

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

Marcelo Vicente Toledo de Araújo

**OBTENÇÃO DE COMPÓSITO PARA UTILIZAÇÃO COMO MARCADORES
RADIOPACOS NO ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO COLÔNICO**

Campina Grande - PB

2017

Marcelo Vicente Toledo de Araújo

**OBTENÇÃO DE COMPÓSITO PARA UTILIZAÇÃO COMO MARCADORES
RADIOPACOS NO ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO COLÔNICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial à obtenção do título de **Mestre em Ciências e Engenharia de Materiais**.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook

Campina Grande - PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UFCG

- A663o Araújo, Marcelo Vicente Toledo de.
Obtenção de compósito para utilização como marcadores radiopacos no estudo do tempo de trânsito colônico / Marcelo Vicente Toledo de Araújo. – Campina Grande, 2017.
54 f. : il. color.
- Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, 2017.
"Orientação: Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook".
Referências.
1. Constipação. 2. Matrizes Poliméricas. 3. Radiopacidade. I. Fook, Marcus Vinicius Lia. II. Título.

CDU 620.11(043)

VITAE DO CANDIDATO

Marcelo Vicente Toledo de Araújo

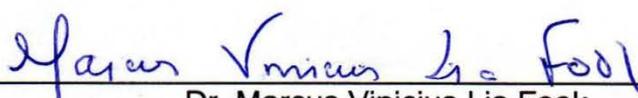
- Formado em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em 2006
- Residência Médica em Clínica Médica no Hospital Universitário Osvaldo Cruz (HUOC) pela Universidade de Pernambuco (UPE) em 2010
- Residência Médica em Gastroenterologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP) pela Universidade de São Paulo (USP) em 2012
- Título de Especialista em Gastroenterologia pela Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG) em 2012
- Membro Titular da FBG e Associado da Sociedade Brasileira de Endoscopia (SOBED)
- Médico clínico e gastroenterologista concursado do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade federal da Paraíba (UFPB) desde 2012
- Preceptor da graduação e da residência médica de Clínica Médica e Gastroenterologia do HULW-UFPB
- Preceptor e professor do internado nos módulos de Clínica Médica e de Emergências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM-PB)

MARCELO VICENTE TOLEDO DE ARAÚJO

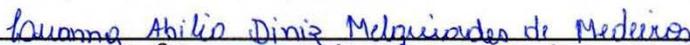
**OBTENÇÃO DE COMPÓSITO PARA UTILIZAÇÃO COMO MARCADORES
RADIOPACOS NO ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO COLÔNICO**

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

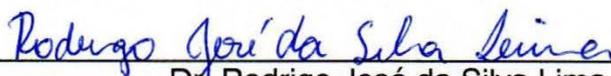
Aprovado em: 27/09/2017



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



Dr.ª Luanna Abílio Diniz Melquíades Medeiros
Examinadora Externa
UFCG/CSTR



Dr. Rodrigo José da Silva Lima
Examinador Externo
UFCG/DF

Marcelo Vicente Toledo de Araújo

À minha família, meus
amigos, pacientes, colegas,
professores e alunos,
DEDICO.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste mestrado tem muitos responsáveis, pois foi lapidado, pouco a pouco, por várias mãos, seguindo-se abaixo alguns daqueles a quem agradeço:

À minha esposa, Paula Bezerra de Araújo, sem quem jamais iniciaria ou concluiria este mestrado e quem continua sendo a força motriz de minha evolução acadêmica e espiritual.

Aos meus pais, Humberto Vicente de Araújo e Walkíria Toledo de Araújo, exemplos de pessoas, profissionais e docentes, além de fontes de inspiração nesta jornada, sem contar com todo o apoio, carinho e amor que deram, e continuam dando, aos meus projetos de vida.

À minha amiga Denise Albuquerque, colega de profissão e responsável pela idéia no tema desta dissertação.

Às minhas famílias, de sangue e de casamento, por todo o amparo e paciência com as minhas ausências dedicadas aos estudos.

Aos professores, mentores e conselheiros Rossemberg e Wladymyr Jefferson Bacalhau de Sousa, por nunca deixarem de compreender, estimular e incentivar nos momentos mais difíceis desta missão.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook, por acreditar que, apesar de todas as circunstâncias do nosso dia a dia, seria possível sair da nossa zona de conforto e ampliar nossa mente para novos e antes inalcançáveis conhecimentos.

Aos meus colegas de mestrado, por deixar as aulas e os momentos de estudo mais leves e divertidos.

Aos funcionários, alunos, mestrandos e doutorandos do CERTBIO, pela ajuda inestimável na compreensão e caracterização dos materiais do meu estudo.

Aos meus colegas do Hospital Universitário Lauro Wanderley, a doutora Cecília, o físico Daniel e o técnico de radiologia Rafael, pela solicitude e empolgação nos estudos de radiopacidade.

Por fim, a todos os demais que fizeram parte desta realização, direta ou indiretamente, mas não foram citados nestas páginas, meu muito obrigado!

“Nós somos o que fazemos todos os dias. Deste modo, a excelência não é um ato, mas um hábito” - Aristóteles

“Empregue o seu tempo em melhorar a si mesmo pelos escritos de outros homens, para que você possa facilmente ganhar aquilo pelo qual os outros têm trabalhado duro para conseguir” – Sócrates

RESUMO

A constipação é um problema crônico que acomete muitos pacientes no mundo e pode ser definida como qualquer dificuldade em realizar defecação, exigindo esforço maior do que o habitual. Uma das avaliações prévias do tratamento na constipação inclui o estudo do tempo de trânsito colônico que é realizada utilizando os marcadores radiopacos, alguns desses são polímeros acrescidos com cargas que atribuem radiopacidade ao material. O polipropileno é um polímero incolor, inodoro, atóxico e considerado um dos termoplásticos mais leves, apresenta uma estrutura apolar, é quimicamente inerte, sendo apenas suscetível a dissolução por solventes apolares. O Carbonato e fosfato de cálcio estão entre os materiais mais intensamente usados como cargas inorgânicas, principalmente para regeneração de tecido ósseo devido à sua semelhança química, radiopacidade e bioatividade. Devido a tais características, os mesmos apresentam grande potencial para serem utilizados na obtenção de um compósito radiopaco para medida do tempo de trânsito colônico. Sendo assim, o presente trabalho objetiva obter e caracterizar marcadores radiopacos para o estudo do tempo de trânsito colônico. A pesquisa foi realizada na UFCG, no CERTBIO. Os materiais utilizados foram o Polipropileno, Fosfato de Cálcio e Carbonato de Cálcio. Para obtenção do compósito, o polipropileno foi misturado à carga e posteriormente extrusado em extrusora monorosca de bancada. A matriz polimérica foi adicionada concentrações de 5% e 10 % de Fosfato de Cálcio e Carbonato de Cálcio, e posteriormente caracterizados por Microscopia Eletrônica de Varredura, Espectroscopia por Energia Dispersiva de raios x, Molhabilidade por Ângulo de Contato, Radiopacidade, Degradação em Ácido Clorídrico e Grau de Intumescimento. Nos resultados de MEV antes da degradação observou-se a presença de poros e partículas uniformemente distribuídas na superfície e após o ensaio de degradação notou-se a degradação superficial das amostras, deixando as cargas internas na matriz polimérica exposta. O ensaio de EDS apresentou alto percentual dos elementos Carbono e Oxigênio característicos das moléculas de Polipropileno, além de Cálcio e Fósforo provenientes do Carbonato de Cálcio e Hidroxiapatita. Os resultados de Molhabilidade por ângulo de contato sugerem que o material apresenta um perfil hidrofílico. Todos os compósitos obtidos nesta pesquisa apresentaram radiopacidade suficiente quando comparadas aos radiomarcadores utilizados no mercado com sulfato de bário. No ensaio de degradação observou-se uma baixa degradação das amostras. Nos resultados do ensaio de Intumescimento foi visto que o acréscimo de carga influencia no intumescimento das amostras, visto que em concentrações maiores de carga tem-se a redução do intumescimento das mesmas. Através dos resultados obtidos nos compósitos estudados nesta pesquisa pode-se concluir que os mesmos são promissores na utilização como marcadores radiopacos no estudo do tempo de trânsito colônico. Conclui-se também, que os compósitos podem apresentar menor custo/benefício se for obtido com o carbonato de cálcio que apresenta menor custo quando comparado a Hidroxiapatita que apresentou efetividade semelhante no ensaio de radiopacidade.

Palavras-Chaves: Constipação. Matrizes Poliméricas. Radiopacidade.

ABSTRACT

Constipation is a chronic problem that affects many patients in the world and can be defined as any difficulty in performing defecation, requiring greater effort than usual. One of the previous assessments of treatment in constipation includes the study of colonic transit time that is performed using the radiopaque markers, some of which are polymers added with charges that attribute radiopacity to the material. Polypropylene is a colorless, odorless, non-toxic plastic and considered one of the lightest plastics, has an apolar structure, is chemically inert, and is only susceptible to dissolution by non-polar solvents. Carbonate and calcium phosphate are among the materials most intensively used as inorganic cargo, mainly for regeneration of bone tissue due to their chemical similarity, radiopacity and bioactivity. Due to these characteristics, they have the potential to be used to obtain a radiopaque composite for the measurement of colonic transit time. Therefore, the present work aims to obtain and characterize radiopaque markers for the study of colonic transit time. The research was carried out at the UFCG, at CERTBIO. The materials used were Polypropylene, Calcium Phosphate and Calcium Carbonate. To obtain the composite, the polypropylene was mixed to the load and then extruded in a monorail extruder. The polymeric matrix was added with concentrations of 5% and 10% of Calcium Phosphate and Calcium Carbonate, and later characterized by Scanning Electron Microscopy, X-ray Dispersive Energy Spectroscopy, Wettability by contact angle, Radiopacity, Degradation by Hydrochloric Acid and Degree of Swelling. In the MEV results before degradation the presence of uniformly distributed pores and particles on the surface was observed and after the degradation test the surface degradation of the samples was observed, leaving the internal charges in the polymer matrix exposed. The EDS test presented a high percentage of the Carbon and Oxygen elements characteristic of Polypropylene molecules, besides Calcium and Phosphorus coming of the Calcium Carbonate and Hydroxyapatite. Results of Wettability by contact angle suggest that the material has a hydrophilic profile. All the composites obtained in this research presented sufficient radiopacity when compared to radiolabels used in the market with barium sulfate. In the degradation assay a low degradation of the samples was observed. In the results of the swelling test, it was seen that the increase of the load influences the swelling of the samples, since in higher concentrations of load the reduction of the swelling of the samples takes place. Through the results obtained in the composites studied in this research it can be concluded that they are promising in the use as radiopaque markers in the study of colonic transit time. It is also concluded that the composites can present lower cost / benefit if it is obtained with the calcium carbonate that presents lower cost when compared to Hydroxyapatite that showed similar effectiveness in the radiopacity assay.

Keywords: Constipation. Polymeric Matrices. Radiopacity.

PUBLICAÇÕES

ARAUJO, M. V. T.; BARBOSA, R. C.; FOOK, M. V. L.; WLADYMYR, J.B.S. ; PEDROSA, T. C.; CARDOSO, M. J. B.; MARCADORES RADIOPACOS DE POLIPROPILENO COM CARBONATO DE CÁLCIO PARA DIAGNÓSTICO DO TEMPO DE TRÂNSITO COLÔNICO. 2017. Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10201701931, título: "MARCADORES RADIOPACOS DE POLIPROPILENO COM CARBONATO DE CÁLCIO PARA DIAGNÓSTICO DO TEMPO DE TRÂNSITO COLÔNICO", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Depositante (s): Universidade Federal de Campina Grande, Depósito: 11/09/2017.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas anatômicas correspondentes ao processo de evacuação.	17
Figura 2 - Avaliação pela manometria.....	24
Figura 3 - Marcadores radiopacos.....	27
Figura 4 - Fluxograma simplificado da elaboração dos marcadores radiopacos.....	34
Figura 5 - Amostras obtidas.	34
Figura 6 - Imagens de MEV com magnificação de 500x das amostras de Polipropileno sem carga e Polipropileno com carga, incorporadas com 5 e 10% de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, antes da degradação com Ácido Clorídrico. .	38
Figura 7 - Imagens de MEV com magnificação de 500x das amostras de Polipropileno sem carga e Polipropileno com carga, incorporadas com 5 e 10% de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, após a degradação com Ácido Clorídrico.	39
Figura 8 - Gráfico da Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato das amostras de Polipropileno sem/com cargas de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, antes e após a degradação com Ácido Clorídrico.....	41
Figura 9 - Resultados da análise de grau de radiopacidade das amostras estudadas.	42
Figura 10 - Escala de radiodensidade.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fisiopatologia e os principais sintomas da constipação.	22
Tabela 2 - Fosfatos de cálcio, fórmulas químicas e razões Ca/P [1, 3].	31
Tabela 3 - A tabela ilustra as codificações das respectivas amostras.	35
Tabela 4 - Espectroscopia por Energia Dispersiva de raios X (EDS) das amostras de Polipropileno sem carga e Polipropileno com carga, incorporadas com 5 e 10% de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, antes e após a degradação com Ácido Clorídrico.	40
Tabela 5 - Densidade dos materiais utilizados.	43
Tabela 6 - Resultados obtidos a partir do ensaio de Degradação.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFMG - Universidade Federal de Campina Grande

CERTBIO - Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste

EAE - Esfíncter Anal Externo

EAI - Esfíncter Anal Interno

EUA - Estados Unidos da América

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

CTN - Constipação de Trânsito Normal

CTL - Constipação de trânsito lento

DSF - Disfunção Sexual Feminina

HULW - Hospital Universitário Lauro Wanderley

UFPB - Universidade Federal da Paraíba

EDS - Espectroscopia por Energia Dispersiva de raios X

GI - Grau de Intumescimento

HA - Hidroxiapatita

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

SII - Síndrome Do Intestino Irritável

PP - Polipropileno

PP5C - Polipropileno com 5% de carbonato de cálcio

PP5HA - Polipropileno com 5% de hidroxiapatita

PP5CD - Polipropileno com 5% de carbonato de cálcio após degradação em

PP5HAD - Polipropileno com 5% de hidroxiapatita após degradação em ácido clorídrico

PP10C - Polipropileno com 10% de carbonato de cálcio

PP10HA - Polipropileno com 10% de hidroxiapatita

PPD - Polipropileno após degradação em ácido clorídrico Ácido Clorídrico

PP10CD - Polipropileno com 10% de carbonato de cálcio após degradação em ácido clorídrico

PP10HAD - Polipropileno com 10% de hidroxiapatita após degradação em Ácido Clorídrico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 Fisiologia do sistema evacuatório	17
2.2 Constipação	18
2.2.1 Definição e epidemiologia da constipação	18
2.2.2. Grupos clínicos e classificação da constipação	21
2.2.3 Avaliação clínica da constipação	22
2.2.4 Testes diagnósticos da constipação	23
2.2.5 Tratamento utilizado na constipação	24
2.3 Tempo de trânsito colônico	25
2.4 Marcadores Radiopacos	26
2.5 Biomateriais Poliméricos.....	27
2.5.1 Polipropileno	28
2.6 Biomateriais Cerâmicos	29
2.6.1 Fosfato de Cálcio	30
2.7 Carbonato de Cálcio	32
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
3.1 Local da Pesquisa.....	33
3.2 Materiais	33
3.2.1 Reagentes	33
3.3 Métodos	33
3.3.1 Obtenção dos compósitos de polipropileno com diferentes concentrações de fosfato de cálcio e carbonato de cálcio.....	33
3.4 Amostras.....	34
3.5 Caracterização.....	35
3.5.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) / Espectroscopia por Energia Dispersiva de raios X (EDS).....	35
3.5.2 Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato	36
3.5.3 Radiopacidade.....	36
3.5.4 Degradação em ácido clorídrico	37
3.5.5 Grau de Intumescimento (GI)	37
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38

4.1 Microscopia Eletronica de Varredura (MEV)/ Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS)	38
4.2 Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato	40
4.3 Radiopacidade	42
4.4 Degradação em ácido clorídrico	44
4.5 Grau de Intumescimento (GI).....	44
5 CONCLUSÃO.....	46
6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1 INTRODUÇÃO

Constipação é um termo conhecido popularmente, porém de difícil definição na linguagem científica. Seu conceito é amplo, pois envolve queixas, como menor frequência de evacuações, maior consistência do bolo fecal, redução do seu calibre e volume, até dificuldade na sua eliminação à custa de grande esforço. É um problema crônico que acomete muitos pacientes no mundo. Em alguns grupos de pacientes, como os idosos, a constipação constitui um problema sanitário importante (Collete, Araújo e Madruga, 2010).

O método para medida do tempo de trânsito colônico utilizando a ingestão de marcadores radiopacos para auxiliar no diagnóstico da constipação já foi descrito por Hilton e colaboradores desde 1969. Os marcadores são compostos por drágeas de polímero (polietileno) saturado por bário, entretanto, tal técnica é suficiente para avaliar este tempo através da quantificação dos marcadores presentes no cólon. Se persistirem mais de 20% dos marcadores no cólon significa que o trânsito está retardado. O acúmulo distal dos marcadores pode indicar um transtorno da evacuação e, nos casos típicos de constipação por trânsito lento, quase todos os marcadores se mantêm e se observam tanto no cólon direito como no esquerdo (Lindberg, 2010).

Os polímeros constituem uma fonte de possibilidades de aplicação na área da medicina e biomedicina, em virtude do seu fácil processamento e de se assemelharem aos materiais biológicos quanto às suas propriedades mecânicas (Oréfice, Pereira e Mansur, 2006; Park e Lakes, 2007). Eles são definidos como qualquer material orgânico ou inorgânico, sintético ou natural, que tenha um alto peso molecular e com variedades estruturais repetitivas, sendo que normalmente esta unidade que se repete é de baixo peso molecular (Manrich, 2005).

O polipropileno é um polímero termoplástico da classe das poliolefinas, essencialmente linear e altamente cristalino. Tornou-se uma das mais importantes resinas termoplásticas da atualidade, devido a excelente combinação de propriedades térmicas e mecânicas combinadas a vantagem econômica (Abreu, Forte e Liberman, 2006). É muito utilizado na área automotiva, eletrodoméstica e médica onde confere dureza, resistência à flexão e resistência à alta temperatura. Porém, para algumas aplicações se faz necessário o reforço com cargas orgânicas

(ex: fibras vegetais) ou inorgânicas (ex: fosfato de cálcio, carbonato de cálcio) para melhoria das suas propriedades (Miguel, 2010).

Com a evolução tecnológica dos polímeros nos últimos anos e a diversidade de estudos cada vez mais avançados sobre novos materiais poliméricos, estes podem ser utilizados separadamente, em blendas ou em materiais compósitos nas mais diversas aplicações (Moreira e Seo, 2016).

Os fosfatos de cálcio estão entre os materiais mais intensamente usados como cargas inorgânicas, principalmente para regeneração de tecido ósseo devido à sua semelhança química, a sua radiopacidade e bioatividade (Araújo, 2011). Eles podem ser produzidos sob a forma de géis, pastas, blocos sólidos ou como matrizes porosas, na ortopedia e odontologia (Fernandes, 2013). Outro material inorgânico muito utilizado como cargas em compósitos é o carbonato de cálcio (CaCO_3) que é um mineral vastamente encontrado na natureza em rochas, conchas marinhas, casca de ovos e no corpo humano (Sarıkaya *et al.*, 2003; Lakshminarayanan *et al.*, 2006).

Tanto o fosfato de cálcio quanto o carbonato de cálcio, devido as suas características apresentam potencial para ser utilizado na obtenção de compósitos marcadores para medida do tempo de trânsito colônico (Targerino, 2006). Entretanto, os radiomarcadores poliméricos utilizados comumente no estudo do tempo de trânsito colônico, referem apenas os que são adicionados o sulfato de bário (Martins, 2014).

Mediante o exposto, o presente trabalho objetivou obter e caracterizar marcadores radiopacos para o estudo do tempo de trânsito colônico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fisiologia do sistema evacuatório

O intestino grosso refere-se a um órgão correspondente do sistema digestivo, sendo este ainda considerado o segundo cérebro humano por ser um dos locais na qual se concentra uma maior quantidade de serotonina, repercutindo assim na qualidade de vida do ser humano (Mendonça, 2008).

Além disto, sabe-se que o intestino é subdividido em porções, sendo elas consideradas as seguintes: cólons ascendentes, transverso, descendente e sigmóide; reto e canal anal. Em vista disso, tais estruturas encontram-se baseadas mais na anatomia da própria estrutura do que na fisiologia da mesma (Oliveira, 2017). Entretanto, as estruturas anatômicas que contribuem para o processo fisiológico normal da evacuação são: o reto, o canal anal, os músculos do assoalho pélvico (particularmente o puborretal), o Esfíncter Anal Externo (EAE), o Esfíncter Anal Interno (EAI), a mucosa do canal anal e as estruturas neurais, tais estruturas corresponde a Figura 1 (Miranda, Carvalho e Machado, 2011).

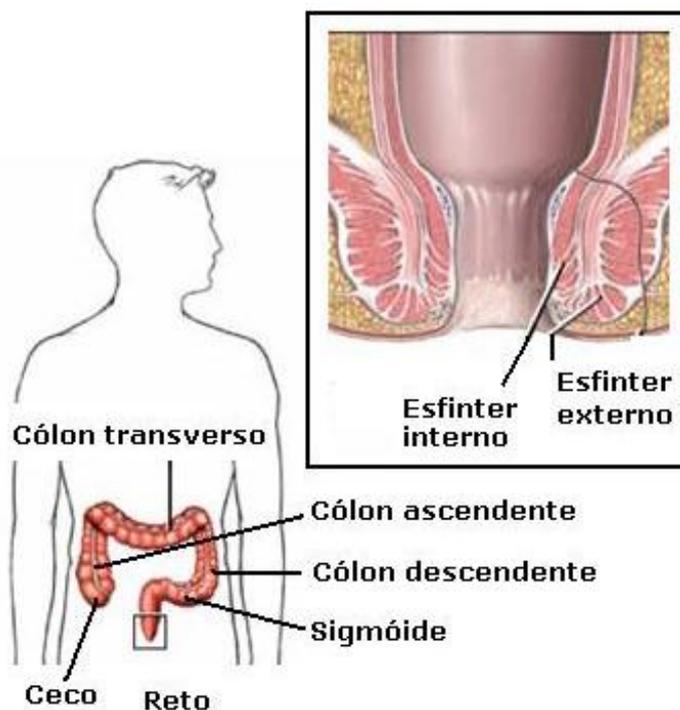


Figura 1 - Estruturas anatômicas correspondentes ao processo de evacuação.
(Fonte: Mendonça, 2008).

Contudo, a região chamada de anorretal é formada pela parte final e distal do cólon, sendo esta região considerada complexa, por ser capaz de promover uma função sensorial que permite a distinção entre material sólido, líquido e gasoso, para que possa prover, assim, o controle noturno e um reservatório para o material fecal e o adiamento da evacuação. Através disto, sabe-se ainda que a base para uma evacuação normal dar-se-á através do cólon, que possui três funções fisiológicas principais: absorção de água e eletrólitos, a formação das fezes e servir como local de crescimento de microrganismos (Miranda, Carvalho e Machado, 2011).

Quando se refere ao reto, sabe-se que tal estrutura é caracterizada por ser um segmento especializado do próprio cólon, tendo como função primordial o armazenamento e a eliminação das fezes. Já quando se refere ao canal anal é caracterizada por ser uma estrutura cujo segmento é especializado e composto de músculos estriados e lisos, além dos seus componentes neurovasculares. Em vista disto, a percepção do estímulo sensorial, provindo através da parede retal, do assoalho pélvico e do canal anal, é fundamental para a manutenção da continência e para a evacuação (Oliveira, 2017).

Contudo, em termos fisiológicos, a evacuação é promovida através da motilidade colônica, que possui um ritmo circadiano, ou seja, possui máxima atividade durante o dia e mínima atividade durante a noite. Entretanto, a compreensão dos eventos reage diretamente com os mecanismos fisiológicos, para que ocorram os padrões de normalidades referentes à evacuação. (Galvão-Alves, 2013). Sendo assim, pesquisas concluem que substâncias, derivadas de medicamentos ou alimentação, possuem um grande potencial em alterar as funções motora, absorptiva e secretória do intestino, sendo capaz de promover a constipação (Cruz, 2014).

2.2 Constipação

2.2.1 Definição e epidemiologia da constipação

O termo constipação possui uma abrangência universal de significados, onde a maneira como é utilizada pode diferir não só entre a relação médico-paciente, mas também entre as diferentes culturas e religiões (Galvão-Alves, 2013). Porém, pode

ser conceituada como qualquer dificuldade em realizar a defecação, exigindo um esforço maior do que o habitual.

A constipação intestinal caracteriza-se ainda como uma das patologias funcionais do intestino, sendo fundamentado consensualmente segundo os critérios do último consenso internacional sobre distúrbios funcionais, o Roma IV, exige como critérios diagnósticos de constipação funcional, a necessidade de pelo menos dois dos seguintes achados: esforço para evacuar, fezes ressecadas ou endurecidas (fezes em cíbalos ou amendoadas - classificação de Bristol 1 ou 2), sensação de evacuação incompleta, sensação de bloqueio ou obstrução na evacuação, necessidade de uso de manobras manuais (evacuação digital - uso do dedo - ou massagem no assoalho pélvico) e menos de três evacuações por semana, no mínimo, em um quarto das vezes, além de evacuações raramente presentes sem o uso de laxantes, com sintomas nos últimos três meses e início nos últimos seis meses (Lacy, 2016).

Outro evento importante que se destaca é referido ao esforço excessivo no ato evacuatório (Galvão-Alves, 2013), entretanto, devido ao esforço ocasionado para a evacuação, ocorre associação destes com queixas subjetivas, como as dores abdominais e anal durante a realização da evacuação, a sensação de inexistência na urgência evacuatória e a sensação de inchaço corporal proporcional devido a sua ausência (Gimenes e Bohm, 2010).

A constipação intestinal acomete cerca de 20% da população mundial, onde sua prevalência em crianças (0 a 18 anos) varia em torno de 0,7% a 29,6%, tendo como média de 8,9%. Em idosos essa prevalência chega a atingir de 15 a 20%, podendo ainda atingir 50 % dos casos quando se associa a outros fatores desencadeantes (Cruz, 2014). Tal condição clínica possui ainda uma maior prevalência em mulheres, entretanto, quando se refere à constipação na infância, nota-se que acomete mais os meninos do que as meninas (Morais e Maffei, 2000; Croffie, 2006). Contudo, estudos em ambulatórios pediátricos, em creches e centros de saúde no território brasileiro, mostraram que a predisposição da constipação na infância varia de 14,7% a 38,4%, no qual representa 10% a 25% das consultas nas clínicas de gastroenterologia pediátrica (Vieira *et al.*, 2016).

A constipação intestinal é uma condição multifatorial, sendo na maioria das vezes decorrente da ingestão inadequada de fibras e água, mas pode ser consequência de outras doenças. A constipação funcional pode ter diferentes

causas, que vão desde mudanças na dieta, atividade física ou estilo de vida, até disfunções motoras primárias produzidas por miopatia ou neuropatia colônica. A constipação também pode ser secundária a um transtorno de evacuação. O transtorno de evacuação pode estar associado a uma contração paradoxal ou espasmo involuntário do esfíncter anal, que pode resultar de um transtorno adquirido do comportamento defecatório que ocorre em dois terços dos pacientes (Lindberg, 2010).

Com isso, devido aos dados considerados em acometidos, sabe-se que o desconforto promovido pode ainda acarretar em várias complicações, tanto decorrente do próprio esforço em evacuar como também por fatores que proporcionam o desencadeamento do mesmo, como por exemplo, os casos de doença diverticular e diverticulite, hemorróidas e câncer de intestino (Kriger, 2006).

Sabe-se que um bom funcionamento intestinal depende basicamente de três fatores: a motilidade colônica, a sensibilidade retal e a capacidade do indivíduo para com os movimentos coordenados da musculatura pélvica. Contudo, existem inúmeros fatores que podem proporcionar o desenvolvimento da constipação, fatores esses que vão desde o psicológico, como o uso de medicamentos com ação anticolinérgica, o sedentarismo, o tipo de alimentação e o nível de hidratação irregular, e até mesmo quadros patológicos (Dias *et al.*, 2000).

As queixas intestinais, decorrentes em uma parcela significativa dos constipados, referem-se a modificações na ingestão inadequada de água e do hábito alimentar, ou seja, seus sintomas estão fortemente relacionados ao baixo teor de fibras dietéticas em sua alimentação habitual (Ambrogini, 2003). Quando se refere ao modo alimentar, sabe-se que está associada a um aumento no consumo de alimentos industrializados, refinados, conseqüentemente, pobre em fibras, isso porque são as fibras que estão relacionadas a um aumento da frequência de movimentos intestinais e do bolo fecal (Cruz, 2014).

Apesar da minoria dos pacientes com constipação procurar serviços de saúde, ela é responsável por um consumo substancial dos recursos da saúde devido a sua alta prevalência, sendo um dos cinco diagnósticos mais comuns entre pacientes ambulatoriais com queixas gastrointestinais. Recentemente nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que os custos anuais reproduzem mais de 230 milhões de dólares, sendo os custos de saúde de uma mulher com constipação o dobro de outra sem esta patologia. Em uma revisão da epidemiologia da

constipação, feita no Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) em outubro de 2010, identificando mais de 58 artigos sobre prevalência de constipação na população e baseada em amostras de crianças e adultos, porém com definições de constipação variáveis, onde a média de constipação na população foi de 16% (entre 0,7% a 79%) entre adultos e 33,5% em idosos entre 60 e 101 anos. A maioria, mas não todos os estudos, sugerem que a constipação é mais comum em populações não-brancas. A prevalência é maior em mulheres (1,5:1) (Bharusha, Pemberton e Locke, 2013).

A constipação crônica subdivide-se em primária e secundária, tendo esta última causa bem definida, como doenças endócrinas e neurológicas ou uso inadvertido de substâncias obstipantes (Alves, 2013).

2.2.2 Grupos clínicos e classificação da constipação

Os sintomas de constipação podem ser secundários a doenças do cólon, (estenoses, câncer ou fissura anal) distúrbios metabólicos (hipercalcemia, hipotireoidismo, diabetes) e desordens neurológicas (parkinsonismo, lesões de medula), algumas delas com tratamentos específicos. Mais frequentemente a constipação é devida a associação, ou não, de desordens colônicas, do assoalho pélvico ou disfunção anorretal. Os estudos do trânsito colônico e função anorretal permitem categorizar em três subgrupos: distúrbios da defecação, Constipação de Trânsito Normal (CTN) e Constipação de Trânsito Lento (CTL) (Bharucha, Pemberton, Locke, 2013).

Embora o exercício físico e a dieta rica em fibras tenham um efeito protetor, os seguintes fatores aumentam o risco de constipação (a associação pode não ser causal): envelhecimento (mas a constipação não é consequência fisiológica do envelhecimento normal), depressão, inatividade, baixa ingestão calórica baixa renda e baixo nível educativo, quantidade e tipo da medicação recebida (independentemente dos perfis de efeitos colaterais), abuso físico/sexual ou até mesmo as Disfunções Sexuais Femininas (DSF) (Lindberg, 2010).

Distúrbios da defecação ocorrem em virtude da disfunção do assoalho pélvico mais precisamente do esfíncter anal, conhecidos como anismos, entretanto, o medo da dor ao defecar (fezes volumosas e endurecidas), a fissura anal e as hemorróidas pode estar associado aos distúrbios da defecação, assim como abuso físico/sexual

ou distúrbios alimentares. CTN e CTL têm trânsito colônico normal e lentificado, respectivamente. Pode haver a combinação destes distúrbios (Alves, 2013; Bharucha, Pemberton e Locke, 2013). A Tabela 1 ilustra a fisiopatologia e os principais sintomas.

Tabela 1 - Fisiopatologia e os principais sintomas da constipação.

Subtipo Fisiopatológico	Características principais ou causas secundárias
Constipação por trânsito lento (CTL)	Trânsito lento das fezes pelo cólon.
<ul style="list-style-type: none"> • Inércia colônica 	Diminuição da atividade colônica.
<ul style="list-style-type: none"> • Hiper-reatividade colônica 	Aumento ou descoordenação da atividade colônica.
Transtorno da evacuação	Trânsito colônico normal ou prolongado, com uma evacuação inadequada ou fezes difíceis.
Síndrome do intestino irritável (SII) com predomínio da constipação	Dor abdominal com distensão abdominal, hábito intestinal alterado.

Fonte: Lindberg, 2010.

2.2.3 Avaliação clínica da constipação

É imprescindível a avaliação clínica do paciente constipado, principalmente devendo-se tentar excluir causas secundárias. Através da anamnese sabe-se com descrição dos sintomas de constipação, como também do diário de sintomas, da presença de distensão abdominal e a presença de dor ou desconforto, da natureza das fezes, dos movimentos intestinais e o esforço defecatório prolongado/excessivo, verifica-se também o nível de insatisfação, o uso de laxantes tendo em mente a frequência e a dosagem, além das condições atuais, histórico médico, cirurgia recente, doença psiquiátrica, estilo de vida do paciente como o seu estilo alimentar. Entretanto, realiza-se o exame físico a procura da presença de tumoração gastrointestinal e distúrbios anorretais como, por exemplo, as estenose, os prolapso retal ou retocele (Lindberg, 2010). Investigam-se a presença de sinais e sintomas de

alarme, como emagrecimento involuntário, sangramento nas fezes, hiporexia ou anemia, que podem sugerir causa anatômica, como neoplasias, já na avaliação laboratorial inicial inclui-se o hemograma completo, eletrólitos, glicemia e hormônio da tireoide. Para aqueles que não responderam à orientação inicial, apresentam pesquisa de sangue oculto nas fezes e todos os pacientes com mais de 50 anos a colonoscopia é indicada (Alves, 2013).

Usa-se na anamnese a Escala de Bristol da Forma das Fezes é uma medida desenhada para ajudar os pacientes a descrever a consistência do bolo fecal, em sete tipos: tipo 1 ou bolinhas separadas e duras, como amendoim (difíceis de passar); tipo 2 ou forma de salsicha, mas segmentada; tipo 3 ou forma de salsicha, mas com fendas na superfície; tipo 4 ou forma de salsicha ou cobra, lisa e macia; tipo 5 ou pedaços moles, contornos nítidos e fáceis de passar; tipo 6 ou pedaços aerados, contornos esgarçados; tipo 7 ou aquosa, sem peças sólidas (líquida) (Zaslavsky e Guerra, 2016).

2.2.4 Testes diagnósticos da constipação

Pacientes que não respondam às medidas iniciais podem ser beneficiados com testes e tratamentos específicos, iniciando-se por provas anorretais para identificarem-se distúrbios da defecação. A manometria anorretal e o teste de expulsão do balão retal são exames simples e relativamente baratos, mas nem sempre disponíveis, sendo utilizados na abordagem inicial. Os testes anorretais devem ser considerados precocemente quando os sinais e sintomas surgirem fortemente disfunção do assoalho pélvico. O trânsito colônico é recomendado após exclusão de distúrbios da defecação, apesar de que até 50% dos pacientes com distúrbios defecatórios também possuem trânsito colônico lento, assim como trânsito colônico lento não exclui desordens defecatórias. Podem ser utilizadas técnicas com marcadores radiopacos, cintilografia ou cápsula de motilidade sem fio em pacientes com sintomas persistentes, tratados com laxativos (Bharusha, Pemberton e Locke, 2013).

Como a manometria anorretal e o teste de expulsão do balão não são facilmente disponíveis, em lugares com recursos limitados ou intermediários, o estudo de trânsito colônico com marcadores radiopacos é o teste de escolha, após a avaliação clínica e o físico exame anorretal (Figura 2) (Lindberg, 2010).



Figura 2 - Avaliação pela manometria (Fonte: Oliveira, 2017).

No teste de balão de expulsão o paciente é solicitado a expulsar um balão de látex, inserido no reto e preenchido com 50mL de água ou ar. A incapacidade de expulsar o balão dentro de dois minutos sugere distúrbio de defecação (Alves, 2013).

Como conclusão dessa avaliação inicial, o paciente constipado poderá ser classificado com distúrbio de defecação, CTN (constipação funcional ou, naqueles com dor abdominal, SII), CTL, combinação de CTL com distúrbios da defecação ou constipação secundária (Bharusha, Pemberton e Locke, 2013).

2.2.5 Tratamento utilizado na constipação

A adesão ao tratamento repousa na perfeita relação do médico com seu paciente. O tratamento da constipação funcional, na maioria das vezes, é bem sucedido com a inclusão da fibra, de forma natural ou farmacológica, na dieta dos pacientes (Morais *et al.*, 2004).

O estudo da estrutura do cólon é importante para que causas de obstrução, como estenoses, dilatações ou tumores, sejam excluídas. Pode ser realizado através de enema opaco com duplo contraste ou de enchimento, ou colonoscopia. Na avaliação de pacientes portadores de constipação intestinal, com idade inferior a 50 anos, prefere-se o enema opaco por ser o método que oferece melhores informações sobre a anatomia do órgão, permitindo a visualização das haustrações e a avaliação dos diâmetros do intestino grosso nos diversos segmentos, assim como o padrão de contração observado (Magalhães, 2006).

Outras avaliações prévias do tratamento na constipação inclui o estudo do tempo de trânsito colônico que é realizada utilizando os marcadores radiopacos, importados, cilíndricos ou retangulares que já se apresentam condicionados em cápsulas prontas para uso (Soares, 2013). Porém, a necessidade de importação desse material e os custos elevados em decorrência disso, leva a procura de alternativas para obtenção de um material que apresente radiopacidade e de baixo custo.

Com a introdução de marcadores radiopacos para avaliação do tempo de trânsito intestinal, tornou-se possível mensurar não apenas o tempo de trânsito total, como também o segmentar (Sobrado *et al.*, 2005).

2.3 Tempo de trânsito colônico

A medida do tempo de trânsito intestinal tem despertado o interesse de vários autores desde o início do século, sempre com o objetivo de estudar as alterações da motilidade intestinal (Sobrado *et al.*, 2005).

Foram desenvolvidos vários métodos para a avaliação do tempo de trânsito colônico. Alguns estão sendo abandonados por utilizarem marcadores radiopacos que interferem com o trânsito intestinal, como o sulfato de bário, ou porque são absorvidos apresentando recuperação incompleta nas fezes (Magalhães, 2006).

Desde 1917, vários métodos têm sido propostos para o estudo do trânsito colônico, métodos como colorimetria, cintilografia e diferentes técnicas utilizando marcadores radiopacos ou até mesmo imãs. O mais utilizado, devido à sua maior adequação para avaliação da constipação intestinal com menor exposição à radiação, é o que utiliza marcadores radiopacos (Magalhães, 2006). A utilização de marcadores radiopacos foi descrito pela primeira vez por Hinton, Lennard-Jones e Young (1969), utilizaram marcadores de polietileno impregnados por bário, ingeridos no início do teste e acompanhados através de radiografias diárias de abdômen e de radiografias das fezes.

O trânsito colônico está sujeito a variações, mesmo quando mensurado duas vezes em uma mesma pessoa. Alguns pesquisadores têm se ocupado em estudar fatores que possam modificar o tempo de trânsito colônico, tais como ansiedade, depressão ou estresse, idade, sexo, fase do ciclo menstrual, prática de exercícios, tabagismo e uso de álcool (Santos, Barcelos e Mesquita, 2000).

O tempo de trânsito colônico tem sua principal aplicação na avaliação diagnóstica da constipação intestinal sendo indicado quando a terapêutica clínica de modificação dietética com ingestão aumentada de fibras e água falha e após a avaliação estrutural do cólon (Husni-Hag-Ali *et al.*, 2003).

2.4 Marcadores Radiopacos

O exame é efetuado através de um estudo do tempo de trânsito colônico por meio de marcadores radiopacos, tal método auxilia tanto no diagnóstico de várias doenças gastrointestinais, como também avalia o tempo de trânsito do conteúdo intestinal ao nível do cólon (Sobrado *et al.*, 2005). O mesmo exame permite ainda confirmar a constipação de modo patológico e ainda diferencia a constipação por inércia colônica e a secundária, a síndrome da evacuação obstruída (Gabriel Neto, 2004).

Com isso, a primeira utilização de marcadores radiopacos descrita na literatura foi através de Hinton, Lennard-Jones e Younge (1969), no qual utilizaram marcadores de polietileno impregnados por bário, ingeridos no início do teste e acompanhados através de radiografias diárias de abdômen e de radiografias das fezes (Magalhães, 2006).

Comprovadamente, refere-se ao método mais simples, eficaz e o mais utilizado, pois sua avaliação é realizada através da ingestão oral de marcadores radiopacos, nos quais os mesmos são acompanhados ao longo dos segmentos do cólon por radiografias planas do abdômen (Magalhães, 2006).

Posteriormente, os marcadores podem ser localizados nos diferentes segmentos do cólon, quando identificados são contados diretamente nas radiografias, que podem ser subdivididas em três regiões, a saber: cólon direito, cólon esquerdo e retossigmóide (Sobrado *et al.*, 2005). Entretanto, as formas de ingestão desses marcadores e os intervalos entre as radiografias variam tanto nos diferentes métodos propostos para o teste, como também os tipos de marcadores radiopacos encontrados (Magalhães, 2006).

Contudo, alguns métodos de avaliação foram abandonados devido às características físico-químicas de determinados tipos de marcadores, os quais de alguma forma alteravam a velocidade do trânsito intestinal. Após essa série de experiências iniciais, chegou-se a conclusão que o marcador ideal deve possuir as

seguintes características: ser inerte, não ser absorvido ou secretado, ser recuperado totalmente nas fezes, ter peso e gravidade específica semelhante ao das fezes, ser facilmente quantificável e ter baixo custo (Sobrado *et al.*, 2005).

Comumente faz-se a utilização desses marcadores através de polímeros impregnados com bário sob forma de anel, no qual atribui radiopacidade necessária ao material (Figura 3) (Galvão-Alves, 2013).

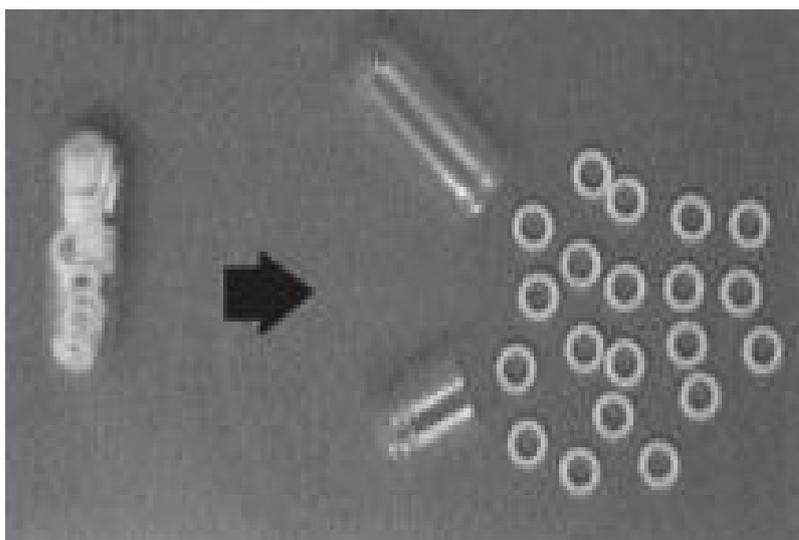


Figura 3 - Marcadores radiopacos (Fonte: Galvão-Alves, 2013).

2.5 Biomateriais Poliméricos

O campo da ciência dos biomateriais abrange quatro classes principais do ponto de vista da Engenharia de Materiais: poliméricos, cerâmicos, metálicos e compósitos. Estes materiais são amplamente utilizados na odontologia, oftalmologia, ortopedia, resumidamente em diversas aplicações médicas e biológicas. Para além das considerações acerca das classes dos materiais, um fator considerado primordial na utilização ou combinação desses, para que possam atuar em sistemas *in vivo* de forma eficiente e/ou reparadora em determinada perda ou patologia, é a biocompatibilidade (Ratner *et al.*, 2005; Oréfice, Pereira e Mansur, 2012).

A biocompatibilidade é a capacidade de um material que foi projetado para uma aplicação específica em virtude de uma adequação tecidual numa determinada região e, do ponto de vista biológico não causar resposta inflamatória crônica, reação de corpo estranho ou toxicidade. Quanto a sua interação/reação pode ser bionerte ou biodegradável (Park e Lakes, 2007; Williams, 2008).

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

Os biomateriais poliméricos são os materiais com aplicações para saúde, produzidos a partir de polímeros sintéticos ou naturais (biopolímeros); biodegradáveis ou não. Os biodegradáveis são frequentemente divididos em duas categorias tendo a base o processo de polimerização: sintéticos ou biológicos. Os polímeros sintéticos são aqueles que possuem grupos susceptíveis ao ataque enzimático (Wessler, 2007).

Dentre suas principais características apresentam-se as propriedades físico-químicas, sua versatilidade estrutural, que permite adequá-los a cada aplicação específica, geralmente baixo custo de fabricação de dispositivos, a diversidade de polímeros sintéticos e naturais e a relativa facilidade de obtenção. Além de serem funcionalmente ativos, ou seja, cumprirem com sucesso suas funções dentro do corpo, um dos polímeros que iremos destacar nesta tese é o polipropileno (Ratner *et al.*, 2005; Jalili *et al.*, 2009).

O uso de compósitos de polímeros alia suas diferentes propriedades (mecânicas, térmicas e viscoelásticas) para obter o melhor resultado pretendido nas diversas aplicações (Andrade, Olibeira e Cunha, 2009).

Dentre a variedade de biomateriais já comercializados, encontram-se as telas de polipropileno utilizado em reparo de lesões da cavidade abdominal (Nácul, 2014).

2.5.1 Polipropileno

O polipropileno (PP) é um polímero termoplástico, produzido pela polimerização do propileno, um subproduto gasoso do refino de petróleo, em condições específicas de temperatura e pressão e com uso de catalisador. As propriedades do polipropileno dependem, principalmente, de sua taticidade, da massa molar e das condições de cristalização (Canevarolo Junior, 2006).

O polipropileno refere-se a um termoplástico incolor, inodoro e atóxico, tendo ainda densidade aproximada de $0,9 \text{ g/cm}^3$, caracterizando-se assim um dos

plásticos mais leves. Por apresentar uma estrutura apolar, é praticamente inerte quimicamente, sendo apenas suscetível a dissolução por solventes apolares (Jorge, 2013). Devido ao seu baixo custo e densidade, tal material possui elevada resistência química a solventes e uma grande versatilidade, é normalmente utilizado em aplicações como recipientes para embalagem, seringas de injeção descartáveis, peças automotivas, carcaças de eletrodomésticos, brinquedos, tubos para cargas de caneta esferográfica, bocal de pistolas para aplicação de aerossóis e material hospitalar. A versatilidade do PP é originada em grande parte à disponibilidade de sistemas catalíticos que permitem a produção do polímero sob medida (Oliveira, 2012; Linck, 2016).

Com a finalidade adequar as características físicas, químicas e biológicas do polímero em questão foram utilizadas biomateriais cerâmicos (fosfatos de cálcio e carbonato de cálcio).

2.6 Biomateriais Cerâmicos

Biomateriais cerâmicos são compostos, biocompatíveis, inorgânicos, tipicamente duros, frágeis, com altas temperaturas de fusão, baixa condutibilidade elétrica e térmica e boa estabilidade química. Estes materiais têm uma ampla faixa de aplicações. Na área médica e odontológica tem se intensificado o seu uso na reparação da perda do tecido ósseo (Oréfice, Pereira e Mansur, 2012).

A utilização de biomateriais para substituir ou reparar a perda do tecido ósseo tem sido uma prática comum há décadas. Os biomateriais cerâmicos podem ser tanto sintéticos quanto naturais e apresentam vantagens na utilização em substituição ao tecido ósseo por ser estruturalmente semelhantes ao componente inorgânico do osso, biocompatíveis, osteocondutores, não possuem proteínas em sua composição, o que proporciona ausência de resposta imunológica, diminuindo assim o risco de rejeição pelo organismo, além de possuírem um alto tempo de degradação *in vivo*. (Abukawa *et al.*, 2006; Chow, 2009).

As biocerâmicas podem ser utilizadas nas formas densas ou porosa dependendo da aplicação. No entanto, o aumento da porosidade poderá diminuir a resistência mecânica do material isoladamente e a existência de poros com dimensões adequadas favorecem o crescimento de tecidos através deles, fazendo com que haja um forte entrelaçamento do tecido com o biomaterial (Kawashi *et al.*,

2000). Estes satisfazem necessidades tão diversas quanto: baixos coeficientes de atrito para a lubrificação de próteses articulares, superfícies de válvulas de coração que evitam coagulação do sangue, materiais que estimulem o crescimento ósseo e aqueles que podem prender espécies radioativas para tratamentos terapêuticos e podem ser encontrados na forma de: microesferas, camadas ou coberturas finas em implantes metálicos, redes porosas, compostos com componentes poliméricos (compósitos). Materiais que podem ser classificados como biocerâmicos incluem alumina, zircônia, fosfatos de cálcio, vidros ou vidros cerâmicos à base de sílica e carbonos pirolíticos (Azevedo *et al.*, 2007).

2.6.1 Fosfato de Cálcio

Os componentes da família dos fosfatos de cálcio são extensivamente estudados, principalmente sob a forma de cristalina de apatita, pois possuem os principais componentes minerais encontrados nos ossos e dentes, ou seja, constituindo aproximadamente 99% de cálcio do organismo (Cunha, 2010; Gomes *et al.*, 2012).

Contudo, a família dos fosfatos de cálcio desperta grande interesse entre biólogos, mineralogistas, químicos inorgânicos e industriais por muitos anos por apresentarem um dos principais elementos estudados e empregados como biomateriais na reposição e regeneração do tecido ósseo, já que os mesmos possuem características químicas semelhantes com a fase mineral dos ossos, dos dentes e dos tecidos calcificados, além da excelente biocompatibilidade, bioatividade, ausência de toxicidade local ou sistêmica e a radiopacidade (Guastaldi e Aparecida, 2010).

Uma maneira conveniente para classificar os fosfatos de cálcio é usando a razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo, como indicado na Tabela 2 (Ratner *et al.*, 2005).

Tabela 2 - Fosfatos de cálcio, fórmulas químicas e razões Ca/P

Fosfato de cálcio	Fórmula química	Ca/P
Fosfato tetracálcico (TeCP)	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	2,0
Hidroxiapatita (HA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,67
Fosfato de cálcio amorfo (ACP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	1,5
Fosfato tricálcico (α, α', β,g) (TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,5
Fosfato octacálcico (OCP)	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,33
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio di-hidratado (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio (DCP)	CaHPO_4	1,0
Pirofosfato de cálcio (CPP)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	1,0
Pirofosfato de cálcio di-hidratado (CPPD)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0
Fosfato heptacálcico (HCP)	$\text{Ca}_7(\text{P}_5\text{O}_{16})_2$	0,7
Di-hidrogênio fosfato tetracálcico (TDHP)	$\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$	0,67
Fosfato monocálcico mono-hidratado (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,5
Metafosfato de cálcio (α,β,g) (CMP)	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$	0,5

Fonte: Ratner *et al.* (2005)

Dentre os fosfatos de cálcio encontra-se a Hidroxiapatita (HA), onde esta é amplamente utilizada em aplicações médicas e odontológicas, através de recobrimentos ou materiais densos para a reposição e reparação do tecido ósseo, devido à sua similaridade química e estrutural com a apatita biológica, na qual propicia a interação direta com este tecido (Ratner *et al.*, 2005). Com isso, a HA possui uma maior importância biológica quando comparada a outros grupos de fosfato de cálcio, pois o mesmo possui grande similaridade com a fase inorgânica dos tecidos ósseos, no qual induz o seu crescimento na região em que se encontra (Gomes *et al.*, 2012).

Entretanto, a HA é um fosfato de cálcio hidratado do grupo mineral referente às apatitas, tendo como fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ e com estrutura pertencente ao sistema hexagonal (Cunha, 2010). Contudo, a HA refere-se ainda a

um material no qual possuem comportamento radiopaco, usado como contraste radiológico por longas décadas na área de dermatologia (Cabrera e Mulinari-Brenner, 2011).

Com relação à radiopacidade, sabe-se que a HA possui menor penetração dos Raios-X, ou seja, o mesmo apresenta-se com densidade superior à dos tecidos moles, porém inferior à do osso cortical e medular (Cabrera e Mulinari-Brenner, 2011). A segunda carga inorgânica utilizada nestes trabalhos com finalidade da produção de um marcador radiopaco foi o carbonato de cálcio.

2.7 Carbonato de Cálcio

O carbonato de cálcio cuja fórmula molecular refere-se ao CaCO_3 , é um mineral vastamente encontrado na natureza em conchas marinhas, casca de ovos e no corpo humano. É o quinto mineral em abundância e possui uma estrutura molecular tetraédrica. Tem aparência de um pó branco, com densidade de 2,83 g/cm³, ponto de fusão de 850°C, sendo insolúvel em água. Pode ser obtido pelo resultado da reação do óxido de cálcio com dióxido de carbono e é encontrado em três formas cristalinas: calcita (mais estável), vaterita (menos estável) e aragonita (Sarikaya *et al.*, 2003; Lakshminarayanan *et al.*, 2006).

O carbonato de cálcio retirado da casca do ovo é um cristal que ocorre naturalmente na forma de calcita no qual apresenta baixa solubilidade em água. É um dos materiais mais absorventes que existem na natureza. Tais características sugerem que este material possa ser utilizado para o desenvolvimento de novos produtos, além de ter a vantagem de não conter elementos tóxicos (Murakami, 2006; Oliveira *et al.*, 2009).

Alguns minerais entram na formação dos ossos e da casca do ovo, outros são necessários aos processos metabólicos, hormonais e enzimáticos. Os minerais também são importantes na manutenção do balanço ácido-básico (pH) do sangue, na pressão osmótica e balanço da água corporal, na excitação dos nervos e músculos, no transporte de nutrientes através de membranas e na regulação da permeabilidade das membranas de vários tecidos, além de fazerem parte da composição de várias enzimas (Peruzzolo, 2010).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada na Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste-CERTBIO, e o setor de Radiologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba-UFPB para a avaliação da radiopacidade.

3.2 Materiais

- Polipropileno (C_3H_6)
- Fosfato de cálcio - Hidroxiapatita $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ - Sigma Aldrich;
- Carbonato de cálcio ($CaCO_3$) - Certbio

3.2.1 Reagentes

- Ácido clorídrico (HCl; P.A.) - Vetec

3.3 Métodos

3.3.1 Obtenção dos compósitos de polipropileno com diferentes concentrações de fosfato de cálcio e carbonato de cálcio.

O polipropileno foi misturado à carga (HA ou carbonato de cálcio) através de um mixer, posteriormente o mesmo foi moído e depois levado à extrusora. O material com e sem carga foi extrudado a 50rpm, torque de 40Nm, com um perfil de temperatura de 180/182/185°C numa extrusora monorosca de bancada AX-Plásticos (16-mm), com razão LD=26, com uma taxa de compressão de 1,5. Dos espaguete extrudados foram confeccionados os corpos de prova. Após a obtenção do compósito de polipropileno com carbonato de cálcio e de polipropileno com HA, ambos com diferentes concentrações, 5% e 10%, respectivamente, os mesmos foram caracterizados. A Figura 4 ilustra o fluxograma simplificado da elaboração dos

marcadores radiopacos desde o seu processo inicial até a sua caracterização pela técnica de extrusão.

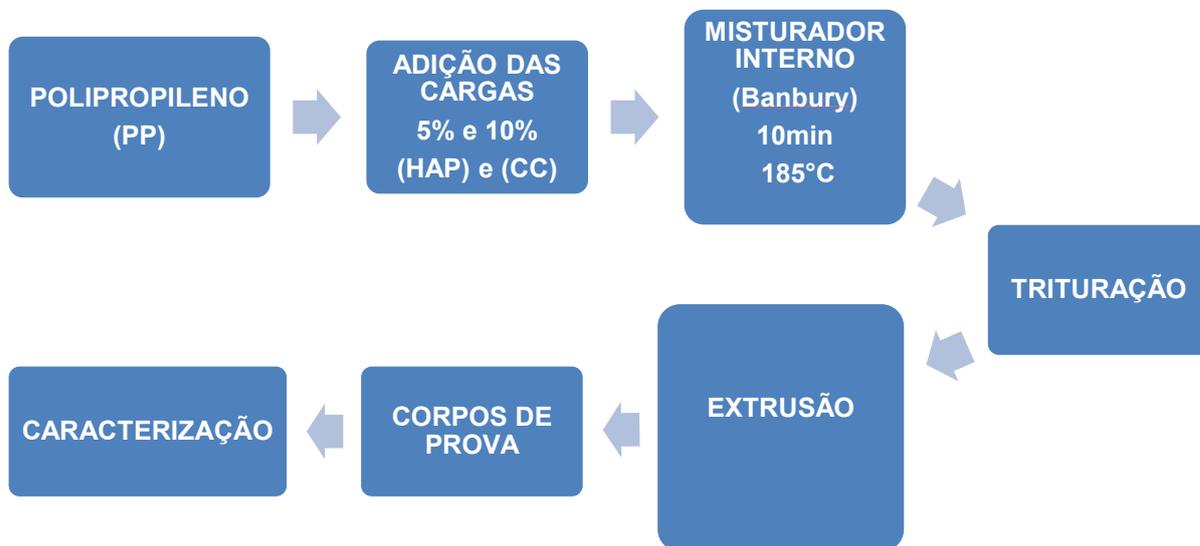


Figura 4 - Fluxograma simplificado da elaboração dos marcadores radiopacos (Fonte: Própria).

3.4 Amostras

A imagem (Figura 5) ilustra as amostras obtidas no desenvolvimento desse trabalho, as quais foram codificadas seguindo os códigos da Tabela 3.

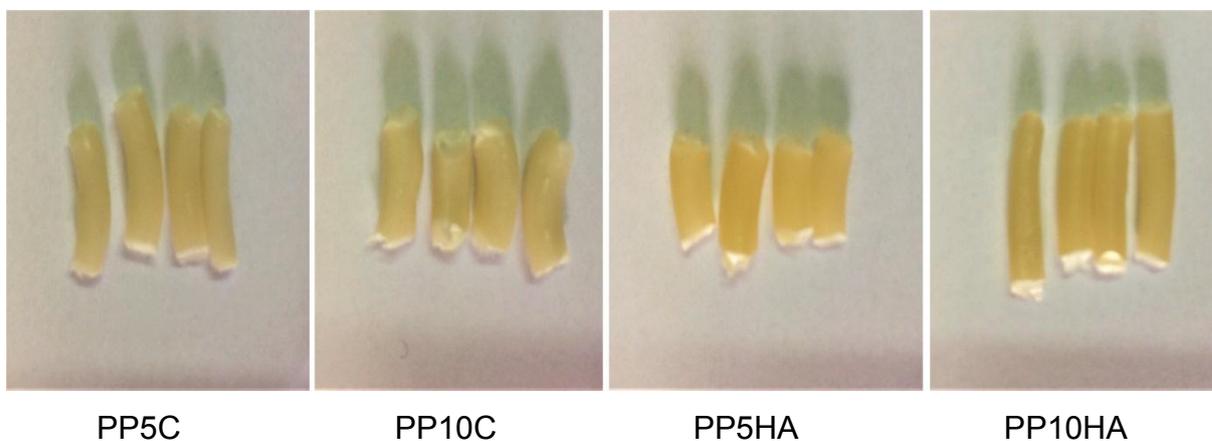


Figura 5 - Amostras obtidas (Fonte: Própria).

Tabela 3 - A tabela ilustra as codificações das respectivas amostras.

CÓDIGO	AMOSTRAS
PP	Polipropileno
PP5C	Polipropileno com 5% de carbonato de cálcio
PP10C	Polipropileno com 10% de carbonato de cálcio
PP5HA	Polipropileno com 5% de hidroxiapatita
PP10HA	Polipropileno com 10% de hidroxiapatita
PPD	Polipropileno após degradação em ácido clorídrico
PP5CD	Polipropileno com 5% de carbonato de cálcio após degradação em ácido clorídrico
PP10CD	Polipropileno com 10% de carbonato de cálcio após degradação em ácido clorídrico
PP5HAD	Polipropileno com 5% de hidroxiapatita após degradação em ácido clorídrico
PP10HAD	Polipropileno com 10% de hidroxiapatita após degradação em ácido clorídrico
M	Marcador comercial
HA	Hidroxiapatita
CC	Carbonato de Cálcio

Fonte: Própria (2017).

3.5 Caracterização

3.5.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) / Espectroscopia por Energia Dispersiva de raios X (EDS)

Para realização das análises foi utilizado o microscópio eletrônico de varredura de bancada, modelo TM-1000, marca Hitachi, com aumento de até 10000x, profundidade de foco de 1mm, resolução de 30nm, 15KV, baixo vácuo e pressão variada (1 a 270Pa), sem recobrimento metálico. O MEV foi utilizado para identificar a morfologia da superfície e da estrutura formada, do tamanho, da forma e da distribuição dos poros no compósito. As imagens foram obtidas nos aumentos de 500x. A caracterização por EDS foi realizada também no mesmo MEV com o auxílio

de um acessório acoplado, para determinar a composição pontual do biomaterial, pelo sistema para micro análise químico.

3.5.2 Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato

A técnica de molhabilidade consiste no cálculo da tensão superficial da membrana baseada na análise do formato da gota. O ângulo de molhabilidade entre a gota de água destilada com tensão superficial conhecida e a superfície sólida depende da relação entre as forças adesivas, que fariam a gota se espalhar sobre a superfície.

Caso o ângulo de contato estático tenha um valor acima de 90° , o líquido tem a tendência a não molhar a superfície e a fase é chamada de não-molhante. Com um valor aproximado a zero, o líquido recobre toda a superfície formando um filme fino de fluido molhante. Quando o valor do ângulo for menor ou igual a 90° , a molhabilidade é dita parcial. Logo, quanto menor for o ângulo, maior será a molhabilidade (Wisniewski e Arguelho, 2011).

As análises de ângulo de contato foram efetuadas após o gotejamento da água destilada na superfície dos compósitos, onde se utilizou uma câmara digital para capturar as imagens, contudo, estas imagens serão posteriormente, remetidas a um computador que possui um programa específico para ser feita a conversão do ângulo da interface líquido-material em unidade de tensão interfacial. A medida do ângulo de contato, assim obtida, foi utilizada para caracterizar a molhabilidade das superfícies.

3.5.3 Radiopacidade

Para avaliação da radiopacidade dos compósitos utilizou-se um sistema de radiografia digital direta que possui um dispositivo acoplado de carga - CCD, que através de um cabo encaminha a imagem para o computador aparecendo imediatamente na tela. As radiovisiografias foram realizadas com aparelho de RX marca CDK, modelo Diafix 500 mA, Técnica 5 mAs, 50 KV com foco fino.

3.5.4 Degradação em ácido clorídrico

As amostras secas foram pesadas em balança analítica, depois imersas em solução de ácido clorídrico, pH entre 1,5 a 2, o mesmo do ambiente estomacal, por 24hs e, em seguida, lavadas e colocadas na estufa a 40° C por 24hs. Após a secagem, as amostras foram novamente pesadas. A diferença entre o peso inicial menos o final informará o quanto o material perdeu de massa. Foram utilizadas 10 amostras para cada variável.

3.5.5 Grau de Intumescimento (GI)

Este ensaio foi realizado com o objetivo de avaliar o GI dos compósitos. Os mesmos foram inicialmente pesados e mantidos em água destilada por 24hs. Em seguida as amostras foram retiradas da água, colocadas sobre papel filtro para retirar o excesso e pesadas em balança digital. O grau de intumescimento de cada amostra no tempo t, foi calculado de acordo com a Equação 1.

Todas as amostras passaram por medições antes e após o intumescimento para verificar o quanto o sistema irá aumentar de tamanho.

$$GI = \frac{Wt - Wo}{Wo} \times 100 \quad \text{Equação 1}$$

Onde:

Wt: é o peso da amostra no tempo t

Wo: é o peso inicial da amostra.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Microscopia Eletronica de Varredura (MEV)/ Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS)

A partir das imagens obtidas nos ensaios de MEV (Figura 6) das amostras antes da degradação, pode-se observar a presença de poros uniformemente distribuídos, bem como a presença de partículas dispersas na superfície dos filmes, provenientes da incorporação de HA e do Carbonato de Cálcio, as quais aumentam em função da concentração da carga inorgânica incorporada nas amostras. Observa-se, também, a presença de alguns aglomerados da carga.

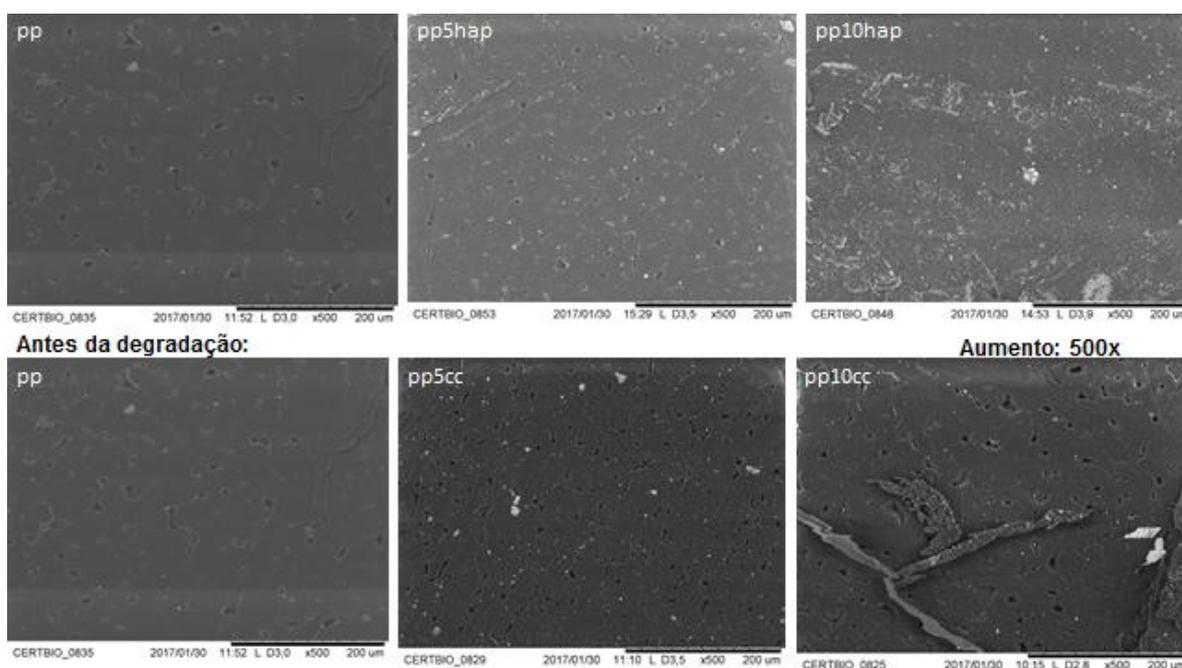


Figura 6 - Imagens de MEV com magnificação de 500x das amostras de Polipropileno sem carga e Polipropileno com carga, incorporadas com 5 e 10% de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, antes da degradação com Ácido Clorídrico (Fonte: Própria).

Nas imagens das amostras após a degradação (Figura 7), nota-se que ocorreu degradação superficial do material, extraíndo a matriz polimérica de polipropileno e conseqüentemente, diminuindo o número de poros e expondo as cargas inorgânicas internas no compósito, deixando-as mais evidente na superfície, esse fato é importante tendo em vista que o parâmetro de degradação é fundamental, pois simula o comportamento do suco gástrico no corpo humano. A carga inorgânica quando exposta também reage com o ácido clorídrico formando

novos compostos. No entanto, a degradação do material e formação dos novos compósitos, possivelmente, não acarretarão em danos ao paciente e nas propriedades desejadas do material no que diz respeito à finalidade de uso como radiomarcador.

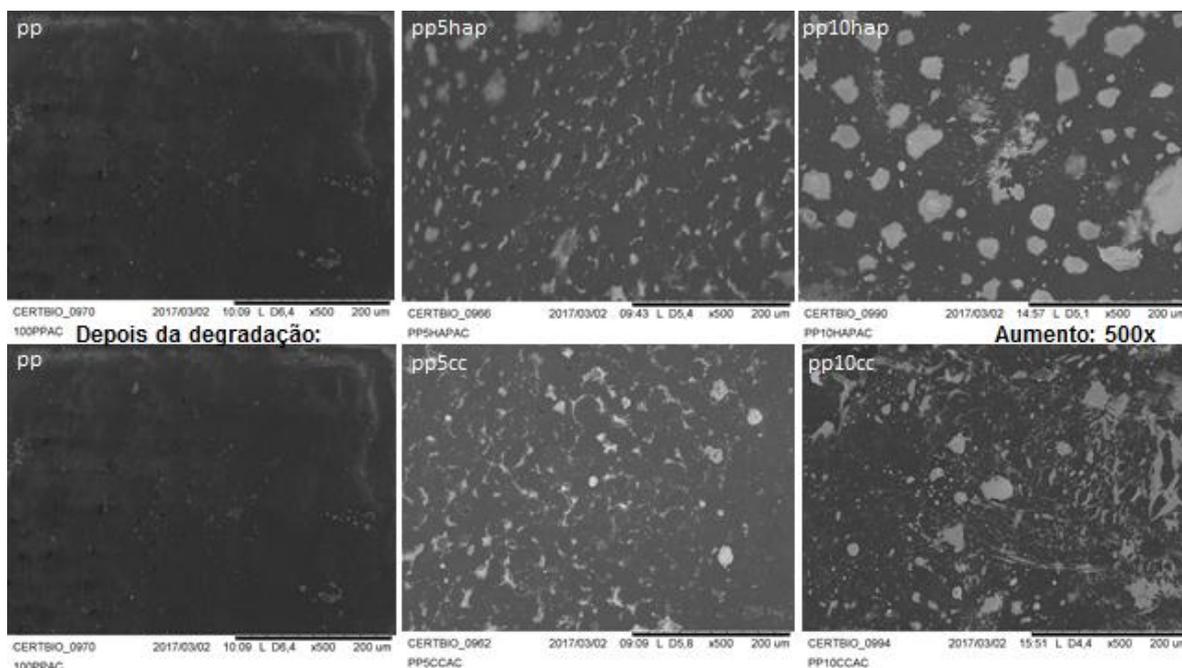


Figura 7 - Imagens de MEV com magnificação de 500x das amostras de Polipropileno sem carga e Polipropileno com carga, incorporadas com 5 e 10% de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, após a degradação com Ácido Clorídrico (Fonte: Própria).

Em um estudo do efeito da adição de nanopartículas de CaCO_3 em uma matriz polimérica de Polipropileno, Moreira (2010) observou que tanto em baixa concentração (3%), quanto em alta concentração (20%) de carga, apesar de haver uma dispersão homogênea das partículas na matriz polimérica, em altas concentrações há uma maior tendência à formação de aglomerados.

Sá e colaboradores (2016) estudaram compostos obtidos a partir de PEEK/ CaCO_3 , e observaram que as partículas de CaCO_3 apresentaram-se bem distribuídas e razoavelmente dispersas na matriz de PEEK, já que pequenos aglomerados foram observados em maior quantidade no composto 20%PEEK/80% CaCO_3 , uma vez que, os aglomerados tendem a aumentar quando se aumenta a concentração do CaCO_3 .

De acordo com as análises de Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (Tabela 4), observam-se os percentuais dos átomos das amostras analisadas.

Tabela 4 - Espectroscopia por Energia Dispersiva de raios X (EDS) das amostras de Polipropileno sem carga e Polipropileno com carga, incorporadas com 5 e 10% de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, antes e após a degradação com Ácido Clorídrico.

Amostras	Carbono (%)	Oxigênio (%)	Cálcio (%)	Fósforo (%)	Cloro (%)
PP	93,90	6,10	-	-	-
PP5C	95,11	4,15	0,73	-	-
PP10C	93,38	5,91	0,71	-	-
PP5HA	94,60	4,96	0,44	-	-
PP10HA	88,68	8,98	1,71	0,62	-
PPD	97,81	1,98	-	-	0,22
PP5CD	95,54	2,41	0,78	-	1,26
PP10CD	95,60	2,88	0,67	-	0,85
PP5HAD	96,63	2,24	0,52	-	0,60
PP10HAD	88,24	4,93	2,45	1,02	3,35

Fonte: Própria (2017).

Notam-se altas concentrações de Carbono e Oxigênio, características das moléculas de Polipropileno, além de átomos de Cálcio e Fósforo que são provenientes da adição das cargas de Carbonato de Cálcio e HA. A presença do elemento químico Cloro ocorre apenas nas amostras que foram submetidas ao ensaio de degradação em Ácido Clorídrico.

4.2 Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato

No gráfico de molhabilidade por medida de ângulo de contato (Figura 8), é possível notar que com o acréscimo das cargas inorgânicas na incorporação dos filmes, ocorre um aumento na hidrofiliabilidade dos compósitos, sobretudo em relação às amostras que foram submetidas ao processo de degradação, onde todas apresentaram um discreto aumento da hidrofiliabilidade. Isso pode ter ocorrido pelo fato da maior exposição da carga inorgânica na superfície e também da possível reação entre o ácido clorídrico e as referidas cargas que pela reação pode ter

formado uma nova substância com maior afinidade com a água como é o caso do cloridrato de cálcio. Outro fato observado foi que os compósitos com 10% de carbonato de cálcio apresentaram menor hidrofiliabilidade em relação aos compósitos com HA. Entretanto os resultados sugerem que o material tem um perfil hidrofílico por apresentar medias de ângulo de contato menor que 90°.

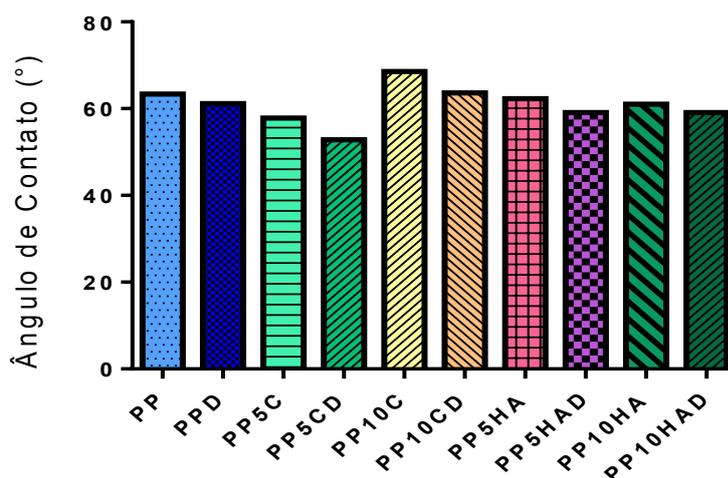


Figura 8 - Gráfico da Molhabilidade por Medida de Ângulo de Contato das amostras de Polipropileno sem/com cargas de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, antes e após a degradação com Ácido Clorídrico (Fonte: Própria).

Sousa (2017) relatou que com a inserção de Hidroxiapatita em membranas de Polihidroxibutirato (PHB), ocorreu uma redução na hidrofiliabilidade dos sistemas. Analisando os biocompósitos, constatou-se uma tendência à diminuição da hidrofiliabilidade de acordo com o aumento da carga (HA). Desta forma, infere-se que a adição da HA tornou os biocompósitos menos hidrofílicos. Essa diminuição da hidrofiliabilidade com a adição da HA pode ter sido ocasionada pela interação entre o PHB e HA, através da qual ocorre uma atração entre os íons Ca^{2+} da HA e do grupo éster (COO^-) do PHB.

Em detrimento com os resultados obtidos, Leal, Ramanathan e Weibel (2009) afirmam que a molécula do polipropileno é desprovida de grupamentos eletronegativos, resultando na ausência de polaridade, o que confere uma característica hidrofóbica à sua superfície.

4.3 Radiopacidade

De acordo com os resultados obtidos na Figura 9 pode inferir que os compósitos obtidos nesta pesquisa apresentaram radiopacidade próxima dos radiomarcadores utilizados no mercado com sulfato de bário.

Como observado na Figura 9, nota-se que a amostra de polipropileno apresentou grau de radiopacidade inferior aos compósitos obtidos e estes quando comparados aos resultados demonstrados na Figura 9 demonstraram potencial para aplicação no estudo de trânsito colônico. O grau de radiopacidade necessário para um desempenho clínico ideal pode variar de acordo com a classe do material (Hara *et al.*, 2001).

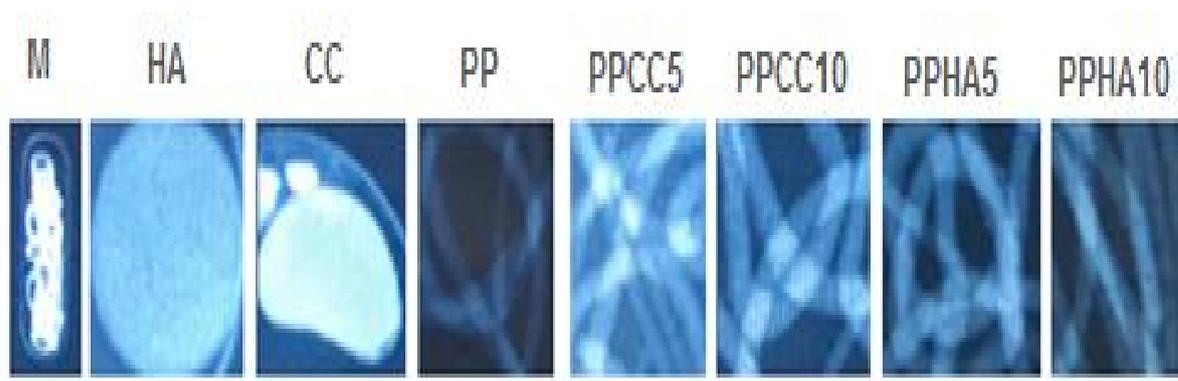


Figura 9 - Resultados da análise de grau de radiopacidade das amostras estudadas (Fonte: Própria).

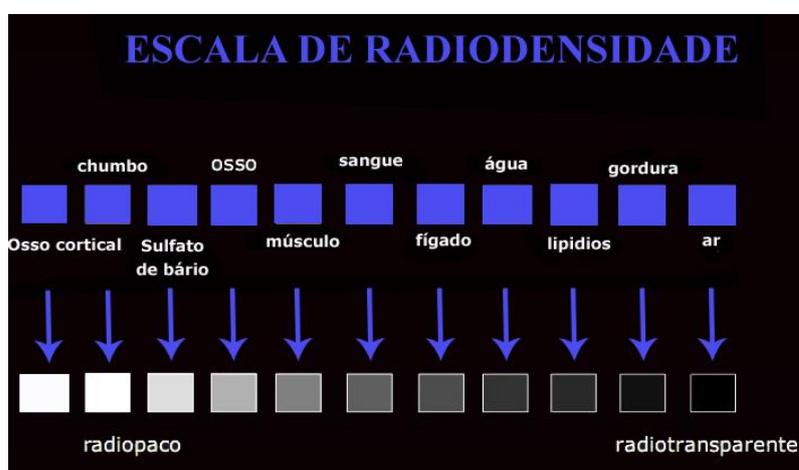


Figura 10 - Escala de radiodensidade (<http://www.radioinmama.com.br/historiadatomografia.html>, 2017).

De acordo com a Tabela 5 pode-se observar que as densidades do carbonato de cálcio e da HA são respectivamente 2,71 g/cm³ e 3,156 g/cm³. Esses valores são maiores do que o osso 1,5 g/cm³ e Sulfato de bário 4,5 g/cm³, o que confirma que esses materiais possam ser promissores para o desenvolvimento dos radiomarcadores.

A densidade de um material está intimamente ligada a radiopacidade dos materiais. Tendo em vista a importância da radiopacidade destes e para que não sejam confundidos com as demais estruturas do organismo, um dos fatores físicos que interfere na formação da imagem, e na interpretação do laudo radiográfico é o tempo de exposição, que conseqüentemente altera a densidade óssea das estruturas radiografadas (Hamida, 2007).

Tabela 5 - Densidade dos materiais utilizados.

Densidade das Cargas Utilizadas	
Carbonato de Cálcio	2,71 g/cm ³
Hidroxiapatita	3,156 g/cm ³
Sulfato de bário	4,5 g/cm ³
Osso	1,5 g/cm ³

Fonte: Própria (2017).

A espessura do material também deve ser avaliada, visto que a mesma é inversamente proporcional à densidade de um material, ou seja, quanto maior o número atômico do material menor será a quantidade de raios x que precipitará na amostra, traduzindo esse resultado em uma imagem radiopaca.

Uma radiografia abdominal deve ser realizada 120 horas após marcadores radiopacos serem deglutidos em uma cápsula de gelatina. Previamente, deve-se fazer dieta rica em fibras, e laxativos/enemas e medicamentos que afetem a função intestinal não devem ser utilizados. Caso haja retenção de mais de 20% dos marcadores, o trânsito é considerado prolongado, e se for predominantemente, em cólon esquerdo e reto, é sugestiva de distúrbio defecatório.

4.4 Degradação em ácido clorídrico

Na Tabela 6 pode-se observar a quantidade mássica em gramas (g) degradada nos filmes obtidos de polipropileno com carga e sem carga.

Tabela 6 - Resultados obtidos a partir do ensaio de Degradação.

Amostras	24h	48h	72h
PP5C	0,0000	0,0001	0,0001
PP10C	0,0002	0,0003	0,0004
PP	0,0001	0,0001	0,0001
PP5HA	0,0002	0,0003	0,0004
PP10HA	0,0000	0,0002	0,0005

Fonte: Própria

A partir dos resultados notou-se uma baixa degradação dos filmes e a diferença entre os tempos de 24, 48 e 72 horas não foi significativa. Esses resultados corroboram com os demais ensaios que apontam os compósitos obtidos como promissores na utilização como marcadores radiopacos no estudo do tempo de trânsito colônico.

4.5 Grau de Intumescimento (GI)

Os dados obtidos nas análises do grau de intumescimento observados na Figura 10 corroboram com os resultados de molhabilidade por ângulo de contato, de modo que, nas amostras de Polipropileno acrescidas com 5% de carga o grau de intumescimento foi discretamente superior às amostras acrescidas com 10% de carga, sugerindo que o incremento de cargas nos sistemas pode influenciar na molhabilidade e no grau de intumescimento.

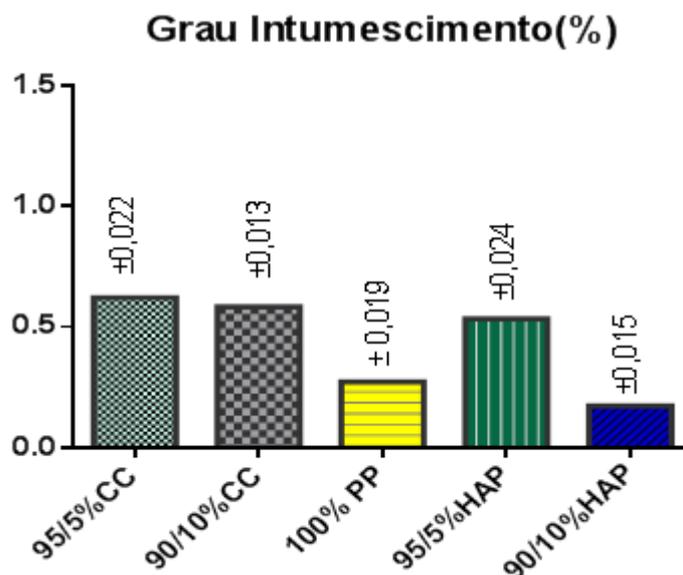


Figura 10 - Gráfico do Grau de Intumescimento das amostras de Polipropileno sem carga e Polipropileno com carga, incorporadas com 5 e 10% de Hidroxiapatita e Carbonato de Cálcio, antes e após a degradação com Ácido Clorídrico (Fonte: Própria).

Segundo Bona (2017) o índice de intumescimento está diretamente relacionado à solubilidade em água, sendo um parâmetro importante para o conhecimento das características gerais de um material, principalmente com relação à resistência deste material a água, isso pode ser confirmado por ele quando afirma que a solubilidade é determinada pela estrutura química do material, ou seja, na interação matriz/carga/solvente.

5 CONCLUSÃO

A incorporação de cargas de Fosfato de Cálcio e Carbonato de Cálcio foi eficiente, apresentando-se bem distribuída na matriz polimérica.

Nos períodos observados no ensaio de biodegradação as composições apresentaram estabilidade igual ou superior ao polímero utilizado no período de 24hs.

Através dos resultados obtidos nos compósitos estudados nesta pesquisa pode-se concluir que os mesmos são promissores na utilização como marcadores radiopacos no estudo do tempo de trânsito colônico. Conclui-se, também, que os compósitos podem apresentar menor custo/benefício se for obtido com o carbonato de cálcio que apresenta menor custo quando comparado a HA e apresentou efetividade semelhante no ensaio de radiopacidade.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Realizar estudos pré-clínicos e clínicos para avaliar a efetividade dos radiomarcadores compostos de polipropileno e carbonato de cálcio ou Hidroxiapatita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABUKAWA, H.; PAPADAKI, M.; ABULIKEMU, M.; LEAF, J.; VACANTI, J. P.; KABAN, L. B.; TROULIS, M. J. The Engineering of Craniofacial Tissues in the Laboratory: A Review of Biomaterials for Scaffolds and Implant Coatings. **Dent. Clin. North. Am.**, v. 50, pp. 205-216, 2006.
- ABREU, F. O. M.; FORTE, M. M. C.; LIBERMAN, S. A.; Propriedades Mecânicas e Morfologia de Blendas de Polipropileno com TPEs. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 16, n. 1, pp. 71-78, 2006.
- ALVES, J. G. Constipação intestinal. **JBM**, v. 101, n. 2, mar./abr., 2013.
- AMBROGINI, O. Obstipação intestinal crônica. **RBM rev. bras. med.**, v. 60, pp. 133-138. dez., 2003.
- ANDRADE, A.; OLIBEIRA, M. V. F. V.; CUNHA, W. C. **Polímeros sintéticos e odontologia**. Webartigos, 23 de set. de 2009. Disponível em: <http://www.webartigos.com/artigos/polimeros-sinteticos-e-odontologia/25244/>, acesso em 26 de jul. de 2017.
- ARAÚJO, R. P. C. Órgãos e sistemas: **Temas interdisciplinares**. EDUFBA: Salvador, 2011.
- AZEVEDO, V. V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; LIA FOOK, M. V.; COSTA, A. C. F. M. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 2, n. 3, pp. 27-34, 2007.
- BHARUCHA, A. E.; PEMBERTON, J. H.; LOCKE III, G. R. Transtornos anorretais. **Gastroenterology**. v. 144, n. 1, pp. 218-238, 2013.
- BONA, J. C. **Preparação e Caracterização de Filmes Biodegradáveis a partir de Blendas de Amido com Polietileno**. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos. Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.
- CABRERA, M. A.; MULINARI-BRENNER, F. Avaliação radiológica de implantes cutâneos com Hidroxiapatita de Cálcio. **Sociedade Brasileira de Dermatologia**, v. 3, n. 3, 2011.
- CANEVAROLO JR., S. V. **Ciência dos polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. São Paulo: Editora Artliber, 2ª edição, pp. 280, 2006.
- CATALANI, L. A.; KANG, S. E. M.; DIAS, M. C. G.; MACULEVICIUS, J. Fibras alimentares. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 18, pp. 178-182, 2003.
- CHOW, L. C. Next generation calcium phosphate-based biomaterials. **Dent. Mater. J.**, v. 28, n. 1, p. 1-10, 2009.

COLLI, C.; SARDINHA, F.; FILISETTI, T. M. C. C. Alimentos funcionais. In: CUPPARI, L. **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. Nutrição clínica no adulto**. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. 1.ed. Barueri: Manole/Unifesp. pp. 55-67, 2003.

COLLETE, V. L.; ARAÚJO, C. L.; MADRUGA, S. W. Prevalência e fatores associados à constipação intestinal: um estudo de base populacional em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 2007. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 7, jul., 2010.

CORDEIRO, M. O.; COSME, J. D.; CARVALHO, L. R. de.; MACHADO, V. C.; TEIXEIRA, W. B. M.; SANTOS, J. Z. L. V. **Análise histológica da regeneração óssea induzida pela casca do ovo de galinha em *Rattus norvegicus***. . In: Anais da I Jornada de Iniciação Científica e 1ª Mostra de Pesquisas da Pós-Graduação, 2008.

CHONG, S. K. Gastrointestinal problems in the handicapped child. **Curr. opin. pediatr.**, v. 13, n. 5, pp. 441-446, out., 2001.

CROFFIE, J. M. Constipation in children. **Indian j. pediatr.**, v. 73, n. 8, pp. 697-701, ago., 2006.

CRUZ, F. R. N. Constipação intestinal: Abordagem medicamentosa e não medicamentosa. **International Journal of Nutrology**. v. 7, n. 1, pp. 15-20, 2014.

CUNHA, M. A. **Síntese e caracterização de hidroxiapatita nanoestruturada obtidos por aspersão de solução em chama**. Trabalho de conclusão de curso em engenharia de materiais, 60f. Escola de Engenharia de Materiais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS, Porto Alegre, 2010.

DIAS, A. A. C.; ANJOS, A. M.; STEFANI, F.; BOZ, P. E. Constipação no idoso: mitos e verdades. **Rev. Cient. AMECS**, v. 9, n. 1, pp. 35-39, 2000.

FALINI, G., S.; ALBECK, S.; WEINER, L.; ADDADI. Control of aragonite polymorphism by mollusk shell macromolecules. **Science**. v. 271, pp. 67-69, 1996.

FERNANDES, J. M. **Síntese e caracterização de cimento de alfa-fosfato tricálcico reforçado com hidrogel de alginato de sódio e pva para aplicação médico-odontológica**. Programa de Pós Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e Materiais. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

FREIRE, M. N.; HOLANDA, J. N. F. **Reciclagem de resíduo casca de ovo em massa cerâmica para revestimento poroso**. . In: 51º Congresso Brasileiro de Cerâmica (Anais), Salvador-BA, 2007.

GABRIEL NETO, S. **Estudo do tempo de trânsito colônico em pacientes com megacólon chagásico com constipação**. Dissertação 71f. Programa de Pós Graduação em Ciências. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

GALLI, P.; HAYLOCK, J. C.; SIMONAZZI, T. **Manufacturing and properties of polypropylene copolymers**. In: KARGER-KOCIS J. Polypropylene: structure, blends and composites. Germany: Chapman & Hall, 1 ed., v. 2, pp. 205, 1995.

GALVÃO-ALVES, J. Constipação intestinal. **JBM**. v. 101, n. 2, mar./abr., 2013.

GIMENES, L. S.; BOHM, C. H. Análise funcional da dor na síndrome do intestino irritável. **Temas psicol.**, v. 18, n. 2, 2010.

GOMES, L. C.; LELLO, B. C. DI; CAMPOS, J. B.; SAMPAIO, M. Síntese e caracterização de fosfato de cálcio a partir da casca de ovo de galinha. **Cerâmica**, v. 58, pp. 448-452, 2012.

GRUNDKE, K. Characterization of Polymer Surfaces by Wetting and Electrokinetic Measurements: Contact Angle, Interfacial Tension, Zeta Potential. . In: **Polymer Surface and Interfaces**, p.103-114, M. Stamm (ed.), Springer, Berlin (2008).

GUASTALDI, A. C.; APARECIDA, A. H. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. **Química Nova** v. 33, n. 6, pp. 1352-1358, 2010.

JORGE, N. **Embalagens para alimentos**. São Paulo: Cultura, 2013.

HAMIDA, H. M. **Estudo comparativo da radiopacidade de materiais forradores**. Dissertação 77f. Programa de Pós Graduação em Odontologia. Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP, Ribeirão Preto, 2007.

HARA, T., FARIAS, C. A. S. A., COSTA, M. J. M., CRUZ R. J. L., Cranioplastia: parietal versus prótese customizada. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 26, n. 1, pp. 32-36 2011.

HINTON, J. M.; LENNARD-JONES, J. E.; YOUNG, A. C.; A new method for studying gut transit time using radiopaque markers. **Gut**. v. 10, pp. 842-7, 1969.

HUSNI-HAG-ALI, R.; GOMEZ, B. J. R.; MENDONZA, F. J. O.; GARCIA, J. M. M.; SACHES, S. V. G.; HERRERIAS, J. M. G. Measuring colonic transit time in chronic idiopathic constipation. **Rev EspEnferm. Dig.** v. 95, pp. 186-90, 2003.

HSIEH, J. **Industry partnership finds alternative uses for eggshell waste**. 2005. Disponível em: <http://www.whistle.gatech.edu/archives/05/oct/24/eggwaste.shtml>, acesso em 5 de ago. de 2008.

KAWASHI E. Y.; BERTRAN, C. A.; REIS, R. R.; ALVES, O. L. Biocerâmicas Tendência e Perspectiva de uma Área Interdisciplinar. **Química Nova**, v. 23, n. 4, pp. 518-522, 2000.

KHOR, E.; LIM, L. Y. Implantable applications of chitin and chitosan. **Biomaterials**, v. 24, pp. 2339-2349, 2003.

<http://www.radioinmama.com.br/historiadatomografia.html>, acesso em 26 de jul. de 2017.

KRIGGER, K. W. Cerebral palsy: an overview. **Am. fam. physician**, v. 73, n. 1, pp. 91-100, 2006.

LACY, E. B. Bowel Disorders. **Gastroenterology**, pp. 1393-1407, 2016.

LAKSHMINARAYANAN, R.; LOH, X. J.; GAYATHRI, S.; SINDHU, S.; BANERJEE, Y.; KINI, R. M.; ALIYAVEETIL, S. Formation of transient amorphous calcium carbonate precursor in quail eggshell mineralisation: An in vitro study. **Biomacromolecules**. v. 7, pp. 3202-3209, 2006.

LEAL, P. H. M.; RAMANATHAN, R.; WEIBEL, D. E. **Cotrole da Hidrofilicidade e Hidrofobicidade em filmes de Polipropileo por Irradiação UV assistida a presença de vapores reativos**. 2009.

LINDBERG, G. Constipação: uma perspectiva mundial. **World Gastroenterology Organisation**, nov., 2010.

LINCK, C. **Influência dos parâmetros de processamento por injeção na correlação estrutura, propriedades e características geométricas do polipropileno**. Dissertação 110f. Programa de Pós Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais. Escola de Engenharia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

MAGALHÃES, M. F. **Avaliação do tempo de trânsito colônico em portadores de constipação intestinal crônica: Um estudo comparativo de dois métodos utilizando marcadores radiopacos**. Dissertação, 78f. Programa de Pós Graduação em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, 2006.

MANRICH, S. **Processamento de termoplásticos**. 1 ed, São Paulo: Artiliber Editora, 2005.

MARTINS, C. **Radiologia: S. GI baixo - Enema baritado**, 2014. Disponível em: <http://radiologia-tec.blogspot.com.br/2014/>, acesso em 17 de out. de 2017.

MENDONÇA, N. A. **Fisiologia da defecação**. 2008. Disponível em: <http://www.medicinageriatrica.com.br/2008/08/11/incontinencia-anal-parte-2-anatomia-e-fisiologia-do-assoalho-pelvico/>, acesso em 10 de ago. de 2017.

MIGUEL, J. J. P. **Estudo Comparativo das Propriedades Térmicas e Mecânicas do Polipropileno Reforçado com Óxido de Zinco, Carbonato de Cálcio e Talco**. Dissertação, 83f. Programa de Pós Graduação Gestão e Tecnologia Industrial. Faculdade de Tecnologia SENAI-CIMATEC, Salvador-BA, 2010.

MIRANDA, J. E. G. B.; CARVALHO, M. A.; MACHADO, N. C. Fisiologia da motilidade colônica e da evacuação, treinamento esfinteriano anal e distúrbios

funcionais de evacuação. **Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba**, v. 13, n. 3, pp. 1-5, 2011.

MORAIS, M. B.; MAFFEI, H. V.L. Constipação intestinal. **J. pediatr.** v. 76, supl. 2, pp. 147-156, jul., 2000.

MORAIS, M. B.; FREITAS, K. C.; MOTTA, M. E. F. A.; AMÂNCIO, O. M. S.; FAGUNDES-NETO, U. Fibra alimentar e constipação intestinal. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 6, pp. 527-529, 2004.

MOREIRA, G. F. **Avaliação do efeito de nanopartículas de carbonato de cálcio nas propriedades físico-mecânicas do polipropileno**. Dissertação. Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia dos Materiais. Instituto Politécnico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2010.

MOREIRA, T. M.; SEO, E. S. M. Preparation and characterization of corn reinforced polymer sheet of fibers. **Matéria**, v. 21, n. 4, out./dez. 2016.

MURAKAMI, F. S. **Estudo termoanalítico entre carbonato de cálcio industrial e carbonato de cálcio obtido da casca do ovo**. In. V Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria. Poços de Caldas, 2006.

NÁCUL, M. P. **Avaliação da eficácia de um dispositivo trocarde balão dissector reutilizável para disseção do espaço pré-peritoneal em cirurgia videoendoscópica: estudo experimental em suínos**. Dissertação 163f. Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas. Faculdade de Medicina da Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

OLIVEIRA, D. A.; BENELLI, P.; AMANTE, E. R. **Valorização de Resíduos Sólidos: Casca de Ovos como Matéria-Prima para a Obtenção de Novos Produtos**. Dissertação. Universidade Federal de Santa Catarina. 2009.

OLIVEIRA, J. **Estudo de aditivação em massa ou por recobrimento de filme de bopp com compostos orgânicos e nanopartículas anti uv**. Dissertação 150f. Programa de Pós Graduação em Engenharia Química. Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, Campinas, 2012.

OLIVEIRA, L. C. C. **Fisiologia anorretal**. Rubio. 2 ed. 2017.

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

ORREGO, C. E.; SALGADO, N.; VALENCIA, J. S.; GIRALDO, O. H.; GIRALDO G. I.; CARDONA, C. A. Novel chitosan membranes as support for lipases immobilization: characterization aspects. **Article in press: Carbohydrate Polymers**, 2009.

PARK, J.; LAKES, R. S. Biomaterials: an Introduction. 3th Edition. New York: Springer, 2007. 561p.

PERUZZOLO, R. S. Utilização de Minerais quelatados na avicultura. Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Medicina Veterinária. Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN F. J.; LEMONS, J. E.; An introduction to materials in medicine. Academic Press, San Diego, (2005).

SÁ, M. D.; SANTOS, F. S. F.; FERREIRA, V. P.; FOOK, M. V. L. Análise química, térmica e morfológica de compostos obtidos com PEEK/CaCO₃. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 11, n. 1, 49-53, 2016.

SANTOS, S. L.; BARCELOS, I. K.; MESQUITA, M. A.; Total and segmental colonic transit time in constipated patients with Chagas' disease without megaesophagus or megacolon. **Braz J Med Biol. Res**, v. 33, pp. 43-9, 2000.

SARIKAYA, M.; TAMERLER, C.; JEN, A. K. Y.; SHULTEN, K.; BANEYX, F. Molecular biomimetics: nanotechnology through biology. **Nature Materials**. v. 2, n. 9, pp. 577-585, 2003.

SOARES, F. A. **Tempo de Trânsito Colônico: Por que realizar este exame?**. Colono, 12 de jul. de 2017. Disponível em: <http://www.colono.com.br/nao-categorizado/tempo-transito-colonico-realizar-exame/>, acesso em 26 de jul. de 2017.

SOBRADO, C. W.; PIRES, C. E. F.; GAMA-BABR, A.; KISS, D. R. Avaliação do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos: estudo com voluntários assintomáticos. **Rev. Col. Bras. Cir.** v. 32, n. 3, 2005.

SOUSA, W. J. B. **Desenvolvimento de membranas de Polihidroxibutirato com Hidroxiapatita para utilização em Odontologia**. Tese. Programa de Pós Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campina Grande, 2017.

TANGERINO, L. M. B. **Estudo das propriedades antimicrobianas de copolímeros derivados do eugenol**. Dissertação, 172f. Programa de Pós Graduação em Materiais para Engenharia. Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2006.

VIEIRA, M. C.; NEGRELLE, I. C. K.; WEBBER, K. U.; GOSDAL, M.; TRUPPEL, S. K.; KUSMA, S. Z. Conhecimento do pediatra sobre o manejo da constipação intestinal funcional. **Rev. Paul. Pediatr.** v. 34, n. 4, pp. 425-431, 2016.

WEINER, S.; ADDADI, L. Design strategies in mineralized biological materials. **Journal of Materials Chemistry**, v. 7, pp. 689-702, 1997.

WESSLER, K. **Sistemas de PHB e PHBV com PCL-T: comportamento de fase, reologia, propriedades mecânicas e processabilidade**. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais), Universidade do Estado de Santa Catarina, Joinville, 2007.

WILLIAMS, S. R. **Fundamentos de Nutrição e Dietoterapia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

WILLIAMS, D. F. On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**, v. 29, pp. 2941-2953, 2008.

WISNIEWSKI, A.; ARGUELHO, M. L. **Manual de Instruções e Roteiros de Experimentos**. Laboratório de Química da Universidade Federal de Sergipe, 2011. Disponível em: http://albertowj.files.wordpress.com/2011/03/106372-apostila-2011_1-t3.pdf. acesso em 26 de jul. de 2016.

ZASLAVSKY, C.; GUERRA, T. C. Escala Bristol de forma fecal no diagnóstico clínico da constipação na infância. **Revista da AMRIGS**, v. 60, n. 2, pp. 129-133, abr./jun., 2016.