de espessura, visto que diferentes pontos apresentam valores próximos.

Em relação a densidade das membranas, que pode ser um indicativo da influência da presença dos aditivos, verifica-se por meio da Tabela 5, que a presença da CML-Na promove pouca alteração neste parâmetro. Já a presença da TET provoca um grande adensamento da membrana. Esse efeito pode ser atribuído a interação deste aditivo sobre a matriz de acetato de celulose, reduzindo os espaços vazios da matriz de CA da membrana, diminuindo assim sua porosidade. Ao adicionar o CaGP, no entanto, a porosidade aumenta, o que causa uma diminuição da densidade. Esse mesmo efeito pode ser visualizado nas micrografias por MEV, mais especificamente nas micrografias de fratura (Figura 17).

No caso das membrana que contém ambos os aditivos, CA-CML-TET-CaGP, verifica-se que o valor da densidade é intermediário entre o das membranas CA-CML-TET e CA-CML-CaGP. Isto ocorre porque a presença simultânea dos aditivos promove dois efeitos opostos na matriz de acetato de celulose, uma redução dos espaços vazios (incorporação da TET) e um aumento desses espaços (incorporação do CaGP). Dessa forma, o aumento da densidade ocasionado pela presença da TET e contrabalanceado pela presença do CaGP, obtendo-se uma membrana com densidade intermediária.

V.2.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

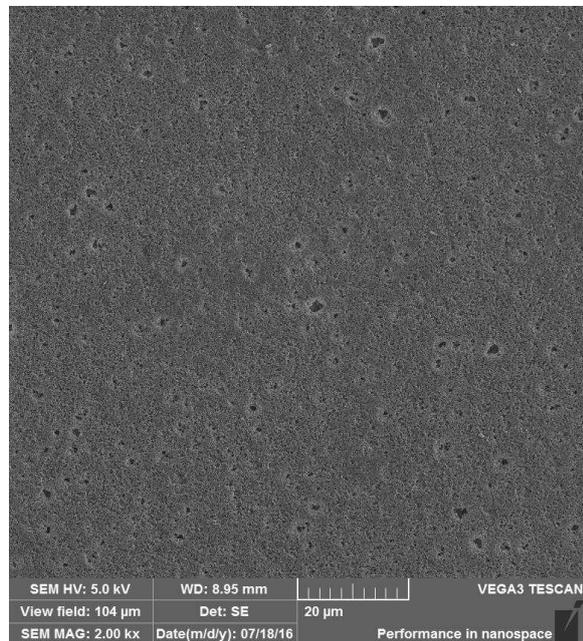
A microscopia eletrônica de varredura permite obter, de forma rápida, informações sobre a morfologia e análise de características micro estruturais de amostras. Sua utilidade se deve a alta resolução que pode ser obtida quando as amostras são observadas, além da aparência tridimensional da imagem das amostras, o que permite o exame em pequenos aumentos e com grande profundidade de foco.

As micrografias da superfície e fraturas das membranas são apresentadas nas Figuras 16 e 17, respectivamente.

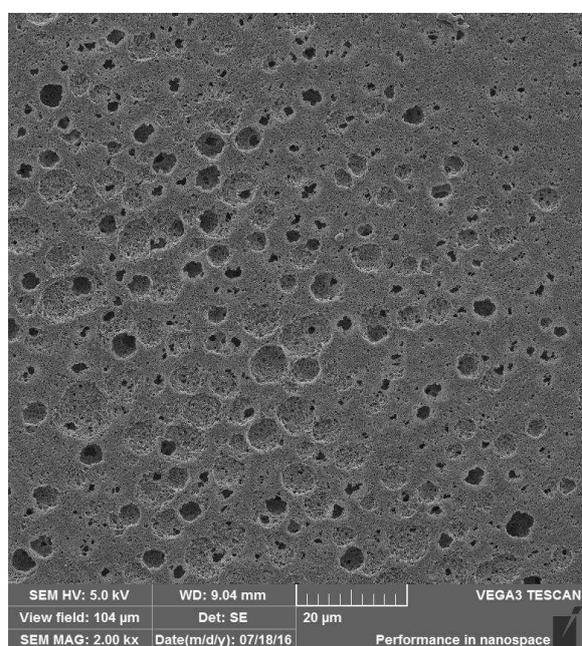
Figura 16. Micrografias da superfície das membranas produzidas. Ampliação de (a) 2.000 x e (b) 10.000 x.

(a)

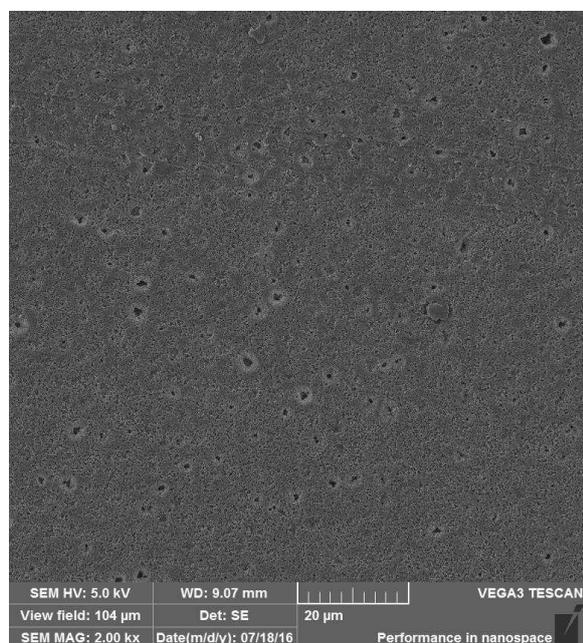
CA



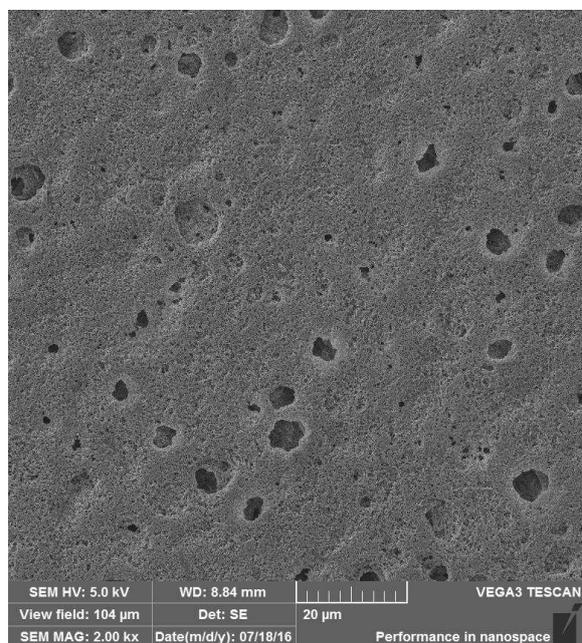
CA-CML

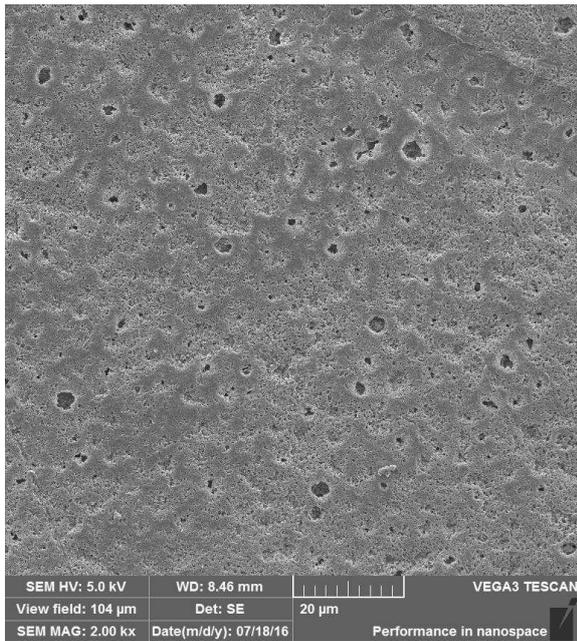
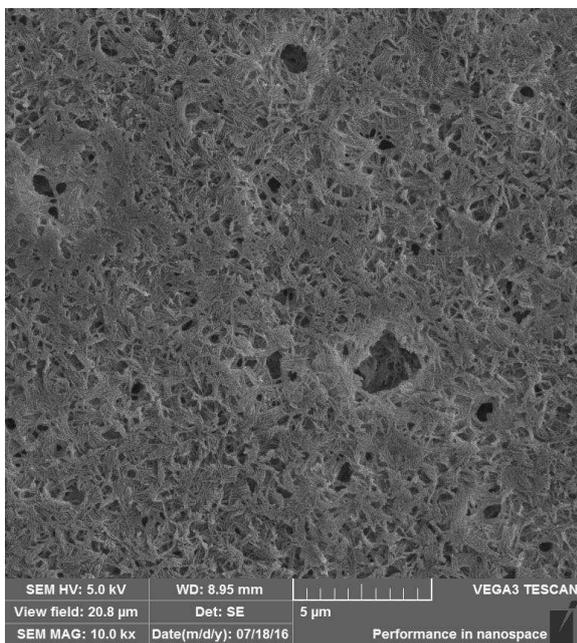
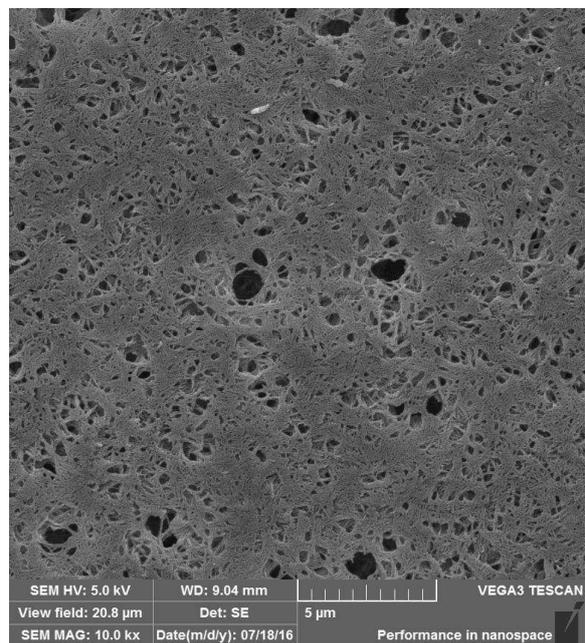


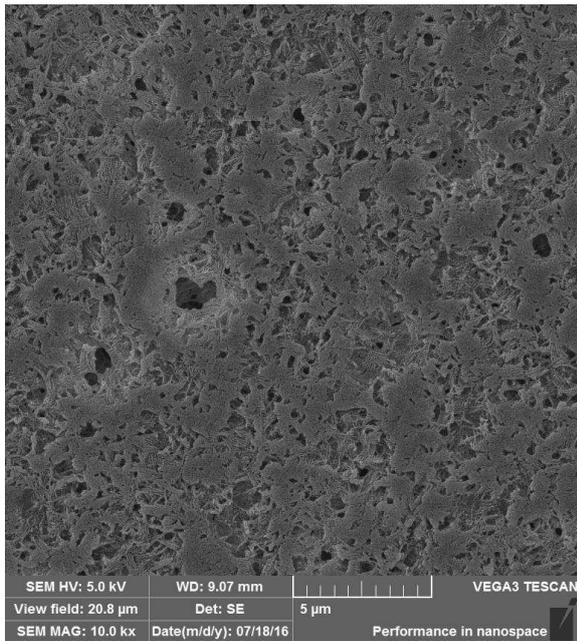
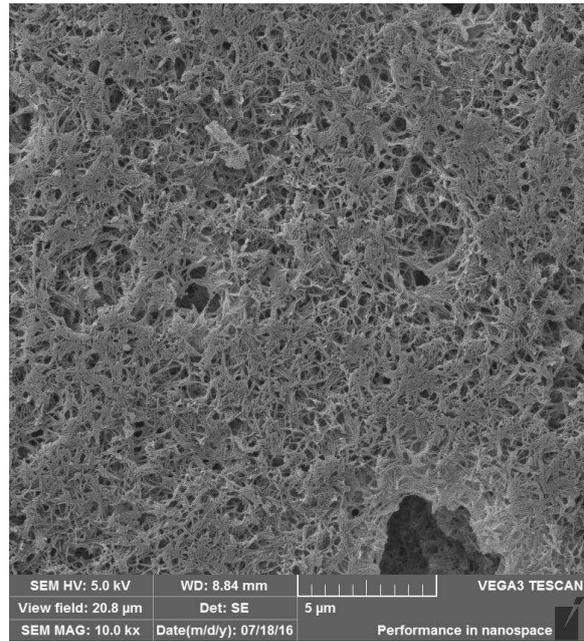
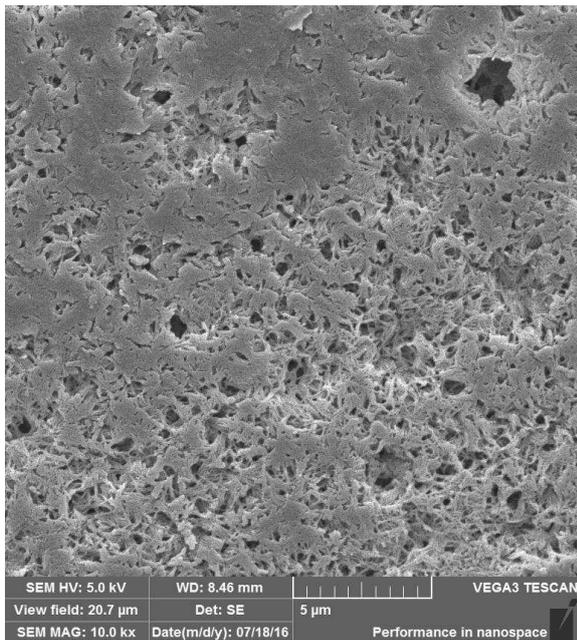
CA-CML-TET



CA-CML-CaGP



CA-CML-TET-CaGP**(b)****CA****CA-CML**

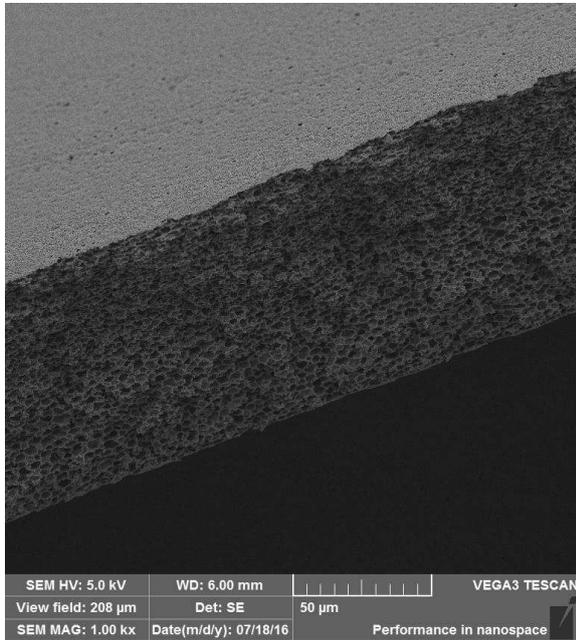
CA-CML-TET**CA-CML-CaGP****CA-CML-TET-CaGP**

Fonte: Autora.

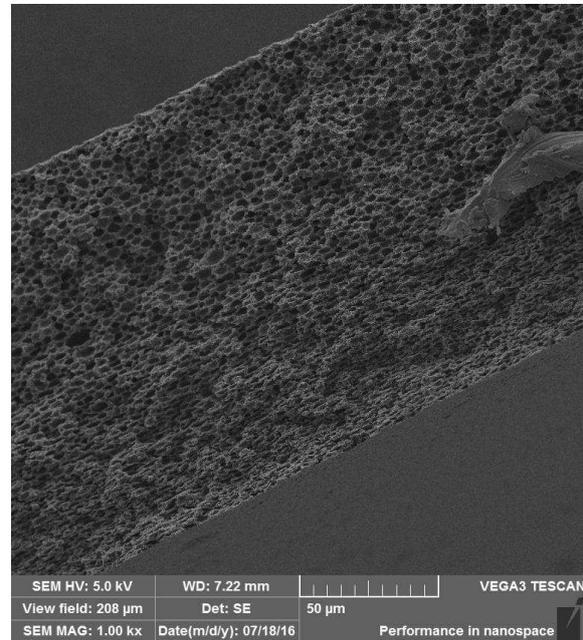
Figura 17. Micrografias das fraturas das membranas produzidas. Ampliação de 1.000 x e 5.000 x

(a)

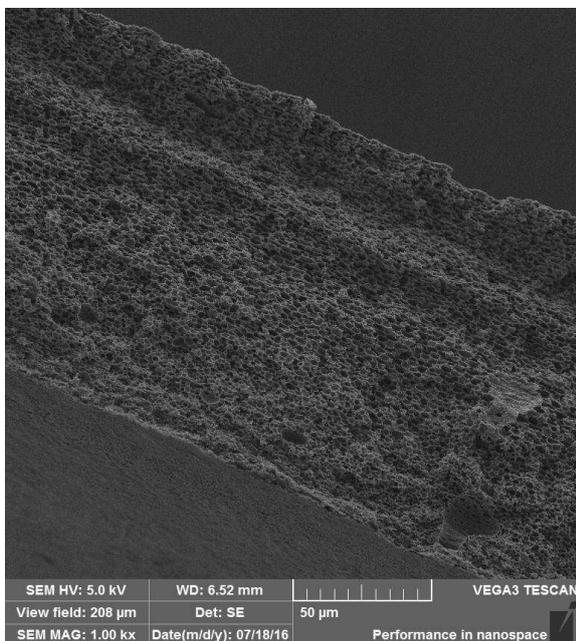
CA



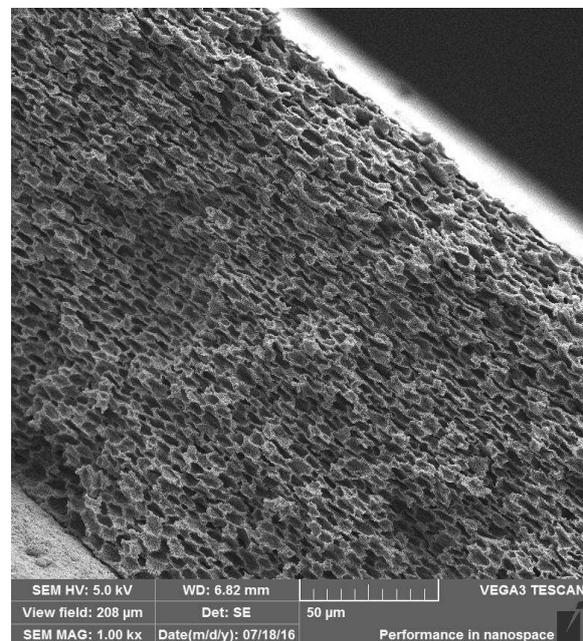
CA-CML

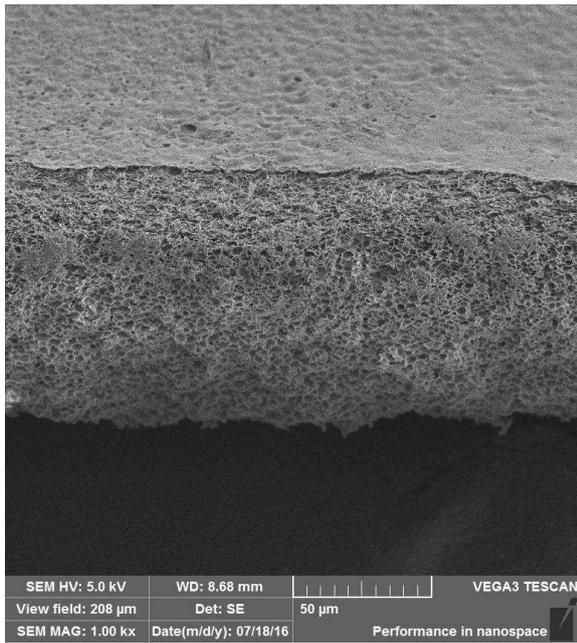
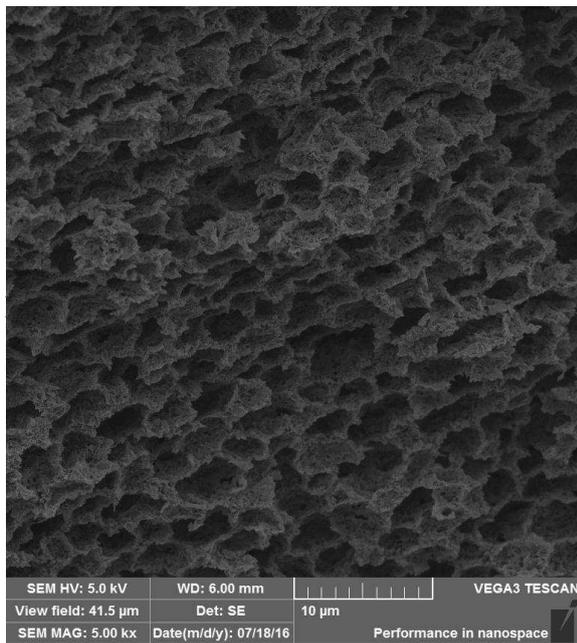
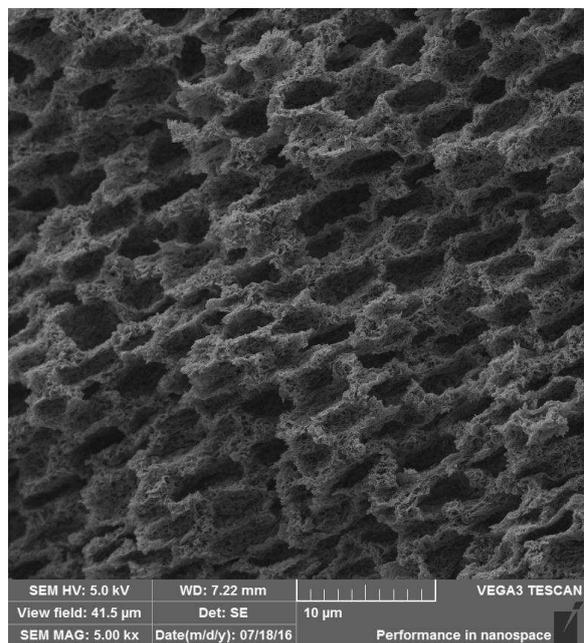


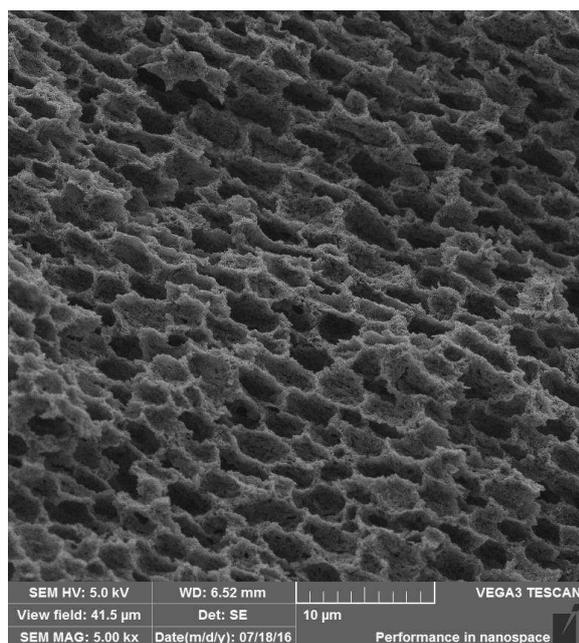
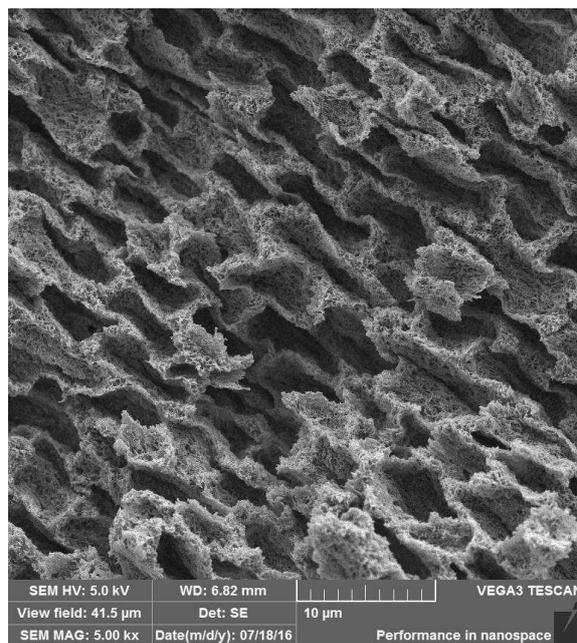
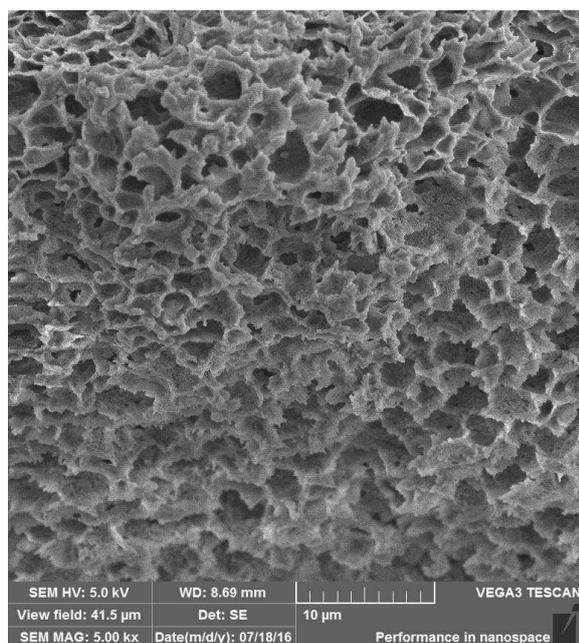
CA-CML-TET



CA-CML-CaGP



CA-CML-TET-CaGP**(b)****CA****CA-CML**

CA-CML-TET**CA-CML-CaGP****CA-CML-TET-CaGP**

Fonte: Autora.

Analisando as micrografias é possível perceber que as membranas independente da formulação utilizada, apresentam poros na sua superfície e ao longo de sua espessura (fratura). Em relação as micrografias da superfície vemos que os poros apresentam tamanho não uniformes e estão distribuidos de forma irregular ao longo da superfície, onde são

observadas regiões com diferentes densidades poliméricas. Assim, pode-se classificar as membranas como sendo assimétricas.

Essas observações morfológicas são decorrentes do tipo de processamento utilizado para confecção das membranas, que envolve a utilização de dois solventes. Durante a formação das membranas o solvente (acetona) e não solvente (água) evaporam-se a diferentes taxas. No caso, a acetona evapora-se mais rapidamente do que a água promovendo dois efeitos: um aumento no tempo de coalescência da membrana, levando a separação de fases e o aumento da concentração de água na estrutura polimérica, formando inicialmente uma fase gel. Após o processo de gelificação ter ocorrido, a redução do volume da solução é dificultada devido à estrutura mais rígida formada pelo gel. Desta maneira, com a evaporação total da acetona, obtém-se uma membrana porosa (VAESSEN et al., 2002).

Quando os aditivos são incorporados, nota-se um aumento na porosidade das membranas, exceto para a membrana CA-CML-TET que tem uma redução da porosidade. As alterações na porosidade das membranas são decorrentes das interações promovidas pelos aditivos funcionais. A CML-Na interage muito fortemente com a água em pH acima de 4 o que favorece a formação de poros maiores na membrana, pois a água é o solvente menos volátil e deve evaporar posteriormente. A TET, só interage fortemente com a água em pH ácido, o que não é o caso, além de não ter interação atrativa forte com a CML-Na. Desta forma sua interação atrativa mais forte deve ser com a matriz de acetato, o que explica a redução da porosidade da membrana CA-CML-TET. Já o CaGP, tem forte atração com a água e com a CML-Na, devido a sua estrutura polar, o que facilita sobremaneira a formação de poros.

Na presença da tetraciclina, os poros diminuem, devido a interação mais forte deste componente com a matriz de acetato de celulose, o que leva ao aumento da densidade, verificado nas duas membranas que contém esse aditivo, de acordo com a tabela 5.

A porosidade apresentada pelas membranas é uma característica importante para sua utilização em processos regenerativos. Os poros são espaços vazios presentes no material da membrana, podendo apresentar forma circular ou não, ser abertos ou fechados ou formar uma rede contínua e interligada (KOSUTI'C, et al., 2000).

O tamanho dos poros e sua distribuição determinam quais moléculas ou partículas são retidas pela membrana e quais permeiam através de seus poros. A membrana mais adequada para qualquer aplicação deve apresentar um grande número de poros com menor tamanho possível dentro de sua faixa de separação, de forma que o menor tamanho do poro

favorece o alto percentual de retenção, enquanto que um grande número de poros favorece o alto fluxo de permeado (KOSUTI'C, et al., 2000).

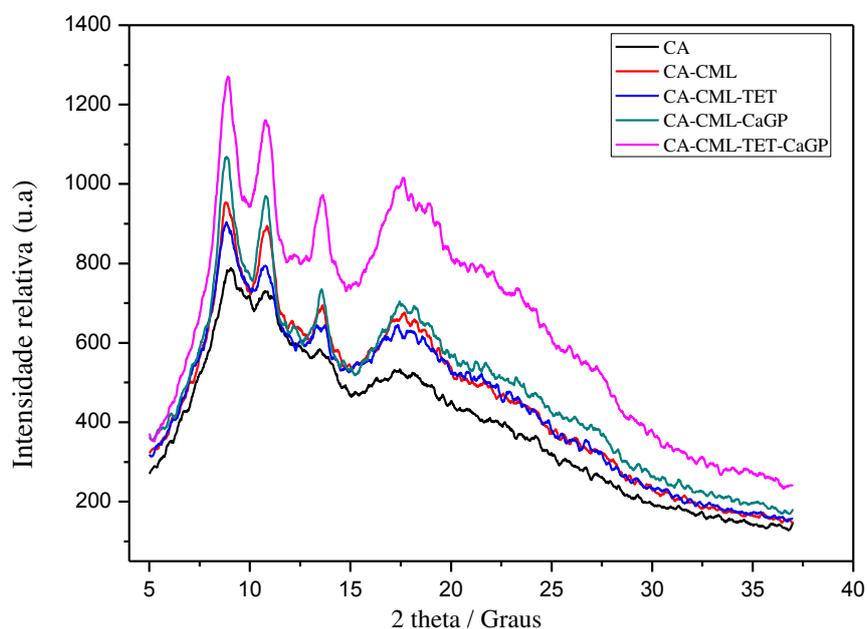
A existência dos poros na estrutura das membranas permite a difusão de fluídos sanguíneos através da mesma, porém os poros devem ser menores do que as células dos tecidos indesejáveis, de forma que a membrana impeça a passagem de fibroblastos (principal célula do tecido epitelial e conjuntivo) para a área do defeito a ser regenerado. De acordo com Zhou et al., (2015) o tamanho médio dos fibroblastos é de cerca de $175\ \mu\text{m} \times 175\ \mu\text{m}$. Considerando que os poros das membranas sintetizadas medem menos de $5\ \mu\text{m}$, conforme determinado pela escala presente nas micrografias (Figura 16), conclui-se que as membranas apresentam capacidade de exclusão, já que os poros são menores que os fibroblastos.

V.2.4 Difração de Raios-X (DRX)

A técnica de difração de raios-X permite realizar estudos em materiais, determinando sua estrutura cristalina e o percentual de cristalinidade. Quando os raios -X interagem com um material cristalino eles geram um padrão de difração e quanto mais estruturas cristalinas tridimensionais nos materiais, mais intensos, pontiagudos e estreitos serão os picos no difratograma, enquanto que a parcela amorfa gera picos denominados “halos” mais largos e menores dependendo da quantidade presente desta fração (NETO, 2007).

Os padrões de difração de raios-X das membranas produzidas e do acetato de celulose na forma de pó são apresentados na Figura 18.

Figura 18. Difratomogramas de raios-X das membranas e do acetato de celulose na forma de pó.



Fonte: Autora.

Analisando o difratograma da membrana de acetato de celulose sem aditivo, observa-se que o mesmo apresenta difração em aproximadamente $2\theta = 8,5^\circ$; $10,5^\circ$; $13,5^\circ$; $17,5^\circ$ e 22° . O pico em $2\theta = 8,5^\circ$ é atribuído a geração de desordem da celulose quando ela é acetilada, sendo esta desordem causada pela projeção dos grupos substituintes ao longo do eixo, estando associada com o aumento na distância interfibrilar e também com a quebra das estruturas microfibrilares. De acordo com Shaikh et al., (2009) este padrão de difração corresponde a estrutura do acetato de celulose.

Comparando os difratogramas apresentados, verifica-se que todas as membranas apresentam o mesmo perfil de difração, independente da combinação utilizada de aditivo.

O que se observa mediante incorporação dos aditivos funcionais na membrana é um aumento na intensidade dos picos de difração quando comparadas com a membrana sem aditivos (CA). Tal fato, sugere que a incorporação dos aditivos promove um ordenamento na estrutura das membranas, aumentando assim sua cristalinidade.

O cálculo do índice de cristalinidade (I_{cr}) foi realizado pela Equação de Lorentz (Equação 4) e os valores encontrados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Índice de cristalinidade das membranas.

Membranas	I_{cr} (kcps *deg)
CA	1,17
CA-CML	1,49
CA-CML-TET	1,56
CA-CML-CaGP	1,87
CA-CML-TET-CaGP	2,15

Fonte: Autora.

Os resultados obtidos na Tabela 6, mostram que a medida em que os aditivos foram sendo incorporados o I_{cr} foi gradualmente aumentando, apresentando valor máximo para a membrana com todos os aditivos.

No geral, os valores de I_{cr} estão de acordo com o esperado mediante interpretação dos difratogramas, uma vez que a incorporação dos aditivos ocasionou um aumento na cristalinidade das membranas devido a um aumento na organização interna das cadeias de acetato de celulose. Estes resultados mostram que, apesar da baixa concentração utilizada dos aditivos, ocorre uma alteração estrutural importante nas membranas.

V.2.5 Análises Térmicas

V.2.5.1 Análise Termogravimétrica (TGA) e Termogravimetria Derivada (DTG)

Na análise termogravimétrica, a variação da massa da amostra, em atmosfera controlada, é acompanhada em função do tempo e da temperatura, em gradiente linear com o tempo, resultando num gráfico de percentual de massa em relação a temperatura, chamado de termograma. Com essa técnica foi possível verificar se a incorporação dos aditivos interferiu na estabilidade térmica das membranas em função da perda de massa a temperatura (OLIVEIRA et al., 2011).

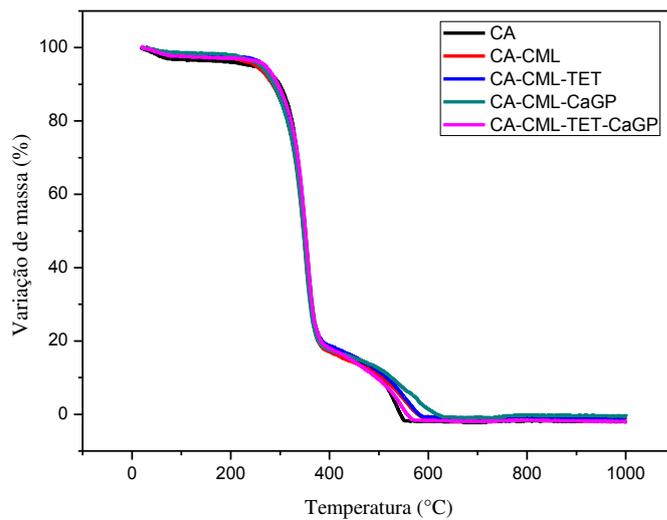
Outra informação importante obtida pela curva de TGA é a curva termogravimétrica derivada (DTG). A DTG expressa a derivada primeira da variação de massa (m) em relação ao tempo (dm/dt), sendo registrada em função do tempo ou temperatura. Na curva de DTG são obtidos picos cujas áreas são proporcionais a variação de massa da amostra,

apresentando informações mais facilmente visualizadas que em uma curva de TGA (OLIVEIRA et al., 2011).

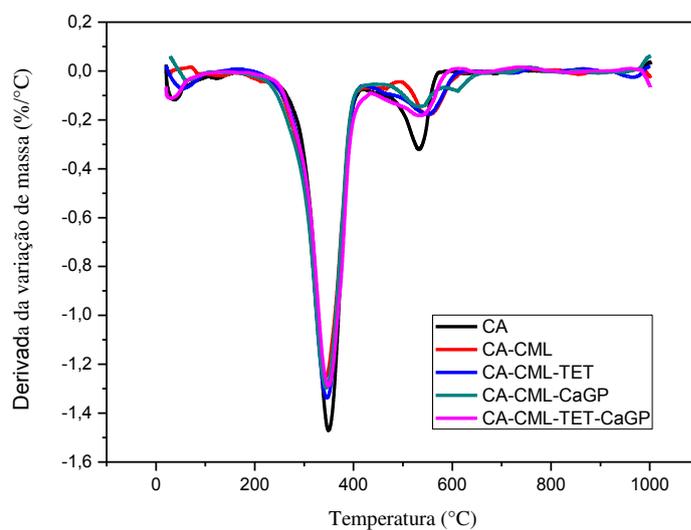
As curvas de TGA e DTG das membranas são apresentadas na Figura 19.

Figura 19. Curvas de (a) TGA e (b) DTG para as membranas.

(a)



(b)



Fonte: Autora.

De acordo com a literatura, durante a degradação térmica do acetato de celulose verifica-se a presença de três eventos térmicos (ZAFAR et al., 2012):

- 1- Dessorção e evaporação de água absorvida e/ou adsorvida na estrutura do CA e evaporação de compostos voláteis (30 – 100 °C);
- 2- Decomposição das cadeias de acetato de celulose seguido por sua desacetilação (190 – 420 °C);
- 3- Carbonização dos produtos degradados, como impurezas e cinzas (material inorgânico) (420 – 600°C).

Analisando as curvas de TGA/DTG das membranas vemos a presença de três eventos térmicos, de forma que a diferença entre os termogramas está na extensão da faixa temperatura em que ocorrem os mesmos mediante introdução dos aditivos funcionais.

O primeiro evento corresponde a saída dos solventes (acetona e água) que ficaram adsorvidos e/ou absorvidos na estrutura das membranas, o segundo evento corresponde predominantemente a decomposição e desacetilação do acetato de celulose e o terceiro evento a carbonização dos produtos degradados anteriormente.

Observa-se que a incorporação dos aditivos funcionais nas membranas de CA não promove alterações significativas nos dois primeiros eventos térmicos. No caso do segundo evento térmico ambas as membranas apresentam faixa de temperatura semelhantes, com $T_{\text{máx}}$ próximos de 350 °C. Conforme mencionado anteriormente, nessa faixa de temperatura (190 – 410 °C) ocorre predominantemente a degradação do CA, que é o maior constituinte das membranas. Entretanto, a medida que se incorpora os aditivos temos a presença de eventos simultâneos, como a decomposição dos aditivos: CML-Na, TET e CaGP.

Sobre a estabilidade térmica das membranas, nota-se que na membrana de acetato de celulose pura (CA) a degradação de cadeia polimérica termina a 410 °C onde já se inicia a carbonização dos produtos degradados, fato que não se observa nas membranas com aditivos. Logo, a presença dos aditivos ocasiona uma maior estabilidade térmica, tornando as membranas mais resistentes termicamente.

O aumento da estabilidade térmica está relacionado principalmente com a presença da CML-Na que interage efetivamente com o CA, proporcionando uma aproximação das cadeias poliméricas aumentando suas interações intermoleculares.

Os valores de T_{inicial} e T_{final} de cada evento térmico juntamente com a perda de massa são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Valores de temperatura inicial (T_{inicial}), final (T_{final}) e porcentagem de perda de massa (PM) dos eventos térmicos.

Membranas	Primeiro evento			Segundo evento			Terceiro evento		
	T_{inicial} (°C)	T_{final} (°C)	PM (%)	T_{inicial} (°C)	T_{final} (°C)	PM (%)	T_{inicial} (°C)	T_{final} (°C)	PM (%)
CA	30	80	3,23	210	410	79,32	410	550	17,45
CA-CML	30	80	1,67	190	410	84,47	450	600	13,86
CA-CML-TET	30	80	2,05	200	410	79,80	450	610	18,15
CA-CML-CaGP	30	80	1,23	200	410	81,75	470	650	17,02
CA-CML-TET-CaGP	30	80	2,01	210	410	80,61	450	610	17,38

Fonte: Autora.

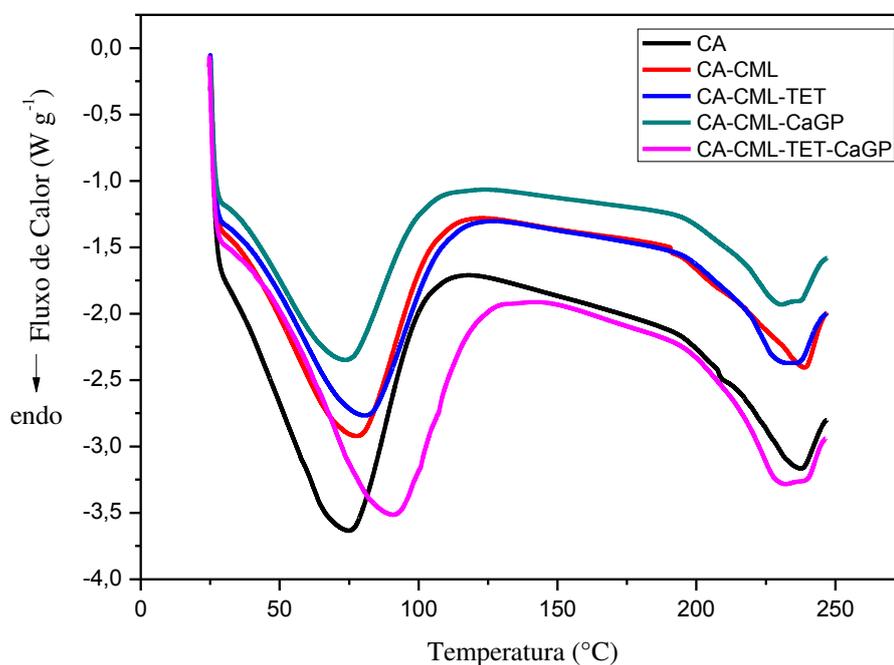
Pode-se notar pelos dados acima, que existe uma perda de massa considerável, da ordem de 80% (Figura 19 (a)), em torno da temperatura de 350 °C, que está associada à degradação e desacetilação do acetato de celulose, presente em maior quantidade nas membranas. A perda de massa restante, pode ser atribuída às cinzas (material inorgânico), presentes devido a carbonização, que ocorre em temperaturas acima de 400°C e, com a presença dos aditivos que necessitam de temperaturas maiores para se degradarem.

V.2.5.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial é um método analítico termodiferencial no qual a ordenada, em qualquer tempo ou temperatura, é proporcional ao fluxo diferencial de calor entre a amostra e a referência. A referência é um material inerte (normalmente se usa um cadinho de alumínio vazio). As discontinuidades de temperatura observadas nas curvas de calorimetria indicam transformações ocorridas nas amostras, possibilitando a medida direta da energia envolvida no processo e a temperatura na qual ocorreu a transição, pois a taxa de aquecimento se mantém constante relativamente à referência. O desvio da linha de base é função da composição e estrutura do material e representa absorção ou liberação de calor, ou seja, reação endotérmica ou exotérmica, respectivamente (FERNANDES, 2005).

Na Figura 20 são apresentados os eventos observados na análise de DSC das membranas produzidas.

Figura 20. Curvas de DSC para as membranas. (Primeira varredura)



Fonte: Autora.

Observa-se através das curvas de DSC, que em todas as membranas apresentam perfis semelhantes com ocorrência de picos endotérmicos, indicando que houve consumo de energia. A primeira endoterma, atribuída a saída de solventes da estrutura da membrana, ocorre entre 30 e 120 °C, e a segunda endoterma, referente à fusão seguida da degradação do acetato de celulose, ocorre por volta dos 230°C.

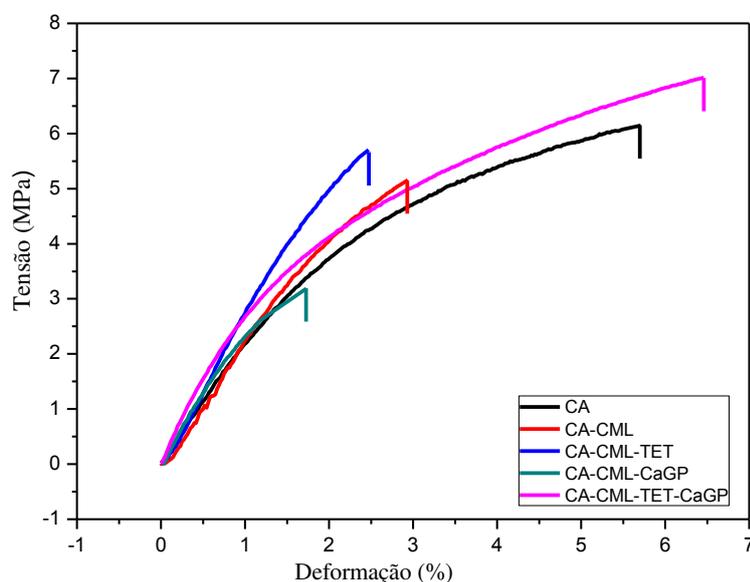
Através da análise comparativa entre as membranas, pode-se perceber que a incorporação dos aditivos a membrana de acetato de celulose promoveu maiores alterações no primeiro pico endotérmico, o qual corresponde à energia necessária para que ocorra a saída dos solventes. Verifica-se que as membranas que contêm os aditivos apresentam um leve deslocamento do pico para temperaturas mais elevadas e uma redução no fluxo de calor quando comparadas com a membrana sem aditivo. Essas alterações são provenientes da interação dos solventes com a matriz de acetato de celulose e o/os aditivo/s, de forma que, quando mais intensa for a interação, maior será o fluxo de calor, visto que a água ligada às moléculas exige uma energia maior que a água intersticial.

V.2.6 Ensaio Mecânico

A avaliação das propriedades mecânicas das membranas em relação a sua resistência a tração, foram realizadas para verificar a influência da incorporação e da combinação dos aditivos funcionais e correlacionar os resultados obtidos com sua aplicação.

As curvas de tensão em função da deformação das membranas são apresentadas na Figura 21.

Figura 21. Gráfico da tensão vs deformação para as membranas. (Valores médios).



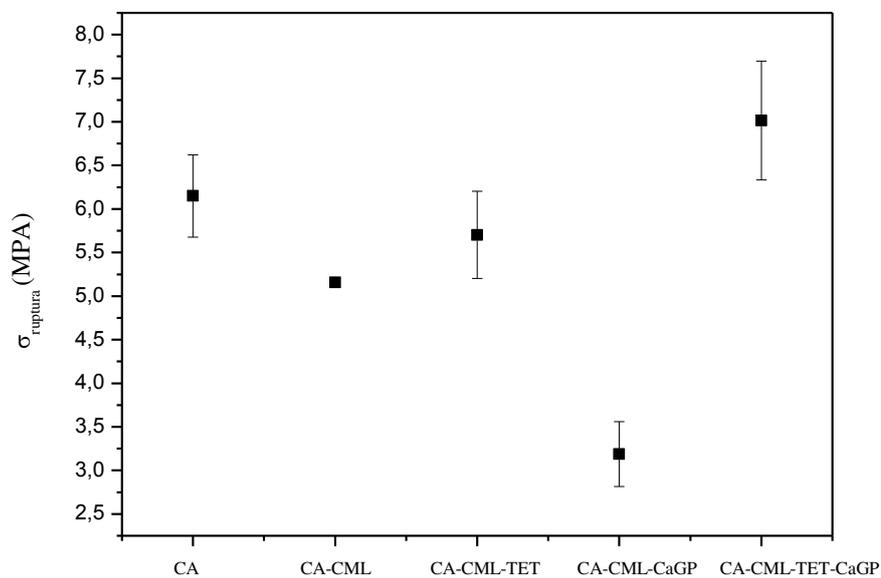
Fonte: Autora.

A tração expressa a resistência do material à deformação por alongamento quando submetido a uma força longitudinal. Pode-se observar pelas curvas apresentadas na Figura 21, que primeiramente as membranas oferecem resistência crescente à tração, provocando seu alongamento até que a partir de certo ponto, elas não suportam mais o alongamento e acabam se rompendo.

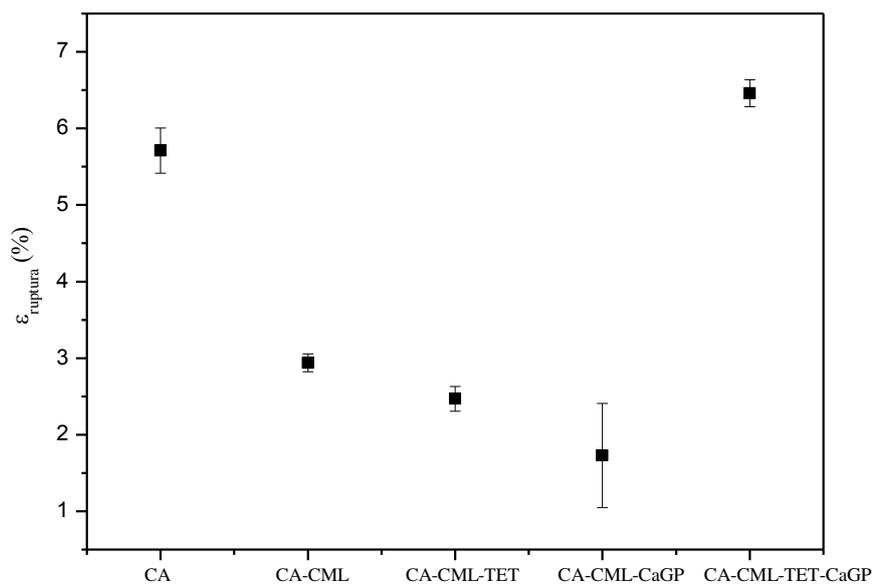
Os valores obtidos referentes aos parâmetros tensão na ruptura ($\sigma_{ruptura}$), definida como a resistência oferecida pelo material no ponto de ruptura e deformação na ruptura ($\epsilon_{ruptura}$) que dá informações sobre a forma como o material pode deformar-se antes de romper, são apresentados na Figura 22 e Tabela 8.

Figura 22. Valores referentes aos parâmetros a) tensão na ruptura ($\sigma_{ruptura}$), b) deformação na ruptura ($\epsilon_{ruptura}$) para as membranas. (Valores médios)

a)



b)



Fonte: Autora.

De forma geral, todas as membranas apresentam baixos valores de tensão, indicando pouca resistência a tração e baixa porcentagem de deformação. Apesar dos valores de desvio padrão serem significativos, principalmente os referentes aos valores de $\sigma_{ruptura}$, verifica-se que a incorporação gradual dos aditivos (CML; CML-TET e CML-CaGP) promoveu uma redução nas propriedades mecânicas das membranas, quando comparadas com a membrana sem aditivo. Esse efeito não é observado para a membrana onde se incorpora simultaneamente os aditivos (CA-CML-TET-CaGP), que no caso, apresenta valores próximos ao da membrana CA.

Segundo Meier (2004), a tensão na ruptura em filmes porosos de acetato de celulose, produzidos pelo método casting usando acetona como solvente é de 17,2 MPa, ou seja, um valor superior ao obtido experimentalmente para a membrana de acetato de celulose (CA) produzida neste trabalho. Esta diferença significativa pode ser atribuída à origem da celulose, sua massa molar e distribuição da massa molar, sua pureza, e principalmente aos diferentes métodos de obtenção das membranas.

O módulo de elasticidade, também conhecido como módulo de Young (E) é um indicador da rigidez da membrana, de forma que quanto maior for o módulo, menor será deformação elástica resultante da aplicação de uma tensão. Os resultados obtidos para esse parâmetro são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Valores de tensão máxima na ruptura, deformação na ruptura e módulo de Young das membranas.

Membranas	$\sigma_{ruptura}$ (MPa)	$\epsilon_{ruptura}$ (%)	E (MPa)
CA	6,149 ± 0,473	5,709 ± 0,295	219,587 ± 19,387
CA-CML	5,155 ± 0,052	2,938 ± 0,117	259,312 ± 25,494
CA-CML-TET	5,703 ± 0,501	2,469 ± 0,163	320,672 ± 14,556
CA-CML-CaGP	3,188 ± 0,372	1,729 ± 0,678	397,993 ± 13,328
CA-CML-TET-CaGP	7,014 ± 0,681	6,459 ± 0,176	250,536 ± 30,624

Fonte: Autora.

Conforme os dados da Tabela 8, a medida em que se incorpora gradualmente os aditivos os valores de tensão e deformação na ruptura diminuem e o módulo de Young

aumenta, indicando que a presença dos mesmos confere maior rigidez as membranas. Verifica-se ainda, que o módulo de Young é inversamente proporcional a deformação, conforme esperado, visto que um material mais rígido tende a apresentar menor deformação.

Acredita-se que a incorporação da CML-Na seguida da adição da tetraciclina ou do glicerofosfato de cálcio promove aumento nas interações entre as cadeias do acetato de celulose formando uma estrutura menos resistente a tração e deformação.

Esse comportamento não é observado para a membrana que contém ambos os aditivos, que conforme mencionado anteriormente apresenta os parâmetros tensão, deformação e módulo de Young próximos ao da membrana sem aditivo. Nesse caso, a incorporação simultânea dos aditivos, ao contrário da gradual, ocasiona o deslizamento entre as cadeias de acetato de celulose favorecendo o alongamento da membrana durante a aplicação da tensão, conforme ocorre para a membrana onde não há incorporação de nenhum aditivo.

Este comportamento sugere que a presença simultânea dos aditivos reduz as interações entre as cadeias de acetato de celulose, resultando em uma estrutura mais resistente a menos rígida, quando comparada as outras membranas que contém combinações diferentes dos aditivos. Acredita-se que a redução das interações ocorre porque carboximetil lignina de sódio e a tetraciclina se coordenam com o cálcio presente no CaGP, dificultando a interação de ambos com a matriz de acetato de celulose.

Pode-se dizer ainda, que as propriedades mecânicas das membranas produzidas na presença dos aditivos, são influenciadas pela porosidade e pela presença de maiores porções de regiões cristalinas na estrutura das membranas mediante a combinação utilizada dos aditivos, como mostra os valores de índice de cristalinidade (Tabela 6).

Sobre a aplicação das membranas em processos regenerativos, uma das características básicas para se utilizar a membrana como barreira é sua capacidade de manutenção de espaço adequado para a regeneração. Deste modo, as membranas devem apresentar características mecânicas que permitam que ela suporte forças exercidas pela tensão dos retalhos ou decorrentes da mastigação, prevenindo o colapso da mesma sobre o defeito.

A força exercida pelos dentes no processo de mastigação promove uma tensão de 0,7 a 1,7 MPa (LIMA, 1999). Logo, as membranas sintetizadas apresentam os requisitos mecânicos para serem utilizadas como barreiras nos processos regenerativos periodontais, já que elas suportam valores de tensão superior ao promovido pelo processo de mastigação.

V.3 Testes em pH fisiológico

V.3.1 Análise da perda de massa

A análise da perda de massa das membranas foi realizada utilizando uma solução de tampão fosfato salino (PBS), que simula o ambiente oral no qual elas são expostas. Os resultados obtidos referente a massa inicial, final e perda de massa das membranas são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Perda de massa das membranas após 10 semanas.

Membranas	Massa inicial (g)	Massa após 10 semanas (g)	Perda mássica (%)
CA	0,0268	0,0266	0,75
CA-CML	0,0204	0,0200	2,20
CA-CML-TET	0,0258	0,0256	0,98
CA-CML-CaGP	0,0326	0,0306	6,28
CA-CML-TET-CaGP	0,0393	0,0381	3,05

Fonte: Autora.

Mediante os resultados, pode-se dizer que durante o período de análise a perda de massa das membranas foi pouco significativa, devido à pouca variação na massa. Este resultado, está associado a baixa solubilidade em água do CA utilizado, devido ao grau de substituição do mesmo.

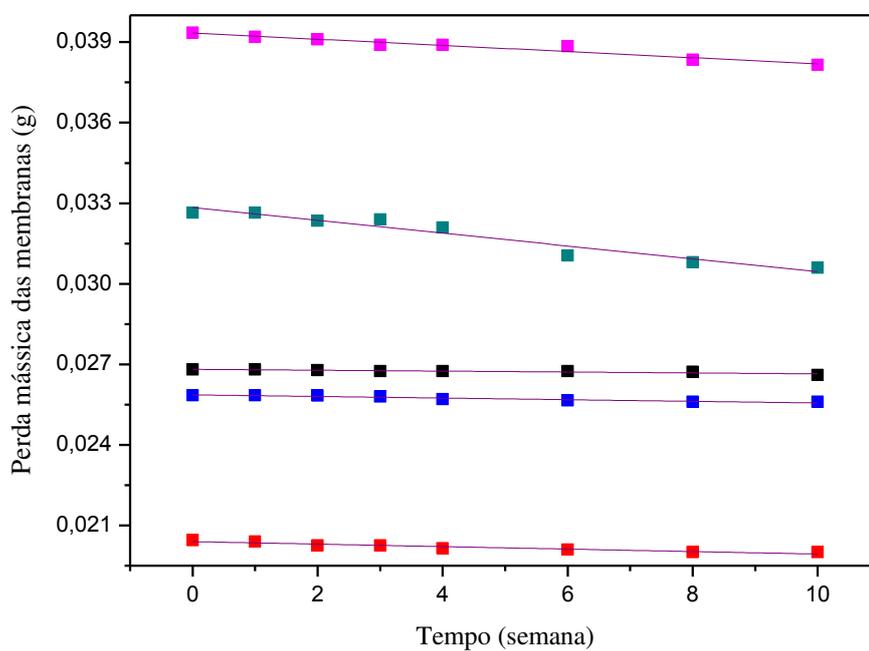
Analisando as membranas com aditivos, verifica-se que apesar da perda mássica ser superior ao da membrana sem aditivo a mesma continua sendo insignificante. O leve aumento na perda de massa está relacionado a hidrofiliabilidade dos aditivos que facilita o processo de solubilização das membranas no PBS e aumenta a sua perda mássica.

A hidrofiliabilidade dos aditivos aumenta na seguinte ordem: CaGP > CML(Na) > TET, justificando a maior perda de massa da membrana CA-CML-CaGP.

O tempo necessário para total perda de massa das membranas, foi estimado através dos gráficos de perda de massa em função do tempo, Figura 23 e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 10.

Figura 23. Perda de massa das membranas em função do tempo de imersão em PBS.

(■) CA; (■) CA-CML; (■) CA-CML-TET; (■) CA-CML-CaGP;
(■) CA-CML-TET-CaGP; (—) Regressão linear.



Fonte: Autora.

Tabela 10. Estimativa do tempo total de perda de massa das membranas em PBS.

Membrana	Coefficiente linear	Coefficiente angular	R²	Tempo necessário (semanas)
CA	0,0268	- 2,2200 _x 10 ⁻⁵	0,99799	1208
CA-CML	0,0204	- 5,6858 _x 10 ⁻⁵	0,99207	360
CA-CML-TET	0,0259	- 2,8200 _x 10 ⁻⁵	0,99857	918
CA-CML-CaGP	0,0327	- 2,0893 _x 10 ⁻⁴	0,99412	156
CA-CML-TET-CaGP	0,0393	- 1,1951 _x 10 ⁻⁴	0,99377	329

Fonte: Autora.

Quando se projeta uma membrana para RTG e/ou ROG, é necessário que esta mantenha a sua integridade durante um período de pelo menos 4 a 6 semanas para que haja completa regeneração (BOTTINO et al., 2011). Relativamente aos resultados da Tabela 10, podemos concluir que as membranas produzidas preenchem os requisitos para serem usadas nos processos regenerativos periodontais, uma vez que apresentam uma perda mássica relativamente insignificante ao fim das 6 semanas.

Como as membranas necessitam de extenso tempo para perderem totalmente sua massa em fluido biológico, ou seja, se solubilizar completamente, as mesmas são classificadas como não reabsorvíveis, devendo ser removidas após conclusão do tratamento. Apesar das membranas não reabsorvíveis apresentarem algumas desvantagens alguns estudos mostram sua superioridade em relação as absorvíveis (HÜRZELER et al., 1997; KOHAL et al., 1999), tornando sua aplicação viável.

IV.3.2 Intumescimento

IV.3.2.1 Grau de Intumescimento (*P*)

O grau de intumescimento (*P*) é um parâmetro importante no estudos de matrizes poliméricas, já que avalia sua capacidade de absorção e retenção de líquidos. O intumescimento é descrito como o aumento no volume da membrana quando esta se encontra imersa em um determinado solvente, podendo ser determinado a partir da quantidade da massa de solvente absorvida pela membrana em relação a sua massa inicial (ZHANG et al., 2007).

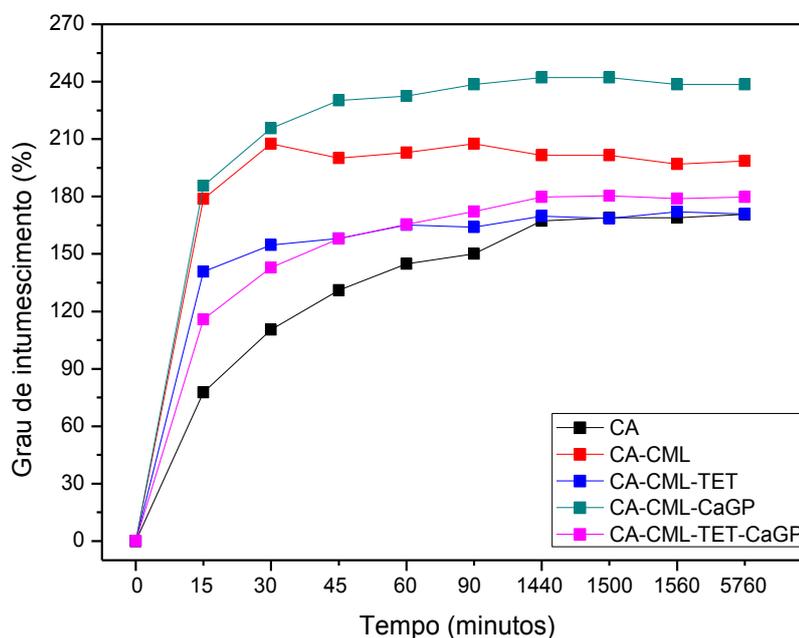
As formulações teóricas para intumescimento foram desenvolvidas na década de 40 pelos cientistas Flory e Rehner. Os autores partiram da premissa de que o fenômeno de intumescimento é controlado por três forças naturais, a variação na:

- 1- entropia da mistura solvente-polímero;
- 2- entropia conformacional, causada pela redução no número de conformações das cadeias em consequência de seu estiramento;
- 3- entalpia da mistura solvente e polímero.

Desta forma, o intumescimento de um determinado polímero é dependente do grau de interação do polímero com as moléculas do solvente (FLORY; REHNER, 1943). Pode-se considerar que esta é uma análise importante e complementar à avaliação da propriedade de barreira, uma vez que revela o tipo de comportamento da matriz polimérica (hidrofílica ou hidrofóbica), de forma a contribuir para o estudo da aplicação desejada.

Os resultados obtidos durante a análise do grau de intumescimento das membranas são apresentados na Figura 24.

Figura 24. Grau de intumescimento (P) das membranas em PBS.



Fonte: Autora.

Mediante interpretação da Figura 24, nota-se que ambas as membranas apresentam valores elevados de P , alcançando o estado de equilíbrio após 24 horas de imersão. Observa-se que as membranas apresentam o mesmo perfil de intumescimento, indicando que o mesmo ocorre de forma semelhante para todas as membranas. Durante os primeiros 30 minutos de experimento, o P aumenta gradativamente. Em sequência, ele aumenta de forma menos pronunciada até as primeiras 24 horas de experimento onde então permanece constante. Ao final do tempo de experimento (96 horas), as membranas mantiveram sua integridade e apresentaram aparência idêntica à original.

A capacidade de intumescimento das membranas ocorre pelo afastamento entre as cadeias de CA devido a retenção das moléculas de PBS que reduz as forças de atração intermoleculares e aumenta a mobilidade das cadeias de CA. A medida em que se incorpora os aditivos na membrana de CA, sua capacidade de intumescimento aumenta (maiores valores de P) já que o mesmo confere certa hidrofiliabilidade a membrana, favorecendo uma maior interação entre a membrana e o PBS, que é composto em grande parte por água.

Basicamente, os aditivos apenas alteram o grau de intumescimento das membranas, de forma que quanto maior for a afinidade entre o aditivo e o PBS, maior será a capacidade de absorção da membrana.

IV.3.2.2 Parâmetros cinéticos

Existem vários modelos cinéticos capazes de avaliar o comportamento de intumescimento, porém o mais utilizado na literatura é o modelo Lei de Potência apresentado na Equação (7). Os parâmetros expoente difusional (η) e constante de difusão (k) fornecem informações sobre o tipo de mecanismo de transporte que impulsiona a absorção de um dado solvente e sobre a velocidade com que essa absorção ocorre, respectivamente.

A dinâmica de intumescimento dos polímeros é controlada por fatores estruturais da rede polimérica e interações polímero-solvente. Quando um solvente penetra na rede polimérica, esta começa a inchar. Se a matriz polimérica (membrana) for termodinamicamente compatível com o solvente, a rede se tornará borrachosa devido à redução na temperatura de transição vítrea (T_g) da matriz. Essa redução se deve a interação do solvente com as cadeias poliméricas (PEPPAS; KHARE, 1993).

O transporte do solvente pela rede polimérica pode ser descrito por um dos três seguintes tipos de transporte: (1) transporte em que o processo de intumescimento se deve ao gradiente de concentração (difusão), (2) à relaxação das cadeias poliméricas e (3) à diferença de pressão osmótica.

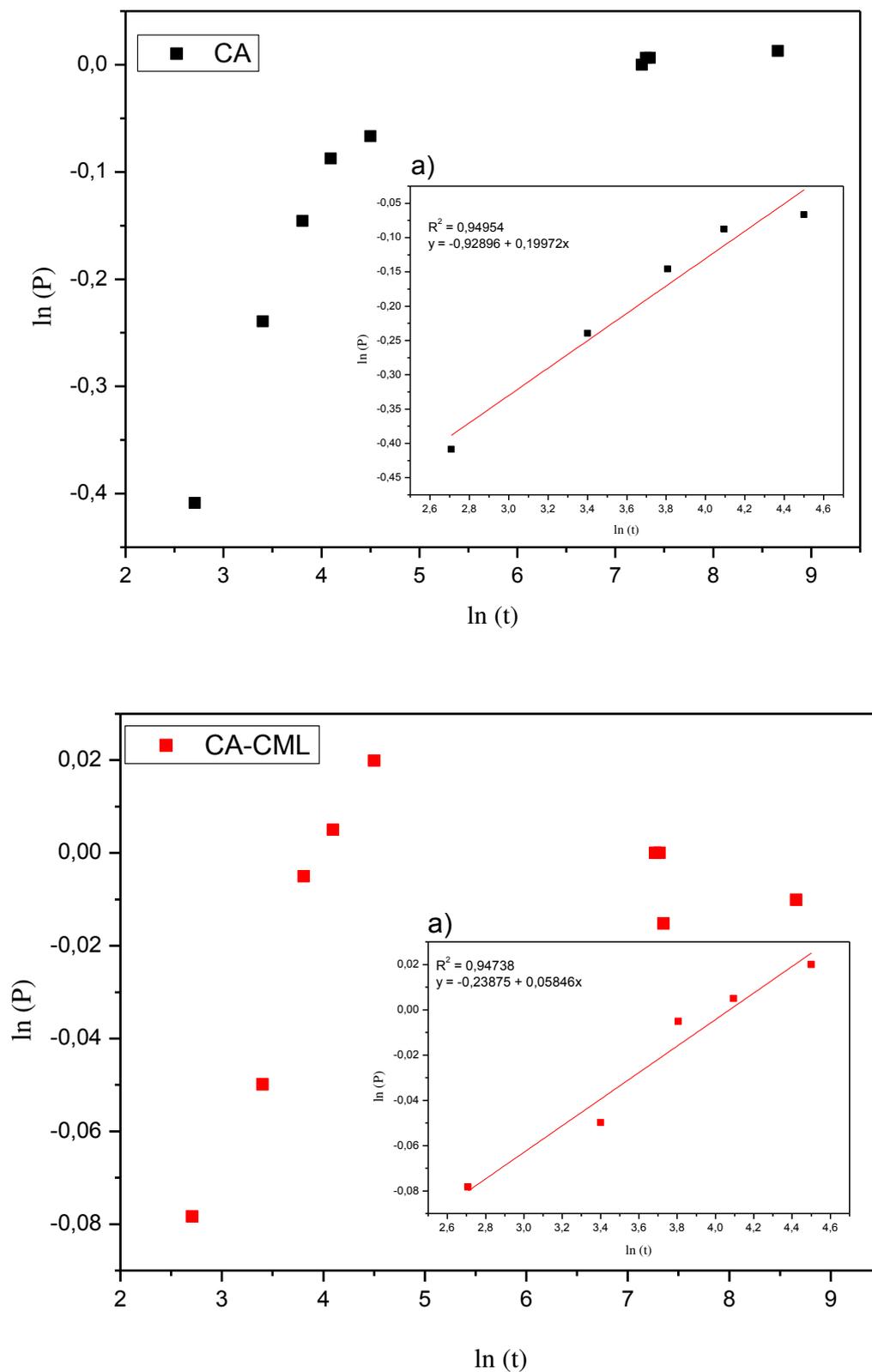
Em relação às taxas relativas de difusão (T_{dif}) e relaxamento das cadeias do polímero (T_{relax}), temos que o mecanismo de transporte, pode ser (COLOMBO et al., 1992):

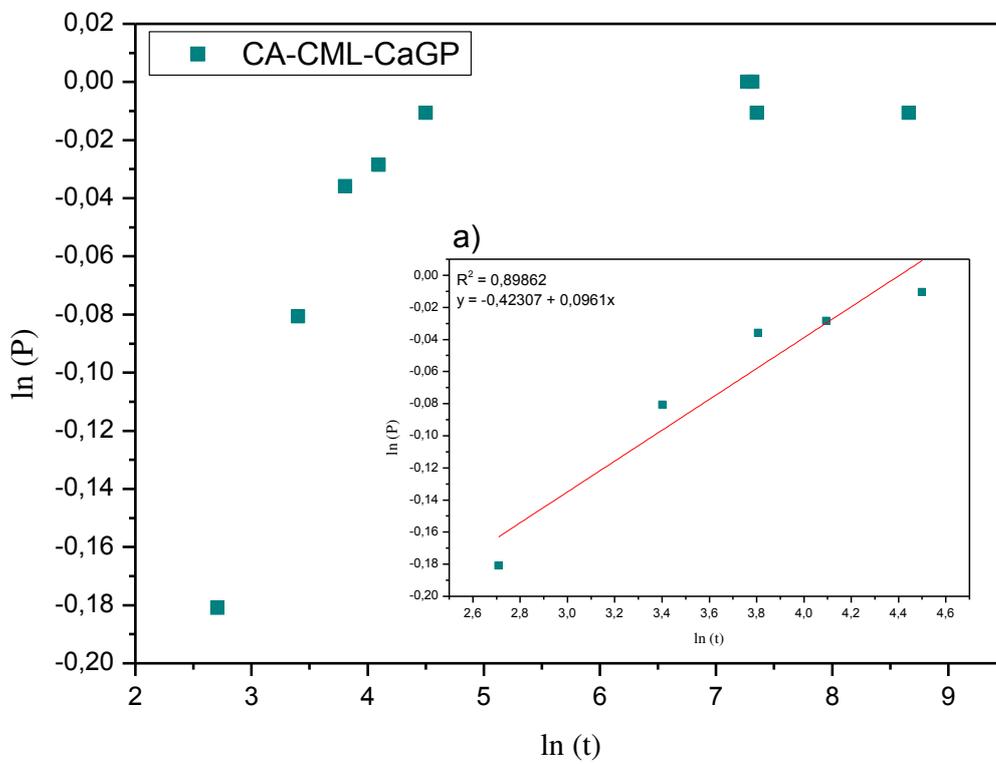
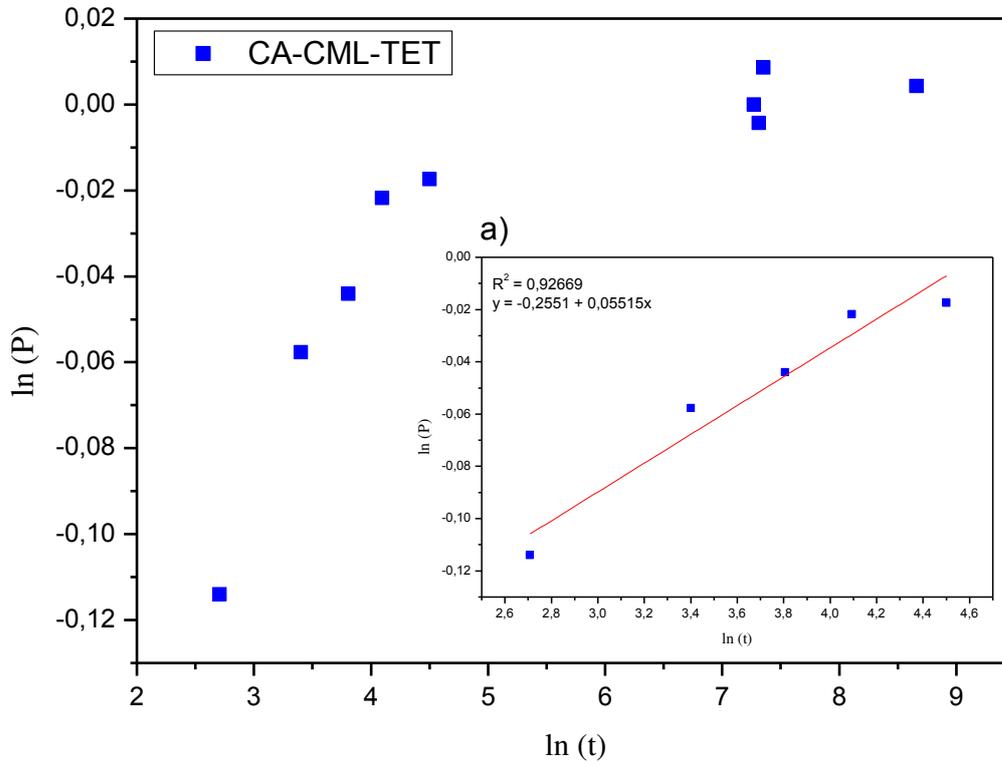
- Caso I ou Fickiano: quando a T_{dif} é mais lenta que a T_{relax} , ocorre para $\eta = 0,5$
- Caso II: quando a T_{dif} é mais rápida que a T_{relax} , dessa forma o transporte é fortemente dependente da cinética de intumescimento, ocorre para $\eta = 1,0$
- Anômalo ou não-Fickiano: quando a T_{dif} é comparável a T_{relax} , com η variando entre 0,5 e 1,0
- Menos Fickiano: quando a T_{dif} é “muito mais” lenta que a T_{relax} , se comparado com o processo Fickiano, nesse caso, encontram-se valores de η abaixo de 0,5.

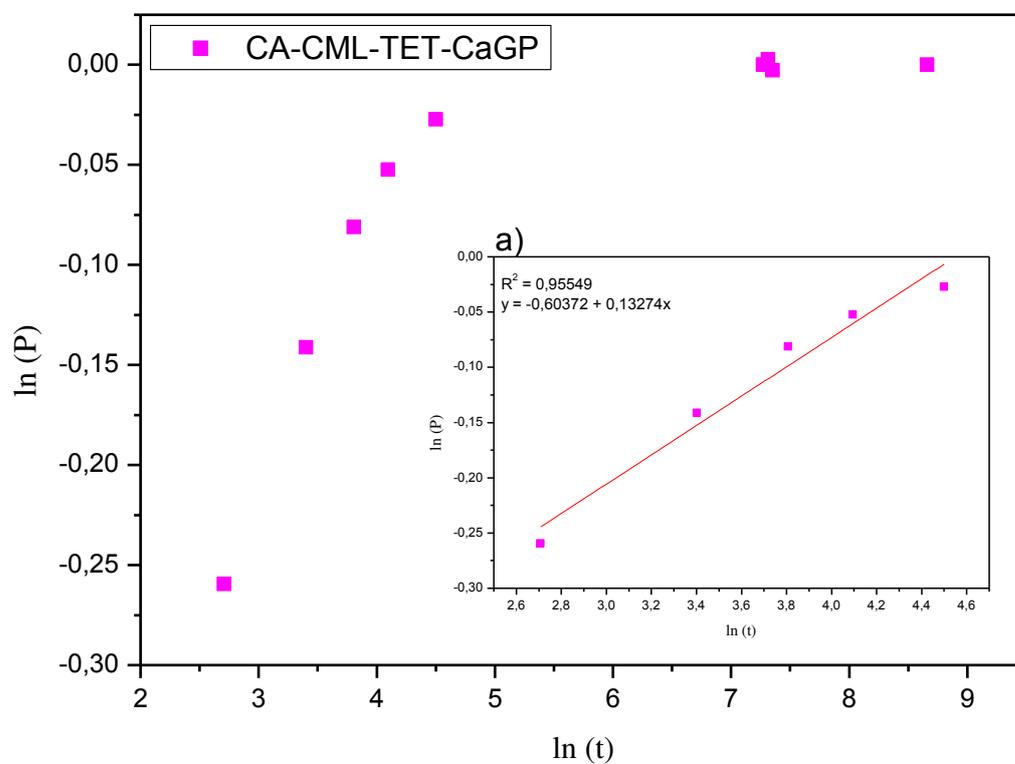
Na Figura 25 são apresentados os gráficos do $\ln(P)$ vs $\ln(t)$ utilizados para obtenção dos valores de η e k (Tabela 11). É importante ressaltar, que em curvas com coeficiente de

regressão linear ($R^2 < 0,9900$), a diferença entre os patamares (lineares e não lineares) são mais acentuados.

Figura 25. Gráfico do $\ln(P)$ vs $\ln(t)$ para as membranas sintetizadas. a) Inserção da regressão linear, aplicada até 60% do gráfico do $\ln(P)$ vs $\ln(t)$.







Fonte: Autora.

Tabela 11. Parâmetros cinéticos obtidos no estudo do grau de intumescimento das membranas.

Membranas	η	k (min^{-1})
CA	0,1997	0,3950
CA-CML	0,0585	0,7876
CA-CML-TET	0,0552	0,7748
CA-CML-CaGP	0,0961	0,6550
CA-CML-TET-CaGP	0,1327	0,5468

Fonte: Autora.

De acordo com a Tabela 11, as membranas apresentaram valores de η inferiores a 0,5 indicando que o mecanismo de transporte do PBS para o interior das membranas é do tipo menos Fickiano, ou seja, a taxa de difusão (T_{dif}) é muito mais lenta que a taxa de relaxação (T_{relax}) das cadeias de CA.

Verifica-se ainda, que apesar da incorporação dos aditivos provocarem uma redução nos valores do expoente difusional (η) o mecanismo de transporte continua sendo o mesmo para todas as membranas, confirmando que elas intumescem de forma semelhante, segundo mencionado na seção IV.3.2.1.

No que diz respeito a constante de difusão (k), houve um aumento no valor da mesma quando se incorpora os aditivos na membrana, evidenciando que a presença dos mesmos influencia na velocidade de absorção do solvente, no caso aumentando-a. Além disso, temos uma tendência inversamente proporcional entre os valores de k e η .

O aumento na velocidade de absorção mediante incorporação dos aditivos, pode ser explicado considerando que a presença dos mesmos aumenta a hidrofiliabilidade da membrana, fazendo com que ela absorva o PBS mais rapidamente. Isso ocorre porque o aditivo ocasiona uma maior interação entre a membrana e o PBS, favorecendo o processo de intumescimento.

VI – CONCLUSÕES

Os resultados obtidos mostram, que as membranas produzidas com os aditivos CML, TET, CaGP, mesmo em baixas concentrações, apresentam características térmicas, mecânicas, estruturais, de permeação e física, que as habilitam para serem utilizadas como barreiras não absorvíveis em regenerações teciduais.

Verifica-se que a incorporação dos aditivos funcionais ao acetato de celulose, promoveu alterações nas propriedades finais das membranas e que essas alterações são dependentes da combinação utilizada dos aditivos, visto que em cada combinação a interação entre os componentes (acetato de celulose + aditivo(s)) será diferente.

A porosidade resultante em todas as membranas, com diâmetro médio máximo de 5 micrômetros, impede a passagem dos fibroblastos, com diâmetro médio de 175 micrômetro, que são células deletérias na regeneração tecidual. A presença da tetraciclina produz um adensamento nas membranas reduzindo ainda mais o diâmetro de poro da mesma, enquanto que o CaGP produz efeito contrário, diminuindo esse adensamento.

De forma geral, podemos concluir que apesar de apresentar características diferentes ambas as membranas possuem os requisitos necessários para serem utilizadas em processos regenerativos periodontais, como RTG e ROG.

VII – SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Como sugestão para trabalhos futuros, coloca-se a modificação das formulações das membranas na tentativa de diminuir o tempo necessário para sua degradação, obtendo-se assim uma membrana reabsorvível. Além disso, torna-se necessário realizar os testes in vivo para verificar a eficácia das membranas nos processos regenerativos periodontais.

VIII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLUNGER, N. L.; CAVA, M. P.; JONGH, D. C.; JOHNSON, C. R.; LEBEL, N. A.; STEVENS, C.L. Química Orgânica. 2a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1978, 961 p.

ALMEIDA, P. D. V.; GREGIO, A. M.; MACHADO, M. A.; LIMA, A. A.; AZEVEDO, L. R. Saliva composition and functions: a comprehensive review. Journal of contemporary dental practice, v. 9, n. 3, p. 72-80, 2008.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. ASTM E96-E95: Standard test methods for water vapor transmission of material. Philadelphia, 1996.

AMLER, M. H. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, v. 27, n. 3, p. 309-318, 1969. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(69\)90357-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(69)90357-0)

AOUADA, F. A.; Muniz, E. C.; Vaz, C. M.; Mattoso, L. H. Correlação entre parâmetros da cinética de intumescimento com características estruturais e hidrofílicas de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose. In: Embrapa Instrumentação-Artigo em anais de congresso (ALICE). Química Nova, n. 6, v. 32, p. 1482-1490, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000600023>

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C; DUEK, E. A. R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. Polímeros: Ciência e Tecnologia, v. 15, n. 1, p. 13-21, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0104-14282005000100006>

BOTTINO, M. C.; THOMAS, V.; JANOWSKI, G. M. A novel spatially designed and functionally graded electrospun membrane for periodontal regeneration. Acta biomaterialia, v. 7, n. 1, p. 216-224, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.08.019>

CANDIDO, R. G. Produção de membranas a partir do bagaço de cana de açúcar e sua utilização na detoxificação do hidrolisado hemicelulósico. 227 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia Industrial) – Universidade de São Paulo, Lorena, 2015.

CARRANZA JUNIOR, F. A.; NEWNAN, M. G.; TAKEI, H.; KLOKKEVOLD, P. R. Periodontia Clínica de Glickman. 11a.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, 1208 p.

CARVALHO, C. J. M. Uso de membranas na regeneração óssea guiada. 56f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Implantodontia) – Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, 2017.

CATON, J. G.; GREENSTEIN, G. Factors related to periodontal regeneration. *Periodontology* 2000, v. 1, n. 1, p. 9-15, 1993. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1993.tb00202.x>

CATON, J.; NYMAN, S.; ZANDER, H. Histometric evaluation of periodontal surgery II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *Journal of clinical periodontology*, v. 7, n. 3, p. 224-231, 1980. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1980.tb01965.x>

CATON, J. ZANDER, H. A. Osseous repair of in infrabony pocket without new attachment of connective tissue. *JournalClinicalPeriodontology*, v. 3, n. 1, p. 54-58, 1976. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1976.tb01850.x>

CERQUEIRA, D. A.; FILHO, G. R.; CARVALHO, R. A.; VALENTE, A. J. M. Caracterização de acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por ¹H-RMN. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, n. 20, v. 2, p. 85-91, 2010.

CERQUEIRA, D. A. Síntese e caracterização de misturas poliméricas contendo acetato de celulose: aproveitamento de resíduos de cana de açúcar. 102 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2009.

CHAKRABARTY, B.; GHOSHAL, A.K.; PURKAIT, M.K. Effect of molecular weight of PEG on membrane morphology and transport properties. *Journal of Membrane Science*, n. 309, v. 1, p. 209-221, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2007.10.027>

COLOMBO, P.; CATELLANI, P. L.; PEPPAS, N. A.; MAGGI, L.; CONTE, U. Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release new dimensionless number to describe the swelling and release behavior. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 88, n. 1-3, p. 99-109, 1992. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90307-N](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90307-N)

CORTELLINI, P.; PRATO, G. P.; TONETTI, M. S. Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *Journal of periodontology*, v. 64, n. 4, p. 254-260, 1993. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.4.254>

COSTA, J. B. Z.; SILVA, F. ALMEIDA, D. C.; SOUZA, L. F.; SANTOS, M.C. N. E. O uso de membranas biológicas para regeneração óssea guiada em implantodontia. *Revista Bahiana de Odontologia*, v. 7, n.1, p. 14-21, 2016.

COSTA, S. S.; SILVA, R. P.; ALVES, A. R.; GUARIEIRO, L. L.; MACHADO, B. A. S. Estudo Prospectivo sobre a Obtenção e Incorporação de Nanocristais de Celulose em Filmes Biodegradáveis. *Revista Virtual de Química*, v. 8, n. 4, p. 1104-1114, 2016.

DAHLIN, C.; LINDE, A.; GOTTLow, J.; NYMAN, S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic and reconstructive surgery*, v. 81, n. 5, p. 672-676, 1988. <https://doi.org/10.1097/00006534-198805000-00004>

DARBY, I.; CHEN, S. T.; BUSER, D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 24, p. 260-271, 2009.

DEVANOORKAR, A.; RAJESHWARI, K. Profile of Patients with Periodontal Disease: A Descriptive Study, v.2, n. 5, p. 25-27, 2016.

DIMITRIOU, R.; MATALIOTAKIS, G. I.; CALORI, G. M.; GIANNOUDIS, P. V. The role of barrier membranes for guided bone regeneration and restoration of large bone defects: current experimental and clinical evidence. *BMC medicine*, v. 10, n. 1, p. 81, 2012. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-81>

EDGAR, K. J.; BUCHANAN, C. M.; DEBENHAM, J. S.; RUNDQUIST, P. A.; SEILER, B. D.; SHELTON, M. C.; TINDALL, D. Advances in cellulose ester performance and application. *Progress in Polymer Science*, n. 26, v. 9, p. 1605-1688, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(01\)00027-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(01)00027-2)

FERNANDES, D. M. Estudo da estabilidade térmica de blendas de poli(álcoolvinílico)/lignina modificada. 58 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2005.

FERNANDES, M. S. Membranas de policaprolactona e quitosano para aplicação estomatológica. 93f. Dissertação (Mestrado Engenharia Biomédica) – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2011.

FERREIRA, J. A. Desenvolvimento de membranas de acetato de celulose incorporadas com aditivos funcionais para uso em odontologia. 60f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

FISCHER, S.; THUMMLER, K.; VOLKERT, B.; HETTRICH, K.; SCHMIDT, I.; FISCHER, K. Properties and applications of cellulose acetate. *Macromolecular Symposia*, n. 1, v. 262, p. 89-96, 2008. <https://doi.org/10.1002/masy.200850210>

FLORY, P.J.; REHNER, J.J. Statistical mechanics of cross-linked polymer networks II. Swelling. *The Journal of Chemical Physics*, v. 11, n. 11, p. 521-526, 1943. <https://doi.org/10.1063/1.1723792>

GAETTI-JARDIM, E. C.; MARQUETI, A. C.; FAVERANI, L. P.; GAETTI-JARDIM JUNIOR, E. Antimicrobial resistance of aerobes and facultative anaerobes isolated from the oral cavity. *Journal of Applied Oral Science*, v. 18, n. 6, p. 551-559, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572010000600004>

GARBIN, C. M.; GARBIN, N. M. Enxertos ósseos e regeneração tecidual guiada: noções básicas. São Paulo: Pancast, 1994.

GIBBONS, R. J.; VAN HOUTE, J. Bacterial adherence and the formation of dental plaques. In: *Bacterial adherence*. London: Champman, v. 6, p. 60-104, 1980. https://doi.org/10.1007/978-94-009-5863-0_3

GOLUB, L. M.; RAMAMURTHY, N. S.; McNAMARA, T. F.; GREENWALD, R. A.; RIFKIN, B. R. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, v. 2, n. 3, p. 297-321, 1991. <https://doi.org/10.1177/10454411910020030201>

GOTTLOW, J.; KARRING, T.; NYMAN, S. Guided tissue regeneration following treatment of recession-type defects in the monkey. *Journal of Periodontology*, v. 61, n.11, p. 680-685, 1990. <https://doi.org/10.1902/jop.1990.61.11.680>

GOTTLOW, J.; NYMAN, S.; LINDHE, J. KARRING, T.; WENNSTROM, J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration Case reports. *Journalofclinicalperiodontology*, v. 13, n. 6, p. 604-616, 1986.

HABERT, A. C.; BORGES, C. P.; NOBREGA, R. *Processos de Separação por Membranas*. 1. Ed. Rio de Janeiro: E-papers, 2006, 180 p.

HART, T. C.; KORNMAN, K. S. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000, v. 14, n. 1, p. 202-215, 1997. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00198.x>

HON, D. N. S. Chemical modification of lignocellulosic materials. New York: Marcel Dekker Inc, 1996, 370 p.

HURLEY, L. A.; STINCHFIELD, F. E.; BASSETT, C. A. L.; LYON, W. H. The Role of Soft Tissues in Osteogenesis: An Experimental Study of Canine Spine Fusions. JBJS, v. 41, n. 7, p. 1243-1266, 1959. <https://doi.org/10.2106/00004623-195941070-00007>

HÜRZELER, M. B.; QUIÑONES, C. R.; HUTMACHER, D.; SCHUPBACH, P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. Clinical oral implants research, v. 8, n. 4, p. 323-331, 1997. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1997.080411.x>

HUTNACHER, D.; HURZELER, M. B.; SCHLIEPHAKE, H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, v. 11, n. 5, p. 667-78, 1996.

IAMAGUTI, L. S.; BRANDÃO, C. V. S. Uso de membrana biossintética a base de celulose na regeneração tecidual guiada. Semina: Ciências Agrárias, v. 28, n. 4, p. 701-708, 2007. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2007v28n4p701>

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 10993-13: Biological Evaluation of Medical Devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices. Genève, 1998. .

IVANOVSKI, S. Periodontal regeneration. Australian dental journal, v. 54, n. 1, p. 118-128, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01150.x>

JOLY, J. C.; PALIOTO, D.B.; LIMA, A. F. M. D.; MOTA, L. F.; CAFFESSE, R. Clinical and Radiographic Evaluation Periodontal Intrabony Defects Treated With Guided Tissue Regeneration: A Pilot Study. Journal of periodontology, v. 73, n.4, p. 353-359, 2002. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.4.353>

KALDHAL, W.B.; KALKWARF, K. L.; PATIL, K. D.; DYER, J. K.; BATES JUNIOR, R. E. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *Journal Periodontol*, v. 59, n. 12, p. 783-793, 1988.

<https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.12.783>

KARRING, T.; NYMAN, S.; GOTTLAW, J. A. N.; LAURELL, L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration-animal and human studies. *Periodontology* 2000, n. 1, v. 1, p. 26-35, 1993. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1993.tb00204.x>

KARRING, T.; NYMAN, S. LINDHE, J.; SIRIRAT, M. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *Journal of clinical periodontology*, v. 11, n. 1, p. 41-52, 1984.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1984.tb01307.x>

KLEMM, D.; HEUBLEIN, B.; FINK, H. P.; BOHN, A. Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 44, n. 22, p. 3358-3393, 2005. <https://doi.org/10.1002/anie.200460587>

KLEMM, D.; PHILLIP, B.; HEINZE, T.; HEINZE, U.; WAGENKNECHT, W. *Comprehensive cellulose chemistry: Functionalization of cellulose*, v. 2. New York: Wiley-VCH, 1998, 389 p.

KOHAL, R.J.; TREJO, P. M.; WIRSCHING, C.; HURZELER, M. B. Comparison of bioabsorbable and bioinert membranes for guided bone regeneration around non-submerged implants. An experimental study in the mongrel dog. *Clinical Oral Implants Research*, v. 10, n. 3, p. 226-237. 1999. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1999.100306.x>

KOSUTIĆ, K.; KASTELAN-KUNST, L.; KUNST, B. Porosity of some commercial reverse osmosis and nanofiltration polyamide thin-film composite membranes. *Journal of Membrane Science*, v. 168, n. 1, p. 101-108, 2000.

LANG, N. P.; LINDHE, J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, v. 2, 6^a ed. Oxford: John Wiley& Sons, 2015, 1345 p.

LIMA, J. J. P. Introdução à Mecânica e a outros temas em Medicina Dentária. Imprensa da Universidade de Coimbra, 1999, 292 p. <https://doi.org/10.14195/978-989-26-0428-2>

LINDHE J., LANG N. P., KARRING T. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, 1304 p.

LIU, Y. L.; SU, Y. H.; LEE, K. R.; LAI, J. Y. Crosslinked organic–inorganic hybrid chitosan membranes for pervaporation dehydration of isopropanol–water mixtures with a long-term stability. *Journal of membrane Science*, n. 251, v. 1, p 233-238, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2004.12.003>

MACEDO, N. L.; SILVA, M. F.; MACEDO, L. G. S.; MONTEIRO, A. S. F.; VALERA, M C.; CARVALHO, Y. R. Evaluation of two membranes in guided bone tissue regeneration: histological study in rabbits. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, v. 3, n. 8, p; 395-400, 2004.

MATESANZ-PÉREZ, P.; GARCIA-GARGALHO, M.; FIGUERO, E.; BASCONES-MARTÍNEZ, A.; SANZ, M.; HERRERA, D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of clinical Periodontology*, v. 40, n. 3, p. 227-24, 2013. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12026>

MEIER, M. M. Filmes de acetato de celulose/poli (caprolactona triol): Diagrama de fases, propriedades térmicas, mecânicas e controle da permeação de um fármaco modelo. 144 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

MELCHER, A. H. On the repair potential of periodontal tissues. *Journal of periodontology*, v. 47, n. 5, p. 256-260, 1976. <https://doi.org/10.1902/jop.1976.47.5.256>

MELO, P. G. Estudo das propriedades físico químicas de membranas de acetato de celulose/glicerol incorporadas com aditivos de lignina extraída do endocarpo da Macaúba (*Acrocomiaaculeata*) e seus derivados modificados quimicamente. 146 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

MIYAMOTO, H.; UMEMURA, A.; AOYAGI, T.; YAMANE, C.; UEDA, K.; TAKAHASHI, K. Structural reorganization of molecular sheets derived from cellulose II by molecular dynamics simulations. *Carbohydrate research*, n. 344, v. 9, p. 1085-1094, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.carres.2009.03.014>

MONTEIRO, A. S. F.; MACEDO, N. L.; MACEDO, L. G. S.; VALVA, V. N.; GOMES, M. F. Polyurethane and PTFE barriers for guided bone regeneration: A histomorfometric study in rabbits parietal bone. *Brazilian Dental Science*, v. 11, n. 4, p. 6-12, 2010.

<https://doi.org/10.14295/bds.2008.v11i4.654>

MORELLI, F. C.; RUVOLLO FILHO, A. Nanocompósitos de polipropileno e argila organofílica: difração de raio X, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e permeação ao vapor d'água. *Polímeros*, n. 2, v. 20, p. 121-125, 2010.

<https://doi.org/10.1590/S0104-14282010005000014>

MULDER, M. *Basic Principles in Membrane Technology*. 2 ed. Dordrecht, The Netherlands. Kluwer Academic Publishers, 1996, 564p.

<https://doi.org/10.1007/978-94-009-1766-8>

MÜLLER, C.; YAMASHITA, F.; LAURINDO, J. B. Evaluation of effects of glycerol and sorbitol concentration and water activity on the water barrier properties of cassava starch films through a solubility approach. *Carbohydrate Polymers*, n. 1, v. 72, p. 82-87, 2008.

<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.07.026>

NAKASHIMA, S.; YOSHIE, M.; SANO, H.; BAHAR, A. Effect of a test dentifrice containing nano-sized calcium carbonate on remineralization of enamel lesions in vitro. *Journal of oral science*, n. 51, v. 1, p. 69-77, 2009.

<https://doi.org/10.2334/josnusd.51.69>

NETO, R. B. Raio - X: Métodos e suas aplicações em materiais poliméricos. In: CANEVAROLO JR., S. V. *Técnicas de Caracterização de polímeros*. São Paulo: Artiber, p.41-60, 2007.

NOVAES JUNIOR, A. B.; NOVAES, A. B. Bone formation over a TiAl6V4 (IMZ) implant placed into an extraction socket in association with membrane therapy (Gengiflex). *Clinical oral implants research*, v. 4, n. 2, p. 106-110, 1993. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1993.040207.x>

NYMAN, S.; LINDHE, J.; KARRING, T.; RYLANDER, H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, v. 9, n. 4, p. 290-296, 1982. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1982.tb02095.x>

OH, T. J.; MERAW, S. J.; LEE, E. J.; GIANNOBILE, W. V.; WANG, H. L. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clinical Oral Implants Research*, v. 14, n. 1, p. 80-90, 2003. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2003.140111.x>

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. D. L.; MUSSEL, W.; SOARES, C.; PIANETTI, G. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224-30, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000700022>

OLIVEIRA, L. M. D.; ALVES, R. M. V.; SARANTÓPOULOS, C. I. G. L.; PADULA, M.; GARCIA, E. E. C.; COLTRO, L. Ensaio para avaliação de embalagens plásticas flexíveis. Campinas: Centro de Tecnologia de Embalagem, CETEA, 1996, 219 p.

PAGE, R. C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of periodontology*, v. 3, n. 1, p. 108-120, 1998. <https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.108>

PARODI, R.; CARUSI, G.; SANTARELLI, G.; NANNI, F.; PINGITORE, R.; BRUNEL, G. Guided tissue regeneration employing a collagen membrane in a human periodontal bone defect: a histologic evaluation. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, v. 17, n. 3, p. 283-291, 1997.

PENONI, D. C.; LEÃO, A. T. T.; FERNANDES, T. M.; TORRES, S. R. Possible links between osteoporosis and periodontal disease. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, v. 57, n. 3, p. 270-273, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.12.002>

PEPPAS, N. A.; KHARE, A. R. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced drug delivery reviews*, v. 11, n. 1-2, p. 1-35, 1993. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(93\)90025-Y](https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90025-Y)

PEREIRA-MAIA, E. C.; SILVA, P P.; ALMEIDA, W. B. D.; SANTOS, H. F. D.; MARCIAL, B. L.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Tetracyclines and glycylicyclines: an overview. *Química Nova*, n. 33, v. 3, p. 700–706, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300038>

PITARU, S.; SOLDINGER, M.; AZAR-AVIDAN, O.; NOFF, M. Collagen membranes prevent the apical migration of epithelium during periodontal wound healing. *Journal of Periodontal Research*, v. 22, n. 4, p. 331-333, 1987. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1987.tb01594.x>

POLIMENI, G.; XIROPAIDIS, A. V.; WIKESJÖ, U. M. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontology 2000*, v. 41, n. 1, p. 30-47, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00157.x>

QUINTANA, R.; PERSENAIRE, O.; LEMMOUCHI, Y.; SAMPSON, J.; MARTIN, S.; BONNAUD, L.; DUBOIS, P. Enhancement of cellulose acetate degradation under accelerated weathering by plasticization with eco-friendly plasticizers. *Polymer degradation and stability*, n. 98, v. 9, p. 1556-1562, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2013.06.032>

RAVANCHI, M. T.; KAGHAZCHI, T.; KARGARI, A. Application of membrane separation processes in petrochemical industry: a review. *Desalination*, v. 235, n. 1, p. 199-244, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2007.10.042>

RIBEIRO, E. A. M.; FILHO, G. R.; VIEIRA, J. G.; SOUSA, R. M. F.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; MEIRELES, C. S.; DUARTE, J.; ZENI, M. Caracterização de membranas assimétricas de acetato de celulose produzidas a partir do aproveitamento do resíduo da palha de milho para uso em ultrafiltração. *Química Nova*, n. 37, v. 3, p. 385-391, 2014.

RIOS, H. F.; LIN, Z.; OH, B.; PARKU, C. H.; GIANNOBILE, W. V. Cell-and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative medicine. *Journal of periodontology*, v. 82, n. 9, p. 1223-1237, 2011. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100710>

RIPAMONTI, U.; PETIT, J. C. Bone morphogenetic proteins, cementogenesis, myoblastic stem cells and the induction of periodontal tissue regeneration. *Cytokine & growth factor reviews*, v. 20, n. 5, p. 489-499, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.10.016>

ROBERTS, M. C. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS microbiology reviews*, n. 19, v. 1, p. 1-24, 1996. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1996.tb00251.x>

RODRÍGUEZ, F. J.; GALOTTO, M. J.; GUARDA, A.; BRUNA, J. E. Modification of cellulose acetate films using nanofillers based organoclays. *Journal of Food Engineering*, v. 110, n. 2, p. 262-268. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2011.05.004>

ROJAS, O. J. *Cellulose Chemistry and Properties: Fibers, Nanocelluloses and Advanced Materials*. *Advances in Polymers Science*, v. 271, Springer, 2016, 341 p.

RUGGIERO, R.; CARVALHO, V. A.; SILVA, L. G.; MAGALHÃES, D.; FERREIRA, J. A.; MENEZES, H. H. M.; MELO, P. G.; NAVES, M. M. Study of in vitro degradation of cellulose acetate membranes modified and incorporated with tetracycline for use as an adjuvant in periodontal reconstitution. *Industrial Crops and Products*, n. 72, p. 2-6, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.03.021>

SAMIOS, E.; DART, R. K.; DAWKINS, J. V. Preparation, characterization and biodegradation studies on cellulose acetates with varying degrees of substitution. *Polymer*, v. 38, n. 12, p. 3045-3054, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(96\)00868-3](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(96)00868-3)

SAMPAIO, C. P. P. Regeneração periodontal de defeitos de furca: Abordagem cirúrgica e eficácia dos materiais regenerativos. 46 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina na Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

ŠELIH, V. S.; STRLIC, M.; KOLAR, J.; PIHLAR, B. The role of transition metals in oxidative degradation of cellulose. *Polymer Degradation and Stability*, n. 92, v. 8, p. 1476-1481, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2007.05.006>

SHAIKH, H. M.; PANDARE, K. V.; NAIR, G.; VARMA, A. J. Utilization of sugarcane bagasse cellulose for producing cellulose acetates: Novel use of residual hemicellulose as plasticizer. *Carbohydrate Polymers*, n. 76, v. 1, p. 23-29, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.09.014>

SIGURDSSON, T. J.; HARDWICK, R.; BOGLE, G. C.; WIKESJO, U. M. Periodontal repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects. *Journal of Periodontology*, v.65, n. 4, p. 350-356, 1994. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.4.350>

SILVA, M. V. B. Derivatização Química e Caracterização da Lignina de Casca de Coco Obtida pelo Processo de Polpação *Kraft*. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química Industrial) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. 2017.

SILVA, R.; HARAGUCHI, S. K.; MUNIZ, E. C.; RUBIRA, A. F. Applications of lignocellulosic fibers in polymer chemistry and in composites. *Química Nova*, n. 32, v. 3, p. 661-671, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300010>

SILVA, F. M. S.; GERMANO, A. R.; MOREIRA, R. W. F.; MORAIS, M. D. Membranas absorvíveis x não-absorvíveis na implantodontia: revisão da literatura. *Revista de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial*, v. 5, n. 2, p. 19-24, 2007.

SOUZA, C. S. Deritivação química e caracterização de uma lignina do bagaço da cana de açúcar. 92 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2006.

STAVROPOULOS, F.; DAHLIN, C.; RUSKIN, J. D.; JOHANSSON, C. A comparative study of barrier membranes as graft protectors in the treatment of localized bone defects. *Clinical oral implants research*, v. 15, n. 4, p. 435-442, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.01029.x>

STEINMEIER, H. Acetate manufacturing, process and technology: Chemistry of cellulose acetylation. *Macromolecular Symposia*, n. 1, v. 208, p. 49-60, 2004. <https://doi.org/10.1002/masy.200450405>

TEN CATE, A. R. *Histologia bucal: Desenvolvimento, estrutura e função*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, 456 p.

VAESSEN D.M, MCCORMICK A.V, FRANCIS L. F. Effects of phase separation on stress development in polymeric coatings. *Polymer*, n. 8, v. 43, p. 2267-2277, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(02\)00042-3](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(02)00042-3)

VILLAR, C. C.; COCHRAN, D. L. Regeneration of periodontal tissues: guided tissue regeneration. *Dental Clinics of North America*, v. 54, n. 1, p; 73-92, 2010.

WALKER, C. B.; KARPINIA, K.; BAEHNI, P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol 2000*, v. 35, v. 1, p. 146-165, 2004.

WARRER, K.; KARRING, T. Guided tissue regeneration combined with osseous grafting in suprabony periodontal lesions. *Journal of clinical periodontology*, v. 19, n. 6, p. 373-380, 1992. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1992.tb00665.x>

WYCOFF, S. J.; MORRIS, M. E.; NEWBRUN, E. The effect of mouthrinse containing calcium glycerophosphate on the chemical composition and development of plaque in humans. *Journal of dental research*, n. 59, v. 1, p. 23-28, 1980. <https://doi.org/10.1177/00220345800590010401>

XAJIGEORGIU, C.; SAKELLARI, D.; SLINI, T.; BAKA, A.; KONSTANTINIDIS, A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *Journal Clinical Periodontology*, v. 33, n. 4, p. 254-256, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00905.x>

YAMANE, C.; AOYAGI, T.; AGO, M.; SATO, S.; OKAJIMA, K.; TAKAHASHI, T. Two different surface properties of regenerated cellulose due to structural anisotropy. *Polymer journal*, n. 38, v. 8, p. 819-826, 2006. <https://doi.org/10.1295/polymj.PJ2005187>

ZAFAR, M.; ALI, M.; KHAN, S. M.; JAMIL, T.; BUTT, M. T. Z. Effect of additives on the properties and performance of cellulose acetate derivative membranes in the separation of isopropanol/water mixtures. *Desalination*, n. 285, p. 359-365, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2011.10.027>

ZHANG, Y.; HUANG, X.; DUAN, B.; WU, L.; LI, S.; YUAN, X. Preparation of electrospun chitosan/poly (vinyl alcohol) membranes. *Colloid and Polymer Science*, v. 285, n. 8, p. 855-863, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00396-006-1630-4>

ZHOU, L.; LAI, Y.; HUANG, W.; HUANG, S.; XU, Z.; CHEN, J.; WU, D. Biofunctionalization of microgroove titanium surfaces with an antimicrobial peptide to enhance their bactericidal activity and cytocompatibility. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 128, n. 1, p. 552-560, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.03.008>