



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



PEDRO CORDEIRO DE SÁ FILHO

DESENVOLVIMENTO DE PROTÓTIPO PARA SISTEMA INTRAUTERINO
LIBERADOR DE LEVONORGESTREL A PARTIR DE UM SISTEMA COMERCIAL

Campina Grande – PB
2015

PEDRO CORDEIRO DE SÁ FILHO

**DESENVOLVIMENTO DE PROTÓTIPO PARA SISTEMA INTRAUTERINO
LIBERADOR DE LEVONORGESTREL A PARTIR DE UM SISTEMA COMERCIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande, Área de Concentração: Materiais Avançados como exigência final para obtenção do título de **Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.**

Orientador: Prof. Dr. Gelmires de Araújo Neves

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook

Campina Grande – PB
2015

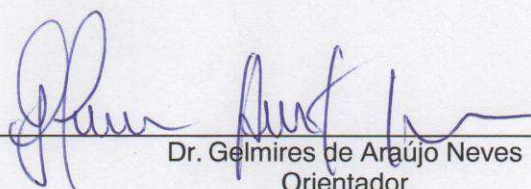
FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UFCG

- S111d Sá Filho, Pedro Cordeiro de.
Desenvolvimento de protótipo para sistema intrauterino liberador de levonorgestrel a partir de um sistema comercial / Pedro Cordeiro de Sá Filho . – Campina Grande, 2015.
58 f : il. color.
- Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciência e Tecnologia, 2015.
- "Orientação: Prof. Dr. Gelmires de Araújo Neves, Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook".
- Referências.
1. Sistema Intrauterino. 2. Polietileno. 3. Biomaterial.
I Neves, Gelmires de Araújo . II Fook, Marcus Vinicius Lia.
III. Título.
- CDU 678.742.2(043)

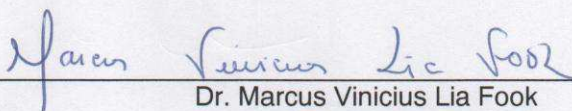
**DESENVOLVIMENTO DE PROTÓTIPO PARA SISTEMA INTRAUTERINO
LIBERADOR DE LEVONORGESTREL A PARTIR DE UM SISTEMA
COMERCIAL**

PEDRO CORDEIRO DE SÁ FILHO

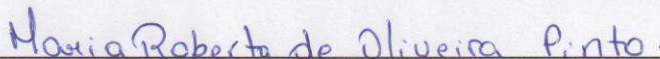
Dissertação aprovada em 09/07/2015 pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:



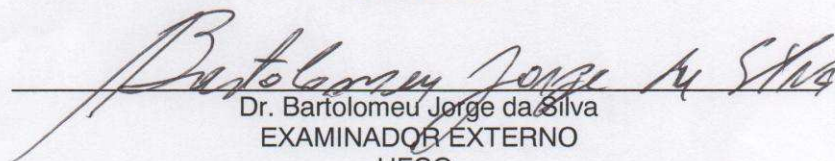
Dr. Gelmires de Araújo Neves
Orientador
PPG-CEMat/UAEMa/UFCG



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



Dr.ª Maria Roberta de Oliveira Pinto
Examinadora Externa
CCT/UEPB



Dr. Bartolomeu Jorge da Silva
EXAMINADOR EXTERNO
UFCG

Aos meus pais, Pedro Cordeiro de Sá (In memoriam) e Josefa Juvenal Pereira, pelo afetuoso ato fecundo que me fez existir. Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo bem maior que possuímos, a consciência. Ela me fez chegar até aqui e haurir forças para que esta obra continue.

A todos que comigo a puseram de pé. Enquanto possuí-la, estarei sempre atento de que tudo é passageiro.

RESUMO

O Sistema Intrauterino (SIU) medicamentoso é um sistema de contracepção hormonal que é colocado dentro do útero, e libera uma progestina. Este sistema é adaptado ao útero normal, porém, também é utilizado em útero submetido à ablação endometrial. Para tanto, é necessária a obtenção de biomaterial que seja capaz de se adaptar ao novo espaço intrauterino, como alternativa à histerectomia, a fim de controlar o sangramento uterino anormal. Ante ao exposto, o presente estudo objetivou desenvolver um protótipo para sistema intrauterino liberador de levonorgestrel a partir da caracterização de um sistema comercial para ser utilizado em mulheres submetidas à ablação endometrial. Inicialmente foi realizada a caracterização do SIU comercial e em seguida utilizou-se o polietileno de baixo peso molecular para confecções dos protótipos. O SIU comercial foi caracterizado por Difração de Raios X (DRX), Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TGA). Observou-se por meio dos ensaios de caracterização que o SIU comercial é composto por polietileno e silicone. O fármaco é disperso em uma matriz de silicone. O protótipo foi confeccionado de polietileno e com formato adaptado ao útero submetido à ablação endometrial. Desta forma pode-se concluir que é possível obter um SIU adaptado ao útero de mulheres submetidas à ablação endometrial.

Palavras-chave: Sistema Intrauterino. Polietileno. Biomaterial.

ABSTRACT

The Intrauterine System (IUS) Drug is a hormonal contraceptive system that is placed inside the uterus and releases a progestin. This system is adapted to the normal uterus, however, it is also used in uterus underwent endometrial ablation. Therefore, obtaining the biomaterial is necessary to be able to adapt to the new intrauterine space, as an alternative to hysterectomy in order to control abnormal uterine bleeding. Before the above, this study aimed to develop a prototype for releasing intrauterine system levonorgestrel from the characterization of a trading system to be used in women who underwent endometrial ablation. Initially it was performed to characterize commercial SIU and then used the low molecular weight polyethylene, for clothing of the prototypes. The commercial SIU was characterized by X-Ray Diffraction (XRD), Infrared Spectroscopy in Region Fourier Transform (FTIR), Scanning Electron Microscopy (SEM), Spectroscopy Energy Dispersive X-ray (EDS), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetric Analysis (TGA). It has been observed through tests that characterize commercial SIU is composed of polyethylene and silicone. The drug is dispersed in a silicone matrix. The prototype was made of polyethylene and shaped similar to the uterus underwent endometrial ablation. Thus one can conclude that it is possible to get a SIU adapted to the uterus of women undergoing endometrial ablation.

Keywords: Intra-uterine system. Polyethylene. Biomaterial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem do Sistema Uterino Comercial no insertor.....	17
Figura 2 - Apresentação do SIU comercial.....	18
Figura 3 - Fórmula química do levonorgestrel.....	18
Figura 4 - Representação da estrutura química do PDMS.....	20
Figura 5 - Alterações cervicais que provocam sangramento uterino anormal.....	22
Figura 6 - Modelos de ultrassonografia transvaginal (Diagsom Diagnóstico por imagem....	23
Figura 7 - Achados histeroscópicos que provocam sangramento uterino anormal. ..	24
Figura 8 - Patologias que causam sangramento uterino anormal.	24
Figura 9 - Presença de tecido endometrial na musculatura uterina.	25
Figura 10 - Nódulos de adenomiose implantados na parede uterinam.	29
Figura 11 - Fases de adenomiose identificadas pela videohisteroscopia.....	30
Figura 12 - Tipos de ablação endometrial de primeira geração.	33
Figura 13 - Fases da cicatrização do endométrio pós-ablação.	34
Figura 14 - Inserção do SIU comercial em cavidade uterina alterada por sinéquias pós-ablação.....	37
Figura 15 – Imagem do modelo em 3D de SIU e respectivo protótipo sem e com revestimento (seta) de silicone onde está presente o fármaco	42
Figura 16 – Difratoograma da parte externa do revestimento de silicone.	43
Figura 17 – Difratoograma da parte intermediária do revestimento de silicone	44
Figura 18 – Espectrograma de FTIR da parte externa do revestimento de silicone..	45
Figura 19 – Espectrograma de FTIR da parte intermediária do revestimento de silicone	47
Figura 20 – Microscopia Eletrônica de varredura da parte externa do revestimento de silicone. Aumentos de 300x, 500x e 1000x.	48
Figura 21 – Micrografias da parte intermediária do revestimento de silicone. Aumentos de 300x, 500x e 1000x.	49
Figura 22 – Micrografias da parte interna (fármaco) do revestimento de silicone. Aumentos de 500x e 1000x.....	49
Figura 23 – Termograma de DSC da parte externa do revestimento de silicone.	51
Figura 24 – Termograma de DSC da parte intermediária do revestimento de silicone.	51
Figura 25 – Curva de TGA/DTA do revestimento de silicone.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índice de complicações da histerectomia realizada pelas vias abdominal, vaginal e laparoscópica segundo autor e ano de publicação.	27
Tabela 2 - Bandas de absorção no FTIR da parte externa do revestimento de silicone.	46
Tabela 3 - Bandas de absorção no FTIR da parte intermediária do revestimento de silicone.	47
Tabela 4 - Identificação e composição química do revestimento de silicone com hormônio, realizada por Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS).....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	Acrilonitrila Butadieno Estireno
AINES	Antiinflamatórios Não-esteróides
AP	Anatomopatológico
CCOH	Contraceptivos Hormonais Orais
CCOI	Contraceptivos Hormonais Injetáveis
DRX	Difração de Raios X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EDS	Energia Dispersiva de Raios X
FTIR	Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GnRH	Análogos de Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
LNG	Levonorgestrel
MO	Microscopia Ótica
PALM-COEIN	Pólipos, Adenomiose, Leiomiomas, Malignidade e Hiperplasias, Coagulopatias, Distúrbios Ovulatórios, Distúrbios Endometriais, Iatrogenias e causas não classificadas.
RM	Ressonância Nuclear Magnética
SIU	Sistema Intrauterino
SIU/LNG	Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel
SLTPA	Síndrome da Laqueadura Tubária Pós-Ablação
SUA	Sangramento Uterino Anormal
SUS	Sistema Único de Saúde
USG TV	Ultrassonografia Transvaginal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1 Biomaterial	15
2.2 Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SILL)	16
2.3 Polietileno.....	19
2.4 Polidimetilsiloxano	19
2.5 Sangramento Uterino Anormal	21
2.6 Adeniose	28
2.7 Ablação Endometrial	33
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
3.1 Local do Estudo.....	39
3.2 Materiais.....	39
3.3 Método	39
3.4 Caracterização do Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel.....	40
3.4.1 Difração de Raios X (DRX)	40
3.4.2 Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	40
3.4.3 Microscopia Eletrônica de Varredura / Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X.....	40
3.4.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	41
3.4.5 Termogravimetria (TGA)	41
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
4.1 Obtenção do Protótipo.....	42
4.2 Difração de Raios X	43
4.3 Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier.....	45
4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura	47
4.5 Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X	50
4.6 Calorimetria Diferencial de Varredura	51
4.7 Termogravimetria	52
CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1 INTRODUÇÃO

O Sangramento Uterino Anormal (SUA) consiste na perda menstrual excessiva (mais que 80 mL) e tem sido uma abordagem de ampla discussão na comunidade médica e científica, suscitando estratégias para um melhor direcionamento clínico e terapêutico em mulheres acometidas por essa disfunção (Nácul e Spritzer, 2010; Takashi *et al.*, 2012).

Na maioria dos casos de SUA nenhuma patologia é encontrada. A priori é realizado um tratamento terapêutico com progestativos, agentes anti-fibrinos, anti-inflamatórios e o dispositivo intrauterino (DIU) com Levonorgestrel. No entanto, em pacientes com SUA que não respondem ao tratamento terapêutico, se faz necessária uma abordagem terapêutica cirúrgica.

Dentre os métodos alternativos encontra-se a ablação endometrial, que surgiu na década de 1980, e consiste na remoção permanente do endométrio, a camada de revestimento interno do útero, para reduzir ou cessar o sangramento uterino anormal em pacientes com ausência de patologia uterina. É um tratamento alternativo a histerectomia, recomendado para mulheres que não desejam mais engravidar, que apresenta alto poder de aceitação e satisfação entre as pacientes submetidas ao mesmo, pois, dentre outras vantagens é menos invasivo.

Há várias técnicas utilizadas no procedimento da ablação do endométrio, dentre elas pode-se citar a ressecção endometrial com alça, ablação por micro-ondas, eletrocoagulação com *rollerball* e cauterização do tecido endometrial. Após o procedimento de ablação endometrial a cavidade uterina pode se modificar, apresentando sinéquias e/ou redução de sua forma original.

Estudo aponta que, entre as diversas técnicas de ablação existentes, o uso do dispositivo intrauterino (SIU) ainda é recomendado, pois consiste em uma única intervenção que preserva a fertilidade. Todavia, nos últimos anos, em casos de sangramento menstrual intenso, é importante considerar as diferentes abordagens para a avaliação da qualidade de vida dos pacientes e as preferências clínicas e terapêuticas (Roberts *et al.*, 2011).

O SIU consiste em uma peça de polietileno em forma de “T” com comprimento de 32 mm, cuja haste vertical possui um cilindro de 19 mm coberto por uma membrana de polidimetilsiloxano que libera, contínua e diariamente, dentro da

cavidade endometrial, pequenas quantidades de levonorgestrel. Esta estrutura está impregnada de bário para ser visível ao raio X.

Atualmente também é indicado em terapia de reposição hormonal na menopausa, tratamento de SUA e inibição do crescimento do endométrio, tornando-o eficaz no tratamento da endometriose.

Por ser um procedimento minimamente invasivo e de baixa complexidade, a remoção do endométrio através da ablação endometrial tornou-se uma terapêutica cirúrgica alternativa a histerectomia no tratamento do sangramento uterino anormal. Ressalta-se que, a histerectomia, é um procedimento cirúrgico com riscos significativos de complicações físicas e maiores custos sociais e econômicos (Lethaby *et al.*, 2013). Há uma crescente aceitação acerca desse procedimento, devido à manutenção da matriz uterina como eixo principal da sustentação pélvica, baixa morbidade, possibilidade de utilização de diversos meios físicos de remoção ou cauterização endometrial tornando-os de baixo custo e com perspectivas ambulatoriais.

Entretanto, a existência do tecido endometrial implantado de forma ectópica na camada muscular uterina, também conhecida como adenomiose, torna-se um complicador da técnica abrasiva, limitando a sua eficácia e comprometendo a sua a resolutividade. Cabe ressaltar outra complicação importante, que diz respeito ao aparecimento de sinéquias fibrosas que dificultam a drenagem de líquidos e tecidos necróticos presentes na cavidade uterina cirurgiada.

Diante do exposto, torna-se imperativo a necessidade de uma terapia complementar no sentido de reduzir ou bloquear as atividades desse tecido. Através do conhecimento dos mecanismos de ação do Sistema Liberador de Levonorgestrel (LNG), visto que, alguns estudos já o recomendam como coadjuvante da ablação no tratamento do SUA em mulheres que possuem quadros clínicos ou imagens sugestivas de adenomiose.

Além das evidências científicas, considera-se que, a longa experiência profissional na área de endoscopia ginecológica, a qual a prática clínica possibilita uma avaliação contínua dos resultados pós-ablação endometrial associada à inserção do SIU/LGN em diferentes mulheres, bem como pela própria manipulação do dispositivo intrauterino. Nesse prisma, percebe-se a necessidade de melhoria na adequação do mesmo na cavidade uterina, para uma maior segurança dessa

intervenção e melhoria da qualidade de vida das mulheres submetidas a esse processo.

Nesse sentido, a presente pesquisa teve como proposta a mudança estrutural do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel com o intuito de melhorar a adaptação em relação à utilização desse sistema em mulheres submetidas à ablação endometrial.

Para tanto, é necessária a obtenção de biomaterial que seja capaz de se adaptar ao novo espaço intrauterino, como alternativa à histerectomia, a fim de controlar o sangramento uterino anormal.

Atualmente, o biomaterial é concebido para que haja uma efetiva interação com os tecidos, provocando respostas fisiológicas como crescimento e/ou diferenciação celular no sítio de implantação e não apenas para atuar como uma peça de reposição estática (Santos e Wada, 2007).

Ante ao exposto, o presente trabalho objetivou identificar o revestimento polimérico com hormônio do SIU e desenvolver um protótipo a partir de um sistema comercial.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Biomaterial

Um biomaterial é uma substância que foi projetada e conformada para que, sozinha ou como parte de um sistema complexo, é usada para direcionar, pelo controle das interações com os componentes dos sistemas vivos, o curso de qualquer procedimento terapêutico ou de diagnóstico, em medicina humana ou veterinária (WILLIAMS, 2009).

Para que um biomaterial seja eficiente, necessita apresentar a propriedade de biocompatibilidade, ou seja, não pode gerar uma resposta imunológica significativa do organismo frente ao material. Assim, um biomaterial e seus produtos de degradação devem ser tolerados pelos tecidos envoltórios e não podem acarretar prejuízo ao organismo a curto, médio e longo prazo.

Atualmente, para afirmar que um material seja biocompatível, existem normas padronizando testes e análises que testam as respostas dos biomateriais no organismo. Os danos são observados e classificados, segundo os conceitos de algumas normas como a *American Society for Testing Materials* (ASTM), a *International Standards Organization* (ISO) e a *United States Pharmacopeia* (USP).

Tendo em vista que a biocompatibilidade é uma propriedade intrínseca para o uso humano dos biomateriais em contato com o corpo humano, fica evidente a necessidade de estudos prévios regulamentadores, *in vitro* e *in vivo*. São estes estudos que irão avaliar o comportamento simulado da estrutura orgânica frente ao que está se desenvolvendo. Dentro deste contexto, a norma ISO 10093, sob o título geral de avaliação biológica de dispositivos médicos, apresenta como o principal objetivo a preservação da saúde dos seres humanos, com a sua função de servir como uma armação para o planejamento das avaliações biológicas que minimizem o número e exposição de animais (ISO, 1992).

Outra propriedade importante relacionada à utilização dos biomateriais em seres humanos é a biofuncionalidade, que é a capacidade que biomaterial\estrutura tem de realizar a função (dentro do organismo humano) que lhe foi atribuída quando foi projetado. Um exemplo dessa propriedade é quando um material é selecionado e tem sua estrutura projetada para fixar uma fratura. Desta forma, para esta aplicação específica, deve ser dada mais atenção às propriedades mecânicas da “peça” e do

material, para que se possa obter um produto eficiente em todos os aspectos. O sucesso de um biomaterial e/ou de sua implantação está relacionado diretamente às propriedades de biocompatibilidade e biofuncionalidade, e não menos importante, à condição do sítio receptor e à competência do cirurgião que implanta e monitora a preservação.

Os biomateriais são utilizados em diferentes aplicações, sendo destinados à substituição de tecidos moles, duros e também em sistemas para liberação controlada de fármaco como é o caso do sistema intrauterino liberador de Levonorgestrel e podem ser classificados de acordo com o seu comportamento fisiológico em biotoleráveis, bioinertes, bioativos e bioreabsorvíveis (Hench, 2006).

2.2 Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SILL)

Maia Júnior et al., (2003) descreveram a contribuição da inserção do SILL imediatamente após a ressecção endometrial no tratamento de pacientes portadoras de sangramento uterino anormal causado por adenomiose e confirmado por estudo anatomopatológico de material proveniente da própria ressecção.

No referido estudo, todas as mulheres do grupo ablação/SILL ficaram em amenorréia após um ano de acompanhamento, 90% dessas também relataram desaparecimento das queixas de dismenorreia e melhoras da tensão pré-menstrual, enquanto que no grupo controle houve insucesso em 19% das pacientes, necessitando de outro procedimento como histerectomia ou nova ablação endometrial. Os efeitos adversos sobre os resultados da ablação pela presença de lesões profundas da adenomiose sugeriram e o retorno das queixas tinha origem na regeneração de glândulas profundamente implantadas no miométrio, sem indicação de ressecção ou cauterização por histeroscopia.

Desse modo, Maia Júnior *et al.* (2003) afirma que a remoção da barreira endometrial expõe de maneira eficaz um contato direto do LNG com o miométrio provocando uma maior concentração nesse meio, atuando também de forma direta nas ilhas de glândulas endometriais ectópicas, razão pela qual justifica-se a inserção do SILL pós-ablação endometrial. Com base nessa premissa, a presença do SIU/LNG na cavidade uterina, além de aumentar a taxa de amenorréia promove anticoncepção principalmente em mulheres que não foram submetidas à esterilização prévia. Reforça-se que, por ser um procedimento de menor

complexidade e menos invasivo do que a histerectomia, a ablação endometrial possui maior taxa de insucesso principalmente nas pacientes portadoras de adenomiose. Observa-se na Figura 1 o Sistema Intrauterino Comercial e o seu insertor.



Figura 1 - Imagem do Sistema Uterino Comercial no insertor (Poli et al., 2009).

Pesquisa revela que o SIU-LNG é muito eficaz no tratamento da adenomiose com melhorias dos índices hematológicos e alívio dos sintomas. Pode ocorrer a redução do útero com o aumento da impedância do fluxo sanguíneo nas artérias uterinas. Entretanto, o acompanhamento de exames revelou um aumento gradual da dor e do volume uterino no período de dois anos após a inserção, com alterações na vascularização de artérias uterinas, sinalizando a diminuição da eficácia do SIU-LNG. Nesse contexto, em relação ao manejo da adenomiose, esses dados sugerem a implantação de um novo dispositivo após três anos (Cho *et al.*, 2008).

No que diz respeito às complicações do SIU-LNG, estudo revelou quadro de dores abdominais, mesmo após submeter-se à histerectomia vaginal, diagnosticada com presença do dispositivo na cavidade peritoneal, evidencia a necessidade de revisões periódicas por Ultrassonografia Geral (USG) ou outros métodos de imagem que confirme a presença do SIU na cavidade uterina. Em casos emergenciais como o relatado, a utilização de Raio X é fundamental no diagnóstico de complicações precoces ou tardias de inserção do SIU (Papas *et al.*, 2009).

O sistema intrauterino consiste em uma estrutura de polietileno em formato de T com cilindro de polidimetilsiloxano, fio de remoção (Figura 2) e o excipientes de elastômero de polidimetilsiloxano que contém o levonorgestrel ($C_{21}H_{28}O_2$). Este é um fármaco livre de estrógeno que possui ação contraceptiva. No SIU comercial (Figura

2) avaliado, a liberação inicial é em torno de 20 microgramas por dia no primeiro trimestre, após esse período a liberação média é em torno de 14 microgramas por dia por um período de 5 anos.

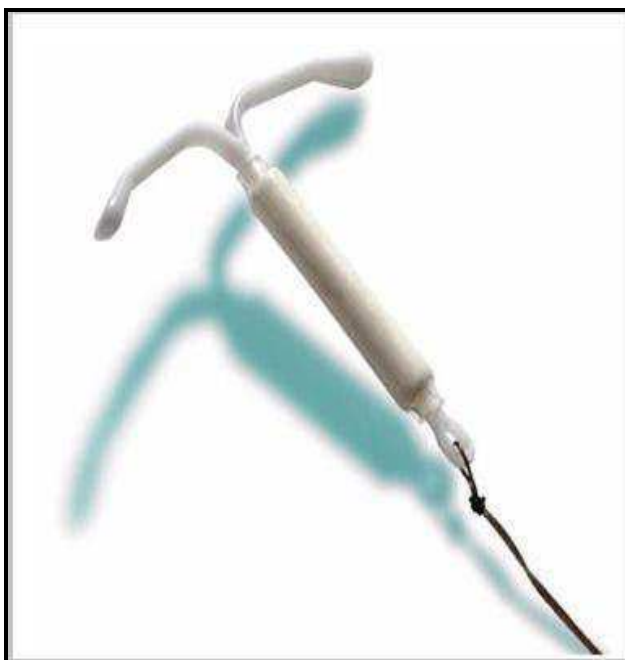


Figura 2 - Apresentação do SIU comercial (Trivellatto, 2012).

A Figura 3 ilustra a forma molecular do levonorgestrel.

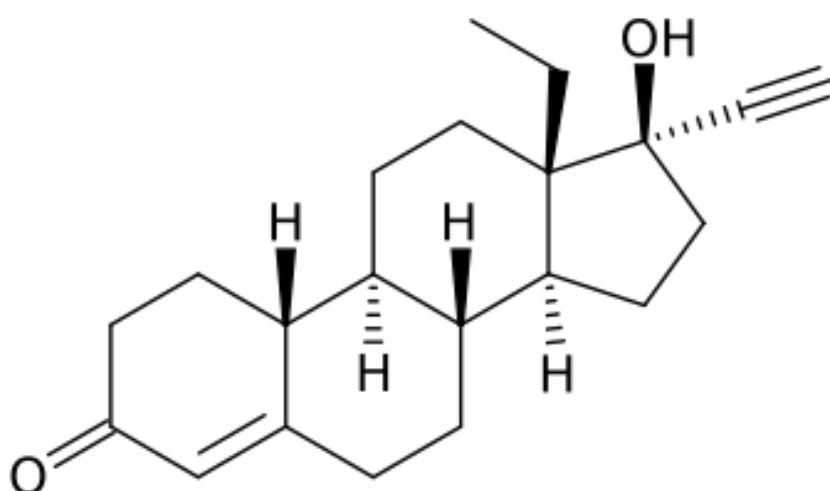


Figura 3 - Fórmula química do levonorgestrel (Merck; Co,1996).

2.3 Polietileno

Polietileno (PE), quimicamente, é o polímero mais simples que existem que é representado pela cadeia $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)_n$. Pode ser produzido pela reação de poliadição, porém a técnica usada na sua preparação pode variar, dependendo da natureza química do monômero. É parcialmente cristalino, flexível, cujas propriedades são acentuadamente influenciadas pela quantidade relativa das fases amorfa e cristalina. O PE está disponível em uma larga variedade de tipos e de faixa de propriedades, tais como densidade (d), massa molar (MM), distribuição de massa molar (DMM), entre outras. A MM , o tipo de cadeia e o comportamento mecânico de um polímero são características importantes do mesmo e influenciam a sua conformação, que depende, também, da linearidade, ramificação e reticulação das cadeias presentes nos diversos tipos de polímeros (Santos, 2011).

Os PE's classificam-se em famílias de polímeros podendo ser polietileno de baixa densidade linear (PEBDL) ($0,900 < d < 0,915$), polietileno de baixa densidade (PEBD) ($0,910 < d < 0,925$), polietileno linear de média densidade (PELMD) ($0,926 < d < 0,940$), polietileno de alta densidade (PEAD) ($0,941 < d < 0,959$) e polietileno de ultra alto peso molecular (PEUAPM) 0,930). Cada um desses tipos apresenta suas características específicas como morfologia, flexibilidade, transparência, resistência ao impacto entre outras (Rubin, 1990).

2.4 Polidimetilsiloxano

O Polidimetilsiloxano (PDMS) é conhecido pelo seu nome genérico de "silicone" e é usado na fabricação de óleos, géis e borrachas, muitas vezes em combinação com uma variedade de aditivos. Sua estrutura química está ilustrada na Figura 4.

Os polidimetilsiloxanos podem ser utilizados em diversas aplicações na medicina. Entre elas, podem ser usados em lentes intraoculares flexíveis, drenos para hidrocefalia, dispositivos de desfibrilação e controles cardíacos, bombas de infusão implantáveis, articulações dos dedos, dispositivos para incontinência e impotência, implantes de laringe, expansores teciduais, cateteres, implantes de tecido mole em cirurgias de reconstrução por razões congênitas ou em decorrência

de câncer e em Sistema Intra-uterino para liberação de hormônios (Bondurant et al., 2000).

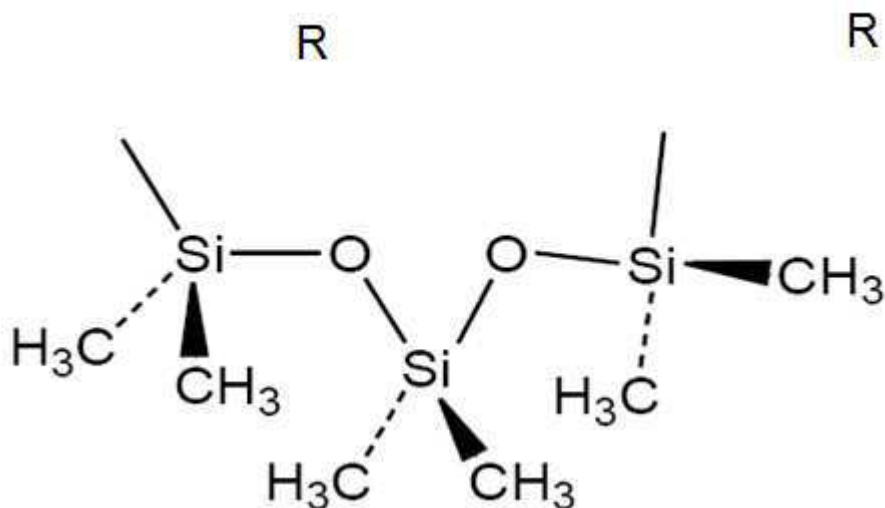


Figura 4 - Representação da estrutura química do PDMS (Neto, 2012).

Um dos usos mais frequentes do PDMS como dispositivo médico é na forma de implante de contorno e suas características permitem fabricação de estruturas de formas variadas, possibilitando o implante em diferentes sítios anatômicos, como glúteos, mamas, panturrilhas e queixo (Bellamy *et al.*, 2003).

Os silicones gel são cadeias de PDMS levemente ligadas por ligações cruzadas, que são introduzidas por meio de um silano trifuncional – como CH₃SiCl₃ dando uma estrutura de silicone “T-ramificada” – ou por meio de uma reação química entre um grupo Si-vinil numa cadeia polimérica com um hidrogênio ligado ao silício em outra. Este enlace entre cadeias de siloxanos produz uma estrutura tridimensional que pode ser preenchido com fluidos de PDMS para dar uma massa coesa e aderente. Para que haja a formação das ligações cruzadas e consequente estrutura tridimensional, o polímero passa por um processo chamado vulcanização, onde na presença de catalisadores e de aquecimento, há o acoplamento de cadeias em ligações químicas primárias nos locais de mais amplo distanciamento (Williams, 2009).

O elastômero de polidimetilsiloxano já é utilizado em Sistemas Intrauterinos como excipientes do levonorgestrel e desta forma, poderá, também, ser utilizado num dispositivo que seja capaz de se adaptar ao novo espaço intrauterino, como alternativa à histerectomia, a fim de controlar o sangramento uterino anormal.

2.5 Sangramento Uterino Anormal

O sangramento uterino anormal (SUA) consiste na perda menstrual excessiva, maior do que 80 ml, em uma mulher com ciclo menstrual regular. Tem sido uma abordagem de ampla discussão na comunidade médica e científica, suscitando estratégias para um melhor direcionamento clínico e terapêutico em mulheres acometidas por essa disfunção (Nácul; Spritzer, 2010; Takashi *et al.*, 2012).

Sobre a sua etiologia, Lethaby *et al.* (2013) destacam que causas de SUA onde não há patologia endometrial, permanecem mal compreendidas constituindo uma barreira para o desenvolvimento de novas terapias não cirúrgicas. Ademais, Knol *et al.* (2009) assinalam que baixos níveis do fator XI podem ocasionar o sangramento menstrual intenso e conseqüente distúrbios hemorrágicos.

O diagnóstico do sangramento uterino anormal é essencialmente clínico e encontra lastros sobre uma boa anamnese e um persistente exame físico. É oportuno mencionar que, a busca de correlações com a definição do SUA, descrita como a perda excessiva de sangue acima de 80 ml, as informações da paciente nem sempre são confiáveis ou suficientes para o diagnóstico, pois muitas vezes o volume real perdido não corresponde ao volume percebido e interpretado pela mesma.

Com base nessa premissa, estudo demonstra que 25% das mulheres que referiam um fluxo menstrual intenso, tinham perdas sanguíneas menores que 35 ml por ciclo e que só em 35% das mulheres que se queixavam de perdas excessivas tinham perda real acima de 82 ml (Waner *et al.*, 2004).

Para tanto, enfatiza-se que, na história clínica é importante realizar a comparação com o volume de ciclos anteriores e com a presença de coágulos no sangramento exposto, pois, caso presente esses processos pode indicar alterações dos fatores da coagulação como a falta da ação da plasmina, que não teriam tempo para agir, provocando o sangramento intenso, justificando também a importância na solicitação de exames laboratoriais como o coagulograma e contagens hematológicas em geral (Souza e Peixoto, 2011).

Cabe ressaltar que, durante o exame físico minucioso e na vigência do próprio sangramento, se faz necessário buscar as possibilidades de causas orgânicas ou estruturais para o diagnóstico do SUA. Obrigatoriamente, através de

exames laboratoriais ou de imagens, deverão ser afastados os casos de gravidez e suas complicações, para a diferenciação diagnóstica do fluxo anormal.

Nesse contexto, Telner e Jkubovisz (2007) asseveram que, embora o exame físico seja normal, isso não exclui completamente a presença de algumas causas que não são detectadas durante o exame ginecológico mesmo com propedêutica armada com lupas (colposcopia e vaginoscopia) como nos casos de pequenos pólipos endocervicais, pólipos endometriais, pequenos miomas subendometriais ou submucosos.

Em exame colposcópico, é possível identificar alterações cervicais que provocam sangramento uterino anormal conforme explícito na ilustração abaixo. A Figura 5 refere-se ao pólipo endocervical (A), à cervicite aguda (B) e ao papiloma vírus associado ao câncer cervical (C).

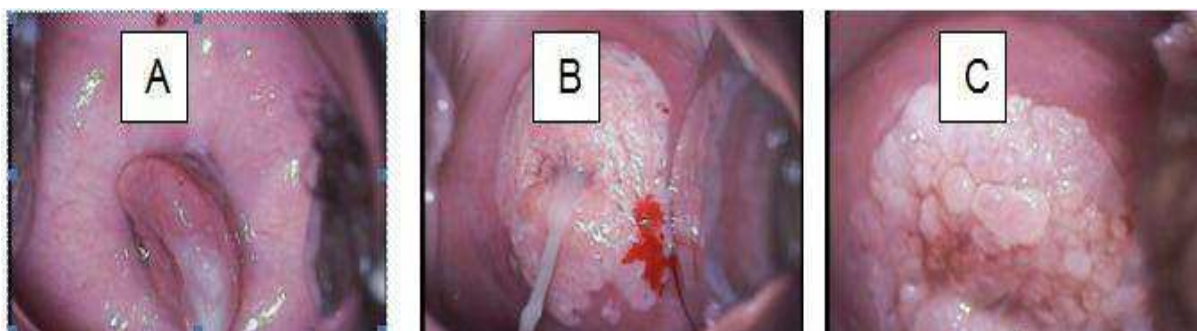


Figura 5 - Alterações cervicais que provocam sangramento uterino anormal (González, 2015).

No que diz respeito ao diagnóstico de rastreio das possíveis causas do SUA, a ultrassonografia endovaginal é o principal método de imagem indicado, uma vez que fornece elementos importantes da anatomia dos órgãos pélvicos. No entanto, ainda limitado por não fornecer dados histológicos ou identificar pequenas anormalidades estruturais infiltrativas como a adenomiose, esse diagnóstico necessita de outros métodos complementares de imagens (Lee, 2007).

É oportuno destacar que a USG tem fundamental importância e acuracidade para identificar a presença dos dispositivos e sistemas intrauterinos. Através desse exame, é possível identificar a localização, posição e penetração do dispositivo intrauterino, bem como as demais relações com a cavidade e parede uterina, sendo mais recomendada USG Transvaginal no formato 3D.

A Figura 6 ilustra dois modelos de USG TV identificando a presença de SIU normo inserido nos formatos 2D (A) e 3D (B).

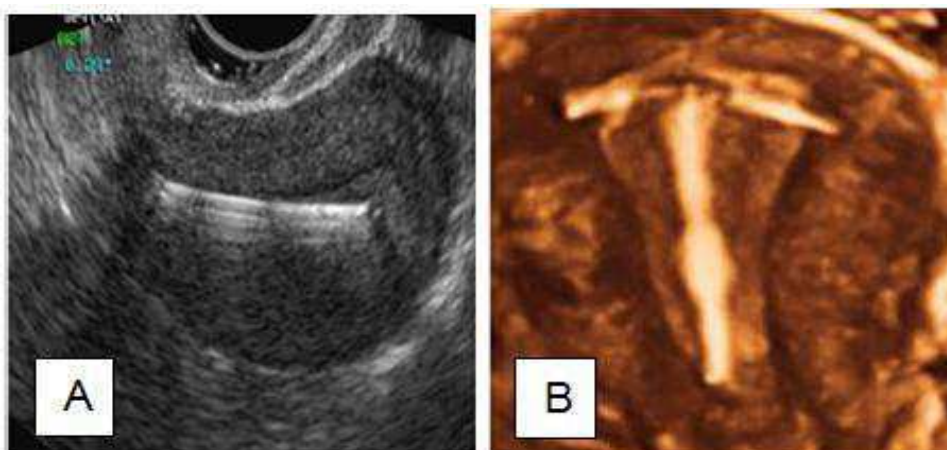


Figura 6 - Modelos de ultrassonografia transvaginal (Diagsom Diagnóstico por imagem (Lasmar, 2002).

Em relação aos exames de imagem para a avaliação do SUA recomenda-se a histeroscopia, compreendida como padrão ouro para o diagnóstico das patologias uterinas intracavitárias e que frequentemente são indutoras do sangramento uterino. Esse método diagnóstico tem sido utilizado rotineiramente nos principais serviços de atendimento ambulatorial, tanto para o diagnóstico ou tratamento de pequenas lesões que causam o SUA, quanto para realizar biópsias dirigidas, comparadas a outros métodos que requerem anestesia ou internamento hospitalar (Lasmar, 2002).

As ilustrações a seguir (Figura 7) revelam achados frequentes que provocam o SUA através de histeroscopia. Tais achados consistem em mioma submucoso (A), pólipos endometriais (B) e adenomiose (C).

Vale enfatizar a Ressonância Nuclear Magnética (RM) que, embora não represente um método ideal para o rastreamento das patologias que causam o SUA, apresenta desvantagens quando comparada à ultrassonografia transvaginal (USG TV) e, por isso, não deve ser solicitado como método diagnóstico inicial (Reinhold; *et al.*, 1996).

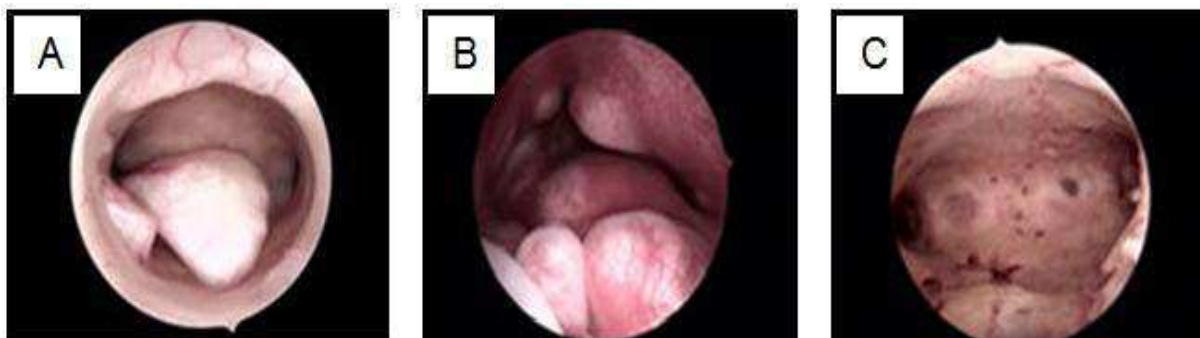


Figura 7 - Achados histeroscópicos que provocam sangramento uterino anormal (www.cura.com.br, 2015).

No estudo atual, ressalta-se a importância da RM como método de escolha para o diagnóstico de lesões penetrantes nas camadas basal e muscular da parede uterina (adenomiose).

Nesse contexto, a Figura 8 ressalta o diagnóstico por imagem através de RM e representado por algumas patologias que causam SUA, tais como: adenomiose (A) e miomatose uterina (B).

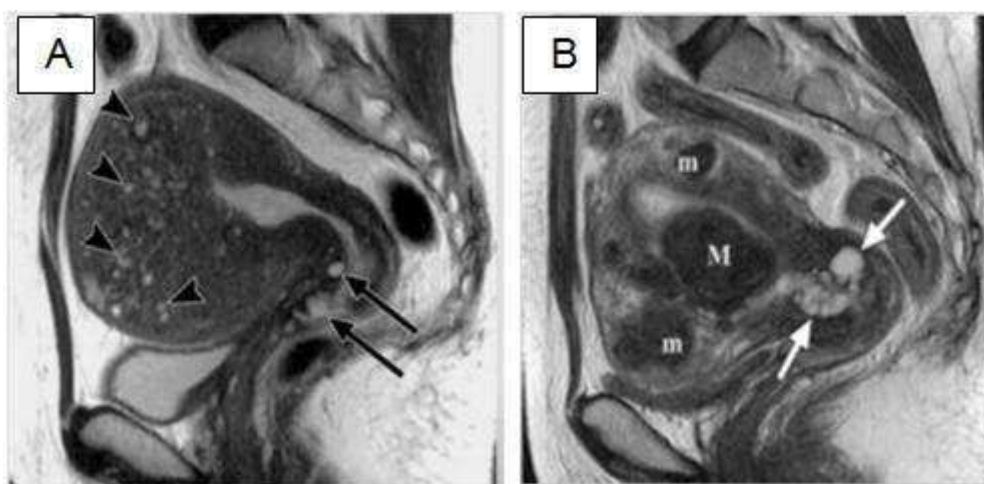


Figura 8 - Patologias que causam sangramento uterino anormal (Ribeiro, 2009).

Em relação ao diagnóstico do SUA, Crispi et al. (2012) relata que uma das principais indicações para o estudo anatomopatológico (AP) do útero é a possibilidade intrínseca de um diagnóstico que determine definitivamente uma causa desse tipo sangramento e ou suspeitas de malignidade.

Nesse sentido, considera-se que o exame histológico do útero obtido por amostras de material de peças cirúrgicas ou de biópsia de endométrio em mulher com queixas de SUA, é reconhecido como método definitivo para o diagnóstico das

hiperplasias atípicas para excluir neoplasia endometrial. Outras patologias benignas, porém com muita frequência clínica, são confirmadas pelos estudos AP como, por exemplo, as disfunções ovulárias e da adenomiose, servindo de norte para o ajuste e adequação do tratamento do SUA (Vakiani *et al.*, 1996).

A Figura 9 apresenta de forma esquemática a relação anatômica entre o endométrio na musculatura uterina como sítio de implantação adenomiótica (A) e uma lâmina histopatológica que evidencia a presença do tecido endometrial ectópico na musculatura uterina (B).

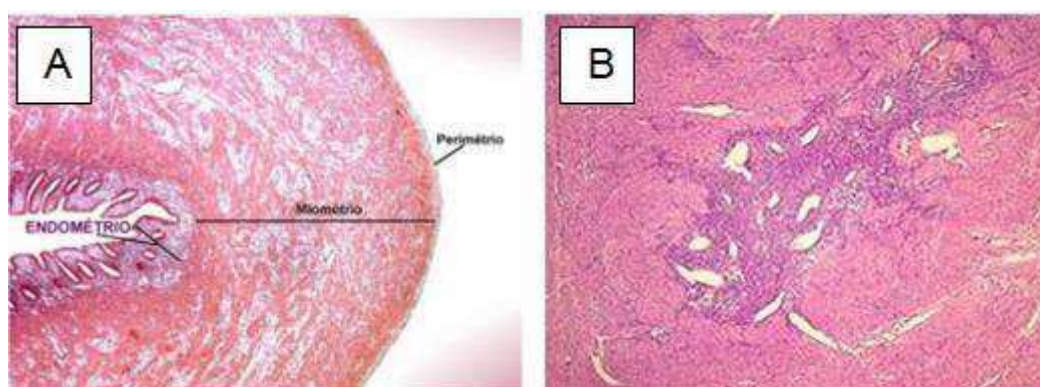


Figura 9 - Presença de tecido endometrial na musculatura uterina (www.unifesp.br).

No que tange ao tratamento do SUA, o mesmo consiste em duas abordagens: a abordagem clínica, de natureza conservadora; e a abordagem cirúrgica, de natureza definitiva ou radical a depender de dados obtidos conforme diagnóstico, faixa etária, condições clínicas e reprodutivas e volume de sangramento apresentado pelas pacientes (Petracco; Badalotti e Arent, 2009).

Esse tratamento tem como principal objetivo o controle do sangramento excessivo, reduzindo o fluxo sanguíneo, corrigindo os níveis hematológicos e hemodinâmicos. Na sequência, outro objetivo é devolver a qualidade de vida às mulheres, promovendo o rápido retorno das atividades físicas diárias e, de acordo com a idade e o desejo reprodutivo, ofertar opções de tratamento reversíveis que possam preservar a fertilidade garantindo um futuro reprodutivo (Bayer, 2013).

No que diz respeito ao tratamento clínico, compreende a utilização de diversos agentes farmacológicos; terapia hormonal; contraceptivos hormonais orais (CCOH), contraceptivos hormonais injetáveis (CCOI); implantes subdérmicos; análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH); adesivos transdérmicos; e sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU/LNG).

Ademais, quanto à terapia farmacológica pode ser utilizada: terapia não hormonal; antiinflamatórios não esteróides (AINES) com ibuprofeno, naproxeno, diclofenacos e ácido mefenâmico; agentes antifibrinolíticos; ácido trenexâmico; e ácido aminocapróico (Apgar *et al.*, 2007).

Sobre o tratamento cirúrgico do SUA, ressalta-se que, na atualidade, divide-se em duas abordagens: uma cirúrgica conservadora, que compreende as obliterações vasculares, embolizações vasculares, ablações endometriais e a histerectomia.

A histerectomia, por sua vez, é o tratamento cirúrgico radical de grande aceitação por ser uma terapia definitiva para o SUA, principalmente nas mulheres com prole definida, que estão no período climatérico e que tem a qualidade de vida profundamente afetada pela perda sanguínea em excesso (Telner e Jakubovicz, 2007).

Entretanto, torna-se uma terapia exclusiva para os casos refratários ao tratamento clínico ou a outras falhas de terapias por ser um procedimento cirúrgico de alto custo, afastamento prolongado das atividades sociolaborais diárias, maiores índices de infecções e outras complicações cirúrgicas (Marjoribanks; Lethaby e Farquhar, 2003).

É importante ressaltar que a histerectomia trata-se de um procedimento cirúrgico que pode ser realizado pelas vias abdominal, vaginal e laparoscópica. Independente da via utilizada, Crispi *et al.*, (2012) reúne uma coletânea de trabalhos publicados, evidenciando de forma preocupante os variados índices de complicações da histerectomia envolvendo as três vias de acesso citadas, conforme explícito na Tabela 1.

Ante ao exposto, é importante destacar que entre as principais e mais sérias complicações pós-histerectomia podem ser mencionadas: hemorragia grave, perfurações de intestino e bexiga, embolia pulmonar, complicações anestésicas graves, laparotomias não intencionais (conversões), deiscência de ferida operatória, entre outras menores e tardias, mas que provocam intensa queda na qualidade de vida manifestada pela presença de desconforto urinário, dor abdominal crônica pela presença de aderências e prolapsos vaginais (Garry *et al.*, 2004).

Tabela 1 - Índice de complicações da histerectomia realizada pelas vias abdominal, vaginal e laparoscópica segundo autor e ano de publicação.

Autor	Ano de publicação	Índice
Mehra et al.	1996	10,2%
Harkki et al.	1997	10,6%
Hawe et al.	1999	18%
Meltomaa et al.	2000	3-38%
Makinem et al.	2001	17,2-23,3%
Crispi et al.	2012	11,5%

Fonte: Crispi et al., (2012).

Conforme esses dados, Kennedy *et al.* (2003) enfatizam que a histerectomia está associada ao risco de mortalidade pós-operatória numa incidência preocupante que vai de 0,4 a 2,0 para cada mil mulheres operadas.

Salienta-se que, nas duas últimas décadas, o número de indicações para a histerectomia tem diminuído em detrimento da disponibilidade de outras técnicas alternativas cirúrgicas menos invasivas como a ablação endometrial.

É oportuno destacar que há uma inconsistência geral na nomenclatura específica para definir o SUA em mulheres não grávidas em pleno período reprodutivo. Nesse sentido, diante de um grande número de causas que podem coexistir em uma mesma paciente, Munro, Critchley e Fraser (2011) publicaram, de maneira prática, a definição de sangramento uterino anormal crônico e agudo, no intuito de socializar o conhecimento entre todos os profissionais da saúde de forma compreensível e abrangente.

Nessa perspectiva, o sangramento uterino anormal crônico trata-se do sangramento de origem uterina que seja anormal em volume, regularidade, temporalidade (ou os três) que estejam presentes durante a maior parte dos últimos seis meses. Em relação ao Sangramento Uterino Agudo, o mesmo refere-se ao episódio de sangramento intenso que na opinião médica, encontra-se com gravidade suficiente para exigir uma intervenção imediata para evitar uma maior perda sanguínea e que pode ocorrer em uma situação de sangramento crônico ou sem antecedentes (Munro; Critchley e Fraser, 2011).

O sangramento intermenstrual, conforme os autores supracitados é definido como aquele que ocorre entre menstruações regulares e previsíveis em tempo

aleatório ou pode manifestar-se de forma previsível no mesmo dia de cada ciclo. Tal definição foi elaborada para substituir o termo metrorragia, recomendado para ser abolida junto com outros termos da antiga nomenclatura.

Para tanto, um novo sistema de classificação do SUA foi delineado em nove categorias agrupadas de acordo com a sigla PALM-COEIN (Pólipos, Adenomiose, Leiomiomas, Malignidade e Hiperplasias, Coagulopatias, Distúrbios Ovulatórios, Distúrbios Endometriais, Iatrogenias e causas não classificadas). Em geral, os componentes do grupo PALM são chamados de estruturais por serem visivelmente definidos e diagnosticados por métodos de imagens ou histopatológicos. No grupo COEIN, os elementos são denominados não estruturais, cujas causas não são diagnosticadas por imagens ou métodos histológicos (Munro; Critchley e Fraser, 2011).

Madhra *et al.*, (2014) reforçam que a classificação PALM-COEIN é utilizada de forma universal e pode contribuir para a melhoria da investigação clínica e científica proporcionando uma evolução na saúde das mulheres.

Corroborando com essa perspectiva, Sharma e Yadav (2013) assinalam que o desenvolvimento de um sistema de classificação para as causas do SUA confere outra vantagem, pois, através de termos simples e definições claras, pode ser utilizada por médicos, pesquisadores e pacientes para facilitar a comunicação e abordagem clínica, denotando uma melhor qualidade nos cuidados prestados às mulheres com SUA.

2.6 Adenomiose

A adenomiose, de acordo com Viscomi, Martins e Pastore (2001) refere-se à presença de tecido endometrial em meio às fibras musculares uterinas (miométrio).

Sabe-se que, a presença de tecido endometrial (glândula e estroma) dentro da musculatura lisa uterina a partir da junção endometriometrial, até recentemente só poderia ser detectada por um achado histológico da histerectomia. Hoje, a adenomiose tem um conceito restrito a uma lesão bem definida e circunscrita pelo miométrio, podendo apresentar-se de formas diversas que vão desde um espessamento da junção endometriometrial, até focos de lesões nodulares ou difusas em qualquer extensão endometrial (Benagiano *et al.*, 2010).

Pelo exposto, pode-se observar na Figura 10, peça cirúrgica apresentando vários nódulos de adenomiose implantados difusamente na parede uterina.

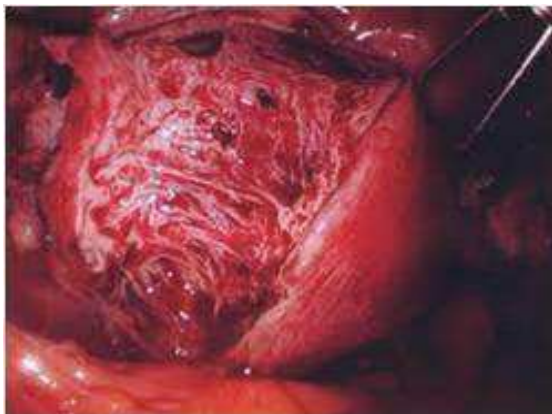


Figura 10 - Nódulos de adenomiose implantados na parede uterina (nt.estiga.com).

No que concerne à forma da cavidade uterina, identificou-se a presença de sinéquias de diferentes graus (I, II e IIa), aspecto irregular, múltiplas aderências, hematometra. Reforça-se que, a maioria das pacientes investigadas apresentavam amenorréia (Guerin *et al.*, 2014).

Com base nessa premissa, pesquisa desenvolvida por Shrestha *et al.* (2012) revela que a adenomiose é comum em mulheres que submetidas a histerectomia e com história clínica de dismenorreia, menorragia e dor pélvica crônica. Também é comum em pessoas com útero volumoso. Normalmente o seu diagnóstico se dá após a histerectomia e, apesar da sua frequência, existem poucos estudos epidemiológicos sobre a doença e são necessárias melhores estratégias para identificar as mulheres em situação de risco.

De acordo com Taran, Stewart e Brucker (2013), o uso generalizado de histerectomia como opção terapêutica primária, a partir do século XIX, dificultou a caracterização da adenomiose. Atualmente, a designação de doenças uterinas benignas incluindo adenomiose e miomas uterinos se assemelha ao câncer, exigindo a identificação dos fatores histológicos e moleculares que afetam a resposta terapêutica e o prognóstico da doença.

Taran, Stewart e Brucker (2013) assinalam que, há muitos anos, a histerectomia consiste no tratamento mais comum para a adenomiose sintomática. Nos dias atuais, a histerectomia é recomendada nos casos de mulheres que apresentam a doença e que, durante o planejamento familiar, não desejam ter filhos.

Todavia, ressalta-se a importância de inovações terapêuticas para a doença no período perioperatório, para reduzir a morbidade pós-operatória, bem como melhorar a qualidade de vida das mulheres.

Cabe enfatizar que a adenomiose é um dos mais achados patológicos comuns na histerectomia e, para um melhor diagnóstico e terapia específica destinada a reduzir taxas de histerectomia, existem modalidades de imagem, como ressonância magnética e ultrassonografia que podem ser bastante úteis, pois possibilitam um melhor reconhecimento do impacto dessa alteração endometrial. Para tanto, se faz necessária uma melhor compreensão acerca da fisiopatologia da doença. Destaca-se ainda que, o diagnóstico pré-operatório da adenomiose possibilita a terapia específica e permite o aconselhamento antes de intervenções como a ablação endometrial (Mehasseb e Habiba, 2009).

Estudo evidenciou que mulheres com esse diagnóstico tinham indicação para realizar histerectomia devido ao quadro clínico inalterado em relação ao sangramento anormal. Desse modo, em avaliações anatomopatológicas, foi detectada a presença da adenomiose na sua forma mais severa. Além disso, pacientes submetidas à ablação do endométrio e à histerectomia apresentaram diagnóstico anatomopatológico de adenomiose, sugerindo a adenomiose grave (Viscomi; Martins; Pastore, 2001).

As imagens a seguir (Figura 11), demonstram focos de adenomiose em estágios diferentes diagnosticados pela videohisteroscopia. Nesse sentido, é apresentada uma fase mais recente, cística e superficial da patologia (A) e uma fase mais profunda e crônica da adenomiose (B).

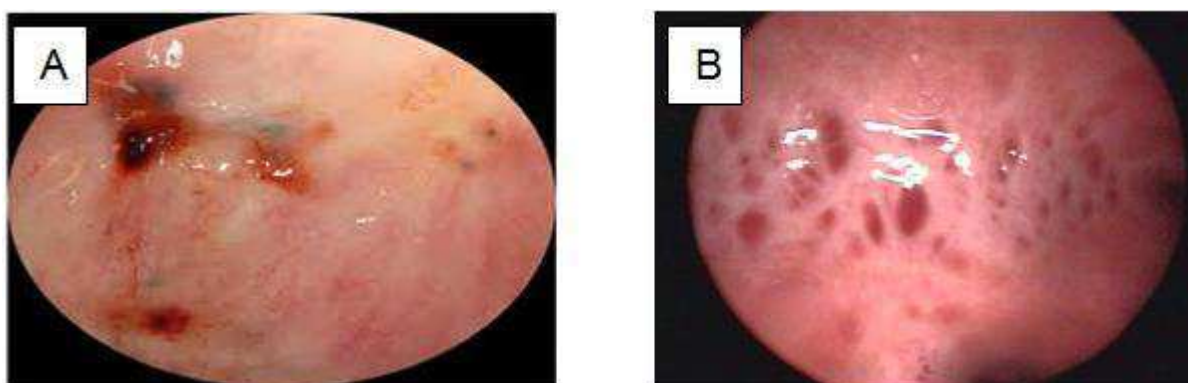


Figura 11 - Fases de adenomiose identificadas pela videohisteroscopia (Dados do autor).

Apesar de serem complicações pouco frequentes, o hematometra e a Síndrome da Laqueadura Tubária Pós-Ablação (SLTPA) devem ser cogitados sempre que uma paciente se apresente com dor pélvica pós-ablação endometrial juntamente de amenorreia ou hipomenorreia. A ablação endometrial tem se mostrado uma opção de tratamento vantajosa, mantendo altos índices de satisfação das pacientes, mesmo em seguimentos a longo prazo. (Takahashi *et al.*, 2012).

Por muitos anos, o diagnóstico da adenomiose era feito quase que exclusivamente pelo achado de espécimes de histerectomias. Todavia, recentemente, o avanço das novas tecnologias e métodos diagnósticos como a Ultrassonografia Transvaginal (USG TV) tem-se modificado a realidade dos pareceres pré-cirúrgicos, tornando-os tantos possíveis quanto precisos, de forma que a USG TV deve ser a principal ferramenta oferecida para o rastreamento desta patologia (Benagiano *et al.*, 2010).

Algumas expressões são extraídas da USG para o diagnóstico da adenomiose como: estrias lineares partindo do endométrio para fora do miométrio, espessamento da zona juncional com indefinições e pseudo alargamento, emergindo como áreas ecogênicas representadas pelo tecido ectópico. Enquanto que áreas de hipocogenicidades podem ser interpretadas como hipertrofia reacional do tecido muscular junto ao endométrio (Benagiano *et al.*, 2010).

Destaca-se que, na distinção entre adenomiose e miomatose uterina, a ultrassonografia é fundamental para o rastreamento, no entanto, para o aprimoramento diagnóstico, a Ressonância Magnética (RM) se faz necessária. Ademais, outras patologias fazem parte do diagnóstico diferencial entre adenomioma como: pólipos uterinos, pequenos leiomiomas e adenosarcomas, necessitando muitas vezes da histologia para confirmação do diagnóstico. Em caso de tratamento cirúrgico e conservador, deve ser feita uma distinção das duas principais formas da adenomiose, aquela difusamente implantada no miométrio de outras formas focais encontradas nas paredes uterinas (Benagiano *et al.*, 2010).

No que tange ao tratamento da adenomiose, isolado ou associado à infertilidade, é sempre um desafio, pois possui limitações e poucas evidências científicas. No entanto, diante de novas técnicas com melhor acurácia acerca da abordagem da adenomiose, é possível apresentar um diagnóstico precoce, um tratamento clínico para lesões leves, ou cirúrgico para lesões nodulares localizadas nos extremos da camada muscular uterina. Salienta-se que, dentre as opções

cirúrgicas, ainda requer melhor embasamento científico sobre a eficácia dos métodos. Para tanto, é necessário assegurar a reconstrução e a integridade da matriz uterina, de modo que, nos casos mais extremos, como no caso de mulheres que desejam a gestação, a reprodução assistida seja uma técnica com melhores resultados (Macedo, 2014).

A ablação histeroscópica do endométrio com ressecção foi usada no tratamento de pacientes com menorragia, incluindo aquelas com adenomiose. Pode ser realizada utilizando uma granada de ítrio de alumínio, ressecção *rollerball*, ou técnicas de ablação globais (ablação balão térmico, crioablação, circulação ablação quente fluido, ablação por microondas, e ablação por radiofrequência bipolar). Além disso, intervenções cirúrgicas minimamente invasivas (ablação endometrial, ressecção, excisão ou redução miometrial, eletrocoagulação miometrial e ligadura da artéria uterina) foram introduzidas principalmente para tratar mulheres sintomáticas com adenomiose, mas não tiveram sucesso. Esses dados limitam-se aos relatos de caso ou às pequenas séries de casos curtos (Taran, Stewart e Brucker, 2013).

Para os autores, a ontogenia da adenomiose é claramente importante para o desenvolvimento de novas alternativas para histerectomia. Para tanto, são necessário novos estudos, modalidades de diagnósticos não invasivos, alternativas cirúrgicas para facilitar a abordagem da doença e evitar histerectomia. A orientação do tratamento individualizado requer a compreensão acerca dos aspectos patológicos e clínicos da doença, para a condução de terapias específicas nas estratégias de curto prazo e de prevenção a longo prazo. É oportuno ressaltar, segundo Benagiano et al. (2010), que o tratamento clínico com Sistema Intrauterino liberador de Levonorgestrel (SIU/LNG) a longo prazo, em mulheres portadoras de adenomiose é bastante eficaz por aliviar a sintomatologia, reduzir o volume uterino e melhorar a vascularidade. No entanto, apresenta como desvantagem o *spoting* no início do tratamento ou no uso por longos períodos.

De forma geral, Macedo (2014) reforça a necessidade de implementação de protocolo diagnóstico e terapêutico padronizado, bem como um maior interesse da equipe médica no manejo da doença.

2.7 Ablação Endometrial

A ablação endometrial trata-se de um procedimento cirúrgico com a finalidade de destruição do endométrio em toda sua espessura, incluindo a camada basal, por excisão (ressecção) ou por cauterização (ablação) utilizando algum tipo de energia. Salienta-se que, sua utilização deve ser criteriosa em mulheres obesas, diabéticas, hipertensas, tabagistas, com antecedentes de anovulação crônica ou história familiar de cancer do endométrio, e por apresentarem maior risco de hiperplasia ou carcinoma do endométrio. Dessa forma, recomenda-se a ressecção endometrial para estudo histológico do tecido endometrial coletado (Arteiro e Martinho, 2013).

Na ilustração a seguir, são demonstradas as formas de ablação endometrial denominadas de primeira geração. Nesse contexto, é evidenciada a ressecção endometrial por alça (A) e a cauterização endometrial por *rollerball* (B), ambas através de energia monopolar.

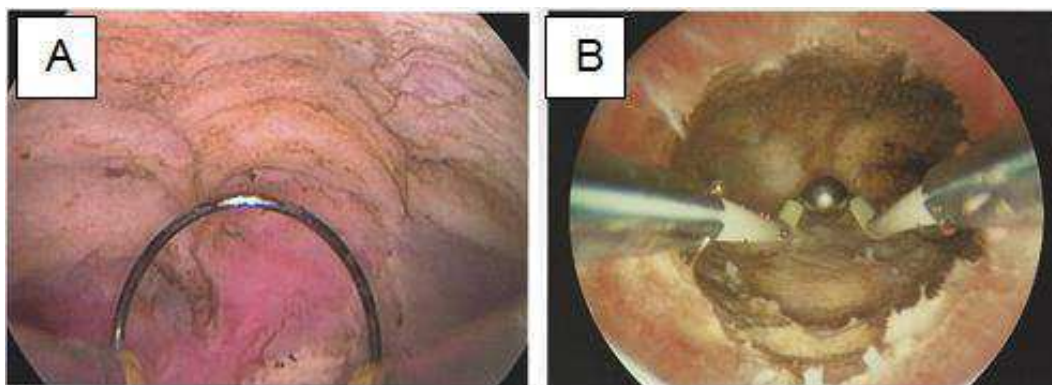


Figura 12 - Tipos de ablação endometrial de primeira geração (Dados do autor).

Munro *et al.*, (2011), compararam a histerectomia com a ablação endometrial em 237 mulheres, demonstrando que o tempo de internação e os riscos de complicações no peri-operatório, eram maiores no grupo de realizou a histerectomia. Demonstraram que nos primeiros 24 meses, 94,4% e 84,9% respectivamente para as mulheres submetidas à histerectomia e ablação endometrial estavam satisfeitas com os procedimentos e aos 48 meses, este percentual era semelhantes (98% e 85,1%), portanto não evidenciando diferenças significativas, provocando uma melhoria na qualidade de vida em ambos os grupos.

Após um procedimento de ablação endometrial, expõe-se o tecido muscular da parede uterina (miométrio). Com o esvaziamento do meio distensor da cavidade, essas paredes tendem a colapsarem ou unir-se em um processo de cicatrização, provocando diminuição da cavidade uterina, com alterações de forma com aspecto tubular, causando obstrução das áreas superiores, próximos aos orifícios tubários (regiões cornuais).

Nessas situações, qualquer tecido endometrial remanescente pode provocar sangramento futuro nessas áreas, formando os chamados hematométrios, de localizações centrais ou cornais, menstruação retrograda ou ainda podem mascarar o diagnóstico de câncer endometrial. Já nas pacientes com ligadura tubária prévia, esse sangramento pode provocar distensão e dor configurando um evento conhecido por Síndrome da Laqueadura Tubária Pós-Ablação (SLTPA) (Leung e Yuen, 2006).

Publicação de Guerin et al., (2006), a revisão de laudos histeroscópicos pós-ablação endometrial de 153 pacientes, dessas 90 foram submetidas a um exame de controle entre 40 e 60 dias, e 63 pacientes fizeram revisão entre 60 dias e um ano. Em destaque, o segundo grupo, por apresentarem um maior número de sinéquias intrauterinas (53,9%), com irregularidade da cavidade uterina em 52,3%. Desse percentual, 14,2% tinham o formato da cavidade com aspecto tubular, e 11,1% apresentaram obstrução do orifício interno do colo uterino, dificultando a progressão do histeroscópio durante o exame.

A propósito da estatística descrita por Guerin et al. (2006), ressalta-se na Figura 13, as fases da cicatrização do endométrio pós-ablação com 60 dias (A), 120 dias (B) e com 180 dias (C):



Figura 13 - Fases da cicatrização do endométrio pós-ablação (Dados do autor).

Diante das alterações explícitas na Figura 13, enfatiza-se o ressurgimento de tecido endometrial em 26,6% das pacientes do primeiro grupo e em 58,7% das que fizeram a revisão após 60 dias através da histeroscopia ambulatorial. Tal estudo contribui de forma marcante, para a necessidade de complementação terapêutica, em grande número de mulheres que se submeteram a destruição endometrial, vítimas de distúrbios menstruais e que construíram uma perspectiva de melhoria da qualidade de vida com essa opção de tratamento.

No que concerne à intervenção cirúrgica, a destruição do endométrio envolve a remoção de tecido endometrial, facilitando a supressão da menstruação. Sabe-se que o endométrio possui elevada capacidade de regeneração e torna-se essencial remover tanto a espessura desse revestimento quanto a parede do útero e glândulas basais. Essa remoção pode ocorrer por histeroscopia direta, excisão eletrocirúrgica ou ablação endometrial com energia térmica indutora de necrose da superfície do endométrio. Destaca-se que, o objetivo dessas terapias é oferecer uma solução a longo prazo para os problemas de sangramento uterino, sendo necessário o acompanhamento médico adequado e respeito pela tomada de decisão entre as opções cirúrgicas (Lethaby *et al.*, 2013).

Cabe mencionar que, a maioria das mulheres com sangramento menstrual intenso procura o tratamento médico com a possibilidade de preservação do seu útero, denotando a satisfação das mesmas pela ablação endometrial por ser um procedimento cirúrgico relativamente curto, eficaz, seguro e que reduz significativamente o sangramento menstrual excessivo (Lethaby *et al.*, 2013).

Viscomi, Martins e Pastore (2001) assinalam um nível de satisfação positivo em mulheres submetidas à ablação histeroscópica tendo em vista a melhora da sintomatologia com diminuição significativa do fluxo menstrual.

Em relação às implicações práticas da ablação endometrial Lethaby *et al.* (2013) consideram a destruição do endométrio por técnicas de primeira ou de segunda geração deve ser voltada para diminuição do sangramento menstrual intenso e manutenção uterina em mulheres com úteros normais.

Quanto ao uso das técnicas, a técnica segunda geração sob anestesia local, parece ser uma vantagem considerável, sendo indicada nos casos em que a anestesia geral pode conferir risco. Também é considerada mais simples e rápida, comparada à técnica de primeira geração. Reforça-se que, o nível de satisfação e

redução do sangramento menstrual intenso é semelhante em ambas as técnicas (Lethaby *et al.*, 2013).

É importante enfatizar, conforme Viscomi, Martins e Pastore (2001) que pacientes submetidas à destruição endometrial apresentaram redução da cavidade sem formação de sinéquias enquanto que mulheres que realizaram ressecção apresentaram a cavidade uterina diminuída, todavia, com presença dessas sinéquias.

Pacientes portadoras de um fluxo menstrual aumentado que não respondesse a uma terapêutica medicamentosa tinham como opção única de tratamento a histerectomia. Atualmente, com o conhecimento da síndrome de Asherman e os seus efeitos, que representam o aparecimento de sinequias fibrosa intrauterina provocando amenorréia ou diminuição acentuada do fluxo catamenial, qualquer técnica que produzisse o mesmo efeito, poderia servir como alternativa para tratamento do SUA (Viscomi, Martins e Pastore, 2001).

Outro estudo realizado por Fürst, Philipsen e Joergensen (2007) demonstra efeitos comparativos entre técnicas de ablação endometrial e histerectomias em um grupo de 120 mulheres portadoras de sangramento uterino severo. Por um período dez anos, 63% das pacientes ainda continuavam com procedimento inicial, 11% foram submetidas a uma segunda ablação, 17% fizeram histerectomias e 7 % continuavam com ciclos menstruais.

Os autores assinalam que, em relação às técnicas de ablação, não houve diferença significativa nos índices de satisfação quanto às técnicas de ressecção ou coagulação. Quanto à idade, as pacientes acima de 45 anos foram mais receptivas as técnicas de ablação e não apresentaram mais menstruações, entre 40 e 45, 5% ainda tinham menstruações e antes dos 40 anos 24% continuavam com ciclos normais. Nesse estudo, 84,3% das pacientes estavam satisfeitas com as técnicas de ablação endometrial e 94% recomendariam o mesmo tratamento para uma amiga.

Em relação à reavaliação pós-ablação, notou-se diferença no aspecto da cavidade uterina nas pacientes que foram submetidas à ressecção quando comparadas às que se submeteram à destruição endometrial com *rollerball*. As pacientes que se submeteram à ressecção apresentaram a cavidade uterina diminuída e formação de sinéquias fibrosas, ao passo que nas pacientes que foram submetidas à destruição endometrial a cavidade mostrou-se diminuída, porém sem formação de sinéquias (Viscomi, Martins e Pastore, 2001).

Quando avaliados os aspectos das cavidades uterinas nas pacientes que foram submetidas a uma ressecção compradas com as que sofreram uma destruição endometrial utilizando-se a técnica do *rollerball*, percebe-se uma redução da cavidade em ambos os procedimentos. No entanto, a maior formação de sinéquias fibrosas acontece naquelas submetidas a uma ressecção endometrial. Desse modo, além das sinéquias, muitas pacientes apresentaram adenomiose (Viscomi, Martins e Pastore, 2001).

Uma conotação iatrogênica pode ser imposta à ressecção endometrial quando são encontrados focos glandulares endometriais no miométrio de mulheres que foram submetidas a uma primeira intervenção cirúrgica e que não apresentavam diagnóstico de adenomiose (Yuen, 1995).

Salienta-se que, essas situações podem ser explicadas pelo trauma associado à ressecção no momento imediato ao ato cirúrgico, disseminando e provocando crescimento de glândulas em qualquer parte do miométrio.

Diante dessa perspectiva, estudos pressupõem a necessidade de uma supressão glandular em mulheres submetidas a uma ablação endometrial, que não apresentem um diagnóstico prévio de adenomiose, cuja finalidade seria impedir o retorno da sintomatologia como: sangramento uterino anormal e dores pélvicas referidas antes do procedimento inicial (Maia *et al.*, 2003).

Ressalta-se na Figura 14 a seguir, a inserção do SIU em cavidade uterina alterada por sinéquias pós-ablação, cujo tamanho apresenta-se inferior ao tamanho do SIU com hastes superiores penetrantes na parede uterina (A), enquanto o pólo inferior exterioriza-se pelo orifício interno no canal endocervical (B).

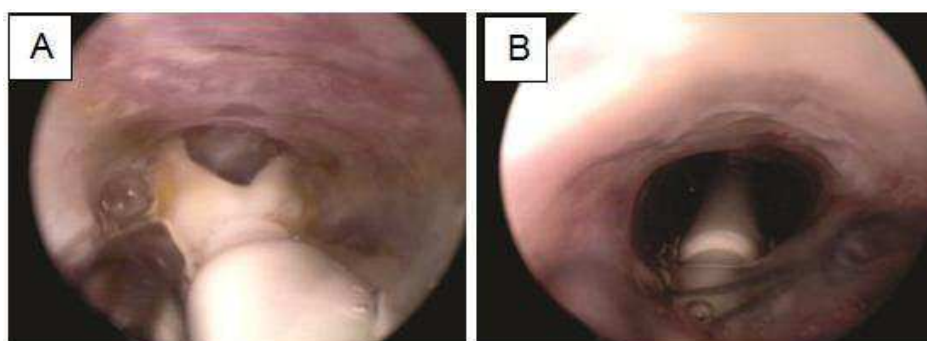


Figura 14 - Inserção do SIU comercial em cavidade uterina alterada por sinéquias pós-ablação (Dados do autor).

Outra preocupação recorrente com as pacientes que serão submetidas ao procedimento ablativo é o câncer de endométrio pós-ablação. Esse poderá desenvolver-se após uma ablação ou poderá ser considerado como lesão preexistente ao procedimento cirúrgico (Brooks-Carter; Killackey; Newirth, 2000).

Por esse motivo, Steed e Scott (2001) recomendam um reforço nos métodos de rastreamento para identificação de tecido endometrial atípico ou já com diferenciação maligna nas mulheres que serão submetidas a uma ablação endometrial, publicando 14 casos de adenocarcinoma endometrial diagnosticados após ablação.

Os resultados falso-negativos são preocupantes, principalmente quando a escolha do método de destruição endometrial é a eletrocauterização por *rollerball* ou por métodos não histerocópicos de segunda geração. Pelo exposto, alguns serviços tem priorizado a escolha por técnicas de ressecção endometrial via histeroscópica, pela maior possibilidade de obtenção de amostras de tecidos para exames de anatomopatológicos (Crispi et al., 2012).

Segundo os autores, a seleção de pacientes interfere fortemente na indicação do método de ablação. Alerta para que todas as pacientes sejam biopsiadas em período máximo de seis meses, principalmente aquelas com história prévia de hiperplasias endometriais, obesas, hipertensas, diabéticas e anovuladoras crônica. Nesse sentido, observa-se que nessas condições devem ser realizadas histeroscopias com ressectoscópio. Ademais, se nesses casos de maior risco, já existirem diagnósticos pré-cirúrgicos de alguma hiperplasia, a indicação será a histerectomia, justificada pela dificuldade de um controle histológico após ablação, mediante a frequentes sinéquias intrauterinas capazes de promover um diagnóstico tardio do câncer de endométrio.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local do Estudo

O presente estudo foi realizado no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO) localizado na Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, no município de Campina Grande, Paraíba.

O protótipo foi confeccionado em impressora 3D localizado na Universidade Estadual de Campina Grande – UEPB.

3.2 Materiais

Polietileno de baixo peso molecular e o Sistema Intra-uterino comercial;

3.3 Método

Em relação aos materiais utilizados no estudo, inicialmente utilizou-se o polietileno de baixo peso molecular para confecções dos protótipos de SIU.

Para confecção dos protótipos foi utilizada a impressora 3D, cujas especificações da mesma dependeram das dimensões do SIU conforme as hipóteses levantadas neste estudo.

O SIU comercial foi analisado quanto as suas propriedades morfológicas e químicas.

Através de um software, foi possível transferir a informação sobre o SIU com forma modificada para uma impressora 3D, que possibilitou a criação de um modelo em tamanho real.

O SIU foi caracterizado por Difração de Raios X (DRX), Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TGA).

3.4 Caracterização do Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel

3.4.1 Difração de Raios X (DRX)

A técnica de difração de raios X foi utilizada para a determinação das fases existentes e obtenção de informações sobre a cristalinidade dos protótipos que foram desenvolvidos. O equipamento utilizado constituiu um difratômetro Shimadzu modelo XRD 6000, montagem Bragg-Brentano, sistema θ - 2θ e radiação monocromática de cobre. A leitura foi efetuada entre $2\theta = 5^\circ$ e $2\theta = 40^\circ$ e velocidade de $2^\circ/\text{min}$.

3.4.2 Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A técnica FTIR foi utilizada para identificar as bandas características dos grupos funcionais presentes nas matérias primas, utilizadas nesta pesquisa, utilizando a faixa de varredura de 4000 a 600 cm^{-1} . A análise foi realizada em temperatura ambiente sendo utilizado o equipamento Spectrum 400 confeccionado pela Perkin Elmer.

3.4.3 Microscopia Eletrônica de Varredura / Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X

Para realização destas análises foi utilizado um microscópio eletrônico de varredura de bancada, modelo PHENOM, MEV PROX, fabricante PHENOM WORD, com aumento de $300\times$, $500\times$ e $1000\times$ sem recobrimento metálico, mesmo em amostras não condutoras.

Para a identificação química do material foi utilizado um Microscópio Eletrônico de Varredura de bancada, PHENOM, MEV PROX, fabricante PHENOM WORD acoplado com sistema para micro análise químico por Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS).

3.4.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial é amplamente utilizada para examinar as mudanças de fase dos materiais. É uma técnica quantitativa, pois a taxa de aquecimento medida fornece mudanças de entalpia na amostra durante o evento térmico (Leng, 2008). Esta técnica permite identificar as temperaturas de transição de uma amostra, comparando a energia fornecida ao receptáculo da amostra com aquela fornecida para a referência (um receptáculo vazio) (Bower, 2002).

As curvas de DSC foram analisadas em atmosfera de dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}) usando amostras desidratadas de 5,0 mg e razão de aquecimento de 5°C min^{-1} em um equipamento DSC 8500 da marca Perkin Elmer. As amostras foram pesadas em balança de precisão ($\pm 0,1 \text{ mg}$) e colocadas em cadinhos de alumínio. A calibração do equipamento foi feita com metal índio (99,9%) em relação à temperatura e entalpia. As curvas de DSC foram registradas de 25 a 400°C .

3.4.5 Termogravimetria (TGA)

Termogravimetria é uma técnica para medir a mudança de massa de uma amostra em função da temperatura. A principal aplicação é para analisar a decomposição e estabilidade térmica de materiais ao monitorar a mudança de massa em função da temperatura em um modo de varredura ou como função do tempo em um modo isotérmico. A curva TG pode ser utilizada para quantificar a composição de compósitos contendo componentes termicamente degradáveis. (Leng, 2008).

A análise termogravimétrica (TGA) das amostras desidratadas foi realizada em equipamento da marca Perkin Elmer modelo Pyris 1 TGA, com uma quantidade de material de aproximadamente 5,0 mg, as amostras foram pesadas em balança de precisão ($\pm 0,1 \text{ mg}$). O material foi aquecido a uma razão de aquecimento de 10°C/min , sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min^{-1} , utilizando cadinho de alumínio. As curvas de TG foram registradas de 25 a 600°C .

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Obtenção do Protótipo

A Figura 15 ilustra o protótipo do SIU. Este tem menor tamanho quando comparado ao SIU comercial e o formato de Y com presença de ganchos para se adequar melhor a cavidade uterina das mulheres que foram submetidas à ablação endometrial.

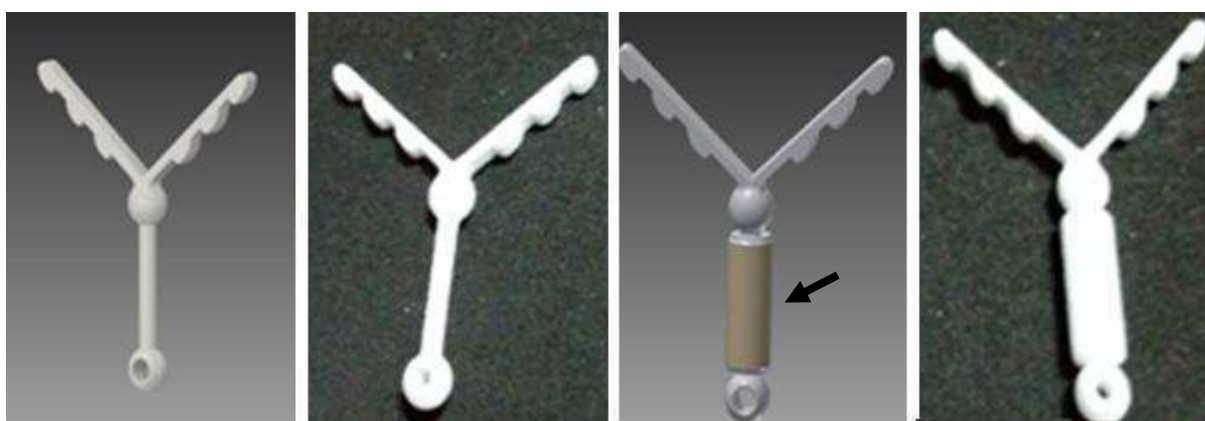


Figura 15 – Imagem do modelo em 3D de SIU e respectivo protótipo sem e com revestimento (seta) de silicone onde está presente o fármaco (Fonte: Própria).

O SIU comercial tem a forma de T e esse formato quando utilizado no útero alterado provoca lesão na parede do mesmo.

A obtenção de um SIU adaptado ao útero de mulheres submetidas à ablação endometrial se faz necessária para melhorar a qualidade de vidas destas.

A ultrassonografia endovaginal é o principal método de imagem indicado para observações das alterações do útero, uma vez que fornece elementos importantes da anatomia dos órgãos pélvicos (Lee, 2007).

É oportuno destacar que a USG tem fundamental importância e acuracidade para identificar a presença dos dispositivos e sistemas intrauterinos. Através desse exame, é possível identificar a localização, posição e penetração do dispositivo intrauterino, bem como as demais relações com a cavidade e parede uterina, sendo mais recomendada USG Transvaginal no formato 3D.

Os ensaios de caracterização foram realizados no revestimento de silicone impregnado com o hormônio, já que o protótipo de polietileno visa implementar uma membrana com o mesmo hormônio contraceptivo.

4.2 Difração de Raios X

Com a técnica de difração de raios X utilizou-se o espalhamento de raios X por estruturas organizadas (cristais), permitindo realizar os estudos morfológicos nos materiais, determinando sua estrutura e sua fração cristalina.

O revestimento de silicone foi dividido em: parte externa e intermediária para caracterização por difração de raios X com a finalidade de observar a influência do fármaco na cristalinidade e conseqüentemente nas propriedades do silicone.

A Figura 16 ilustra o difratograma do revestimento de silicone do Sistema Intrauterino comercial.

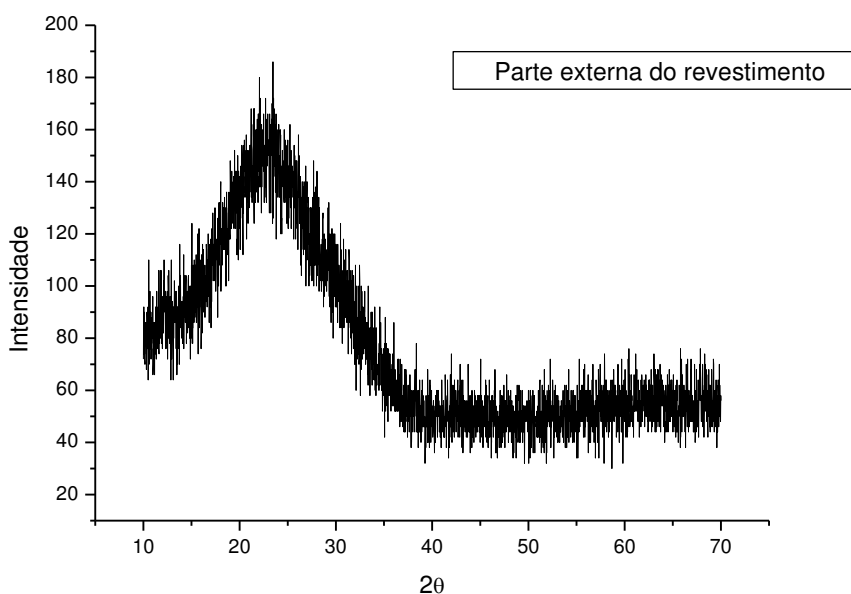


Figura 16 – Difratograma da parte externa do revestimento de silicone (Fonte: Própria).

Observa-se no difratograma da parte externa do revestimento uma banda que inicia em 10° vai até aproximadamente 40° com pico máximo em 24° , o que caracteriza um material com o perfil semicristalino.

A presença de picos largos, difusos é característica de polímeros amorfos (Devikala et al., 2013). Sendo assim, na difração de raios-x, quanto mais largos os picos, mais amorfo é o material e é um dado qualitativo, servindo para comparação.

O difratograma da Figura 17 ilustra a presença de regiões cristalinas e amorfas, as quais coexistem nesses materiais. Assim, em seus difratograma é possível observar pico definidos e regiões difusas referentes à contribuição amorfa.

Quando comparado com o difratograma da parte externa do revestimento, observa-se uma maior cristalinidade justamente por apresentar picos bem definidos com intensidades variadas na região que vai 12° a 30°.

A verificação de que muitos polímeros são parcialmente cristalinos é mostrada por meio da DRX. Em contraste com os materiais cristalinos, os quais apresentam padrões bem definidos, estes polímeros apresentam reflexões de Bragg largas e superpostas a um padrão difuso. A ocorrência de ambos os tipos de características é uma evidência de que as regiões ordenadas e desordenadas coexistem no mesmo material (Lisbão, 2004).

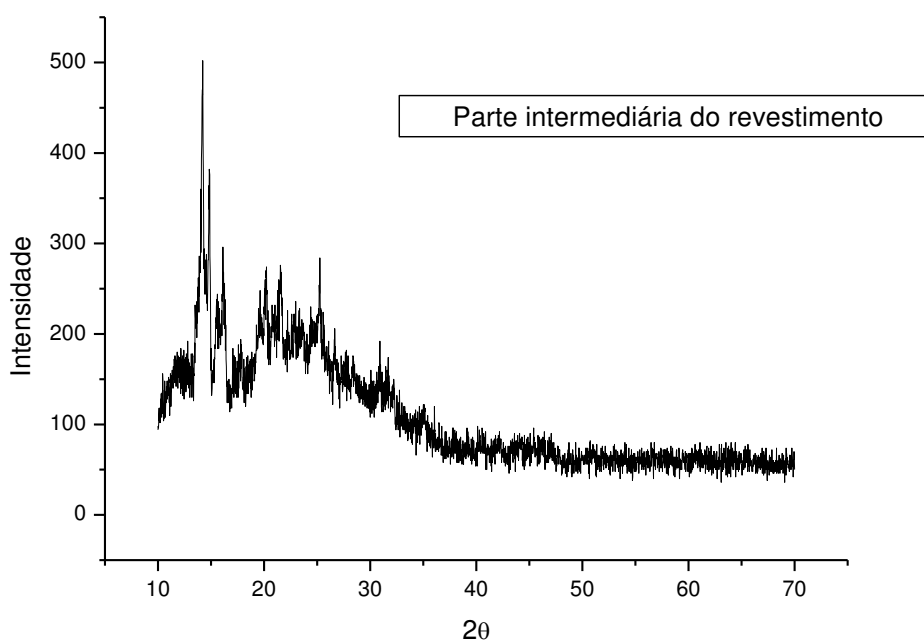


Figura 17 – Difratograma da parte intermediária do revestimento de silicone (Fonte: Própria).

O aumento da cristalinidade pode está relacionada a presença do hormônio em todo revestimento, sendo em menor quantidade na parte mais externa do material. Este resultado é confirmado pelo ensaio de Microscopia Eletrônica de

Varredura, onde pode ser observada a distribuição do fármaco no revestimento. Também são observadas diferenças significativas no ensaio de FTIR onde são encontrados grupos funcionais referentes à presença do hormônio.

4.3 Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier

A técnica de FTIR foi utilizada com o objetivo de demonstrar os espectros (bandas características dos grupos funcionais) obtidos nos diferentes materiais estudados. De acordo com a Figura 12, pode-se afirmar a matriz polimérica utilizada no revestimento se trata de um silicone, pois os grupos funcionais característicos são típicos de materiais com presença do silício e estes grupos estão descritos na Tabela 2.

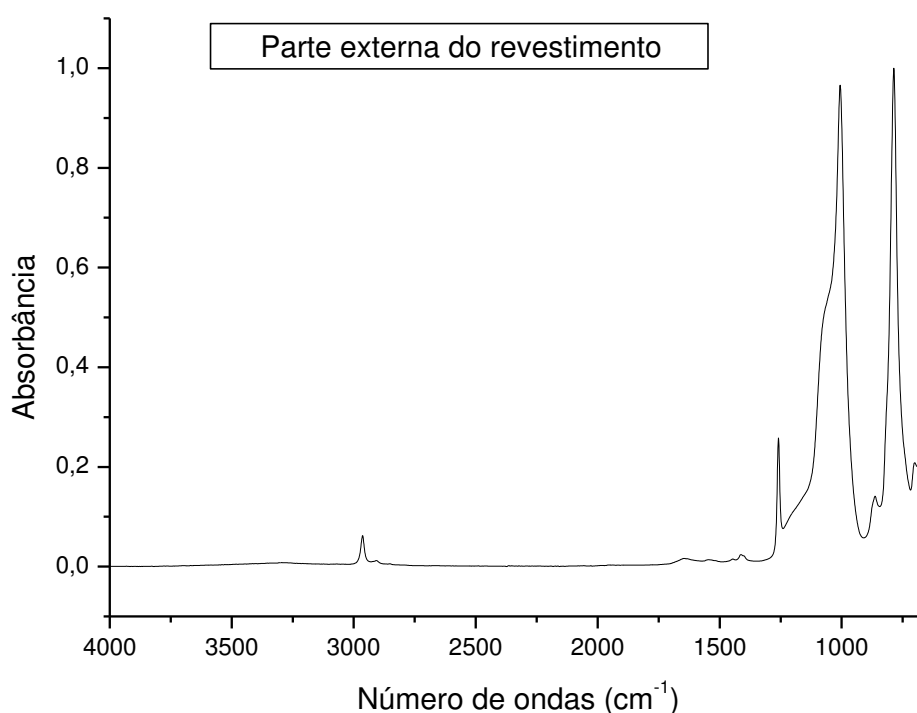


Figura 18 – Espectrograma de FTIR da parte externa do revestimento de silicone (Fonte: Própria).

Tabela 2 - Bandas de absorção no FTIR da parte externa do revestimento de silicone.

Atribuições	Frequência vibracional (cm ⁻¹)
Estiramento CH ₃ -Si-CH ₃	784.83
Estiramento Si(CH ₃) ₃	862.99
Estiramento Si-O-Si	1007.11
Estiramento Si-CH ₃	1260.23

Fonte: Própria

Souza, Neto (2012) em seu trabalho descreve que as bandas de absorção em 2965 e 2905 cm⁻¹ são atribuídas ao modo de vibração do estiramento hidrogênio ligado a carbono. Em 1420 cm⁻¹ tem-se banda de absorção característica da deformação -CH₃. A banda de absorção forte em 1260 cm⁻¹ é atribuída ao modo de vibração do estiramento -Si-C. As bandas de absorção forte em 1098 e 1021 cm⁻¹ são atribuídas ao modo de vibração do estiramento simétrico da ligação -Si-O-Si. A banda de absorção em 798 cm⁻¹ é atribuída ao modo de vibração do estiramento assimétrico da ligação -Si-O-Si, enquanto a banda de absorção em 698 cm⁻¹ a deformação da ligação -Si-O-Si. Estes resultados também são confirmados por BRUNI et al., (1999) e Almeida et al., (2010).

A Figura 19 ilustra o espectro de FTIR da amostra da parte intermediária do revestimento, onde foi possível confirmar pelos ensaios da MEV e de DRX que se trata de um material com maior quantidade de partículas (hormônio) e maior cristalinidade respectivamente. Neste foi possível observar outras bandas além das encontradas na parte externa do revestimento. Essas outras bandas encontradas estão descritas na Tabela 3 e são indicativos que o fármaco encontra-se inserido dentro da matriz de silicone o que é confirmado pelos demais ensaios realizados neste trabalho.

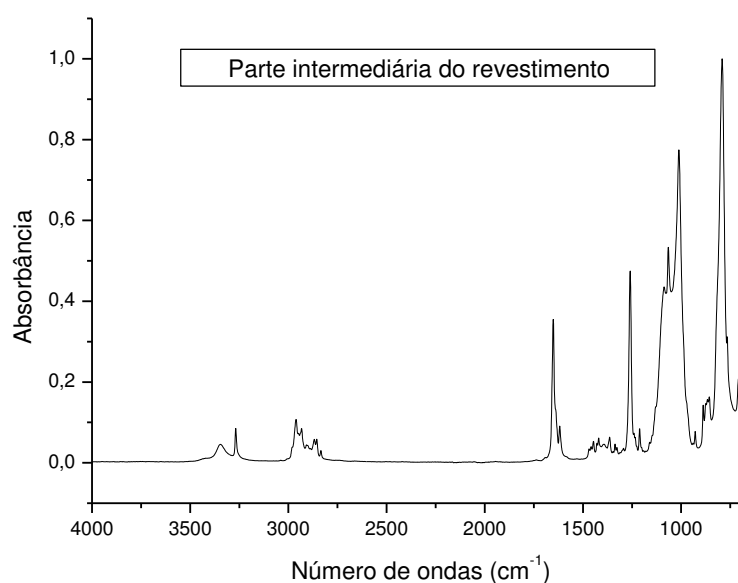


Figura 19 – Espectrograma de FTIR da parte intermediária do revestimento de silicone (Fonte: Própria).

Tabela 3 - Bandas de absorção no FTIR da parte intermediária do revestimento de silicone.

Atribuições	Frequência vibracional (cm ⁻¹)
Estiramento CH ₃ -Si-CH ₃	794.58
Estiramento Si-O-Si	1012.85
Estiramento Si-CH ₃	1260.23
Estiramento CH ₃	1420
Estiramento C=O	1651.01
Estiramento C-H dos grupos CH ₂ e CH ₃	2961.74
Estiramento O-H	3271.49

Fonte: Própria

4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura

Na Figura 20 estão ilustradas as micrografias com diferentes aumentos da parte externa do revestimento de silicone do Sistema Intrauterino. Observa-se um material de superfície densa com presença de partículas com tamanhos e formas variadas de coloração escura que ocorre devido a presença do fármaco.

A característica observada na superfície do revestimento de silicone é bem típica e está de acordo com trabalhos realizados por Pereira (2014) e Calmom (2014) que avaliaram membranas de silicone utilizadas em próteses mamárias.

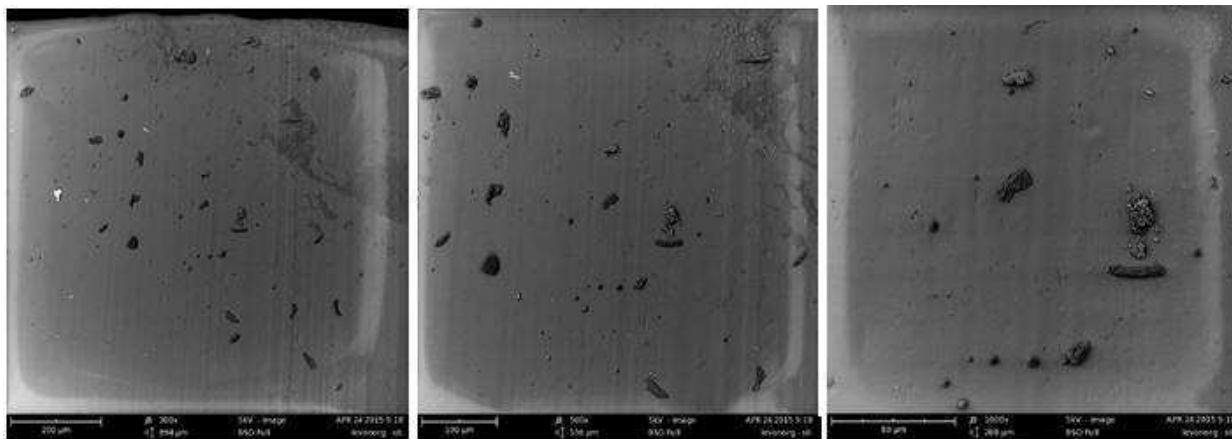


Figura 20 – Micrografias da parte externa do revestimento de silicone (Fonte: Própria). Aumentos de 300x, 500x e 1000x.

Na Figura 21 observam-se as imagens da MEV da parte intermediária do revestimento de silicone. Verifica-se a presença de maior quantidade de partículas, tanto na superfície quanto revestido pela matriz, quando comparado a parte mais externa da mesma. Isso porque há uma maior concentração de hormônio. Este fato é confirmado pelos ensaios de DRX, onde foi possível verificar um aumento da cristalinidade do material e também no FTIR que apresentou os grupos funcionais característicos tanto do silicone quanto do hormônio (fármaco). A presença de maior quantidade de partículas atribuiu ao material um aspecto mais esbranquiçado, já que a parte mais externa apresentou-se transparente. Essa observação também é justificada pelo aumento da cristalinidade do material, pois sabe-se que a cristalinidade influencia na transparência do produto.

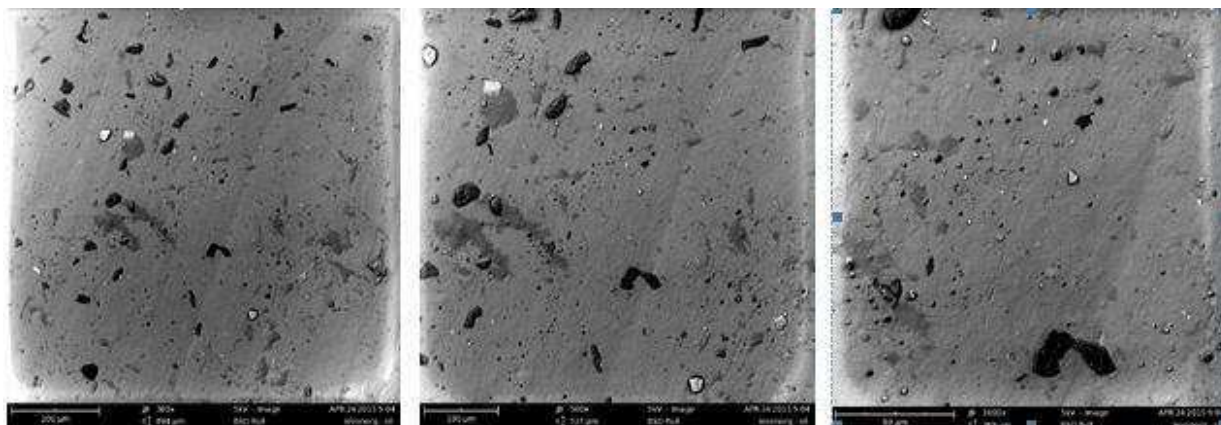


Figura 21 – Micrografias da parte intermediária do revestimento de silicone (Fonte: Própria). Aumentos de 300x, 500x e 1000x.

Nas micrografias da Figura 22 é evidente a maior concentração do hormônio revestido pela matriz polimérica o silicone. Esta imagem é referente à parte mais interna do revestimento de silicone presente no Sistema Intrauterino com fármaco.

Não foi possível realizar o ensaio de DRX desta região devido à dificuldade de se retirar uma amostra uniforme. No entanto, acredita-se que se fosse possível, iria obter um perfil de um material com maior cristalinidade comparado as amostras do revestimento intermediário e mais externo.

Acredita-se que essa distribuição favoreça a liberação do hormônio durante todo o período recomendado pelo fabricante, e que esse saia da camada mais interna passe pela camada intermediária e permeie pela camada mais externa e chegue ao organismo da mulher.

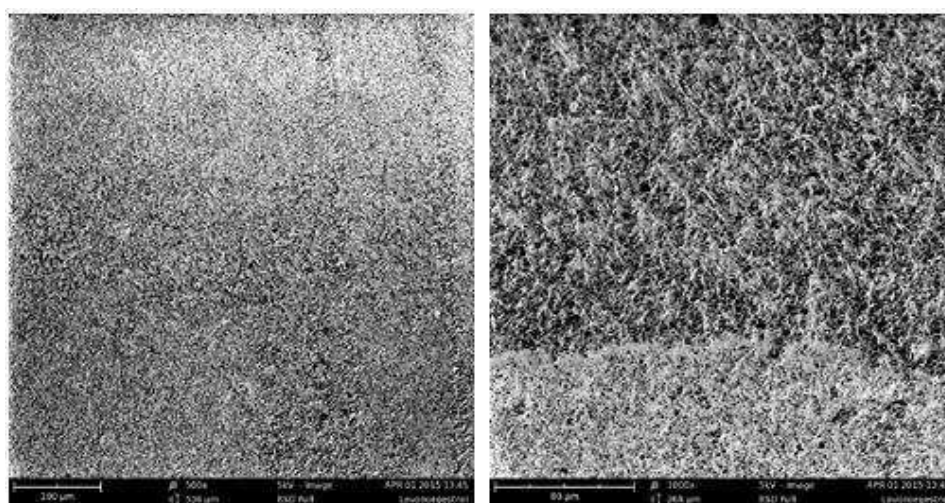


Figura 22 – Micrografias da parte interna (fármaco) do revestimento de silicone (Fonte: Própria). Aumentos de 500x e 1000x.

O silicone é um material amplamente utilizado na indústria química, sendo encontrado em diversos produtos e formulações (Garcia; Farias; Ferreira, 2004). Este é utilizado porque apresenta uma alta resistência à degradação por exposição à radiação ultravioleta, ao intemperismo, às temperaturas ambientais e por ser um material bioinerte. As propriedades dos silicones são, também, influenciadas pela possibilidade de variação no ângulo da ligação Si–O–Si (entre 100° e 180°), bem como pela possibilidade de ocorrência de rotação nas ligações Si–O (GENOVESE; SHANKS, 2008).

Os silicones, por serem quimicamente inertes e resistentes à decomposição pelo calor, água ou agentes oxidantes, se caracterizam pela grande longevidade com uma vida útil de, no mínimo, 10 anos e pela compatibilidade com os meios de aplicação (PAUL; MARK, 2010)

4.5 Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X

Nos resultados de EDS observados na Tabela 4 estão identificados os elementos químicos e seus respectivos percentuais. Verifica-se que ocorreu um discreto aumento no percentual de nitrogênio na parte mais interna do revestimento. Sabendo que nessa encontram-se maior quantidade do hormônio confirmado pela MEV, acredita-se que esse elemento faça parte da composição química do hormônio.

Tabela 4 - Identificação e composição química do revestimento de silicone com hormônio, realizada por Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS).

Elemento químico	Parte externa (%)	Parte intermediária (%)	Parte interna (%)
O	66.3	62.6	56.9
Si	27.5	31.1	24.8
N	4.5	4.6	12.7
C	1.7	1.7	5.6

Fonte: Própria

Os demais elementos encontrados são característicos do silicone e também do levonorgestrel (hormônio presente no revestimento). Sendo o silicone constituído

de um esqueleto inorgânico formado por silício e oxigênio (-Si-O-Si-O-Si-O-) com grupos laterais orgânicos ligados aos átomos de silício (Mark; Allcok; West, 2005).

4.6 Calorimetria Exploratória Diferencial

Analisando o comportamento da curva DSC das amostras nas Figuras 23 e 24, observa-se que foi detectado um evento térmico durante aquecimento que corresponde à temperatura do início de degradação do silicone e este valor é confirmado pelo ensaio de TGA.

Este evento pôde ser verificado durante o processo endotérmico, onde é representado por um pico para baixo. Para as amostras das partes externa e intermediária do revestimento de silicone, os picos registraram temperatura de início de degradação em 244,33°C e 243,39°C, respectivamente.

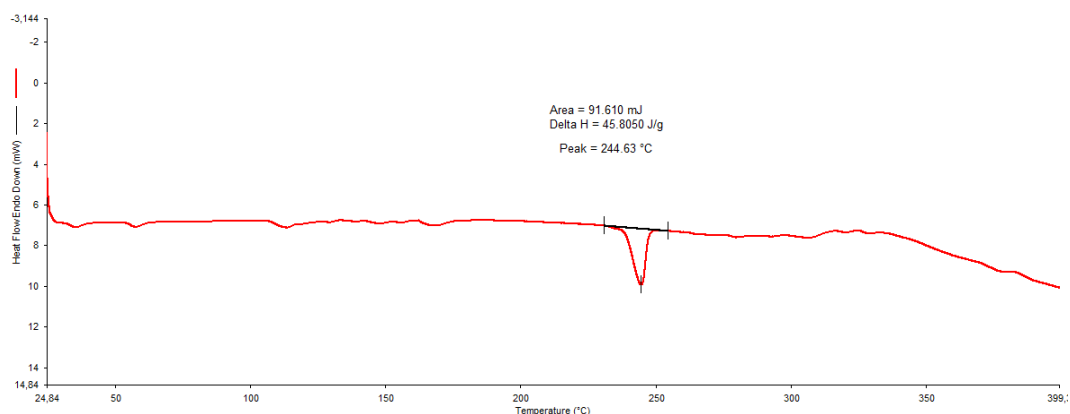


Figura 23– Termograma de DSC da parte externa do revestimento de silicone (Fonte: Própria).

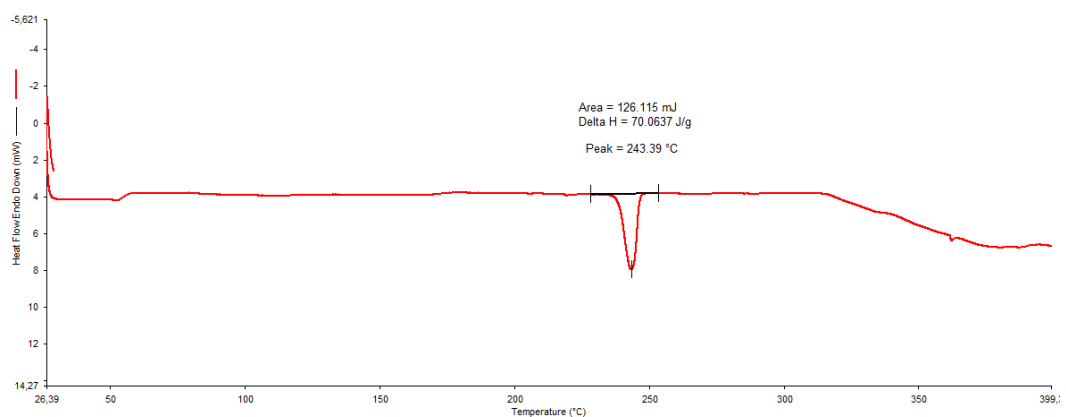


Figura 24 – Termograma de DSC da parte intermediária do revestimento de silicone (Fonte: Própria).

4.7 Termogravimetria

Na análise da curva de TGA/DTA do revestimento de silicone, Figura 25, podem-se observar as diferentes variações de massa em função da temperatura, correspondentes à decomposição do material em três estágios. A temperatura de degradação térmica inicial (primeiro estágio) foi tomada como a temperatura a qual a perda de massa é correspondente a 6,99% aproximadamente. Já o segundo estágio ocorreu uma perda de massa de 21 % e o terceiro estágio é representado pela perda de 44,34% de massa. Em torno de 420° C ocorreu um evento rápido de ganho de massa que pode está relacionado à reação de oxidação.

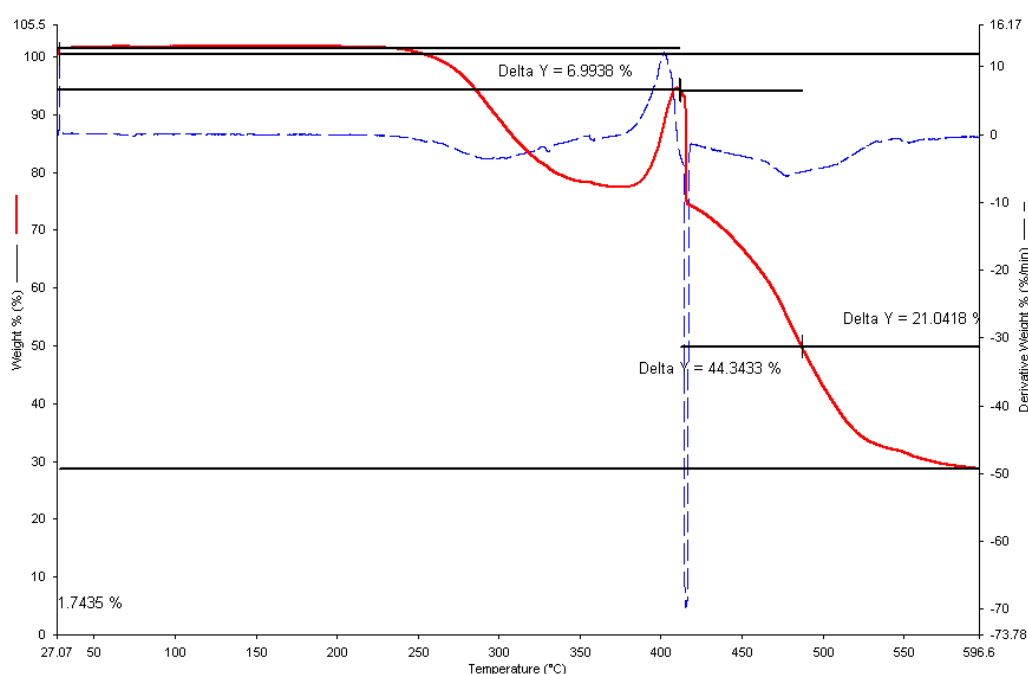


Figura 25 – Curva de TGA/DTA do revestimento de silicone (Fonte: Própria).

Estes resultados corroboram com Cherney et al., (2006) que observou uma contínua de massa até aproximadamente 390°C, onde se observa o início da decomposição da borracha de silicone. Acima desta temperatura foi possível observar três estágios de degradação, ocorrendo nas temperaturas de 399, 477 e 562°C.

Para o mesmo autor a 399°C pode estar ocorrendo à liberação de cadeias laterais (CH₃) devido à queima e a 477°C uma forte perda de massa devido à degradação do siloxano.

Processos termoxidativos predominam por volta de 380°C e envolvem a oxidação de grupos metila. Entre 390 e 410 °C ocorre a despolimerização do siloxan. Abaixo dessas temperaturas, em tratamento térmico controlado, podem ocorrer fenômenos dinâmicos associados à alta labilidade de ligações Si-O, que podem conduzir à soldagem entre filmes de silicona reticulados. Apesar dos estudos citados, os fenômenos dinâmicos que ocorrem nas temperaturas em que se inicia a decomposição de siliconas e que conduzem a um certo grau de termoplasticidade nessas borrachas ainda não foram estudados sistematicamente (Ballistreri; Garozzo; Montaudo, 1984; Leite; Soares, Gaembeek, 1994).

CONCLUSÃO

A partir das caracterizações realizadas foi possível confirmar a composição do sistema SIU composto pelos polímeros Polietileno e Polidimetilsiloxano;

A incorporação do fármaco, observando-se os resultados obtidos de MEV/EDS indica que a técnica de incorporação foi por Dip-Coating. Igualmente constatou-se a incorporação decrescente do núcleo para o diâmetro mais externo.

Por análise térmica observou-se que o Polidimetilsiloxano conferiu estabilidade térmica ao fármaco, por análise de TG perdeu-se 79% de massa.

Foi possível obter um protótipo de menor tamanho e com forma de Y munido de ganchos que poderá adequar-se ao útero de mulheres submetidas a ablação endometrial.

Finalmente, conclui-se que é possível desenvolver um protótipo para sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para uso em mulheres submetidas ablação endometrial que apresentam o útero de cavidade anormal. Pois, foram estabelecidas as condições de composição e perfil de distribuição do fármaco. Já que se conhece a necessidade de uma mudança estrutural do SIU comercialmente existente.

REFERÊNCIAS

- APGAR, B.S. et al. Treatment of menorrhagia. **Am. Fam. Physician.**, v.75, p.1813-9, 2007.
- ARTEIRO, D.; MARTINHO, M. Ablação endometrial. **Acta Obstet Ginecol Port.**, v.7, n.4, p.285-92, 2013.
- BAYER. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Mirena levonorgestrel endoceptivo. **Conteúdo Técnico-científico e Econômico**. Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel. 2013.
- BHATTACHARYA, S. et al. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and costeffectiveness analysis. **Health Technology Assessment**, v.15, n.19, p.1-8, 2011.
- BELLAMY, K.; LIMBERT, G.; WATERS, M. G.; MIDDLETON, J. An elastomeric material for facial prostheses: synthesis, experimental and numerical testing aspects. *Biomaterials*, 24 (17): 5061-5066, 2003.
- BENAGIANO, G.; BROSENS, I. et al. Adenomyosis. *Glob. libr. women's med.*, (**ISSN: 1756-2228**) 2010; **DOI 10.3843/GLOWM.10460**.
- BEZERRA, M.N.G.C. et al. **Evaluation and characterization of intrauterine devices used commercially**, ANAIS OBI, 2013.
- BOWER, D. I. **An introduction to polymer physics**. Cambridge University Press, New York, 2002.
- CALMOM, W. S. **Avaliação físico-química de membranas de implantes mamários comercializados no Brasil**. Dissertação (Mestrado em Ciências e Engenharia de Materiais). Universidade federal de Campina Grande. 47f, 2014.
- CHO S. et al. **Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis**. *Am J Obstet Gynecol* v.198, p.373.e1-373.e7, 2008. [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(07\)02020-0/pdf](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(07)02020-0/pdf)
- CRISPI, C.P. et al. **Tratado de endoscopia ginecológica: cirurgia minimamente invasiva**. 3.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.
- FÜRST, S.N; PHILIPSEN, T.; JOERGENSEN, J.C. Ten-year follow-up of endometrial ablation. **Acta Obstetricia et Gynecologica**. v.86, p.334-38, 2007.
- GARRY, R. et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. **BMJ**. v.328, p.129, 2004.

GOH, S.; CHUA, N.; CHERN, B. *Adenomyosis With Extremely Elevated CA 125 Levels. The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2008 Volume 10 Number 2. <https://ispub.com/IJGO/10/2/3559>.

GONZALES, B. E. C. E. Qué es uma Colposcopia. http://www.dralizgonzalez.com/que_es_colposcopia.html

GUERIN, A.L. et al. Achados histeroscópicos na cavidade endometrial após ablação endometrial. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v.36, n.4, p.170-5, 2014.

HENCH, L.L. **Biomateriais: Uma Introdução**, 2006. In: Oréfice, R.; Pereira, M.M.; Mansur, H.S. Biomateriais: Fundamentos e Aplicações. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p.538, 2006.

ISO. 1992. ISO Biological Evaluation of Medical Devices. 1992. ISO 10993.

KENNEDY, A. D. et al. A multicenter randomized controlled trial assessing the costs and benefits of using structured information and analysis of womens preferences in the management of menorrhagia. *Healht Technol. Assess.* n.7, p.1-76, 2003.

KNOL H.M. et al. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. **Am J Obstet Gynecol**, v.209, p.202.e1-7, 2013.

LASMAR, R.B. Histerocopia ambulatorial. IN: LASMAR, R.B.; BARROZO P. **Histeroscopia abordagem prática**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002.

LEE, S.I. Na imaging algorithm for evaluation of abnormal uterine bleeding: does sonohysterography ply a role? **Menopause**. v.14, n.5. 2007.

LENG, Y. Materials characterization. Introduction to microscopic and spectroscopic methods. Singapore: John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2008.

LETHABY, A. et al. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.8, 2013.

LEUNG, P.L.; YUEN, P.M. Postablation-tubal sterilization syndrome following thermal balloon endometrial ablation. **Acta obstet. gynecol scand**. v.85, n.4, p. 504-5, 2006.

LISBÃO, A. S. (2004). Estrutura e propriedades dos polímeros. São Carlos:DdUFSCar.

MACEDO, C.F.C.S. **Adenomiase e Saúde Reprodutiva**. Dissertação 2014

MAIA JÚNIOR, H. et al. Insertion of Mirena after Endometrial Resection in Patients with Adenomyosis. **J Am Assoc Gynecol Laparosc**. v.10, n.4, p.512–516, 2003.

MCCARTHY, L. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (Mirena) for Contraception. **Am Fam Physician**. v.73, n.10, p.1799-1806, May 2006.

MEHASSEB, M.K.; HABIBA, M.A. Adenomyosis uteri: an update. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2009;11:41–47.

MERCK & Co; The Merck Index; 12 ed.; Whitehouse Station; New Jersey; 95p, 1996.

MUNRO, M.G.; CRITCHLEY, H.O.D.; FRASER, I.S. For the FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. **Fertil Steril**, v.95, n.7, p.2204-8, 2011.

MUNRO, M.G. et al. Surgical treatments outcomes project for dysfunctional uterine bleeding group. The Surgical treatments outcomes project for dysfunctional uterine bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding. **Menopause**, v.18, n.4, p.445-2, 2011.

NACUL, A.P.; SPRITZER, P.M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Bras Ginecol Obstet**, v.32, n.6, p.298-307, 2010.

NETO, F. N. S. **Preparação e caracterização de óxidos de ferro magnéticos revestidos com polidimetilsiloxano**. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Goiás, 2012.

PAPPAS, A. et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system embedded in the omentum in a woman with abdominal pain: a case report. **J Medical Case Reports**., v.3, p.1-4, 9301 doi:10.1186/1752-1947-3-9301 9301. 2009.

PEREIRA, L. R. **Avaliação de implantes mamários distribuídos no mercado brasileiro**. Dissertação (Mestrado em Ciências e Engenharia de Materiais). Universidade federal de Campina Grande. 68f, 2014.

PETRACCO, A.; BADALOTTI, M.; ARENT, A. Sangramento uterino anormal. **Femina**, v.37, n.7, jul. 2009.

POLI, M.E.H. et al. **Manual de anticoncepção da FEBRASGO**. Belo horizonte: Febrasgo, p.34. 2009.

REINHOLD, C. MCCARTHY, S. BRET, P.M. MEHIO, A. ATRI, M. ZAKAIAN, R. GLAUDE, Y. LIANG, L. SEYMOUR, R. **Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation**. *Radiology*. 1996;199:151–158.

RIBEIRO, A. E. **Ressonância Magnética: protocolo para realização de exame da pelve**. 2009. Disponível em : <http://pt.slideshare.net/AlexRibeiro/protocolo-exame-de-ressonancia-magnetica-da-pelve> Acesso em: 02 de Fevereiro de 2015

ROBERTS, T.E. et al. Hyst erectomy, endometrial ablation, and Levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for treatment of heavy menstrual bleeding: cost effectiveness analysis. **BMJ**, 342: d2202, p 1-10, 2011.

SANTOS JR, A.R.; WADA, M.L.F. Polímeros Biorreabsorvíveis como Substrato para Cultura de Células e Engenharia Tecidual. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 17, p. 308-317, 2007.

SHARMA, J.B.; YADAV, M. New ground breaking International Federation of Gynecology and Obstetrics's classification of abnormal uterine bleeding: optimizing management of patients. **Journal of Mid-Life Health**. v.4, n.1, p.42-5, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702065/>>. Acesso em: 28 mar 2015.

SHRESTHA, A. et al. Adenomyosis at Hysterectomy: Prevalence, Patient Characteristics, Clinical Profile and Histopathological Findings. **Kathmandu university medical journal**. v.10, n. 1, issue 37, p. 53-6, JAN - MAR 2012.

SOUZA, S.S.; PEIXOTO, F.C. Sangramento uterino anormal. IN: CAMARGOS, A. F. et al. (ed). **Anticoncepção, endocrinologia e infertilidade: solução para as questões da ciclicidade feminina**. COOPMED, Belo Horizonte, 2011; p.271-87

TAKAHASHI, W.H. et al. Ablação histeroscópica do endométrio: resultados após surgimento clínico de 5 anos. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.34, n.2, p. 80-5, 2012.

TARAN, F.A.; STEWART, E.A.; BRUCKER, S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. **Geburtshilfe Frauenheilkd**. v.73, n.9, p.924–931, September 2013. doi: 10.1055/s-0033-1350840

TELNER, D.E.; JAKUBOVICZ, D. Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding, **Can Fam Physician**. v.36, n.6, p.562. 2007.

VALDÉS, P.; SÁNCHEZ, R. Dispositivos intrauterinos con levonorgestrel: una nueva alternativa terapéutica en el. Rev. **Chil Obstet Ginecol**, Temuco, v.69, n.1, p. 35-38, 2004.

VAKIANI, M. et al. Histopathological findings of the endometrium in patients with dysfunctional uterine bleeding. **Clin Exp Obstet Gynecol**. v.23, n.4, p.236-9, 1996.

VISCOMI, F.; MARTINS, J.A.; PASTORE, M.D.A. Ablação histeroscópica do endométrio no tratamento da menorragia - seguimento de 200 casos trabalhos originais. **RBGO**, v.23, n.3, p.169-173, 2001.

WANER, P.E. et al. Menorrhagia II: is the 80 mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? **Am J Obstet Gynecol**., v.190, p.1224-9, 2004.

WILLIAMS, D. F.; On the nature of biomaterials. *Biomaterials* V. 30. P. 5897–5909. 2009.

www.cura.com.br. Acesso em: 02 de Fevereiro de 2015