



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS

Gabriel Bussolo Ghizoni

**MANUFATURA ADITIVA POR EXTRUSÃO DE MATERIAL APLICADA EM
DISPOSITIVOS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO PARA
TRATAMENTOS DE CÂNCER**

Florianópolis
2019

Gabriel Bussolo Ghizoni

**MANUFATURA ADITIVA POR EXTRUSÃO DE MATERIAL APLICADA EM
DISPOSITIVOS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO PARA
TRATAMENTOS DE CÂNCER**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de
Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Ciência
e Engenharia de Materiais

Orientador: Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr. Ing.

Coorientadora: Izabelle M. Gindri, Dr.^a

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Ghizoni, Gabriel Bussolo
Manufatura aditiva por extrusão de material aplicada em dispositivos com liberação controlada de fármaco para tratamentos de câncer. / Gabriel Bussolo Ghizoni ; orientador, Gean Vitor Salmoria, coorientador, Izabelle de Mello Gindri, 2019.
128 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. Manufatura Aditiva. 3. Implantes de liberação controlada de fármaco. 4. Tratamento de Câncer. I. Salmoria, Gean Vitor . II. Gindri, Izabelle de Mello. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. IV. Título.

Gabriel Bussolo Ghizoni

**MANUFATURA ADITIVA POR EXTRUSÃO DE MATERIAL APLICADA EM
DISPOSITIVOS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO PARA
TRATAMENTOS DE CÂNCER**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr. Ing.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Carlos Henrique Ahrens, Dr. Eng.
Universidade Federal de Santa Catarina

Rodrigo Acácio Paggi, Dr.
Instituto Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais.

Prof. Guilherme Mariz de Oliveira Barra, Dr.
Coordenador do Programa

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr. Ing.
Orientador

Florianópolis, 2019.

Dedico este trabalho à minha família pelo apoio e paciência oferecidos durante a sua elaboração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família por apoiar todas as minhas escolhas e pelo amor demonstrado durante toda minha vida.

À Universidade Federal de Santa Catarina e à todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Engenharia de Materiais que colaboraram para a minha formação acadêmica.

Ao professor e orientador Gean Vitor Salmoria, Dr. Ing., e coorientadora Isabelle de Mello Gindri, Dra., pela oportunidade da realização do mestrado no laboratório NIMMA e por toda a orientação prestada no desenvolvimento deste trabalho.

À todos os meus colegas do laboratório NIMMA pela amizade e auxílios prestados a todo momento.

À todos os outros laboratórios que disponibilizaram seus equipamentos para que esse trabalho pudesse ser concluído e à todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a minha formação acadêmica.

À todos os meus amigos e colegas de curso que foram essenciais para que a minha vida acadêmica fosse prazerosa, mesmo diante das dificuldades encontradas ao longo do caminho.

“Educação é uma descoberta progressiva da
nossa própria ignorância.”

(Voltaire)

RESUMO

O câncer, considerado um enorme problema de saúde pública do Brasil, apresenta um crescimento anual de aproximadamente 600 mil novos casos da doença, e juntamente com as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte do país. O câncer cervical (do colo do útero) é a terceira neoplasia mais incidente na população feminina brasileira, com estimativa de 16 casos a cada 100 mil mulheres em 2017. O câncer colorretal (de intestino) é outro tipo de câncer com grande ocorrência na população brasileira e mundial, podendo abranger as regiões do cólon, reto e apêndice e têm como origem lesões na superfície interna do tubo digestivo, conhecidos como pólipos adenomatosos. Nos casos de tratamento de câncer por quimioterapia, somente uma pequena porção do fluxo sanguíneo é direcionado ao tumor, fazendo com que apenas uma fração da dose do quimioterápico alcance a região afetada. O remanescente dessa dose é então distribuída por todo o restante de órgãos e tecidos saudáveis, ocasionando uma diversidade de efeitos colaterais. Neste trabalho, visando o tratamento quimioterápico para câncer cervical em estádios iniciais por implante com liberação de fármaco, foi desenvolvido Dispositivo Intrauterino (DIU) com a liberação controlada do quimioterápico Fluorouracila. Para o tratamento quimioterápico do câncer colorretal, esse trabalho investigou o desenvolvimento de uma malha (ou tela) retangular para posicionamento nas proximidades da região onde foi retirado o tumor, visando tratar as possíveis células doentes remanescentes e prevenir o retorno da doença. O presente trabalho estudou tanto as características de fabricação de filamentos dos polímeros Polietileno e Policaprolactona com Fluorouracila a serem usados na impressão 3D por extrusão de material, quanto dos dispositivos obtidos por esse método de manufatura aditiva. Por meio de análises de microscopia eletrônica, espectroscopia de infravermelho, análises térmicas, ensaios mecânicos, e testes de liberação do fármaco *in vitro* foram verificadas a influência das interações polímero/fármaco e dos parâmetros de processo no perfil de liberação do fármaco dos filamentos e dispositivos. A manufatura aditiva por extrusão de material de implantes com liberação controlada de Fluorouracila mostrou-se viável, nos quais os dispositivos apresentaram características morfológicas, térmicas e mecânicas que apontam para uma possível alternativa para aplicações nos tratamentos quimioterápicos de câncer de colo de útero e intestino.

Palavras-chave: Manufatura Aditiva. Implantes de liberação controlada de fármaco. Tratamento de Câncer.

ABSTRACT

Cancer is considered a huge public health issue in Brazil, presenting an annual growth of approximately 600 thousand new cases of the disease, and along with cardiovascular diseases are the main cause of death of the country. Cervical cancer is the third most common neoplasia in the Brazilian and worldwide female population with an estimative of 16 cases per 100 thousand women in 2017. Colorectal (bowel) cancer is another type of cancer with great occurrence in the Brazilian and worldwide population, and may affect the colon, rectum and appendix regions and are originated in lesions in the inner surface of the digestive tract, known as adenomatous polyps. In cases of cancer treatment by chemotherapy, only a small portion of the blood flow is directed to the tumor causing only a fraction of the dose of the medicine to reach the tumor region. The remaining of the dose is then distributed to all other healthy organs and tissues, what may cause a variety of side effects. In this study, an Intrauterine Device (IUD) with controlled release of the chemotherapeutic Fluorouracila was developed to assist the treatment of early stage cervical cancer. For the chemotherapy treatment of colorectal cancer, this study investigated the development of a rectangular mesh to position in the nearby regions where the tumor was removed, in order to treat the possible remaining sick cells and prevent the return of the disease. The present work studied the filament manufacturing characteristics of Polyethylene (PE) and Polycaprolactone (PCL) with Fluorouracila in order to be used in the 3D printing process of material extrusion, as well as the devices obtained by this additive manufacturing method. Through electron microscopy, infrared spectroscopy, thermal and mechanical analysis, and in vitro drug releasing testing, the influence of polymer/drug interactions and process parameters on the drug release profile of the filaments and devices were verified. The additive manufacturing by material extrusion of controlled release implants proved to be feasible where the devices presented morphological, thermal and mechanical characteristics that point to a possible alternative for applications in chemotherapy treatments for cervical and colorectal cancer.

Keywords: Additive Manufacturing. Controlled drug release. Cancer treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração câncer de útero na região do endométrio.	32
Figura 2: Pólipos e câncer Colorretal	34
Figura 3: Comportamento de liberação de fármaco de três sistemas diferentes.	36
Figura 4: Exemplo de modelo matricial com polímero inerte, na qual ocorre a difusão do fármaco através das paredes.	36
Figura 5: Exemplo de modelo matricial com polímero solúvel, na qual o fármaco é liberado ao mesmo tempo em que o polímero degrada.	37
Figura 6: Diagrama com as principais partes de uma impressora de extrusão de material.	40
Figura 7: Diagrama das etapas do processo FDM.	41
Figura 8: Diagrama de causa e efeitos presente no processo FDM.	42
Figura 9: Diagrama de uma extrusora.	45
Figura 10: Geometria convencional de um parafuso.	45
Figura 11: Polimerização catiônica e estrutura química da PCL.	50
Figura 12: Mecanismo de biorreabsorção da Policaprolactona.	50
Figura 13: Mecanismo de biorreabsorção da Policaprolactona.	51
Figura 14: Estrutura química da Fluorouracila.	51
Figura 15: Termograma DSC do PEAD.	53
Figura 16: Curva DSC da matéria prima de Policaprolactona.	54
Figura 17: Termograma DSC da Fluorouracila.	54
Figura 18: Extrusora LAB-14.	55
Figura 19: Modelos e dimensões dos Corpos de Prova (a) e Dispositivos Intrauterinos (b). ..	57
Figura 20: Representação das linhas de impressão e métodos de preenchimento em 45° (a) e concêntrico (b).	58
Figura 21: Modelos das telas e corpos de prova com suas dimensões em escala 1:1.	61
Figura 22: Impressão de corpo de prova de PCL.	62
Figura 23: Imagens com aproximação de 40x dos filamentos de PEAD e PEAD/FU processadas a 150 ° (a) e (b), e 190 °C (c) e (d).	67
Figura 24: Imagens com aproximação de 200x dos filamentos de PEAD e PEAD/FU processadas a 150 ° (a) e (b), e 190 °C (c) e (d).	67
Figura 25: Análise química através da técnica de EDS da matriz (a) e das partículas de fármaco (b).	68

Figura 26: Sobreposições das curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PEAD fabricadas em diferentes nas seguintes condições de processamento: 190 °C (a) e 150 °C (b).....	69
Figura 27: Sobreposições das curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de Fluorouracila (a) pura e PEAD/FU fabricadas nas seguintes condições de processamento: 190 °C (b) e 150 °C (c)	70
Figura 28: Curvas DSC de amostras de PEAD processadas a 190 (a) e 150 °C (b).....	71
Figura 29: Curvas DSC das amostras de Fluorouracila pura (a), PEAD/FU processadas a 190 °C (b) e PEAD/FU processadas a 150 °C (c).....	72
Figura 30: Curvas de tensão versus deformação dos comportamentos médios das amostras..	74
Figura 31: Curva representativa obtida num ensaio de fadiga.	76
Figura 32: Curvas do comportamento médio das combinações obtidas nos ensaios de fadiga.	77
Figura 33: Gráfico de liberação da Fluorouracila dos filamentos de PEAD/FU fabricados a 150 (a) e 190 °C (b).	79
Figura 34: Fotografias de um DIU (a e b) e corpo de prova (c e d) impressos nas condições otimizadas.....	80
Figura 35: Micrografia dos corpos de prova fabricados de PEAD (a) e PEAD/FU (b), em aumento de 30 vezes.....	81
Figura 36: Regiões nas quais foram realizadas análises de EDS de um corpo de prova impresso de PEAD/FU (a) e suas análises química (b).	82
Figura 37: Micrografias de partes de um DIU fabricado de PEAD.	83
Figura 38: Micrografias de partes de um DIU fabricado de PEAD/FU.....	84
Figura 39: Regiões nas quais foram realizadas análises de EDS de um DIU impresso de PEAD/FU (a) e sua análise química (b).	84
Figura 40: Sobreposição dos espectros FTIR para os corpos impressos de PEAD(a) e PEAD/FU (b).	85
Figura 41: Sobreposição das curvas DSC dos corpos de prova de PEAD/FU (a) e PEAD (b).	86
Figura 42: Curvas dos comportamentos médios obtidas nos ensaios de tensão versus deformação dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.	87
Figura 43: Curvas de comportamento médio em fadiga dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.....	89
Figura 44: Gráfico contendo o percentual de liberação da Fluorouracila nos corpos de provas impressos de PEAD/FU.....	91

Figura 45: Imagens com aumento de 25x para as amostras de PCL/FU processadas a 135 °C (a) e (b) e a 145 °C (c) e (d).	92
Figura 46: Imagens com aumento de 200x para as amostras de PCL/FU processadas a 135 °C (a) e a 145 °C (b).....	93
Figura 47: Caracterização química por EDS das amostras fabricadas a 135 °C (a) e a 145 °C (b).	93
Figura 48: Sobreposição dos espectros FTIR para os filamentos de PCL (a) e PCL/FU (b) fabricados a 135 °C.....	94
Figura 49: Sobreposição dos espectros FTIR para os filamentos de PCL (a) e PCL/FU (b) fabricados a 145 °C.....	95
Figura 50: Sobreposição das curvas DSC para os filamentos de PCL fabricados a 145 °C (a) e 135 °C (b).....	96
Figura 51: Sobreposição das curvas DSC para os filamentos de PCL/FU fabricados a 145 °C (a) e 135 °C (b).	97
Figura 52: Gráfico com as curvas de comportamento médio dos filamentos fabricados de PCL e PCL/FU.....	99
Figura 53: Curvas de comportamento médio das combinações obtidas nos ensaios de fadiga dos filamentos de PCL e PCL/FU.....	101
Figura 54: Gráfico de liberação da Fluorouracila dos filamentos de PCL/FU fabricados a 135 e 1450 °C.	103
Figura 55: Fotografias de telas ('a' e 'b') e corpo de prova ('c' e 'd') impressos de PCL e PCL/FU.	104
Figura 56: Imagens com aproximação de 30 (a) e 250 (b) vezes para um corpo de prova impresso de PCL/FU.	106
Figura 57: Regiões nas quais foram realizadas análises de EDS de um corpo de prova impresso de PCL/FU.....	106
Figura 58: Análise química por EDS das regiões nas quais foram identificadas a presença da Fluorouracila no corpo de prova impresso de PCL/FU.....	107
Figura 59: Aumentos de 50 (a) e 250 (b) vezes, região da análise química (c) e resultado da análise química (d) para um corpo de prova de PCL/FU.	108
Figura 60: Micrografias com aproximação de 14 e 50 vezes da superfície de telas de PCL ('a' e 'b') e PCL/FU ('c' e 'd').	109
Figura 61: Região e pontos das análise químicas EDS (a) e resultados dessas análises químicas para os pontos um (b), dois (c) e três (d) para uma tela impressa de PCL/FU.....	110

Figura 62: Sobreposição dos espectros FTIR das amostras obtidas por manufatura aditiva de PCL (a) e PCL/FU (b).	111
Figura 63: Sobreposição das curvas DSC dos corpos de prova impressos de PCL/FU (a) e PCL(b).	112
Figura 64: Curvas dos comportamentos médios obtidas nos ensaios de tensão versus deformação dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.....	113
Figura 65: Curvas de comportamento médio sob fadiga dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.....	115
Figura 66: Gráfico com percentual de liberação da Fluorouracila nos corpos de provas impressos de PCL/FU.....	117
Figura 67: Perfil de liberação da Fluorouracila apresentado pelas malhas impressas de PCL/FU.	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estádios e subestádios do câncer cervical.	33
Tabela 2: Resultados relevantes obtidos através da técnica DSC.	72
Tabela 3: Valores dos módulos de flexão obtidos das amostras de PEAD e PEAD/FU.....	73
Tabela 4: Análise de variância para os valores módulos de flexão.	74
Tabela 5: Valores das tensões à 5% de deformação obtidos das amostras de PEAD e PEAD/FU.	75
Tabela 6: Análise de variância para as tensões à 5% de deformação.....	75
Tabela 7: Valores médios dos ciclos para estabilização e falha por fadiga dos filamentos de PEAD e PEAD/FU.	77
Tabela 8: Análise de variância para a primeira queda de resistência.	78
Tabela 9: Dimensões dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.....	81
Tabela 10: Dados obtidos pela análise de DSC dos corpos impressos de PEAD e PEAD/FU.	86
Tabela 11: Valores dos módulos de flexão obtidos dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.	87
Tabela 12: Análise de variância para os módulos de flexão dos corpos impressos de PEAD e PEAD/FU.	88
Tabela 13: Valores das tensões à 5% de deformação obtidos dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.	88
Tabela 14: Análise de variância para os tensões necessárias para uma de formação plástica de 5% nos corpos de prova impressos de PEAD PEAD/FU.....	88
Tabela 15: Valores médios dos ciclos para estabilização e variação de tensão dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.	89
Tabela 16: Análise de variância dos ciclos necessários para a queda de tensão dos corpos de prova de PEAD e PEAD/FU.	90
Tabela 17: Análise de variância da queda de tensão total dos corpos de prova de PEAD e PEAD/FU.	90
Tabela 18: Dados obtidos pela análise de DSC dos filamentos de PCL e PCL/FU.....	97
Tabela 19: Valores dos módulos de flexão obtidos dos filamentos de PCL e PCL/FU.....	98
Tabela 20: Análise de variância para os módulos de flexão dos filamentos de PCL e PCL/FU.	99

Tabela 21: Valores das tensões à 5% de deformação obtidos dos filamentos de PCL e PCL/FU.	100
Tabela 22: Análise de variância para as tensões a 5% dos filamentos de PCL e PCL/FU.....	100
Tabela 23: Valores médios dos ciclos para estabilização e variação de tensão dos filamentos de PCL e PCL/FU.	101
Tabela 24: Análise de variância dos ciclos necessários para a queda de tensão inicial dos filamentos de PCL e PCL/FU.....	102
Tabela 25: Análise de variância da variação total da tensão dos filamentos de PCL e PCL/FU.	102
Tabela 26: Dimensões dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.....	105
Tabela 27: Dados obtidos pelas análises de DSC dos corpos impressos de PCL e PCL/FU.	113
Tabela 28: Módulos de flexão obtidos dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU...	113
Tabela 29: Análise de variância para os módulos de flexão.....	114
Tabela 30: Valores das tensões à 5% de deformação obtidos dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.	114
Tabela 31: Análise de variância das tensões necessárias para uma deformação plástica de 5% nos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.....	114
Tabela 32: Valores médios dos ciclos para estabilização da queda de tensão e variação de tensão total dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.	115
Tabela 33: Análise de variância dos ciclos necessários para a queda de tensão inicial dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.....	116
Tabela 34: Análise de variância da variação total da tensão dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.	116

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
ATR	Reflexão Total Atenuada
DMA	Reflexão Total Atenuada
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
EDS	Espectroscopia de Energia Dispersiva
FDM	Fused Deposition Modelling
FTIR	Varredura de Infravermelho por Transformada de Fourier
FU	Fluorouracila
HDPE	High Density Polyethylene
LDPE	Low Density Polyethylene
MEV	Microscópio Eletrônico de Varredura
PCL	Policaprolactona
PEAD	Polietileno de Alta Densidade
PEBD	Polietileno de Baixa Densidade
PGA	Ácido Poliglicólico
PLA	Ácido Polilático
PMMA	Polimetilmetacrilato
PU	Poliuretano
SLF	Sistema de Liberação de Fármacos
UHMWPE	Polietileno de Ultra Alto Peso Molecular

LISTA DE SÍMBOLOS

D	Diâmetro do bico
E	Módulo de Flexão
E_c	Espessura de Camada
T_g	Temperatura de Transição Vítrea
T_m	Temperatura de Fusão
V	Velocidade de Impressão
X_c	Grau de Cristalinidade
%S	Percentual de Substância
ΔH_m	Entalpia de Fusão da Amostra
ΔH_{m_0}	Entalpia de Fusão do polímero totalmente cristalino
ΔH_{m_p}	Entalpia de Fusão da Substância pura.
ΔH_{m_s}	Entalpia de Fusão da Substância

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
1.1	Objetivos	29
2	DESENVOLVIMENTO	31
2.1	Câncer.....	31
2.1.1	Câncer do Colo de Útero	32
2.1.1.1	Estádios Clínicos e Tratamento	33
2.1.2	Câncer Colorretal	34
2.2	Sistemas de Liberação de Fármacos.....	35
2.2.1	Implantes de Liberação Controlada de Fármaco	37
2.2.2	Dispositivos Intrauterinos (DIU).....	38
2.3	Manufatura Aditiva	39
2.3.1	Manufatura Aditiva por Extrusão de Material	40
2.3.2	Parâmetros de Processamento	41
2.4	Processamento por Extrusão	44
2.4.1.1	Temperatura.....	46
2.4.1.2	Velocidade de rotação do parafuso	46
2.5	Biomateriais.....	47
2.5.1	Biomateriais Poliméricos	48
2.6	Polietileno de Alta Densidade	49
2.7	Policaprolactona	49
2.8	Fármaco Quimioterápico Fluorouracila	51
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	53
3.1	Materiais Utilizados	53
3.1.1	Polietileno de Alta Densidade	53
3.1.2	Policaprolactona	53
3.1.3	Fluorouracila	54
3.2	Definição dos Parâmetros de Processamento e Fabricação.....	55

3.2.1	Fabricação de Filamentos de PEAD e PEAD/FU	55
3.2.2	Impressão 3D de corpos de prova e do dispositivo DIU por extrusão de material. ...	56
3.2.3	Fabricação de Filamentos de PCL e PCL/FU	59
3.2.4	Impressão 3D de corpos de prova e do dispositivo Tela por extrusão de material. ...	60
3.3	Métodos e técnicas de caracterização.....	63
3.3.1	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	63
3.3.2	Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	63
3.3.3	Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	64
3.3.4	Ensaio Mecânicos	64
3.3.4.1	Ensaio de Flexão.....	65
3.3.4.2	Ensaio de Fadiga.....	65
3.3.5	Ensaio de Liberação.....	66
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	66
4.1	Caracterização dos filamentos de PEAD e PEAD/FU	66
4.1.1	Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)	66
4.1.2	Caracterização através da técnica de infravermelho (FTIR-ATR).....	68
4.1.3	Análises DSC	70
4.1.4	Análises Mecânicas	73
4.1.4.1	Módulo de Flexão e tensão à 5% de deformação.....	73
4.1.4.2	Comportamento sob fadiga	76
4.1.5	Estudo de liberação da Fluorouracila dos filamentos.....	78
4.2	Caracterização das amostras impressas de PEAD e PEAD/FU	80
4.2.1	Análises dimensionais dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU	80
4.2.2	Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)	81
4.2.3	Caracterização através da técnica de infravermelho (FTIR-ATR).....	85
4.2.4	Análises DSC	85
4.2.5	Análises Mecânicas	87

4.2.5.1	Módulo de Flexão e tensão à 5% de deformação	87
4.2.5.2	Comportamento sob fadiga	89
4.2.6	Estudo de liberação da Fluorouracila dos produtos impressos.....	90
4.3	Caracterização dos filamentos de PCL e PCL/FU	92
4.3.1	Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)	92
4.3.2	Caracterização através da técnica de infravermelho (FTIR-ATR).....	93
4.3.3	Análises DSC	95
4.3.4	Análises Mecânicas	98
4.3.4.1	Módulo de Flexão e tensão à 5% de deformação	98
4.3.4.2	Comportamento sob fadiga	100
4.3.5	Estudo de liberação da Fluorouracila dos filamentos.....	102
4.4	Caracterização das amostras impressas de PCL e PCL/FU	104
4.4.1	Análises dimensionais dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.....	104
4.4.2	Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)	105
4.4.3	Caracterização através da técnica de infravermelho (FTIR-ATR).....	110
4.4.4	Análises DSC	111
4.4.5	Análises Mecânicas	113
4.4.5.1	Módulo de Flexão e tensão à 5% de deformação	113
4.4.5.2	Comportamento sob fadiga	115
4.4.6	Estudo de liberação da Fluorouracila dos produtos impressos.....	116
5	CONCLUSÕES	119
5.1	Considerações referentes aos filamentos fabricados de PEAD.....	119
5.2	Considerações referentes aos dispositivos impressos de PEAD.	119
5.3	Considerações referentes aos filamentos fabricados de PCL.....	120
5.4	Considerações referentes aos dispositivos impressos de PCL.	121
5.5	Considerações finais e sugestões para trabalhos futuros.....	122
6	REFERÊNCIAS	123

1 INTRODUÇÃO

O câncer, considerado um enorme problema de saúde pública do Brasil, apresenta um crescimento anual de aproximadamente 600 mil novos casos da doença, e juntamente com as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte do país.

O câncer cervical, ou câncer do colo do útero, é a terceira neoplasia mais incidente na população feminina brasileira, com estimativa de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres em 2017 (INCA, 2017). É um tipo de câncer que se forma nos tecidos da cérvix e ocorre, normalmente, como consequência da infecção dos vírus sexualmente transmissíveis (papilomas humanos, HPVs). Os seus principais sintomas são o sangramento vaginal, liberação anormal de fluidos vaginais, dor moderada durante o sexo, e devido à severidade do tratamento, em alguns casos, pode levar a esterilidade.

O câncer Colorretal é outro tipo de câncer com grade ocorrência na população brasileira e mundial. É uma doença que pode abranger as regiões do cólon, reto e apêndice, têm normalmente origem em lesões na superfície interna do tubo digestivo, conhecidos como pólipos adenomatosos. Entre seus sintomas usais estão dores abdominais, anemia, obstrução intestinal, diarreia e presença de sangue nas fezes.

O câncer de colo de útero apresenta diversos estádios clínicos, entretanto, o tratamento consiste basicamente em intervenção cirúrgica, que pode variar desde a retirada de pequena porção da cérvix (conização) até a retirada de todo o sistema reprodutor e adjacentes (exenteração pélvica), e a radioterapia. O tratamento quimioterápico pode ser utilizado concomitantemente com a radioterapia em casos mais avançados, em casos iniciais para amplificar os efeitos da radiação e previamente à intervenção cirúrgica para aumentar sua eficácia (SCHWAB, 2012).

O tratamento do câncer colorretal pode apresentar diversos métodos, sendo comum a retirada da pequena região afetada quando identificado em estádios iniciais, até a retirada da região afetada e parte da região saudável no entorno, quando identificado em estádios mais avançados. Após a cirurgia da região afetada os pacientes podem ser submetidos à tratamentos de radioterapia e quimioterapia para a diminuição do risco de retorno da doença (PDQ, 2019).

Nos casos de tratamento de câncer por quimioterapia, somente uma pequena porção do fluxo sanguíneo é direcionado ao tumor, fazendo com que apenas uma fração da dose total do quimioterápico alcance a região de interesse afetada pelo tumor. O remanescente dessa dose é então distribuída por todo o restante de órgãos e tecidos saudáveis, ocasionando uma grande

diversidade de efeitos colaterais, que podem variar desde a diminuição de células sanguíneas até o enfraquecimento de músculos cardíacos. Muitos quimioterápicos ainda possuem uma rápida depuração plasmática, resultando em curtos períodos de exposição ao tumor, tornando necessário a aplicação de doses maiores ou mais frequentes, o que agrava os casos de efeitos colaterais (WEINBERG et al., 2008).

Devido aos efeitos adversos provocados pela utilização dos métodos tradicionais de quimioterapia, a aplicação de dispositivos de liberação de fármaco implantáveis (“implantable drug delivery devices”, IDDD) surge como método terapêutico alternativo. Os dispositivos de liberação controlada de fármaco oferecem diversas vantagens em relação aos métodos orais (administração pelo trato digestivo) e parenterais (administração fora do trato digestivo), como a administração do fármaco no local específico em que fora afetado pelo tumor, o que permite uma redução significativa da dosagem e conseqüentemente uma minimização dos efeitos colaterais. Eles também permitem uma liberação prolongada do terapêutico, o que diminui o fardo do tratamento dos pacientes, pois reduz a necessidade de uma rotina de ingestão de comprimidos ou de aplicação de injeções.

O laboratório Nimma do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC, vem desenvolvendo pesquisas visando a aplicação de dispositivos com liberação controlada de fármacos (“drug delivery devices”, DDD) para diferentes tratamentos terapêuticos utilizando técnicas de fabricação como moldagem por extrusão, moldagem por injeção, manufatura aditiva por sinterização laser e por extrusão de material.

Neste trabalho, visando melhorias no tratamento quimioterápico para câncer cervical em estádios iniciais, ou pós-cirúrgico, por sistema tipo “drug delivery”, propõe-se o desenvolvimento de um Dispositivo Intrauterino (DIU) com a liberação controlada de quimioterápico. Para o tratamento quimioterápico do câncer colorretal, esse trabalho também investigou o desenvolvimento de malha (ou tela) retangular para posicionamento na proximidades da região afetada pelo tumor, visando tratar as possíveis células doentes remanescentes e prevenir o retorno da doença.

Para a obtenção do DIU e da malha com liberação de quimioterápicos foi selecionada a manufatura aditiva por Extrusão de Material, também conhecida por Modelagem por Fusão e Deposição (FDM). O material escolhido para a fabricação dos DIUs foi o Polietileno de Alta Densidade (PEAD), um polímero bioinerte. Para a fabricação das malhas foi escolhida a Policaprolactona (PCL), um polímero biorreabsorvível, ou seja, que se degrada e é consumida pelo organismo humano após determinado período. Como substância antineoplásica propõe-se

a utilização da Fluorouracila (FU), um fármaco utilizado no tratamento quimioterápico de uma ampla variedade de tumores (principalmente em tecidos epiteliais), o qual tem ação inibidora da divisão celular das células cancerígenas através do bloqueio de síntese do DNA (inibição enzimática) e pela formação de um RNA estruturalmente defeituoso.

O presente trabalho propõe-se, portanto, estudar as características de fabricação tanto dos filamentos utilizados como matéria prima do processo de impressão por extrusão de material, quanto dos dispositivos obtidos pelo método de manufatura aditiva. Por meio de análises mecânicas, térmicas, de microscopia eletrônica, de técnicas de infravermelho e testes *in-vitro* serão verificadas as influências das interações polímero/fármaco e dos parâmetros de processo no perfil de liberação do fármaco dos filamentos e dispositivos.

1.1 Objetivos

Como objetivo geral tem-se a investigação da Manufatura Aditiva por Extrusão de Material de dispositivos implantáveis de Polietileno de Alta Densidade e Policaprolactona com Fluorouracila aplicáveis em tratamentos quimioterápicos de câncer de colo de útero e colorretal.

Como objetivos específicos deste trabalho, podem ser apontados:

- Investigar a extrusão de filamentos puros e misturados com fármaco para a utilização em equipamento de manufatura aditiva por extrusão de material.
- Investigar a manufatura aditiva por extrusão de material de implantes poliméricos com liberação de quimioterápico.
- Analisar por microscopia, espectroscopia de infravermelho e calorimetria as características estruturais e a composição dos implantes de liberação de quimioterápico, fabricados por manufatura aditiva por extrusão de material.
- Investigar o comportamento mecânico dos implantes fabricados em ensaios quasi-estáticos e de fadiga.
- Analisar o perfil da liberação do fármaco contido nos implantes fabricados por extrusão de material.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Câncer

Câncer é o nome genérico utilizado para descrever uma série de doenças diferentes com uma característica em comum: o crescimento desordenado de células causadas por mutações genéticas. Essas mutações conferem às células algumas características especiais, como capacidade ilimitada de proliferação, perda de resposta à fatores de inibição de crescimento, evasão de apoptose (morte celular programada), capacidade de invadir outros tecidos (metástase) e produção de novos vasos sanguíneos (angiogênese) (MARTINEZ *et al.*, 2006).

Segundo MILLER (2014) o câncer é uma doença que não possui causas específicas, mas existem diversos fatores que aumentam o risco de câncer, por isso, a causa de um câncer é definida como um fator que aumenta a probabilidade de um indivíduo desenvolver a doença. Entre esses fatores estão a genética (predisposição ao desenvolvimento da doença), algumas doenças infecciosas (vírus e bactérias), agentes químicos (tabaco, entre outras substâncias), agentes físicos (radiações gama, raios-x e a luz do sol) e a alimentação base do indivíduo.

Devido à grande variedade de órgãos que podem desenvolver a doença existem diversos tipos de tratamento, e a sua escolha dependerá da localização, do nível do tumor e do estágio da doença. As principais formas de tratamento são a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, as quais podem ser utilizadas em conjunto, variando apenas quanto à suscetibilidade dos tumores a cada uma das modalidades terapêuticas e à melhor sequência de sua administração (INCA, 2012).

- Quimioterapia: a quimioterapia é uma forma de tratamento em que são utilizados fármacos denominados quimioterápicos (ou antineoplásicos). Esses fármacos agem no organismo de forma a prevenir as células cancerígenas de se multiplicarem, invadirem, sofrerem metástase e de eventualmente levar o paciente à óbito. É um tratamento que pode ser recomendado de três formas, como cura, controle ou paliativa. O tratamento de cura é utilizado quando a quimioterapia é o tipo de tratamento mais recomendado para o tumor maligno diagnosticado. O tratamento de controle pode ser utilizado para a reduzir o tumor de uma região específica que devido suas dimensões não pode ser removido por cirurgia (terapia neoadjuvante) ou para matar células cancerígenas ou prevenir o reaparecimento após a cirurgia de retirada do tumor (tratamento adjuvante). Quando o câncer se encontra em estados avançados, nos quais não há mais chances de

reversão, a quimioterapia pode ser utilizada de forma paliativa, auxiliando na redução dos sintomas da doença e mantendo o paciente num estado mais confortável (SKEEL; KHLEIF, 2011).

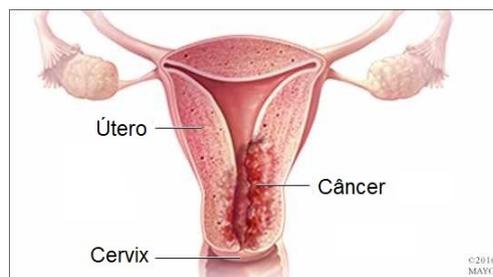
- Radioterapia: a radioterapia é uma forma de tratamento em que ondas, ou partículas de alta energia, provenientes de uma fonte externa ao corpo são direcionadas e aplicadas nas regiões afetadas pelo câncer. A medida em que a energia passa pelo corpo as células cancerígenas são danificadas, destruindo o câncer ou causando seu encolhimento. As células normais também são afetadas, entretanto, são capazes de se recuperar com mais facilidade dos efeitos da radiação do que as células cancerígenas. Para minimizar os efeitos sobre os tecidos próximos ao tumor a dose de radiação deve ser cuidadosamente planejada (KELVIN; TYSON, 2011).

2.1.1 Câncer do Colo de Útero

O câncer cervical, também conhecido como câncer do colo de útero, é um tipo de câncer que se forma nos tecidos da cérvix, região inferior do útero que faz a união entre o mesmo e a vagina. É um tipo de câncer que ocorre normalmente como consequência da infecção pelos vírus sexualmente transmissíveis papilomas humano (HPVs). Entre os principais fatores de riscos estão a idade precoce da primeira relação sexual, um alto número de parceiros sexuais, alto número de filhos e o tabagismo (GHIM *et al.*, 2002).

Os seus principais sintomas são o sangramento vaginal, liberação anormal de fluidos vaginais e dor moderada durante o sexo. Como é um câncer de lenta progressão há uma grande janela de oportunidade para sua detecção em estágios iniciais, o que facilita sua cura. Para isso, devem ser feitos testes periódicos de Papa Nicolau, no qual são retiradas amostras da região do cérvix para posterior análise (ESMO, 2012). A Figura 1 apresenta a anatomia do sistema reprodutor feminino e a ocorrência do câncer cervical na região do endométrio.

Figura 1: Ilustração câncer de útero na região do endométrio.



Fonte: Adaptado de (ESMO, 2012).

2.1.1.1 Estádios Clínicos e Tratamento

Os estádios clínicos representam a extensão da doença e foram classificadas nos seguintes estádios e subestádios, de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (ESMO, 2012).

Tabela 1: Estádios e subestádios do câncer cervical.

Estádio	Definição			
Estádio 0	Estádio de pré-câncer na qual são encontradas pequenas lesões (chamadas de carcinoma em situ) na camada superficial da cervix.			
Estádio I	Primeiro estágio de câncer invasivo, o qual não se expande para além da cervix. Dependendo das dimensões e visibilidade das lesões, pode ser dividido em subestádios			
	<table border="1"> <tr> <td>Estádio IA</td> <td>Câncer invasivo de dimensões microscópicas que não pode ser visível a olho nu de profundidade menor que 5 mm e de espalhamento inferior a 7 mm.</td> </tr> <tr> <td>Estádio IB</td> <td>Câncer invasivo de dimensões macroscópicas visíveis a olho nu de profundidade maior que 5 mm e de espalhamento superior a 7 mm.</td> </tr> </table>	Estádio IA	Câncer invasivo de dimensões microscópicas que não pode ser visível a olho nu de profundidade menor que 5 mm e de espalhamento inferior a 7 mm.	Estádio IB
Estádio IA	Câncer invasivo de dimensões microscópicas que não pode ser visível a olho nu de profundidade menor que 5 mm e de espalhamento inferior a 7 mm.			
Estádio IB	Câncer invasivo de dimensões macroscópicas visíveis a olho nu de profundidade maior que 5 mm e de espalhamento superior a 7 mm.			
Estádio II	Tumor se propaga para além do útero, mas sem afetar os ossos região pélvica ou a região inferior da vagina.			
	<table border="1"> <tr> <td>Estádio IIA</td> <td>Câncer macroscopicamente visível a olho nu espalhado para além da cervix mas sem afetar o paramétrio (tecido conjuntivo localizado nas regiões laterais do útero).</td> </tr> <tr> <td>Estádio IIB</td> <td>Câncer macroscopicamente visível a olho nu espalhado paramétrio.</td> </tr> </table>	Estádio IIA	Câncer macroscopicamente visível a olho nu espalhado para além da cervix mas sem afetar o paramétrio (tecido conjuntivo localizado nas regiões laterais do útero).	Estádio IIB
Estádio IIA	Câncer macroscopicamente visível a olho nu espalhado para além da cervix mas sem afetar o paramétrio (tecido conjuntivo localizado nas regiões laterais do útero).			
Estádio IIB	Câncer macroscopicamente visível a olho nu espalhado paramétrio.			
Estádio III	Tumor espalhado pela parede da pélvis e/ou região inferior da vagina e/ou causa hidronefrose (acúmulo excessivo de líquido em um rim devido à grande quantidade de urina) ou mal funcionamento dos rins.			
	Estádio IIIA Afeta a região inferior da vagina sem afetar a parede lateral da pelve.			
	Estádio IIIB Câncer espalhada para a parede da pelve e/ou compressão de um ou ambos ureteres.			
Estádio IV	Câncer avançado e metástase.			
	Estádio IVA Invasão de órgãos adjacentes a pelve (bexiga, reto entre outros) e/ou para além da pelve verdadeira (abdômem, virilha entre outros).			
	Estádio IVB Metástase avançada para pulmões ou fígado.			

Fonte: Adaptado de (ESMO, 2012).

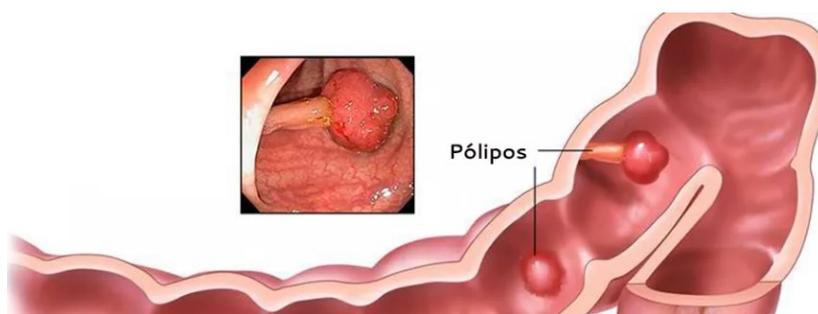
O tratamento para câncer cervical consiste basicamente em cirurgia e radiação, sendo a quimioterapia, utilizada geralmente, em combinação com cirurgia e/ou radiação para casos mais avançados. Para câncer cervical in situ (Estádio 0), o tratamento padrão é a conização (cirurgia de extração de um pedaço em forma de cone da região afetada) ou histerectomia total (cirurgia de extração completa do útero e do colo de útero). Para carcinoma microinvasivo (Estádio IA), o tratamento recomendado é histerectomia radical modificada (cirurgia de retirada do útero, colo de útero, parte superior da vagina e ligamentos e tecidos adjacentes). Em casos mais avançados, histerectomia radical estendida ou exenteração pélvica (remoção da bexiga, uretra, reto e ânus juntamente com todo o sistema reprodutor) é necessária. Em alguns casos é realizado radioterapia após a cirurgia e, atualmente, tem sido utilizada terapias neoadjuvantes (quimioterapia antes da cirurgia) para tornar a cirurgia mais eficaz. Existem também tratamentos em que são realizadas quimioterapia juntamente com radioterapia a fim de amplificar os efeitos da radiação (SCHWAB, 2012).

2.1.2 Câncer Colorretal

O câncer Colorretal é o terceiro mais incidente e a segundo maior causa de morte por câncer na América do Norte e na Europa Ocidental, com risco de 5 a 6% de desenvolvimento da doença ao longo da vida nos centros ocidentais. No Brasil a incidência varia, sendo maior presente nas regiões sul e sudeste (terceiro tumor maligno em homens e segundo em mulheres), com incidência de 19 a 21 casos por 100 mil habitantes (ASSIS, 2011).

O câncer Colorretal inclui cânceres na região do cólon, reto e apêndice. A maioria desses cânceres tem origem de pólipos adenomatosos, que são lesões na superfície interna do tubo digestivo, os quais crescem em direção ao seu lúmen (Figura 2). O risco de desenvolvimento da doença depende de diversos fatores, como fumar, dieta, herança genética e idade. Uma dieta com muita carne vermelha e processada, sedentarismo, grande quantidade de ingestão alcoólica e obesidade também aumentam a probabilidade de desenvolvimento da doença. Pessoas com parentes diretos que desenvolveram câncer de intestino tem o dobro de possibilidade de desenvolver do que a média. Em contra partida, dietas contendo alimentos fibrosos demonstraram reduzir o risco de desenvolvimento (HYSLOP *et al.*, 2011). Entre os sintomas estão dores no abdômen, constipação, anemia, perda de apetite, obstrução intestinal, presença de sangue nas fezes, náusea, entre outros.

Figura 2: Pólipos e câncer Colorretal



Fonte: Adaptado de (IKEGAMI, 2018).

O câncer colorretal possui diversos métodos de tratamento, como cirurgia, criocirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Quando o câncer é detectado em estados estágios iniciais é realizado cirurgia da pequena região afetada, caso esteja em estágio mais avançado ou em forma de pólipo, pode ser realizada a retirada de parte de tecidos saudáveis nos entornos do tumor, e posteriormente a união das duas partes de tecidos saudáveis. Após a cirurgia alguns pacientes podem ser submetidos à tratamentos de radioterapia e/ou quimioterapia para diminuir as chances de retorno da doença (PDQ, 2019).

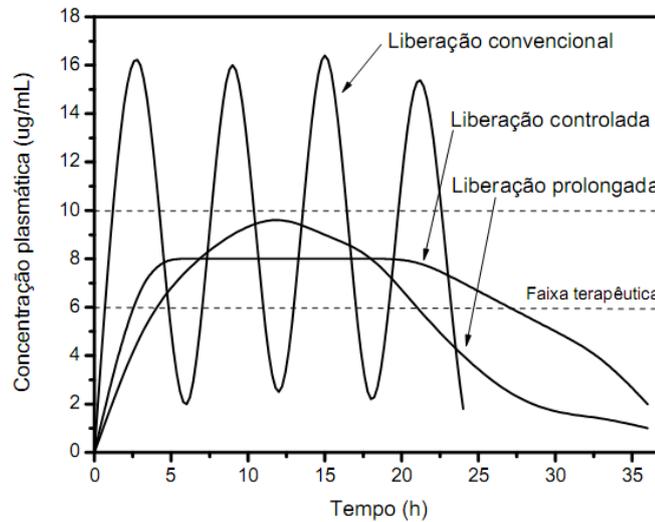
2.2 Sistemas de Liberação de Fármacos

Um Sistema de Liberação de Fármacos (SLF) pode ser definido como uma formulação ou dispositivo que permite a introdução de uma substância terapêutica no organismo melhorando a eficácia e segurança, controlando a taxa de liberação, o tempo, e o local de liberação do fármaco no corpo (JAIN, 2008). Há um crescente interesse na aplicação desses sistemas, pois possibilitam tratamentos em locais de difícil acesso por vias orais ou tópicas, diminuem efeitos adversos pois limita a quantidade de tecidos expostos ao medicamento e pela diminuição das doses necessárias do fármaco. Os principais Sistemas de Liberação de Fármaco são:

- Liberação Retardada: nessa forma de dosagem a liberação do fármaco não inicia imediatamente após a administração. Após um retardo o fármaco é então liberado rapidamente. O exemplo mais clássico são os comprimidos gastro-resistentes, desenvolvidos para resistir aos sucos gástricos do estômago e liberar o fármaco imediatamente ao chegar no intestino (NOEL *et al.*, 2004).
- Liberação Prolongada: caracteriza-se pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos durante um prolongado período de tempo, entretanto, devido a existência de camadas de fármacos, podem ocorrer picos de liberação (PEZZINI *et al.*, 2007).
- Liberação Controlada: a liberação do fármaco ocorre a partir de determinado tempo com taxas constantes, o que promove concentrações plasmáticas inalteráveis com o tempo.

O Sistema de Liberação Controlada tem vantagens sobre outros métodos, pois diferentemente dos tradicionais que promovem uma liberação de fármaco de forma oscilante, fazendo com que o nível de fármaco atinja limites baixos, em que o fármaco perde sua eficácia, e altos, em que o fármaco pode se tornar tóxico, ele mantém níveis de fármaco constantes no sangue, mantendo assim sua eficácia por longos períodos de tempo. Além disso, esse sistema permite que a liberação seja efetuada no local pretendido, evitando assim a aplicação de doses excessivas (VULCANI, 2004). A Figura 3 apresenta a concentração plasmática do fármaco liberado por três sistemas diferentes, o convencional, controlado e prolongado.

Figura 3: Comportamento de liberação de fármaco de três sistemas diferentes.

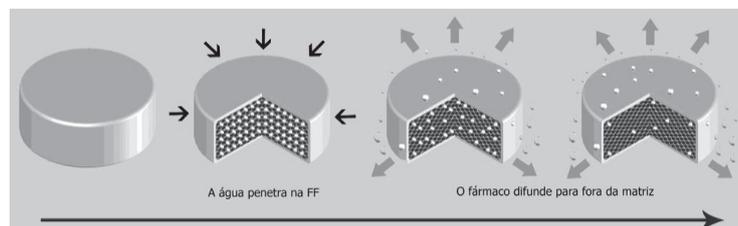


Fonte: (RODRIGUES; SILVA, 2005).

Existem diversos mecanismos de liberação de fármacos que dependerão do tipo de polímero utilizado, inerte ou biodegradável, e do modelo do implante, matricial ou reservatório.

- Sistemas com Polímeros Inertes (insolúveis): no modelo matricial, o fármaco é disperso homogeneamente no interior de uma matriz polimérica sólida, e por meio de difusão, o material promove a liberação do fármaco. Já no modelo reservatório, o fármaco numa forma compacta é revestido por uma membrana sólida de polímero permeável cuja espessura e propriedades de permeabilidade controlam a difusão para o corpo (RAJGOR; PATEL; BHASKAR, 2011). A Figura 4 apresenta um exemplo de modelo matricial com polímero insolúvel.

Figura 4: Exemplo de modelo matricial com polímero inerte, na qual ocorre a difusão do fármaco através das paredes.

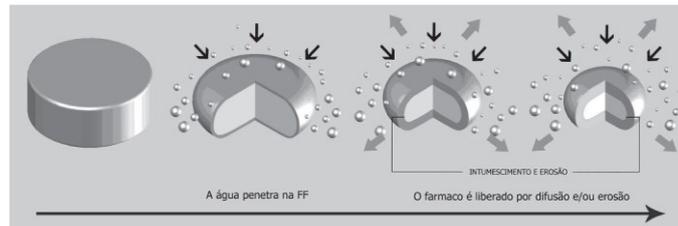


Fonte: (PEZZINI, 2007).

- Sistemas com Polímeros Degradáveis (solúveis): no modelo matricial o fármaco é disperso no interior de uma matriz polimérica sólida solúvel, e por meio de intumescimento, difusão ou erosão (química ou física) o polímero é degradado, ao

mesmo tempo em que o fármaco é liberado no organismo. O modelo reservatório é semelhante ao já citado, entretanto, a degradação da membrana polimérica solúvel ocorre em taxas menores que a difusão do fármaco para o organismo, fazendo com que o fármaco seja totalmente liberado no organismo antes do polímero ser eventualmente completamente degradado e eliminado (RAJGOR; PATEL; BHASKAR, 2011). A Figura 5 apresenta um modelo matricial com polímero solúvel.

Figura 5: Exemplo de modelo matricial com polímero solúvel, na qual o fármaco é liberado ao mesmo tempo em que o polímero degrada.



Fonte: (PEZZINI, 2007).

2.2.1 Implantes de Liberação Controlada de Fármaco

Os sistemas de liberação de fármaco, atualmente, estão sendo amplamente pesquisados e desenvolvidos com o objetivo de aprimorar a entrega de compostos e moléculas farmacêuticas. Nas últimas décadas, houve um crescimento acentuado do campo, impulsionado pelo aumento do número de pesquisadores, do financiamento de pesquisas, do capital de risco e do número de *start-ups*. Coletivamente, o crescimento levou a novos sistemas que utilizam micro/nanopartículas, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes de reservatórios de drogas e conjugados de anticorpo-droga. Enquanto o aumento na atividade de pesquisa seja um indicativo da proliferação desse campo, a transição de pesquisas em estágios iniciais para aplicações clínicas e comerciais ainda é complexa, por isso, a quantidade de implantes comerciais ainda é limitada (ANSELMO, 2014). Alguns dos implantes de liberação controlada de fármaco que ultrapassaram as fases de pesquisa e tornaram-se disponíveis comercialmente são: Implanon®, DIU Mirena® e Gliadel®.

O Implanon® é um dispositivo polimérico de formato cilíndrico inserido na região interna do braço e tem como função a liberação controlada de Etogenestrel (um tipo de progesterona sintética), resultando num efeito anticoncepcional que pode durar até três anos (BRAGA, 2015). O DIU Mirena® tem função semelhante ao Implanon®, entretanto, o implante em formato de DIU é inserido no interior da cavidade do útero, onde realiza a liberação

do hormônio Levonorgestrel, outro tipo de progesterona sintética. O hormônio previne a gravidez através do controle do desenvolvimento da camada de revestimento do útero (endométrio) de forma que esta não fique suficientemente espessa para possibilitar gravidez, além de promover o espessamento do muco normal no canal cervical (abertura para o útero), de forma que o espermatozoide encontre dificuldade para entrar no útero e fertilizar o óvulo (BAYER, 2017).

No caso de implantes de liberação controlada de fármaco para tratamento de câncer, atualmente, o Gliadel® é o único representante comercial. É um dispositivo em formato de wafer implantável no local de retirada do Glioma, um tipo comum de câncer cerebral. É composto de um polímero biodegradável contendo 3,85 Carmustina (fármaco quimioterápico) que age diretamente na região afetada pelo tumor, podendo fornecer uma liberação controlada de aproximadamente 7,7 mg do fármaco por um período de 5 dias (XING *et al.*, 2015).

2.2.2 Dispositivos Intrauterinos (DIU)

Dispositivos Intrauterinos são pequenos dispositivos contraceptivos de longa duração inseridos pelo cérvix e posicionados na cavidade do útero, tendo efeito variando entre 5 a 10 anos. Possuem geralmente um formato de T e podem ser feitos de cobre envolto em uma estrutura de polímero (normalmente polietileno) ou de polímero misturado com algum fármaco contraceptivo, geralmente Levonorgestrel, um tipo de progesterona sintética. Os DIUs de cobre agem inibindo a formação do gameta durante a fertilização e a implantação do blastócito no endométrio. Já os DIUs de liberação de fármaco agem elevando o nível hormonal, o que leva a modificações funcionais e histológicas no endométrio, prevenindo a implantação do blastócito no mesmo. A penetração do espermatozoide também é afetada devido a modificações no muco cervical (RCORG, 2005).

Além de funções contraceptivas, os DIUs de liberação hormonal também podem apresentar benefícios à saúde, como a diminuição de sangramento vaginal, prevenção da anemia, redução da taxa de endometriose, adenomiose, entre outros (BAHAMONDES *et al.*, 2015). Segundo LAURELLI *et al.* (2011) e BENSHUSHAN *et al.* (2002) DIUs de liberação hormonal controlada também ajudam na prevenção e tratamento de câncer de endométrio em estádios iniciais.

2.3 Manufatura Aditiva

Manufatura aditiva é o termo genérico dado a todas as tecnologias que produzem peças automaticamente através da adição progressiva de elementos de volume, os quais normalmente, são camadas de mesma espessura. São tecnologias que integram basicamente dois subprocessos: a produção física de cada camada e a união dessas camadas em sequência para a confecção da peça final. Algumas das características mais importantes da manufatura aditiva estão listadas abaixo (GEBHARDT; HOTTER, 2016):

- A geometria de cada camada é obtida diretamente dos dados do desenho assistido por computador (CAD);
- Não há ferramentas específicas para cada geometria de peça e não há necessidade de trocas de ferramentas, o que diminui custos e acelera a produção de pequenas quantidades de peças;
- As propriedades do material utilizado para a fabricação são definidas durante o processo;
- As peças podem ser obtidas em diversas orientações;
- *Designers* podem modificar e adaptar seus protótipos mais rapidamente, resultando em ciclos de desenvolvimento de produto mais acelerado e mais eficaz.

A tecnologia de manufatura aditiva proporciona, além da produção de peças leves para as indústrias automotivas, aeroespacial e civil, uma vasta aplicação na área médica. É possível obter modelos de diversões órgãos, reproduzir ossos lesionados com a utilização de *scanners* para uma melhor avaliação de lesões, desenvolver modelos de dentes e ossos porosos para transplantes e há diversas pesquisas na área de impressão de células vivas (WONG; HERNANDEZ, 2012). Existem diversos métodos comerciais de manufatura aditiva, com características, capacidades e qualidade de produto final bastante variadas, podendo-se citar os seguintes:

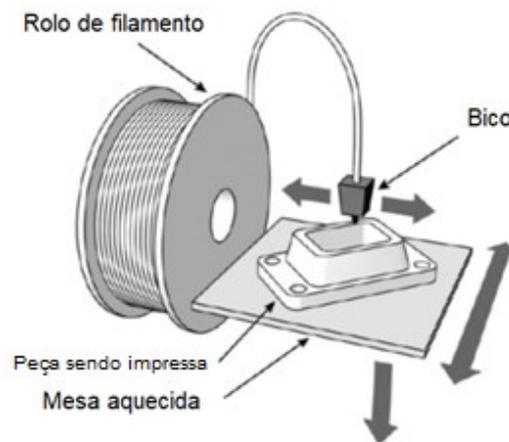
- Estereolitografia
- Modelagem por Extrusão de Material ou Modelagem por Fusão e Deposição (FDM)
- Sinterização Seletiva a Laser (SLS)
- Manufatura de Objetos Laminados (LOM)

2.3.1 Manufatura Aditiva por Extrusão de Material

A manufatura aditiva por extrusão de material, também conhecida como Modelagem por Fusão e Deposição, foi desenvolvida pela empresa Stratasys, fundada em 1988. Tendo seu primeiro equipamento comercializado em 1991, e mais tarde incorporando outros métodos, como a sinterização à laser, a empresa se tornou uma das líderes e mais antigas fabricantes de sistemas de manufatura aditiva.

A manufatura aditiva por Extrusão de Material é uma técnica em que um material termoplástico é extrudado por um bico de temperatura controlada depositando camada sobre camada até a formação de uma peça final. Nesta técnica, um filamento de um polímero termoplástico, em formato de cilíndrico, é forçado, com a utilização de um motor e velocidade controlada, sobre um bico (matriz) aquecido, tornando-se assim, um filamento bastante fluido ou fundido, de diâmetro menor que o filamento inicial. O movimento do bico é controlado por um mecanismo de controle numérico que traça caminhos e deposita o filamento extrudado sobre uma plataforma aquecida, responsável para que a peça se mantenha presa no mesmo local e pela movimentação no eixo z. A rápida deposição, aliada com a temperatura do material, faz com que o polímero crie ligações entre a camadas, formando assim, uma peça contínua (TORABI, *et al.*, 2015). A Figura 6 apresenta um diagrama com as principais partes de uma impressora de extrusão de material.

Figura 6: Diagrama com as principais partes de uma impressora de extrusão de material.

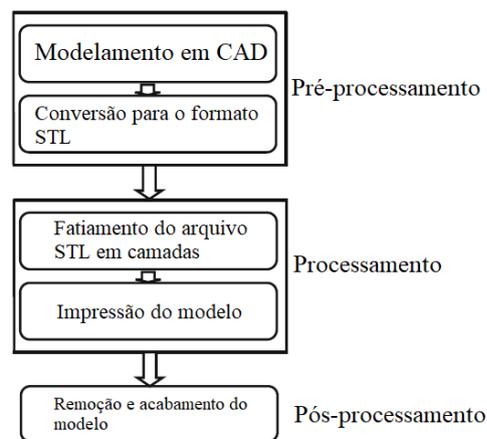


Fonte: Adaptado de (BARNATT, 2016).

O processo apresenta basicamente cinco etapas (Figura 7), que podem ser divididas em pré-processamento, processamento e pós-processamento. No pré-processamento o modelo em CAD é projetado e depois convertido em um arquivo STL, que é o formato no qual é

possível ser definido o fatiamento e a leitura pelo equipamento para realizar a impressão. Durante a segunda fase (processamento) duas operações são realizadas. Primeiro, o arquivo STL é utilizado para realizar o fatiamento e definir outros parâmetros, como espessura de camada e velocidade de impressão. Já na segunda, o equipamento realiza a deposição camada por camada para a obtenção da peça física. Na última etapa (pós-processamento), a peça é removida da impressora e pode ser submetida à métodos variados para melhorar o acabamento da superfície, propriedades mecânicas e outras características (KUMAR, *et al.*, 2019).

Figura 7: Diagrama das etapas do processo FDM.



Fonte: Adaptado de (KUMAR, *et al.*, 2019).

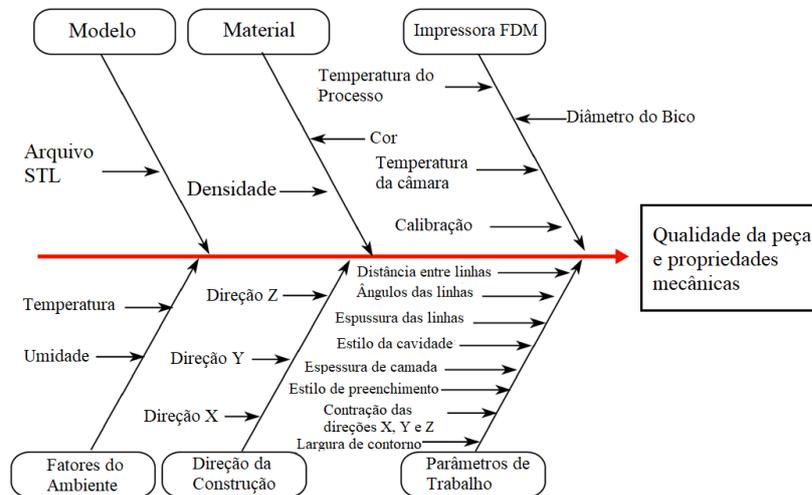
2.3.2 Parâmetros de Processamento

Devido à natureza do processo ele proporciona muitas vantagens, como a produção de geometrias complexas sem a necessidade do investimento na fabricação de moldes, a habilidade de produzir elementos internos, a redução da quantidade de montagens e a alta capacidade de customização. Entretanto, a tecnologia apresenta muitos desafios, como a produção de peças com propriedades mecânicas anisotrópicas, efeito de escada em curvas (baixa qualidade em partes arredondadas), a necessidade de suportes em regiões sobressalientes, entre outros. Para superar esses desafios é, portanto, necessário estudar e definir os parâmetros de processo (ALAFAGHANIA *et al.*, 2017).

Devido a presença de grande quantidade de parâmetros é gerado diversos conflitos entre os mesmos, os quais influenciam na qualidade final da peça e nas propriedades do material, por isso, o processo pode se tornar complexo, pois proporciona muitas dificuldades na determinação dos seus parâmetros ótimos (MOHAMED *et al.*, 2015). A Figura 8 apresenta

um diagrama de causa e efeito de alguns fatores e parâmetros, reforçando a complexidade das interações que podem influenciar nas características finais da peça.

Figura 8: Diagrama de causa e efeitos presente no processo FDM.



Fonte: Adaptado de (MOHAMED *et al.*, 2015).

A fidelidade, qualidade e propriedades das peças produzidas pelo processo de manufatura aditiva por extrusão de material dependem diretamente dos parâmetros utilizados. Por isso, para a obtenção de peças funcionais são necessários estudos fundamentais desses parâmetros. Abaixo são apresentados alguns dos principais parâmetros:

- **Direção da Construção:** é a orientação em que a peça é construída no que diz respeito aos eixo x, y e z. A escolha da direção correta é de extrema importância, pois há geometrias que impossibilitam certas direções ou tornam necessária a utilização de suportes para as partes sobressalientes.
- **Espessura de Camada:** é a espessura da camada à ser depositada, a qual depende do diâmetro da abertura do bico e do material. Quanto menor a espessura da camada, maior será a qualidade da superfície, entretanto, devido a necessidade de um maior número de camadas, maior será o tempo de impressão.
- **Preenchimento:** é valor que representa o percentual de preenchimento da peça. Uma peça 100% preenchida será mais rígida e conseqüentemente mais resistente, entretanto o tempo de impressão será mais elevado.

- Quantidade de Paredes ou Contornos: é a quantidade de material impresso na parte externa da peça, servindo de contorno para o preenchimento interno.
- Temperatura de Extrusão: é a temperatura em que o bico vai operar para realizar a fusão do material. Ela tem que estar num patamar entre a temperatura necessária para atingir a fluidez necessária para realizar a extrusão e ocorrer a aderência na plataforma e a temperatura em que a cristalização ocorra em velocidade suficiente sem que aconteça deformações na peça devido à baixa viscosidade.
- Velocidade de Impressão: é a velocidade e que o cabeçote se move enquanto o filamento é extrudado. A velocidade dependerá do tipo do material e da qualidade desejada, normalmente uma velocidade de impressão menor proporciona uma melhor qualidade na peça final.
- Velocidade em Vazio: é a velocidade do cabeçote enquanto não realiza a extrusão. Ela deve ser adequada de acordo com a contração do material, para que não ocorra deposições indevidas.
- Vazão ou fluxo: é um valor obtido com a combinação do diâmetro do bico, espessura da camada e velocidade de impressão. Ele determina a quantidade de material que será depositada por tempo. Deve ser definida de modo que não produza excesso de material, o que pode ocasionar defeitos geométricos, e que deposite material suficiente para que ocorra preenchimento adequado da peça. A vazão pode ser calculada segundo a Equação 1:

$$Vazão (100\%) = D * E_c * V \text{ (Equação 1)}$$

Sendo,

D = diâmetro do bico (mm);

E_c = espessura de camada (mm)

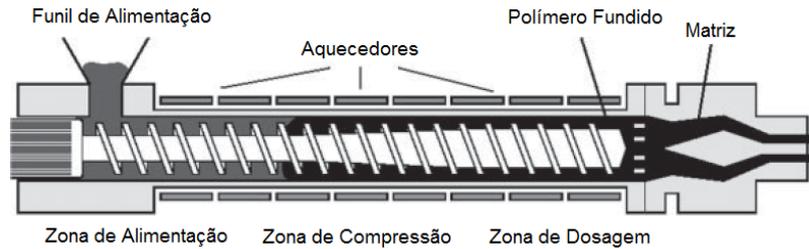
V = velocidade de impressão (mm/s)

2.4 Processamento por Extrusão

Para a manufatura aditiva por extrusão de material, os filamentos são fabricados normalmente por extrusão. A extrusão é um processo utilizado na fabricação de peças de formato contínuo no qual um material é forçado pelo interior de uma matriz, adquirindo assim, a sua geometria.

O processo tem início com a adição de um material termoplástico em forma granulada, mais conhecidos como pellets, no Funil de Alimentação da extrusora e geralmente pela ação da gravidade esse material escoar para dentro do canhão da extrusora. A medida em que o material escoar para dentro do canhão ele se dispõe no espaço anelar entre o parafuso da extrusora (rosca) e o canhão, e é ainda mais confinado pelos sulcos do parafuso durante a sua rotação. Como o canhão permanece num estado estacionário e o parafuso girando, o material é transportado ao longo do canhão ao mesmo tempo que o material é forçado contra as suas paredes. Como resultado da interação entre o material e as paredes do canhão e a superfície do parafuso tensões de cisalhamento aparecem no material (RAUWENDAAL, 2014). O movimento e o consequente cisalhamento sobre o material são responsáveis por gerar 80% da energia térmica e mecânica necessária para transformar os polímeros (amolecer). O restante da energia térmica é obtido através de aquecedores (resistências elétricas) externos acoplados ao canhão (MANRICH, 2005). Uma vez obtida uma homogeneidade de composição, dispersão, temperatura, viscosidade, entre outros, a massa polimérica fundida, ou amolecida, flui para a matriz, ou molde, na extremidade da extrusora. A medida que o polímero flui através da matriz ele se molda no formato da cavidade da mesma. Portanto, após a saída da matriz o polímero apresentará uma geometria igual ou semelhante à da seção transversal da parte final da cavidade da matriz. Como a matriz exerce uma resistência ao fluxo de massa, uma pressão é necessária para empurrar o polímero através dela. Essa pressão é causada pela própria matriz e é determinada pelo formato da mesma, da temperatura do polímero fundido, pela vazão do polímero através da matriz e pelas propriedades reológicas do polímero (RAUWENDAAL, 2014). A Figura 9 apresenta um diagrama de uma extrusora e suas partes mais importantes.

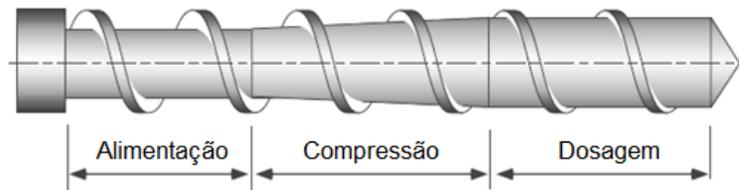
Figura 9: Diagrama de uma extrusora.



Fonte: Adaptado de (LAFLEUR; VERGNES).

A interação canhão-parafuso está no centro do processo de extrusão e é determinante no seu desempenho, o que faz com que o parafuso seja considerado o componente mais importante e crítico de uma extrusora. Por isso, um design adequado do parafuso é de extrema importância para um funcionamento apropriado da extrusora. Existe diversos tipos de parafusos, mas de modo convencional um parafuso adequado para a utilização no processo de extrusão deve possuir variações de profundidade dos seus canais. Essas variações geométricas dão origem às três zonas funcionais de um parafuso, representadas pela Figura 10 (RAUWENDAAL, 2014).

Figura 10: Geometria convencional de um parafuso.



Fonte: Adaptado de (RAUWENDAAL, 2014).

As três zonas funcionais de um parafuso são (LAFLEUR; VERGNES):

Zona de Alimentação: essa zona está localizada no início da rosca, mais especificamente nos primeiros passos do parafuso, onde a maioria do material ainda está no seu estado sólido. Nessa zona ocorre uma densificação e o material é progressivamente aquecido, eventualmente formando um filme de polímero fundido na interface entre a fase sólida de polímero e a parede do canhão. Esse filme marca o início da zona de amolecimento ou compressão.

Zona de Compressão: nessa zona a altura dos filetes do parafuso decresce gradativamente aumentando assim a compressão sobre o material. Essa compressão gera grandes tensões de cisalhamento no material e devido à alta viscosidade dos polímeros, essas

tensões geram significantes quantidades de calor devido a dissipação viscosa. Esse calor gerado pelas tensões de cisalhamento juntamente com o aquecimento externo do canhão faz com que o material se plastifique gradativamente e se torne mais homogêneo, havendo uma estabilização da massa específica.

Zona de Dosagem: na última zona o polímero geralmente já está completamente num estado fundido, ocorrendo uma homogeneização final e finalmente o transporte até a matriz com a pressão e vazão adequadas para a extrusão ser realizada de forma satisfatória.

Dentre os principais parâmetros de processamento do processo extrusão a serem controlados, a temperatura e a velocidade de rotação do parafuso se destacam.

2.4.1.1 Temperatura

As temperaturas do canhão, rosca e do cabeçote devem ser modificadas e otimizadas a fim de gerar uma máxima qualidade do extrudado. Temperaturas muito elevadas diminuem demais a viscosidade do polímero, podendo levar ao colapso geométrico da massa na etapa de extrusão fazendo com que a conformação do perfil desejado não ocorra da maneira correta, ou ainda podendo gerar a degradação do polímero em alguns casos. Em temperaturas muito baixas, além do difícil manuseio, a mistura pode ocorrer de maneira deficiente, gerando uma massa heterogênea e um produto extrudado de baixa qualidade (MANRICH, 2005).

2.4.1.2 Velocidade de rotação do parafuso

O controle da velocidade de rotação do parafuso é um parâmetro crítico para o processo, pois ele influencia diretamente em diversas características do mesmo, como a qualidade da mistura, pressão e nível das tensões de cisalhamento e sua conseqüente influência na temperatura do material. Esse parâmetro ajuda também a determinar o percentual de preenchimento do canhão, o torque e a vazão do material.

A velocidade de rotação do parafuso geralmente opera próximo da velocidade máxima possível, entretanto deve sempre ser estudado uma velocidade ótima. Velocidades muito altas podem resultar em uma vazão excessiva, aumentando a temperatura e causando a degradação do material e/ou impedir uma fusão, e mistura completa (GILES; WAGNER; MOUNT, 2005).

2.5 Biomateriais

Um biomaterial pode ser definido como toda substância ou combinação de substâncias sistematicamente e farmacologicamente inertes utilizadas para implantações dentro, ou em contato de um sistema vivo para auxiliar ou substituir funções de tecidos vivos ou órgãos. Para atingir esse propósito, um biomaterial deve estar em contato com tecidos vivos ou fluidos corporais resultando numa interface entre substâncias vivas e não vivas (BHAT, 2002). Também pode ser definido como toda substância ou combinação de substâncias, exceto fármacos, de origem natural ou sintética, que podem ser utilizadas durante qualquer período de tempo, como parte ou como sistemas que tratam, aumentam ou substituem quaisquer tecidos, órgãos ou funções corporais (WILLIAMS, 1987).

Como os biomateriais possuem definições brandas todas as classificações clássicas de materiais são englobadas, sendo possível então um biomaterial ser de origem metálica, cerâmica ou polimérica. Com isso, outra forma de classificação foi criada, levando em conta os possíveis comportamentos fisiológicos apresentados (RATNER; HOFFMAN, 1996). Portanto, os biomateriais podem ser classificados das seguintes formas (HENCH; WILSON, 1993):

- **Biotoleráveis:** são materiais que quando em contato com o organismo são tolerados por meio da formação de uma camada de tecido fibroso no entorno do material, isolando o mesmo dos tecidos adjacentes. Essa camada é formada como reação à liberação de substâncias químicas, íons, produtos de corrosão e outros por parte do material implantado. Praticamente todos os materiais poliméricos sintéticos e grande parte dos materiais metálicos se enquadram nessa classificação.
- **Bioinertes:** são materiais tolerados pelo organismo em que a formação do envoltório fibroso é mínima, ou praticamente inexistente, devido à liberação de quantidades muito pequenas de substâncias estranhas. Materiais como alumina, titânio e polietileno de alta densidade (PEAD) estão inclusos nessa categoria.
- **Bioativos:** são materiais que provocam respostas biológicas específicas na interface do material o que resulta na formação de uma ligação entre os tecidos adjacentes e o material. Esses tipos de materiais são utilizados para interagir com os sistemas biológicos adjacentes para avaliar, tratar, acrescentar, ou substituir qualquer tecido, órgão, ou função do corpo (ZHAO; COURTNEY; QIAN, 2011). Os principais materiais

desta classe são vidros e vitro-cerâmicas à base de fosfatos de cálcio, a hidroxiapatita e os compostos de fosfato de cálcio.

- Bioabsorvíveis: são materiais que quando após certo período de tempo em contato com água, enzimas ou fluidos corporais, são degradados, solubilizados ou fagocitados pelo organismo. Essa classe de biomateriais é utilizada em aplicações clínicas devido ser dispensável uma nova intervenção cirúrgica para a retirada do implante. Exemplos dessa classe de biomateriais são o PLLA, PGA e PCL (KONTAKIS; PAGKALOS; TOSOUNIDIS, 2007).

2.5.1 Biomateriais Poliméricos

Os biomateriais de origem polimérica têm sido amplamente utilizados na medicina devido às vantagens que possuem em comparação aos biomateriais de origem cerâmicas e metálicas. As principais vantagens são a maior facilidade de processamento, sendo possível a obtenção de diversas geometrias, como fibras, tubos e lâminas, custos de produção moderado, e disponibilidade de materiais com boas propriedades mecânicas e físicas (BRONZINO; PETERSON, 2014).

Alguns dos biomateriais poliméricos utilizados mais comumente na área médica são o Polietileno de Alta Densidade (PEAD), Polietileno de Ultra Alto Peso Molecular (UHMWPE), Polimetilmetacrilato (PMMA), Poliuretano (PU) e os biodegradáveis Ácido Poliglicólico (PGA), Ácido Polilático (PLA) e a Policaprolactona (PCL). Devido à variedade de biomateriais poliméricos existem diversas aplicações, como em produtos descartáveis, próteses, implantes, sistemas de liberação de fármacos, produtos de fármacos, produtos de engenharia de tecidos, entre outros.

Para a escolha de um biomaterial polimérico para determinada aplicação algumas características gerais devem ser consideradas, como a pureza química, um método de fabricação adequado, resistência mecânica adequadas, ausência de impurezas que podem ser solubilizadas pelo organismo, e facilidade de estiramento.

A presença de aditivos residuais, ou impurezas no material do implante pode gerar a formação de coágulos, deposição de proteínas, crescimento acelerado de células ou qualquer resposta não desejada. De modo geral o implante deve funcionar sem causar danos a si mesmo e sem causar reações adversas nos tecidos adjacentes. Assim, o implante não deve causar coágulos, a destruição de células sanguíneas, câncer, reações alérgicas ou tóxicas dos tecidos,

efeitos adversos em sistemas imunes, diminuição de eletrólitos e efeitos destrutivos de enzimas ou proteínas.

2.6 Polietileno de Alta Densidade

Os polietilenos são polímeros termoplásticos derivados do processo de polimerização do etileno e são considerados os polímeros de menor complexidade, em virtude de sua composição e estruturas químicas. Devido sua simplicidade estrutural, fácil produção e boa processabilidade, os polietilenos estão entre os polímeros sintéticos mais utilizados do mundo, podendo ser empregados na produção de embalagens, garrafas plásticas resistentes à corrosão, sacos plásticos, tampas, engrenagens, peças para aplicações cirúrgicas, entre outros.

Com a utilização de diferentes métodos de polimerização é possível a obtenção dos diferentes tipos de polietilenos, sendo o peso molecular e a quantidade de ramificações resultantes as principais características que os diferenciam e os tornam únicos. Alguns dos polietilenos mais comuns são: Polietileno de Baixa Densidade (PEBD, ou do inglês Low Density Polyethylene - LDPE), Polietileno de Alta Densidade (PEAD, ou do inglês High Density Polyethylene - PEAD) e o Polietileno de Ultra-alto Peso Molecular (PEUAPM, ou do inglês Ultra-high Molecular Weight Polyethylene – UHMWPE).

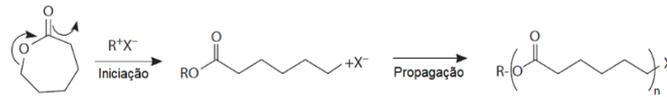
O Polietileno de Alta Densidade é um tipo de polietileno produzido de modo em que são obtidas cadeias poliméricas longas - podendo possuir de 500.000 à 1.000.000 de unidades de carbono - e com poucas ramificações (grupos laterais ligados à cadeia principal). Essas cadeias longas e com poucas ramificações fazem com que esse material possua alto peso molecular, seja linear e tenha uma maior capacidade de compactação, aumento assim sua cristalinidade e conseqüentemente sua densidade, quando comparadas ao Polietileno de Baixa Densidade. O controle dessas características é muito importante, pois as mesmas são determinantes de muitas propriedades mecânicas e químicas do material (LESTER, 2010).

2.7 Policaprolactona

A Policaprolactona (PCL) é um poliéster semicristalino biorreabsorvível obtido pela polimerização por abertura de anel da unidade monomérica caprolactona- ϵ . Devido sua alta solubilidade, baixas temperaturas de transição vítrea ($T_g = -60\text{ }^\circ\text{C}$) e de amolecimento (T_m entre 57 e $64\text{ }^\circ\text{C}$ dependendo da cristalinidade) a PCL apresenta uma boa processabilidade. Aliada à uma taxa de degradação lenta e boa biocompatibilidade, esse material possibilita

aplicações médicas de longos períodos e de liberação controlada de fármacos (RATNER; HOFFMAN, 1996). A Figura 11 apresenta um mecanismo básico de sua polimerização (polimerização catiônica) e a estrutura química da PCL.

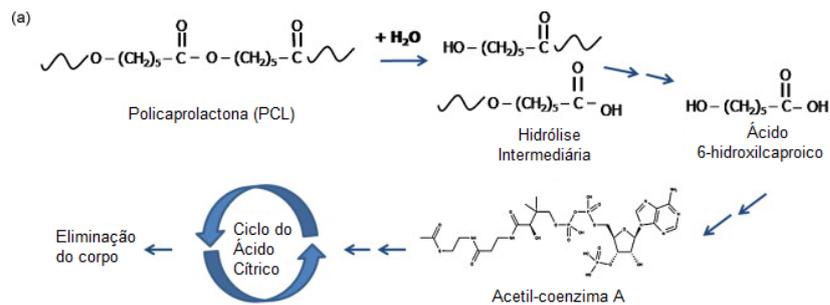
Figura 11: Polimerização catiônica e estrutura química da PCL.



Fonte: Adaptado de (DUMITRIU; POPA, 2013).

Segundo DUMITRIU *et al.* (2013) e Vieira *et al.* (2011), a taxa de degradação da PCL depende das dimensões e geometria do implante e da presença de aditivos. Seu mecanismo de degradação ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, ocorrem quebras de ligações nas cadeias principais de forma aleatória por hidrólise dos grupos éster, levando a uma redução da massa molar (Figura 12). Na segunda etapa, as moléculas de menores massas molares e as pequenas partículas do polímero são arrastadas para fora do local do implante pela solubilização em fluidos corporais ou por fagocitose, o que resulta em perda de massa. A degradação e completa eliminação dos homopolímeros de PCL podem levar de 2 a 4 anos, sendo esse tempo significativamente reduzido quando copolimerizada ou misturada fisicamente com glicolidas ou lactídeos.

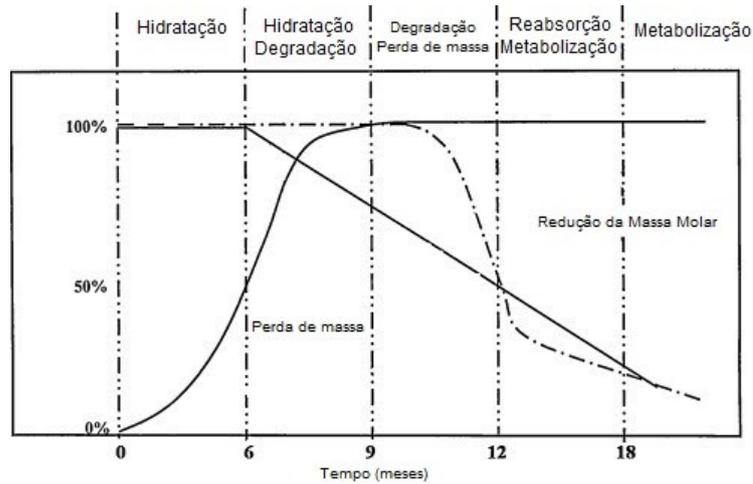
Figura 12: Mecanismo de biorreabsorção da Policaprolactona.



Fonte: Adaptado de (WOODRUFF, 2010).

Como apresentado na Figura 13, o processo de degradação e biorreabsorção se inicia com a hidratação durante os primeiros 6 meses seguido pela continuação da hidratação e início da degradação nos 3 meses seguintes. A degradação com perda de massa ocorre até completar 1 ano, quando ocorre o início do processo de reabsorção e metabolização até que o implante seja completamente consumido.

Figura 13: Mecanismo de biorreabsorção da Policaprolactona.

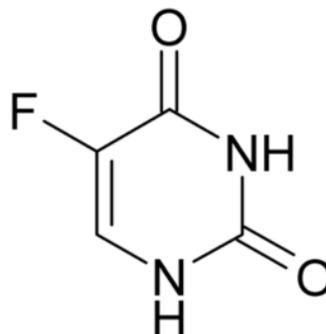


Fonte: Adaptado de (WOODRUFF, 2010).

2.8 Fármaco Quimioterápico Fluorouracila

A Fluoruracila, Fluorouracil ou 5-FU, é uma substância utilizada como medicamento de uso tópico ou injetável para o tratamento de câncer. Desenvolvido pelo pesquisador Charles Heidelbeger nos meados da década de 1950, esse medicamento está na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde, sendo então considerado um dos medicamentos mais importantes para um sistema básico de saúde. Ela é um pó cristalino de coloração branca de fórmula molecular $C_4H_3FN_2O_2$. Podendo assumir sete estruturas cristalinas diferentes, possui peso molecular de 130,078 g/mol e temperatura de fusão/decomposição de aproximadamente 282° C. A Figura 14 apresenta a estrutura química da Fluorouracila.

Figura 14: Estrutura química da Fluorouracila.



Fonte: (P.R. VADE MÉCUM, 2017).

A Fluorouracila pode ser utilizada de maneira injetável ou tópica. Quando injetada na corrente sanguínea é utilizada para o tratamento de câncer de cólon, de esôfago, de cabeça e pescoço, câncer pancreático, câncer de bexiga, câncer de mama e câncer de colo do útero. Já de

maneira tópica é utilizada no tratamento de queratose actínica (lesões avermelhadas na pele causadas pelo sol) e de carcinoma basocelular, tipo mais comum de câncer de pele (PERRY, M. C.).

Esse medicamento age inibindo a divisão celular das células cancerígenas através do bloqueio de síntese do DNA (inibição enzimática) e pela formação de um RNA estruturalmente defeituoso, o que leva eventualmente à uma paralisação na produção de DNA (LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003).

Foi demonstrado que Fluoruracila administrada por via parenteral (vias que não envolvem o trato gastrointestinal) inibe o crescimento de tumores em humanos e estes efeitos terapêuticos são maiores sobre as células da medula óssea, mucosa intestinal e determinados tumores de mama, reto e cólon. Como qualquer tratamento de quimioterapia muitos efeitos colaterais são inevitáveis, e as reações adversas que podem ser causadas pelo uso da medicação incluem a leucopenia (diminuição da quantidade de leucócitos do sangue abaixo do limite inferior da normalidade), diarreia, febre, queda de unhas, sangramentos ou hemorragias, cefaleia, fraqueza e indisposição, distúrbios psiquiátricos como desorientação e euforia, fotossensibilidade, aneurisma arterial, entre outros. Os efeitos tóxicos podem ser graves e algumas vezes fatais, por isso pode ser feita uma redução na velocidade de injeção do medicamento para amenizar a toxicidade, entretanto, a mesma pode ocasionar uma diminuição da eficácia do medicamento (P.R. VADE MÉCUM, 2017).

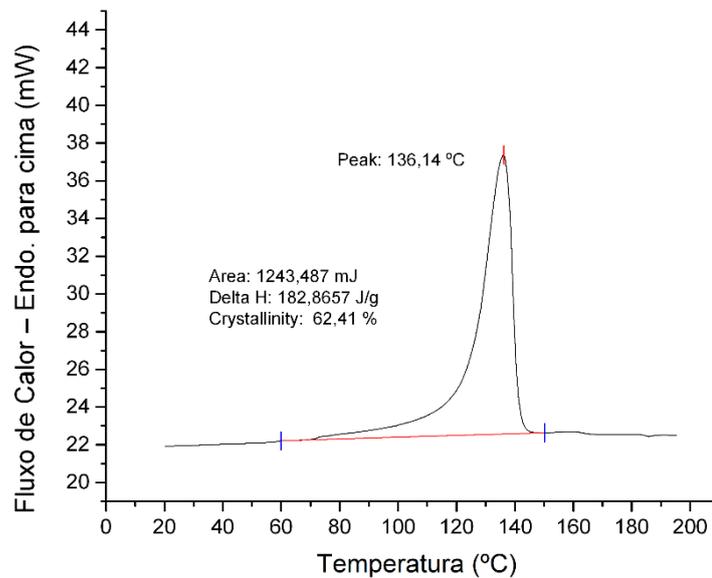
3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais Utilizados

3.1.1 Polietileno de Alta Densidade

Nesse trabalho utilizou-se um Polietileno de Alta Densidade adquirido da Braskem em forma de pellets de 4 mm com índice de fluidez de 6,4 g/10min (190 °C/2.16 kg) e densidade de 0,957 g/cm³. O ponto de fusão (T_m) de 136,14 °C e cristalinidade de 62,41% foram obtidos através de uma análise DSC dessa matéria prima. A Figura 15 apresenta o termograma obtido pela análise de DSC do PEAD.

Figura 15: Termograma DSC do PEAD.

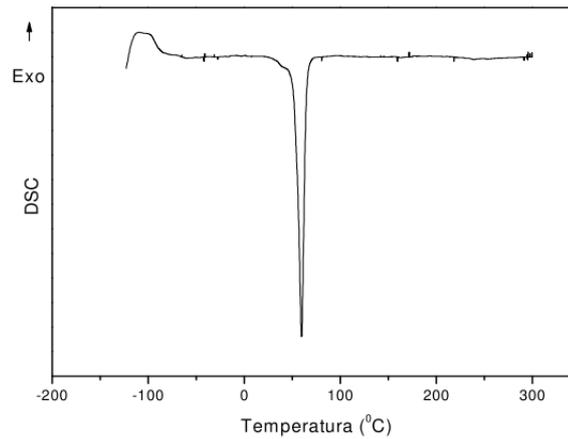


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

3.1.2 Policaprolactona

No presente trabalho utilizou-se uma poli(ε-caprolactona) referência 440744 fornecida pela Sigma-Aldrich, U.S.A. na forma de pellets com diâmetro médio de 3 mm. Massa molar média (M_n) entre 70.000 – 90.000 g/mol determinado pela técnica de GPC. A matéria prima apresenta uma T_g de -60°C, temperatura de fusão próxima de 60 °C e índice de fluidez entre 2 e 4 g/10 min a temperatura de 160 °C e com peso de 5 kg (SIGMA-ALDRICH, 2013). Em análise DSC foi identificada uma temperatura de fusão de 59,6 °C (Figura 16).

Figura 16: Curva DSC da matéria prima de Policaprolactona.

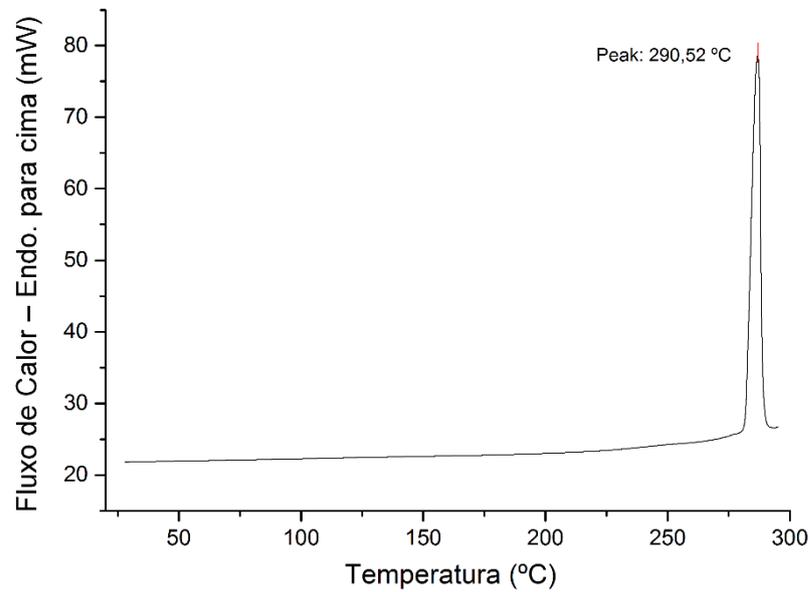


Fonte: (KLAUSS, 2010).

3.1.3 Fluorouracila

A Fluorouracila em pó utilizada nesse trabalho foi adquirida da Nanjing Well Chemical Corporation. Em análise DSC o fármaco apresentou uma temperatura de fusão/degradação de 290,52 °C (Figura 17).

Figura 17: Termograma DSC da Fluorouracila.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

3.2 Definição dos Parâmetros de Processamento e Fabricação

3.2.1 Fabricação de Filamentos de PEAD e PEAD/FU

Para a fabricação dos filamentos foi utilizada a extrusora de rosca única LAB-14 da AX Plásticos, a qual está representada na Figura 18.

Figura 18: Extrusora LAB-14.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Para aplicar o processo de extrusão em um material é necessário primeiramente encontrar uma faixa de temperatura adequada em que o material possa ser trabalhado de forma satisfatória. Como a matéria prima de PEAD utilizada possui uma temperatura de fusão de aproximadamente 136 °C, decidiu-se utilizar uma temperatura mínima de processamento de 150 °C, pois a temperatura utilizada no processo deve ser preferencialmente maior que a T_m (temperatura de amolecimento) do material, para garantir um amolecimento e plastificação adequada. Nessa temperatura o material plastificou de forma satisfatória e foi possível realizar a extrusão. Partindo dessa temperatura foi então estipulado acréscimos de 20 °C para verificar a qualidade da extrusão em temperaturas mais elevadas. Em 170 e 190 °C as extrusões ocorreram de forma satisfatória, entretanto, em temperaturas mais elevadas a baixa taxa de resfriamento que o ar proporciona impediu a extrusão de filamentos com geometrias aceitáveis. Isso se deve, pois, em temperaturas elevadas o tempo de resfriamento até a temperatura de solidificação é mais longo, fazendo com que o filete de material fundido seja afetado pelo seu próprio peso, causando deformações ao longo de seu comprimento. Como as extrusões realizadas em 170 e 190 °C ocorreram de forma semelhante, decidiu-se portanto, utilizar o valor de temperatura superior. Assim, as temperaturas escolhidas para serem utilizadas no projeto fatorial foram as de 150 e 190 °C, sem distinções entre as zonas de aquecimento.

A velocidade de rotação da rosca também é um importante fator a ser controlado, pois ela deve ser ajustada de modo em que o material permaneça tempo suficiente no canhão para que ocorra uma plastificação completa, ao mesmo tempo que não cause degradação tanto do polímero quanto do fármaco devido a uma exposição prolongada à altas temperaturas. Entretanto, para esse trabalho decidiu-se não utiliza-la como uma variável do projeto, visando diminuir o número de combinações possíveis e a quantidade de amostras necessárias. Portanto, para esse trabalho, uma velocidade de rotação de 15 RPM foi utilizada na fabricação de todas as amostras.

Após a determinação dos parâmetros de processamento foi realizado os primeiros testes para a obtenção dos filamentos puros com diâmetros homogêneos e percebeu-se que o PEAD oferece uma boa processabilidade e reprodutibilidade, não havendo grandes dificuldades na obtenção dos mesmos. Para a obtenção dos filamentos de PEAD/FU foi realizada a mistura física dos pellets do material com 12% de pó de Fluorouracila, visando compensar eventuais perdas do processo. O filamento foi obtido de maneira satisfatória, entretanto percebeu-se heterogeneidade na presença do fármaco ao longo do comprimento, devido ao processo simples de mistura prévio. Por isso, decidiu-se peletizar esse filamento e realizar uma nova extrusão com os peletes resultantes, pratica comum nesse tipo de processo de extrusão com rosca simples. Os filamentos obtidos deste modo apresentaram, visivelmente, uma maior homogeneidade na distribuição de fármaco, e assim foi determinado o método de fabricação dos mesmos.

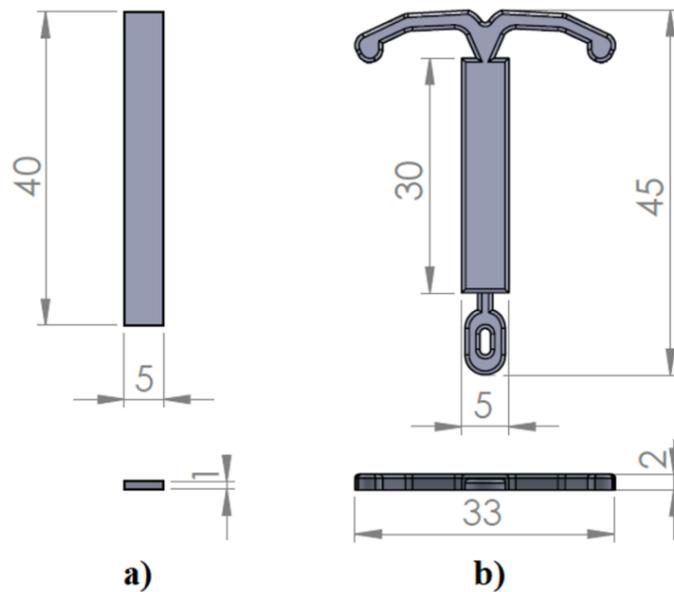
3.2.2 Impressão 3D de corpos de prova e do dispositivo DIU por extrusão de material.

A impressão dos corpos de prova e DIUs foi realizada utilizando o equipamento de manufatura por extrusão de material Ultimaker 2+. É um equipamento conhecido como “open filament”, ou seja, que permite a utilização de filamentos não proprietários com uma variação de espessura de 1,75 até 2,8mm. Apresentando opções de bicos extrusores de 0,25, 0,4, 0,6 e 0,8 mm, os quais podem chegar até 250 °C, o equipamento possibilita impressões com resoluções (espessura de camada) que variam de 20 até 600 micrometros.

O DIU foi modelado baseado em implantes comerciais com alguns geométricos que possibilitassem e facilitassem a sua impressão (redução de regiões arredondadas). Já os corpos de prova foram modelados com semelhanças dimensionais com o corpo central dos DIUs, tendo a espessura reduzida para um melhor aproveitamento dos filamentos fabricados, e comprimento

ligeiramente superior para adequar sua utilização em outros ensaios. Os modelos de ambos, junto com suas informações dimensionais estão dispostos na Figura 19.

Figura 19: Modelos e dimensões dos Corpos de Prova (a) e Dispositivos Intrauterinos (b).



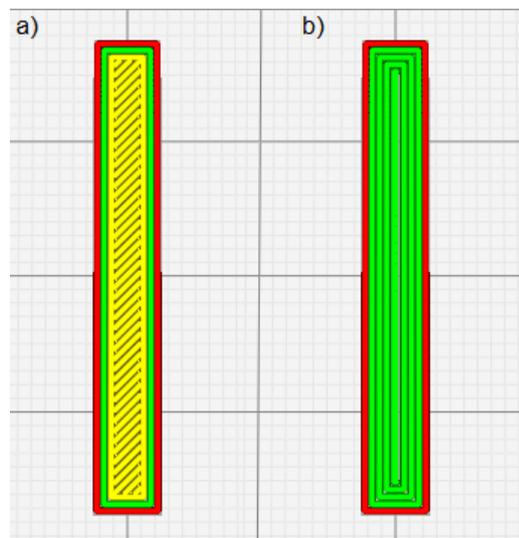
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Em testes iniciais visando analisar o comportamento do filamento quando submetido ao processo de fusão pelo bico extrusor, foi verificado que o material alcançava uma fluidez adequada e uma vazão contínua por volta de 150 °C. Após a identificação dessa temperatura foram realizadas impressões iniciais de corpos de provas modelados visando estudar a interação do material com a superfície de vidro do equipamento, a interação entre as camadas depositadas e a qualidade final do modelo impresso. Nessas etapas o material apresentou características que se demonstrariam relativamente limitantes quanto a sua funcionalidade quando submetido ao processo de manufatura aditiva por extrusão de material utilizado. Devido à alta temperatura e cinética de cristalização do material, a interação entre o PEAD e a superfície de vidro demonstrou-se insuficiente para que o material permanecesse aderido durante o processo. A rápida solidificação e retração do material, acarreta em empenamentos nas extremidades do modelo durante o processo de impressão, o que ao longo do tempo diminui a superfície de contato entre o polímero e o vidro até que, eventualmente, a força de interação entre ambos se torne menor do que a força aplicada pelo movimento do bico extrusor, o que leva ao desprendimento do modelo e a produção de uma peça inacabada.

Com o intuito de retardar o processo de solidificação e retração do material, inicialmente, aumentaram-se as temperaturas de extrusão do bico e da mesa de vidro para seus valores máximos (250 e 115 °C, respectivamente) e apesar do material apresentar uma aderência

superior nessas condições, as mudanças ainda demonstraram-se ineficazes. Com isso, iniciaram-se novos testes modificando-se alguns parâmetros de impressão do equipamento utilizando o software de fatiamento CURA, da Ultimaker, com o objetivo de atenuar as forças promovidas pelo movimento do bico. Para isso, a velocidade de impressão foi reduzida de 40 para 20 mm/s e o método de preenchimento do modelo foi modificado de 45° para um preenchimento concêntrico. Essas modificações estão apresentadas na Figura 20, na qual em 'a' encontra-se o método de preenchimento em 45° e em 'b' o método concêntrico. Em ambas, as linhas vermelhas representam as linhas de contorno (ou paredes) do modelo e as verdes e amarelas, as linhas de preenchimento interno.

Figura 20: Representação das linhas de impressão e métodos de preenchimento em 45° (a) e concêntrico (b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Mesmo que essas modificações promovessem um tempo de aderência e impressão superiores, a ação do bico unido as características do material ainda impossibilitavam uma reprodutibilidade aceitável da impressão. Deste modo foram iniciados testes com a fixação de superfícies de outros materiais sobre a plataforma de vidro, como folhas de PE e colas adesivas. Essa prática é recorrente neste tipo de processo, pois alguns materiais comumente utilizados podem apresentar problemas similares. Eventualmente, identificou-se que a utilização de uma superfície de papel de celulose provocou uma aderência satisfatória, proporcionando assim, uma impressão adequada e com boa reprodutibilidade dos corpos de prova.

Para as impressões iniciais dos DIUs, os quais possuem uma geometria um pouco mais complexa, foram utilizados os mesmos parâmetros e métodos estudados na fabricação dos corpos de prova, entretanto, o desprendimento da superfície voltou a ocorrer. Isso se deve ao

fato dos braços superiores dos DIUs apresentarem uma geometria alongada e de menor espessura, o que promove uma taxa de resfriamento superior e, conseqüentemente, uma cristalização e retração mais rápida em comparação ao resto do corpo do modelo. Concluiu-se então, que a impressão apresentava um limite de tempo para ser finalizada e necessitava de alguns reajustes dos parâmetros de processo. Para solucionar essa situação a velocidade de impressão e a velocidade de percurso, que é a velocidade em que o bico extrusor se movimenta enquanto não realiza a deposição de material, tiveram de ser reajustadas a um ponto em que a impressão ocorresse no intervalo de tempo necessário e que a força aplicada pelo movimento do bico não fosse suficientemente grande para provocar o descolamento da superfície. Ao final dos testes, e com mais alguns ajustes, os parâmetros de processamento foram estabelecidos e os mais relevantes estão dispostos abaixo.

- Diâmetro do bico: 0,6 mm
- Espessura de camada: 0,1 mm
- Temperatura de extrusão: 190 °C
- Temperatura da mesa: 100 °C
- Velocidade de impressão: 60 mm/s
- Velocidade em vazio: 60 mm/s
- Vazão: 3,6 mm³/s

3.2.3 Fabricação de Filamentos de PCL e PCL/FU

A Policaprolactona utilizada nesse projeto apresenta uma temperatura de fusão de 60 °C, entretanto, devido sua alta viscosidade o material apenas se torna fluido o suficiente para o processo de extrusão utilizado em uma temperatura próxima de 120 °C. Em trabalhos realizados anteriormente, verificou-se que a partir de 150 °C iniciava-se processo de degradação, visto isso, estabeleceu-se um intervalo de processamento bastante apertado. Em testes subsequentes verificou-se que em 135 °C foi possível ter uma melhor estabilidade na obtenção dos filamentos, assim, foram definidas as temperaturas de 135 e 145 °C como os parâmetros do processo. Da mesma forma que na obtenção dos filamentos de PEAD, a velocidade de rotação da rosca não foi levada em consideração como parâmetro e foi mantida constante em 25 RPM.

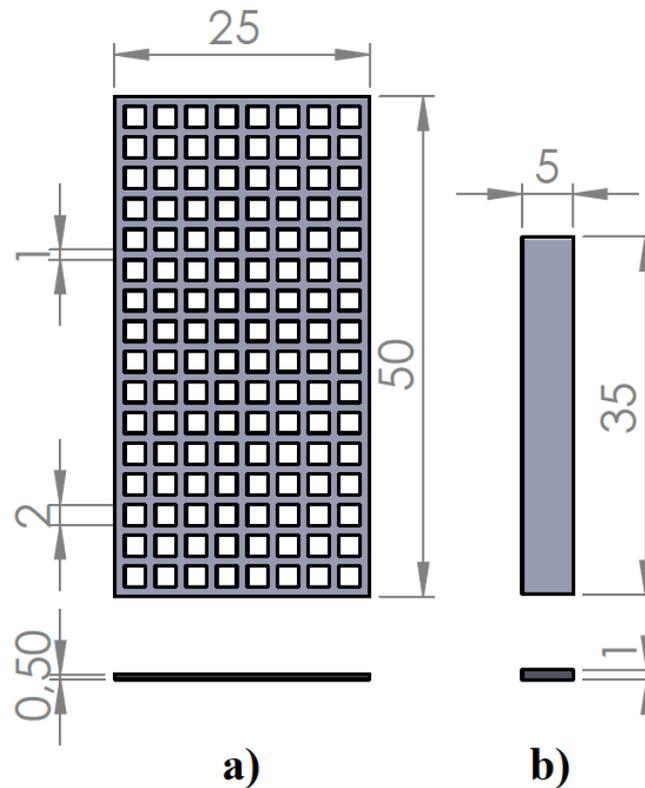
A alta temperatura de processamento em relação à de fusão faz com que o tempo de resfriamento do polímero até sua temperatura cristalização seja muito extenso, o que ocasionou em rupturas ao longo do seu comprimento durante a extrusão, geometria pouco circular (oval) e diâmetros heterogêneos, com variações entre 1,75 e 2,2 mm, sendo não possível a obtenção de filamentos com comprimentos adequados para a utilização na impressora FDM. Com isso,

foram selecionadas secções de filamentos de diâmetros semelhantes e realizada a soldagem entre os mesmos, obtendo-se assim, filamentos de comprimentos adequados. Essa alta temperatura de processamento também dificultou no método de obtenção da mistura polímero/fármaco, acarretando na degradação do material durante a segunda extrusão (após peletização do filamento primário), o que forçou a realização de apenas uma extrusão, o que pode acarretar numa maior heterogeneidade da mistura ao longo do filamento.

3.2.4 Impressão 3D de corpos de prova e do dispositivo Tela por extrusão de material.

A manufatura das telas e corpos de prova de PCL, tal qual como no caso dos DIUS, foram realizadas através da impressora Ultimaker 2+. O modelamento das telas foi elaborado para que a impressão ocorresse de forma adequada, tentando minimizar possíveis defeitos e obter uma rigidez necessária. Para isso, foram modeladas telas com furos em diversos formatos e espessuras, e então, realizadas impressões com o material padrão da impressora (PLA) visando verificar os limites impostos pelo equipamento e processo. Dessa forma foi possível concluir os seguintes aspectos: a impressão de modelos com espessuras inferiores à 0,25 mm eram inviáveis e modelos com furos em formatos arredondados (os quais são ligeiramente mais complexos para um equipamento de impressão realizar) apresentaram maiores quantidades de defeitos. Por fim, o modelo que apresentou impressões mais satisfatórias está apresentado na Figura 21, juntamente com o modelo dos corpos de prova, os quais tiveram seus comprimentos reduzidos em comparação aos fabricados de PEAD, visando economia de material.

Figura 21: Modelos das telas e corpos de prova com suas dimensões em escala 1:1.

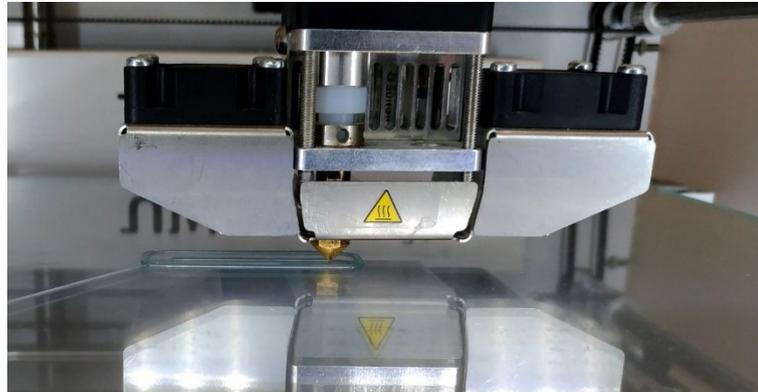


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Em testes iniciais com os filamentos de PCL percebeu-se que a alta viscosidade do polímero dificultava a obtenção de uma fluidez necessária para a saída do material pelo bico extrusor. Apesar da temperatura de fusão do material ser de aproximadamente 60°C o material apenas tornou-se apto ao processo em temperaturas próximas de 240°C, algo extremamente superior a sua fusão e cerca de duas vezes a temperatura mínima utilizada no processo de obtenção do filamento de origem. Devido a essa alta temperatura de processamento em relação a sua temperatura de cristalização (aproximadamente 30°C) o material apresentou uma boa aderência sobre a plataforma de vidro, facilitando a manufatura do material, já que não ocorreram problemas de empenamentos e desprendimentos das peças. No entanto, em impressões iniciais dos corpos de prova essa grande disparidade entre as temperaturas fez com que a lenta solidificação do material dificultasse a deposição das camadas, pois no momento da deposição de camadas superiores, a camada inferior ainda encontrava-se num estado fundido, e assim, a movimentação do bico extrusor acarretava em arrastos de material, o que geravam defeitos geométricos. Para isso, foi necessário utilizar o ventilador do equipamento em sua potência máxima e reduzir a velocidade de impressão a valores mínimos, proporcionando

assim, um intervalo de tempo adequado para que o material atingisse a condição de rigidez necessária. A Figura 22 exemplifica o processo de impressão de um corpo de prova de PCL.

Figura 22: Impressão de corpo de prova de PCL.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Após a definição das condições de processamento para a impressão com os filamentos de PCL, iniciou-se os testes de impressão com os filamentos de PCL/FU. Em primeiro momento, percebeu-se que a presença das partículas do fármaco dificultava a saída do material pelo bico extrusor, fazendo com que o material fosse vazado em fluxos não contínuos, acarretando em falta de preenchimento em algumas partes e excesso em outras. Assim, o bico de 0,6 mm de diâmetro, utilizado previamente, foi substituído por um de 0,8, o qual proporcionou uma vazão mais estável, entretanto em excesso. Por isso, foram iniciados testes para determinar o fluxo, variável em que o equipamento controla a velocidade em que o filamento é empurrado na direção do bico extrusor. Após esses testes determinou-se que o fluxo ótimo era de 60% do fluxo original, e assim, foram definidos todos os parâmetros necessários para impressões utilizando filamentos tanto de PCL, quanto de PCL/FU. Os parâmetros utilizados para as impressões dos corpos de prova e telas estão dispostos abaixo.

- Diâmetro do bico: 0,8 mm
- Espessura de camada: 0,15 mm
- Temperatura de extrusão: 240 °C
- Temperatura da mesa: 40 °C
- Velocidade de impressão: 10 mm/s
- Velocidade em vazio: 10 mm/s
- Vazão: 0,72 mm³/s

3.3 Métodos e técnicas de caracterização

3.3.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As amostras foram analisadas utilizando um microscópio Hitachi TM3030 pertencente ao Núcleo de Pesquisas em Materiais Cerâmicos e Compósitos (CERMAT) e num microscópio JEOL JSM-6390LV pertencente ao Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME). A superfície das amostras foram analisadas visando a verificação do formato e distribuição das partículas de fármaco. Também foram realizadas análises química através da técnica EDS (espectroscopia de energia dispersiva) para identificar as partículas de fármaco.

3.3.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Os termogramas DSC foram obtidos em um calorímetro diferencial de varredura Perkin-Elmer 4000 pertencente ao Laboratório de Engenharia Biomecânica (LeBM) da UFSC. As análises para as amostras de PE foram realizadas aquecendo as amostras de 20 a 300 °C numa taxa de 10 °C/min. Já para as amostras de PCL, os corpos de prova foram resfriados até -70 °C e aquecidos até 300 °C numa taxa de 10 °C/min.

Além da possibilidade de determinar as temperaturas de transições também é possível obter uma estimativa da cristalinidade do material e as quantidades das substâncias em uma mistura. A cristalinidade pode ser determinada relacionando a entalpia de fusão do material semicristalino (ΔH_m) com a entalpia de fusão do mesmo material caso fosse 100% cristalino (ΔH_{m0}), no caso do polietileno, 293 J/g. O grau de cristalinidade pode ser obtido utilizando a equação (2):

$$X_c = 100 \times \frac{\Delta H_m}{\Delta H_{m0}} \quad (\text{Equação 2})$$

Sendo,

X_c = grau de cristalinidade;

ΔH_m = entalpia de fusão da amostra;

ΔH_{m0} = entalpia de fusão do polímero totalmente cristalino.

Já a quantidade de uma substância em uma mistura pode ser estimada relacionando a entalpia de fusão da substância na mistura (ΔH_{ms}) com a entalpia de fusão de uma amostra composta apenas pela substância (ΔH_{mp}), no caso da Fluorouracila 207,49 J/g. Portanto, a quantidade de uma substância em uma mistura pode ser obtida utilizando a seguinte equação:

$$\%S = 100 \times \frac{\Delta H_{ms}}{\Delta H_{mp}} \quad (\text{Equação 3})$$

Sendo,

$\%S$ = percentual da substância na amostra;

ΔH_{ms} = entalpia de fusão da substância;

ΔH_{mp} = entalpia de fusão da substância pura.

3.3.3 Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A técnica de FTIR explora o fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibração particulares, as quais correspondem aos níveis de energia da molécula (níveis vibracionais). Desta forma é possível identificar as frequências vibracionais presentes em uma amostra e relaciona-las à energia de ligação de grupos moleculares já conhecidos.

Para caracterizar as composições dos polímeros puros, fármaco, e de suas interações, antes e após o processamento, foi utilizado um espectrômetro de infravermelho por Transformada de Fourier Perkin-Elmer FT-IR/FT-NIR 400 pertencente ao Laboratório de Engenharia Biomecânica (LeBM). O equipamento foi utilizado explorando-se a técnica de refletância total atenuada com varredura da superfície na faixa entre 4000 e 450 cm^{-1} .

3.3.4 Ensaio Mecânicos

Para a realização da caracterização das propriedades mecânicas dos filamentos e corpos de provas de PEAD, PEAD/FU, PCL e PCL/FU, utilizou-se o equipamento de ensaios Dynamic Mechanical Analyzer – DMA Q800 da fabricante TA Instruments, pertencente ao laboratório NIMMA, do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC.

Para a realização desse trabalho foi utilizada a garra do tipo cantiléver único, na qual as amostras são fixadas entre duas garras paralelas, uma fixa e outra móvel, responsável pela

realização de movimentos de ascensão e descensão. Os tipos de ensaios realizados com esse equipamento foram: ensaios de flexão, ensaios dinâmico-mecânicos e ensaios de fadiga. Quando pertinente, os resultados obtidos desses ensaios foram submetidos à análises estatísticas de análises de variância (ANOVA) e testes-t.

3.3.4.1 Ensaio de Flexão

Os ensaios de flexão foram realizados em cinco amostras de cada temperatura e composição. Essas amostras foram submetidas à uma taxa de carregamento de 2N/minuto, até uma força de 18N (força máxima do equipamento). Para um melhor controle dos resultados todos os ensaios foram realizados em câmara fechada com uma temperatura estável de 30 °C. Deste ensaio é obtido uma curva de Tensão (MPa) versus Deformação (%), e a partir da mesma é possível obter informações como o módulo de flexão (E) e tensões máximas.

O módulo de flexão caracteriza rigidez do material até uma certa deformação, já que os materiais poliméricos apresentam comportamentos visco-elásticos. Esse módulo, portanto, foi calculado utilizando uma região linear de até 2% de deformação. Como o movimento das garras não é grande o suficiente para ocorrerem grandes deformações plásticas e, por isso não ser possível obter uma tensão máxima de ruptura, foi estabelecido uma deformação de 5% como base de comparação das tensões que ocorrem acima da região elástica.

3.3.4.2 Ensaio de Fadiga

Para a obtenção do comportamento sob fadiga, três amostras de cada temperatura e composição foram submetidas sob o modo de flexão em dois pontos (“Cantiliver” simples) a uma amplitude de deslocamento de 2000 μm , para cada componente (ascendente e descendente), com frequência de 1 Hz, num intervalo de 1000 ciclos e a uma temperatura estável de 37 °C, com o objetivo de simular a estadia no interior do corpo humano. A amplitude utilizada foi determinada na curva de tensão versus deformação dos ensaios de flexão, na qual verificou-se a amplitude de deslocamento da garra quando 50% da deformação havia ocorrido. A deformação resultante de uma amplitude total de deslocamento de 4000 μm é bastante severa e foi utilizada dessa forma para facilitar a observação de mudanças em tempos mais curtos.

3.3.5 Ensaio de Liberação

Para as medidas de liberação do fármaco, os dispositivos foram colocados em frascos selados, com uma solução tampão fosfato de pH 7,4. Os frascos eram agitados horizontalmente (60 Hz) e mantidos a uma temperatura de 37 °C. Em períodos de tempo regulares retirava-se todo o líquido dos frascos e preenchia-se novamente com a solução tampão. Após as coletas, as amostras foram analisadas por espectrofotometria no UV (246nm).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

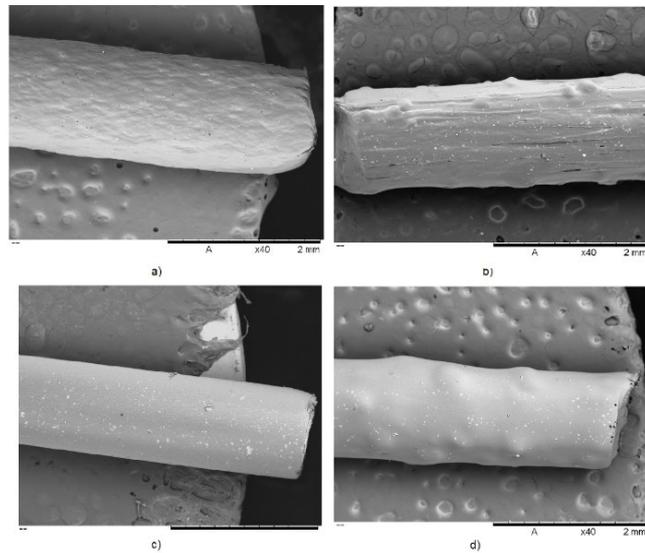
4.1 Caracterização dos filamentos de PEAD e PEAD/FU

4.1.1 Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Após a extrusão dos filamentos de PEAD/FU foi realizado uma análise por microscopia eletrônica de varredura a fim de verificar a distribuição e formas das partículas de Fluorouracila e a rugosidade da superfície do material. Os filamentos apresentaram diâmetros médios mensurados na ordem de 1,61 (± 0.13) mm.

A Figura 23 apresenta uma visão geral dos filamentos de PEAD e PEAD/FU processadas a 150 °C (a) e (b), e a 190 °C (c) e (d), com um aumento de 40 vezes. Percebe-se que as amostras processadas a 150 °C possuem uma superfície bastante irregular, apresentando fendas, depressões e proeminências. Essas proeminências são provavelmente causadas pela aglomeração de partículas de fármaco, que devido a menor temperatura de processamento não são capazes de dispersar pela matriz. Já as amostras processadas a 190 °C apresentaram boa circularidade, superfícies mais lisas e ausência de fendas ou proeminências mais acentuadas.

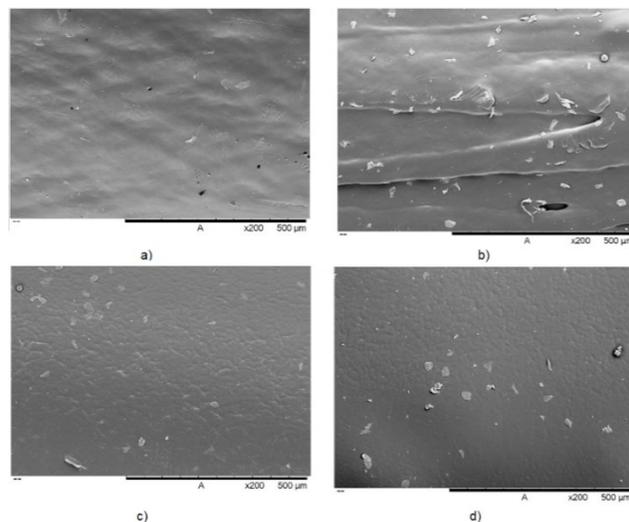
Figura 23: Imagens com aproximação de 40x dos filamentos de PEAD e PEAD/FU processadas a 150 ° (a) e (b), e 190 °C (c) e (d).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 24 apresenta um aumento de 200 vezes das filamentos de PEAD e PEAD/FU processadas a 150 ° (a) e (b), e 190 °C (c) e (d). Nessas imagens fica mais evidente a irregularidade da superfície e da geometria das partículas das amostras processadas a 150 °C e a maior concentração do fármaco na superfície. As imagens das amostras processadas a 190 °C demonstraram uma menor concentração de partículas na superfície e uma melhor distribuição dessas partículas. Isso indica que a mistura do PEAD com o fármaco ocorreu de forma mais homogênea por todo o volume do polímero nessa temperatura

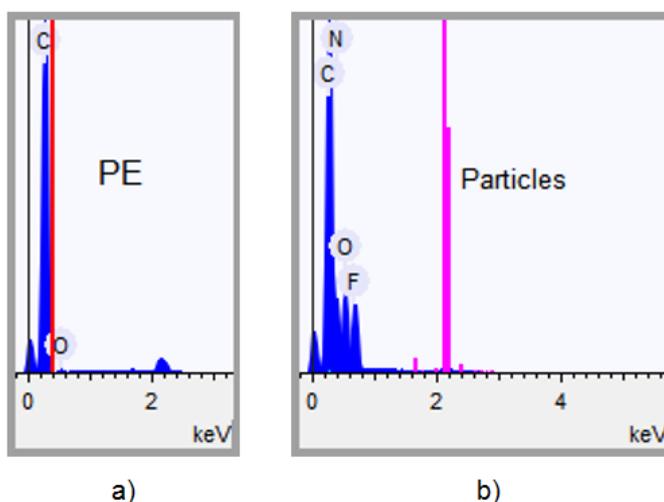
Figura 24: Imagens com aproximação de 200x dos filamentos de PEAD e PEAD/FU processadas a 150 ° (a) e (b), e 190 °C (c) e (d).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Com o intuito de identificar as partículas observadas como realmente sendo do fármaco, realizou-se uma análise química através da técnica de espectroscopia de energia dispersiva (EDS). A Figura 25 apresenta os gráficos da composição da matriz de PEAD, destacando a presença de carbono e oxigênio (a), e das partículas destacando picos de nitrogênio, oxigênio e flúor, elementos pertencentes à composição química da Fluorouracila (b).

Figura 25: Análise química através da técnica de EDS da matriz (a) e das partículas de fármaco (b).

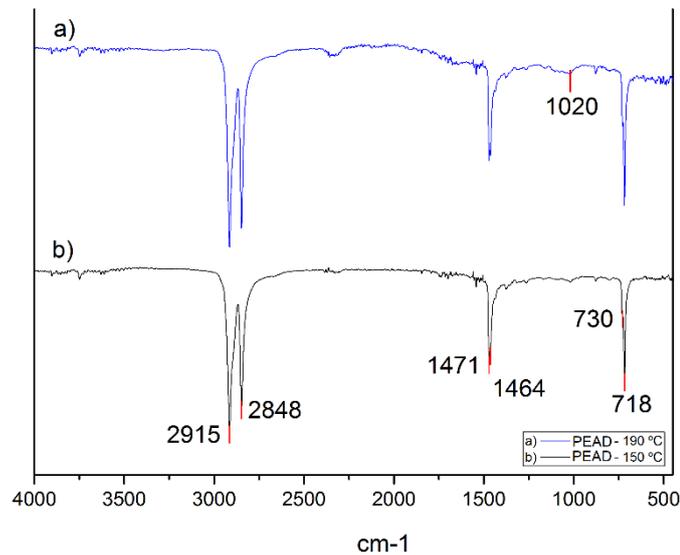


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.1.2 Caracterização através da técnica de infravermelho (FTIR-ATR)

A Figura 26 apresenta uma sobreposição de curvas obtidas de amostras de filamentos de PEAD. Verificaram-se nas amostras de PEAD processados em 150 e 190 °C, sinais na faixa de 2915 e 2848 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos (oscilações radiais das distâncias entre os núcleos) simétricos e assimétricos dos grupos C-H e C-H₂, sinais na faixa de 1471 e 1464 cm^{-1} correspondentes às deformações angulares dos grupos C-H₂, e sinais na faixa de 730 e 718 cm^{-1} , correspondentes às vibrações angulares assimétricas do grupo C-H₂. A amostra processada a 190 °C também apresentou um pequeno sinal na faixa de 1020 cm^{-1} , correspondente à presença de oxidação.

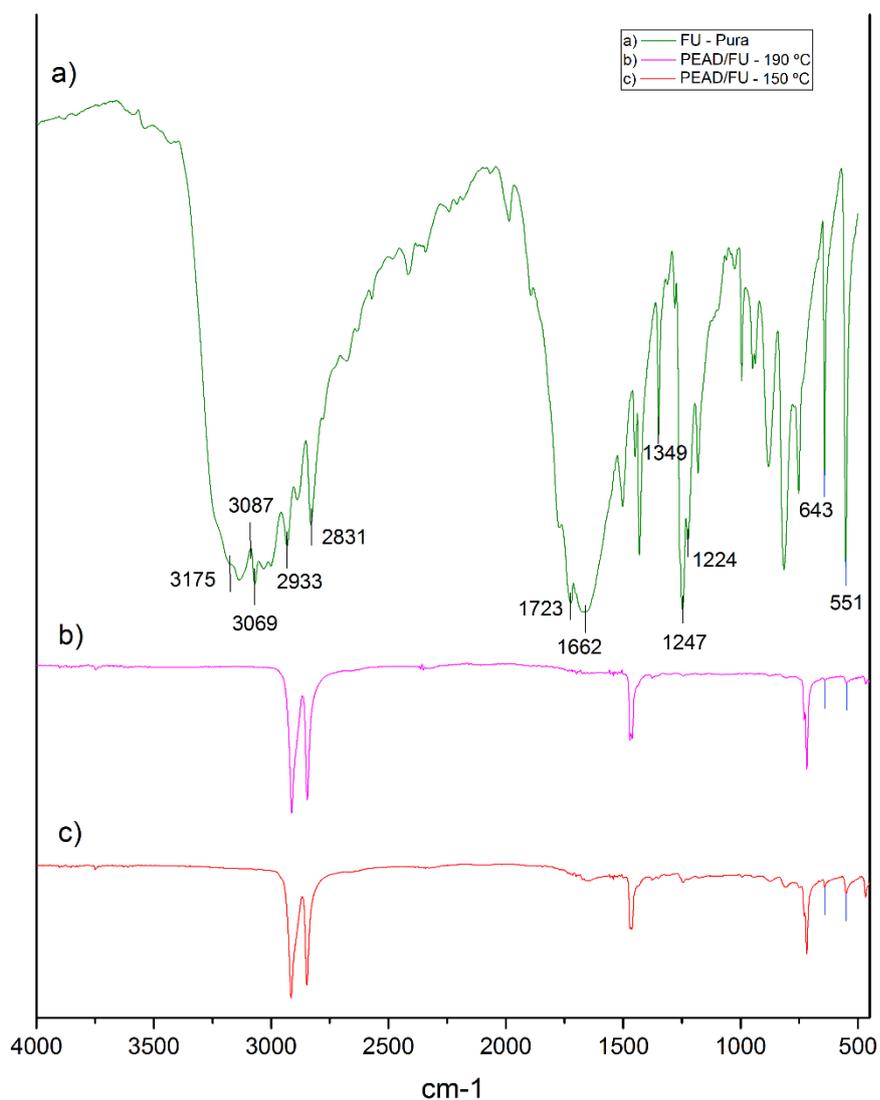
Figura 26: Sobreposições das curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de PEAD fabricadas em diferentes nas seguintes condições de processamento: 190 °C (a) e 150 °C (b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 27 apresenta a sobreposição das curvas FTIR-ATR obtidas do fármaco na sua forma pura (a) e das amostras de PEAD/FU (b e c). No espectro do fármaco puro foram identificadas diversas bandas em variados números de ondas. As bandas na faixa entre 3200 e 2800 cm^{-1} se referem aos estiramentos do grupo N-H, o pico em 1723 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo C=O e o presente em 1662 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo C-N. O pico em 1349 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo C-F e as bandas na faixa de 1247 e 1224 cm^{-1} correspondem ao estiramento do grupo C-H. Nas amostras de PEAD/FU, além dos picos característicos já citados do PEAD, foram localizados em baixos números de onda, 643 e 551 cm^{-1} , picos referentes à distorção planar do anel heterocíclico na estrutura química do fármaco, indicando a presença do mesmo nos filamentos.

Figura 27: Sobreposições das curvas obtidas por FTIR-ATR em amostras de Fluorouracila (a) pura e PEAD/FU fabricadas nas seguintes condições de processamento: 190 °C (b) e 150 °C (c)



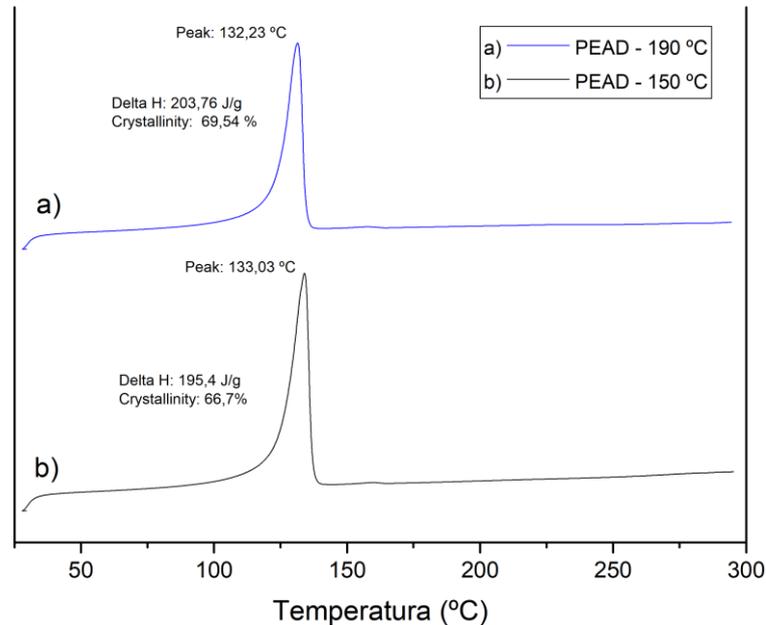
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.1.3 Análises DSC

A Figura 28 apresenta as curvas DSC das amostras de PEAD processadas em diferentes temperaturas. Essas curvas expõem o histórico térmico do material, evidenciando a influência das condições de processamento. Como esperado, o material processado na temperatura de 190 °C apresentou um grau de cristalinidade (69,54%) superior ao processado a 150 °C (66,7%). Como a cristalização dos polímeros semicristalinos está associada à movimentação e alinhamento de cadeias poliméricas em uma forma ordenada e à formação de ligações intermoleculares, uma maior temperatura de processamento proporciona um maior tempo de permanência num estado fundido, e conseqüentemente, um maior intervalo de tempo

para que ocorram os movimentos e rearranjos moleculares necessários para a formação e crescimento de cristais.

Figura 28: Curvas DSC de amostras de PEAD processadas a 190 (a) e 150 °C (b).

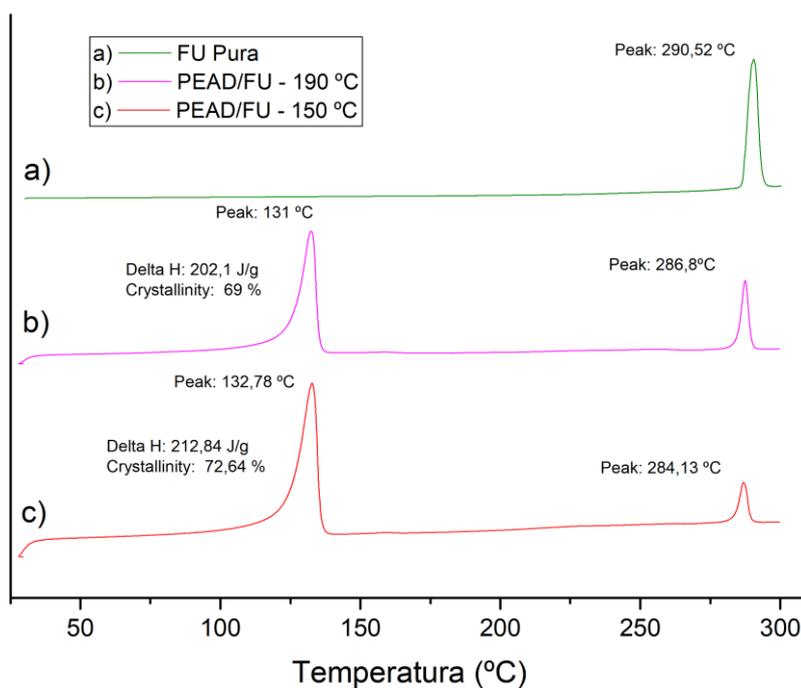


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 29 apresenta as curvas DSC das amostras de PEAD/FU processadas em diferentes temperaturas e da Fluorouracila pura. A presença do fármaco na mistura processada a 150 °C, provocou um aumento do grau de cristalinidade, ocorrendo uma variação de 66,7% (PEAD) para 72,64% (PEAD/FU). Isso possivelmente ocorreu devido ao fármaco ter provocado um aumento na velocidade de resfriamento do material, fazendo com que o material solidificasse logo após a saída das cavidades da matriz. Essa rápida solidificação pode ter provocado o aparecimento de tensões de tração, causadas pela força de extrusão, fazendo com que ocorresse um alinhamento entre as cadeias poliméricas na direção dessa força. Esse alinhamento, pode então, ter originado uma solidificação nesse estado molecular mais ordenado, e provocado assim, o aumento do grau de cristalinidade. Esse fenômeno é conhecido como cristalização por estiramento e é muito utilizado na produção de fibras poliméricas (AKCELRUD, 2007).

No caso das amostras de PEAD/FU processadas a 190 °C, o grau cristalinidade obtido foi de 69%, muito próximo ao grau de cristalinidade de 69,54, das amostras de PEAD, indicando pouca, ou nenhuma influência do fármaco na cinética de cristalização.

Figura 29: Curvas DSC das amostras de Fluorouracila pura (a), PEAD/FU processadas a 190 °C (b) e PEAD/FU processadas a 150 °C (c).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A temperatura de fusão (T_m) de um material polimérico é diretamente afetada pela presença de outras substâncias na sua estrutura, sendo que quanto maior for a quantidade dessas substâncias, menor será essa temperatura. Portanto, a presença do fármaco provocou uma diminuição das temperaturas de fusão. O percentual de fármaco presentes nas amostras foi determinado utilizando a Equação 2, sendo que nas amostras de PEAD/FU processadas a 190 °C o percentual identificado foi de 11,8% e nas amostras processadas a 150 °C foi de 10,1%. A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos utilizando a técnica DSC.

Tabela 2: Resultados relevantes obtidos através da técnica DSC.

Amostra	T_{m1} (°C)	ΔH_1 (J/g)	T_{m2} (°C)	ΔH_2 (J/g)	Cristalinidade (%)	Fármaco (%)
Fluorouracila	-	-	290,5	207,49	-	100
PEAD 150 °C	133,03	195,4	-	-	66,7	-
PEAD/FU 150 °C	132,78	212,84	286,8	20,95	72,64	10,1
PEAD 190 °C	132,23	203,76	-	-	69,54	-
PEAD/FU 190 °C	131	202,1	284,13	24,51	68,97	11,8

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.1.4 Análises Mecânicas

4.1.4.1 Módulo de Flexão e tensão à 5% de deformação

A princípio as análises mecânicas foram realizadas para verificar o comportamento das amostras sob flexão, determinando o módulo de flexão e a tensão referente à uma deformação no regime plástico pré-definida de 5%. O módulo de flexão foi extraído de uma região de até 2% de deformação, na qual o polímero ainda se encontra num regime elástico visível.

Os resultados apresentados referem-se ao projeto fatorial completo o qual possui quatro combinações diferentes possíveis, sendo a temperatura de processamento e o percentual de fármaco os fatores estudados. Para cada combinação cinco amostras foram analisadas e seus resultados utilizados para realizar uma análise estatística, visando obter uma percepção mais clara das possíveis variações. A Tabela 3 apresenta as médias dos valores dos módulos de flexão obtidos e seus respectivos desvios padrões.

Tabela 3: Valores dos módulos de flexão obtidos das amostras de PEAD e PEAD/FU.

Amostra	Módulo de Flexão (MPa)	Desvio Padrão (±)
PEAD 150 °C	674,90	80,90
PEAD/FU 150 °C	509,68	35,11
PEAD 190 °C	779,98	41,61
PEAD/FU 190 °C	546,3	34,08

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Em uma análise preliminar percebe-se que as amostras de PEAD puro processadas a 190 °C apresentaram um módulo bastante superior ao das restantes das combinações. Percebe-se também que as amostras de PEAD puros processadas nas duas temperaturas estudadas apresentaram módulos superiores às das amostras PEAD/FU, e que estas, apresentaram pouca diferença entre si, indicando uma possível menor influência do fator temperatura. Visando a obtenção de conclusões mais confiáveis na determinação dos fatores mais relevantes foi realizada uma análise de variância (ANOVA) com o auxílio do software estatístico Minitab®. Considerando um nível de confiança de 95%, no qual o p-valor deve ser inferior a 0,05 para que a diferença entre as médias não seja considerada aleatória, a Tabela 4 apresenta os resultados dessa análise.

Tabela 4: Análise de variância para os valores módulos de flexão.

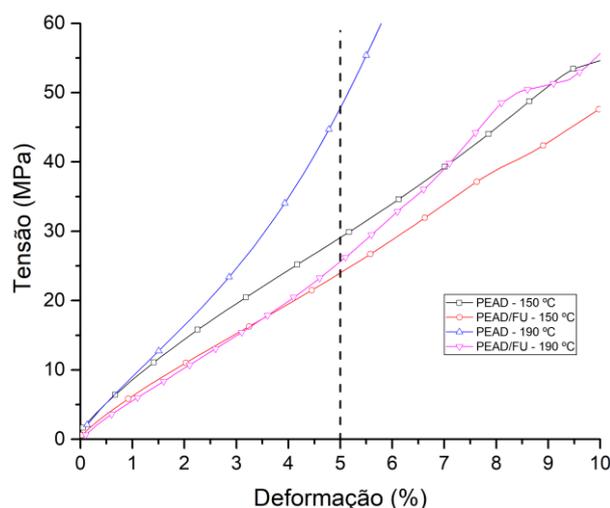
Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
A: Temperatura do polímero	25099	1	9,4	4,49	0,007
B: % Fármaco	198902	1	74,53	4,49	0,0002
AB	198902	1	2,2	4,49	0,158
Erro Total	42699	16			
Total Corrigido	272558	19			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Dos fatores estudados fica evidente que, o percentual de fármaco com um p-valor de 0,0002 provocou o maior impacto na variação das médias, seguidos pela variação da temperatura, com um p-valor de 0,007. O efeito combinado da temperatura e o percentual do fármaco se mostrou incapaz de alterar a propriedade analisada, apresentando um p-valor de 0,157.

Para analisar o comportamento das amostras acima de uma região elástica foi pré-estabelecida uma deformação de 5% como base de comparação. Esse valor foi escolhido, pois devido à rigidez e às limitações de movimento das garras, as deformações máximas apresentadas variaram de 5 a 10 %, sendo que, acima de 5% algumas amostras apresentaram deslizamentos nas garras ocasionados pela geometria cilíndrica das mesmas. A Figura 30 apresenta as curvas de comportamento médio de todas as combinações e em destaque a região da qual foram extraídos os dados para a realização das comparações.

Figura 30: Curvas de tensão versus deformação dos comportamentos médios das amostras.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Os valores das tensões foram retirados das mesmas amostras utilizadas na análise dos módulos de flexão, e os resultados estão dispostos na Tabela 5.

Tabela 5: Valores das tensões à 5% de deformação obtidos das amostras de PEAD e PEAD/FU.

Amostra	Tensão a 5% de deformação (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PEAD 150 °C	30,76	5,56
PEAD/FU 150 °C	25,86	3,08
PEAD 190 °C	42,3	4,92
PEAD/FU 190 °C	24,83	1,43

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Em uma análise preliminar percebe-se uma similaridade com o comportamento dos resultados obtidos para o módulo de flexão, na qual as amostras de PEAD puras processadas a 190 °C apresentam valores bastante superiores ao restante, seguidas pelas amostras de PEAD puras processadas a 150 °C, e valores bastante próximos das amostras de PEAD/FU processadas em ambas temperaturas.

Seguindo a mesma metodologia de análise apresentada para o módulo de flexão, foi realizada uma análise de variância para a verificação de quais fatores influenciam na tensão necessária para induzir uma deformação de 5% no material, sendo os resultados apresentados na Tabela 6. Observando os valores-P foi detectado uma maior influência da adição de fármaco na estrutura do material, com um valor de 0,000014. A temperatura de processamento, com um p-valor de 0,01, também apresentou influência significativa, entretanto, em menor proporção. Por fim, o efeito combinado da temperatura e percentual do fármaco também se mostrou bastante influente, apresentando um p-valor de 0,003.

Tabela 6: Análise de variância para as tensões à 5% de deformação.

Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
A: Temperatura do polímero	138,29	1	8,29	4,49	0,01
B: % Fármaco	625,07	1	37,47	4,49	0,00001
AB	197,25	1	11,82	4,49	0,003
Erro Total	266,9	16			
Total Corrigido	1227,5	19			

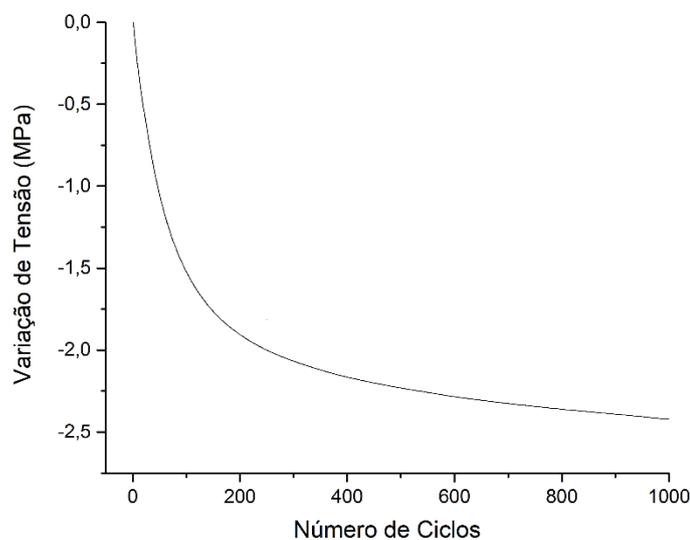
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.1.4.2 Comportamento sob fadiga

Os ensaios de fadiga foram realizados para verificar o comportamento das filamentos em condições dinâmicas, identificando o número de ciclos necessários para que ocorra uma redução significativa do desempenho ou rigidez. A Figura 31 apresenta uma curva obtida de um dos ensaios, na qual o número de ciclos utilizados para as análises é extraído da porção inferior da curva, onde se tem o início da fase constante, ou estável, da mesma. Essa queda consiste no número e ciclos em que se identificou um decréscimo considerável da tensão até a estabilização do material.

Esse comportamento é característico de polímeros semicristalinos, nos quais a taxa de propagação de trincas por fadiga é distribuída em três zonas. Na primeira etapa ocorre uma aceleração inicial devido a formação e propagação das trincas, na segunda etapa ocorre uma desaceleração por zonas circulares decorrentes de escoamentos, e por fim, verifica-se uma reaceleração e a eventual falha do componente (SEHANOBISH *et al.*, 1987).

Figura 31: Curva representativa obtida num ensaio de fadiga.

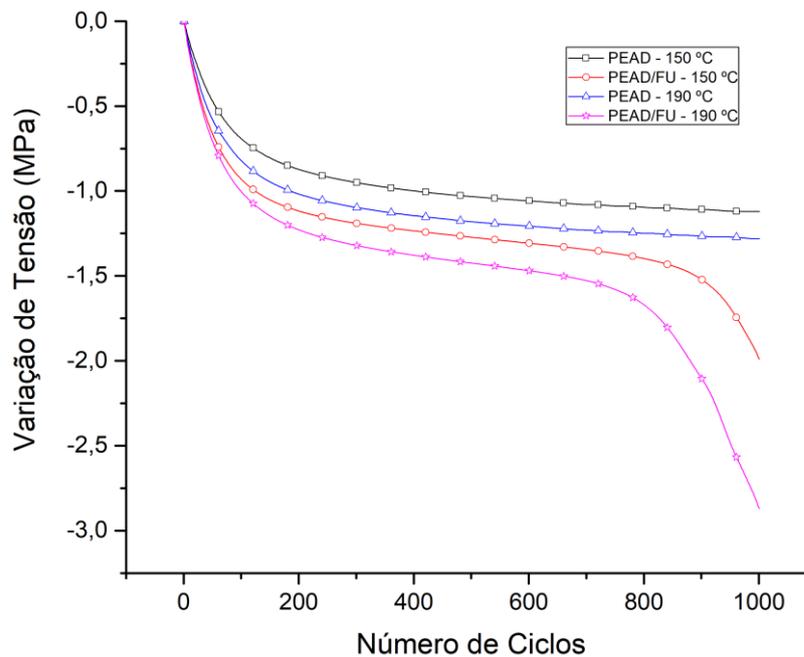


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Para efeito de normalização foi estabelecido como número de ciclo em que ocorre a estabilização o momento em que a taxa de decréscimo da curva se aproxima ligeiramente de zero (após a zona de formação e crescimento das trincas). A Figura 32 apresenta o comportamento médio das curvas das quatro combinações possíveis. Em uma análise preliminar percebe-se um comportamento inicial bastante parecido entre as amostras, sendo que as de PEAD puras apresentaram uma queda de resistência ligeiramente menor. Quanto ao patamar de estabilização percebe-se também uma similaridade dessas regiões. As amostras de

PEAD/FU processadas em ambas temperaturas estudadas, entretanto, apresentaram uma segunda queda de resistência, as quais levariam eventualmente, a falha do material por fadiga.

Figura 32: Curvas do comportamento médio das combinações obtidas nos ensaios de fadiga.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Após a coleta dos dados, apresentados na Tabela 7, e seguindo a mesma metodologia utilizada na análise dos módulos de flexão, foi realizada uma análise de variância para verificar as influências dos fatores sobre a primeira queda de resistência. Analisando a Tabela 8 percebe-se que os valores-P de todos os fatores são superiores à 0,05, o que indica a não influência dos fatores estudados na quantidade de ciclos necessários para a estabilização da queda de tensão.

Tabela 7: Valores médios dos ciclos para estabilização e falha por fadiga dos filamentos de PEAD e PEAD/FU.

Amostra	Estabilização (N)	Desvio Padrão (\pm)	Falha por Fadiga	Desvio Padrão (\pm)
PEAD 150 °C	230	25	-	-
PEAD/FU 150 °C	223	34	929	78
PEAD 190 °C	243	85	-	-
PEAD/FU 190 °C	218	15	589	122

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Tabela 8: Análise de variância para a primeira queda de resistência.

Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
A: Temperatura do polímero	6,75	1	0,002	5,31	0,958
B: % Fármaco	1386,75	1	0,593	5,31	0,463
AB	660,0833333	1	0,282	5,31	0,609
Erro Total	18700,66667	8			
Total Corrigido	6,75	1			

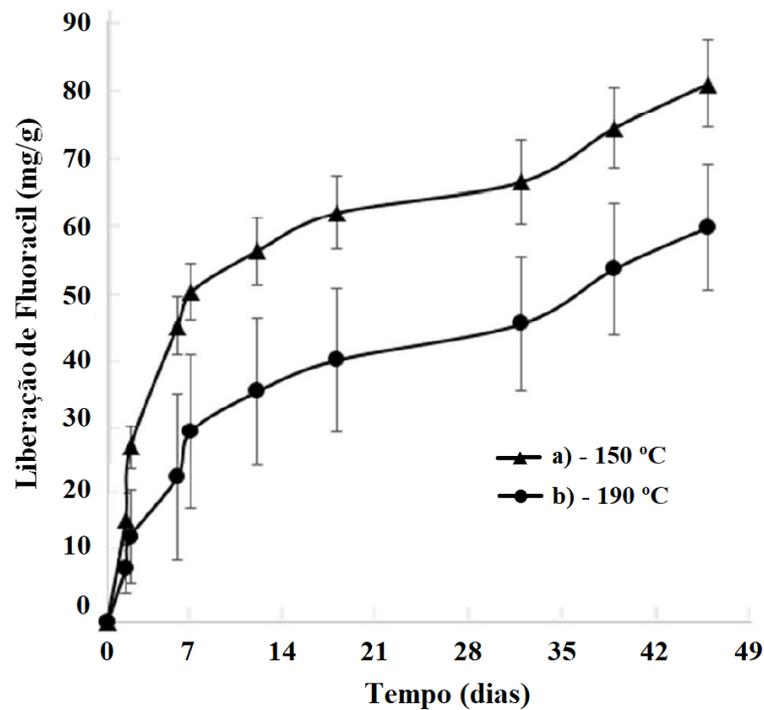
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Como já mencionado, as filamentos de PEAD/FU apresentaram uma segunda queda de resistência, o que ocasionou a falha por fadiga dessas amostras. A fim de realizar uma comparação entre o número de ciclos necessários para ocasionar a falha dessas amostras determinou-se então, o início dessa queda acentuada como a falha por fadiga. A Tabela 7 apresenta os valores médios do número de ciclos necessário para iniciar a falha do material por fadiga, e percebe-se que as amostras processadas a 190 °C falharam em um número de ciclos inferiores. Todas as falhas por fadiga ocorreram na interface entre a garra móvel e a amostra, sugerindo que a superfície de adesão entre o polímero e o fármaco apresentam falhas, e que as tensões compressivas causadas pela garra unidas a sua movimentação cíclica induziram a propagação de trincas até a falha completa do material.

4.1.5 Estudo de liberação da Fluorouracila dos filamentos

Seguindo a metodologia previamente descrita, amostras dos filamentos de PEAD/FU fabricados nas duas temperaturas estudadas foram submetidos a um ensaio de liberação de fármaco *in vitro*, em que seus resultados estão dispostos no gráfico da Figura 33.

Figura 33: Gráfico de liberação da Fluorouracila dos filamentos de PEAD/FU fabricados a 150 (a) e 190 °C (b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Observando-se o perfil de liberação das amostras percebe-se que ambos apresentaram comportamentos semelhantes, que podem ser divididos em duas etapas. Na primeira, ocorreu uma rápida liberação do fármaco até o 12º dia de ensaio, aproximadamente. Esse comportamento pode ser atribuído à solubilidade da Fluorouracila em solução aquosa (12,5 mg/g), o que pode levar à uma rápida dissolução das moléculas do fármaco presentes na superfície dos filamentos. Após essa dissolução inicial das moléculas da superfície ocorre uma desaceleração da taxa de liberação, o que promoveu uma estabilização do perfil e manteve uma maior linearidade até o término do ensaio.

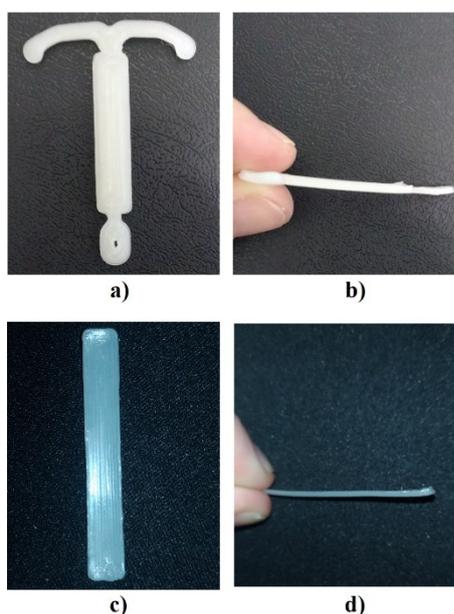
Os perfis demonstraram que a quantidade de Fluorouracila liberada após os 45 dias de ensaios foram de aproximadamente 80 e 60%, para os filamentos extrudados a 150 e 190 °C, respectivamente. Isso representa uma redução de 25% da liberação com o aumento da temperatura de processamento. Essa característica pode ser atribuída às maiores quantidades de imperfeições morfológicas provocadas pela plastificação menos eficiente da mistura durante a extrusão a baixas temperaturas. Essas imperfeições podem facilitar o contato entre as moléculas do fármaco presentes na matriz polimérica e o meio aquoso externo, levando assim, a uma liberação superior.

4.2 Caracterização das amostras impressas de PEAD e PEAD/FU

4.2.1 Análises dimensionais dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU

Após a otimização dos parâmetros foram realizadas as impressões dos corpos de prova e DIUs nas quais ambos os filamentos de PEAD e PEAD/FU manifestaram comportamentos semelhantes. A Figura 34 apresenta exemplos de DIU e corpo de prova impressos nas condições estabelecidas.

Figura 34: Fotografias de um DIU (a e b) e corpo de prova (c e d) impressos nas condições otimizadas.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A fim de investigar a precisão dimensional dos corpos de prova em relação ao modelo de origem e identificar possíveis influências do fármaco nas condições geométricas finais do modelo impresso foram realizadas medições de seus comprimentos, larguras e espessuras (Tabela 9) de 5 corpos de prova para cada condição e realizadas comparações por meio de análises estatísticas. Primeiramente foram realizados testes-t para comparar as dimensões individualmente com as do modelo original. No caso dos corpos de prova impressos de PEAD todas as dimensões apresentaram diferenças estatisticamente significativas com o modelo de origem, nas quais a largura e espessura apresentaram valores superiores e o comprimento, inferiores. Já no caso dos corpos de prova impressos de PEAD/FU, apenas a comprimento e a largura apresentaram diferenças estatisticamente significantes, tendo o primeiro uma média inferior e o segundo superior.

Utilizando-se de análises de variância, foram realizadas comparações entre as dimensões dos corpos de prova puro e com fármaco. Nessas análises não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias das dimensões dos corpos de prova nas duas formulações, indicando que a presença do fármaco na estrutura do material não provocou alterações nas condições geométricas dos corpos de prova impressos.

Tabela 9: Dimensões dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.

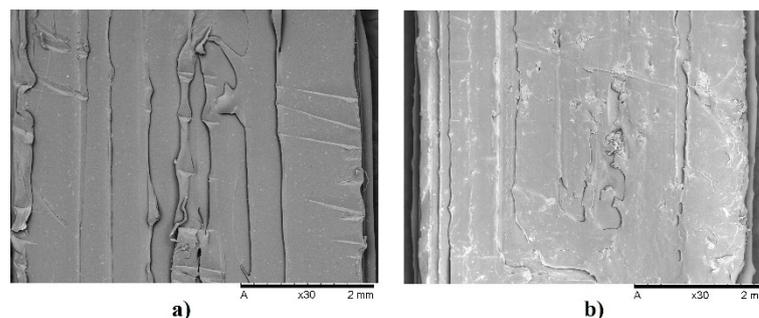
	PEAD			PEAD/FU		
	C	L	E	C	L	E
Média	39,48	5,624	1,124	39,3	5,502	1,026
Desvio Padrão	0,23	0,126	0,0912	0,34	0,283	0,043

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.2.2 Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Através da técnica de microscopia eletrônica de varredura as superfícies dos corpos de prova e dispositivos intrauterinos impressos foram analisadas. Na Figura 35 estão dispostas as imagens dos corpos de prova de PEAD (a) e PEAD/FU (b) em um aumento de 30 vezes. Percebe-se que no corpo de prova de PEAD as linhas concêntricas de deposição de material estão mais distinguíveis em comparação ao fabricado de PEAD/FU. Além disso, o material em sua forma pura apresenta uma superfície menos rugosa e menores quantidades de protuberâncias e particulados de coloração branca. No caso do corpo de prova fabricado de PEAD/FU percebe-se a presença de diversas irregularidades e principalmente a presença de diversos agregados de partículas ao longo de toda sua estrutura, o que pode ser indicativa da presença da Fluorouracila

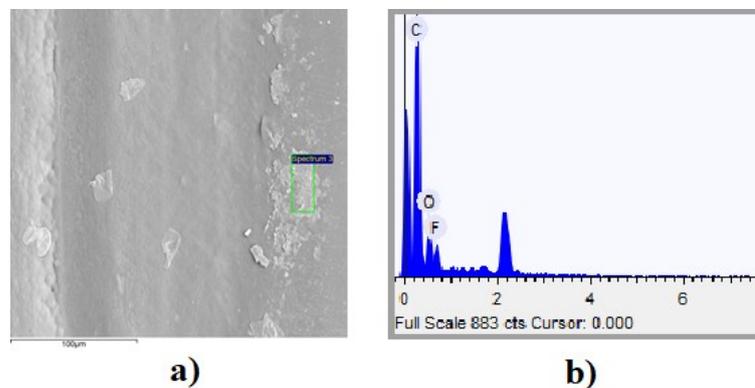
Figura 35: Micrografia dos corpos de prova fabricados de PEAD (a) e PEAD/FU (b), em aumento de 30 vezes.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Para verificar se essas partículas e agregados de coloração mais clara correspondem de fato com a presença do fármaco, foram realizadas análises de EDS. A Figura 36 apresenta uma região com aumento de 100 vezes na qual foram realizadas as análises. Nas regiões escuras foram identificadas apenas os elementos correspondentes ao polímero, já nas regiões com a presença de partículas, foi identificada a presença de flúor, elemento característico da estrutura química da Fluorouracila. Isso indica que o fármaco está de fato presente nos corpos de prova e que apresenta tendência de formar partículas ou agregados dos mesmos.

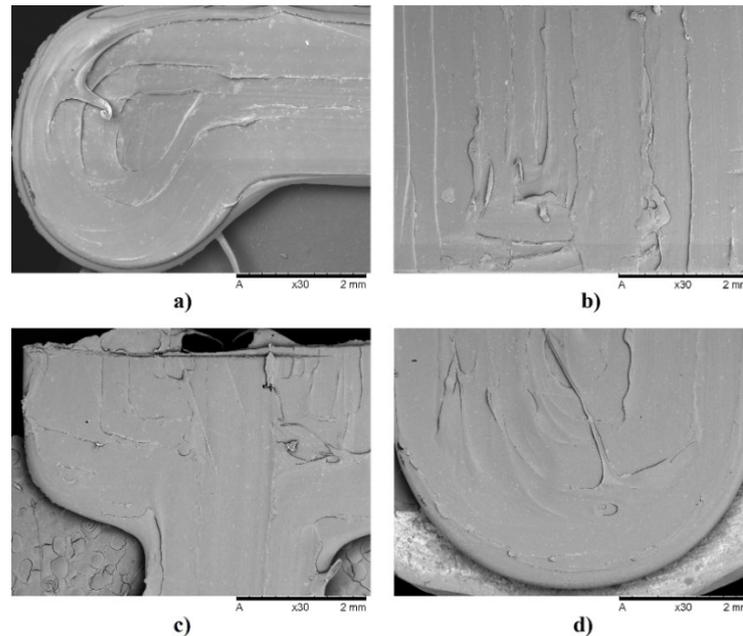
Figura 36: Regiões nas quais foram realizadas análises de EDS de um corpo de prova impresso de PEAD/FU (a) e suas análises química (b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 37 apresenta as micrografias de partes de um dispositivo intrauterino de PEAD, na qual em 'a' está representado o braço, em 'b' o corpo central e em 'c' e 'd' as suas extremidades. Da mesma forma dos corpos de prova as linhas de deposição são bastante evidentes, assim como as irregularidades entre as suas interfaces advindas do processo de fabricação. Apesar dessas irregularidades e sobreposições de material entre uma linha e outra, as superfícies das mesmas demonstram-se pouco rugosas, o que pode ser percebido pela baixa quantidade de pontos mais claros. Outro ponto a destacar é a suavidade na impressão das partes arredondadas externas, as quais apresentam pequenas quantidades de defeitos e material em excesso.

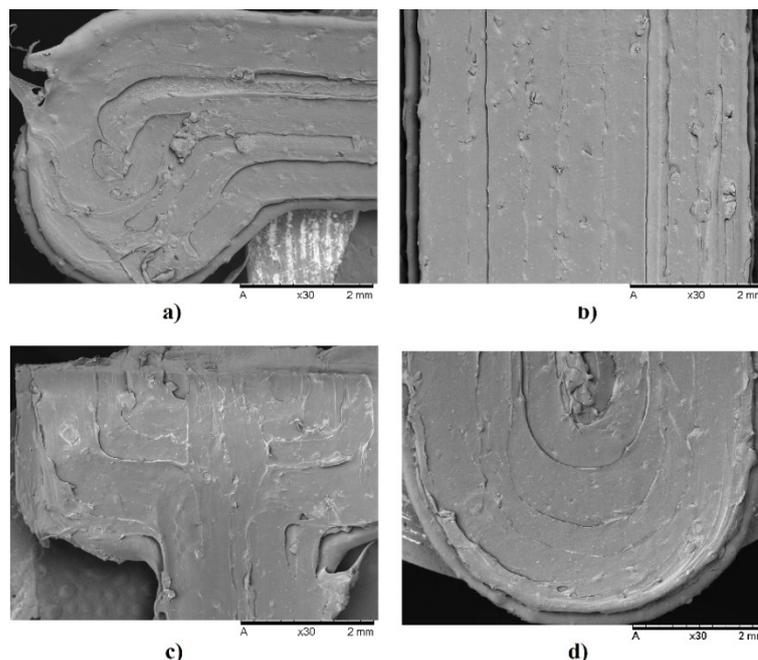
Figura 37: Micrografias de partes de um DIU fabricado de PEAD.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 38, como na Figura 37, apresentam micrografias de partes de um dispositivo intrauterino fabricado de PEAD/FU. Comparando-se com o DIU impresso de PEAD ficam evidentes maiores quantidades de irregularidades além de diversas protuberâncias ao longo de todo o corpo do dispositivo. A interface entre as linhas de deposição ficam menos distinguíveis na parte central, provavelmente ocasionado pelos movimentos menos complexos efetuados pelo bico extrusor. A superfície das linhas é bastante rugosa e há diversos pontos de sobreposição de material entre as mesmas, principalmente nas extremidades do dispositivo. Além disso, percebe-se uma qualidade na impressão das partes arredondadas altamente inferior ao do DIU de PEAD, onde são possíveis identificar ressaltos e excessos de material.

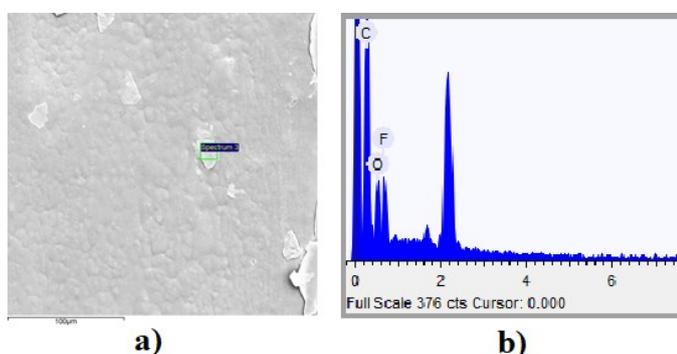
Figura 38: Micrografias de partes de um DIU fabricado de PEAD/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Na figura anterior (Figura 38) é possível identificar diversas regiões de coloração mais clara do que a matriz do material, e visando qualificar suas composições foram realizadas análises de EDS. A Figura 39 apresenta em 'a' uma região em que fora realizada as análises e em 'b' o resultado da análise química. Da mesma forma como nos corpos de prova, o fármaco tende a se agregar formando partículas de coloração mais clara ao longo do corpo do dispositivo, o que pode ser comprovada pela identificação do elemento flúor, pertencente a estrutura química da Fluorouracila.

Figura 39: Regiões nas quais foram realizadas análises de EDS de um DIU impresso de PEAD/FU (a) e sua análise química (b).

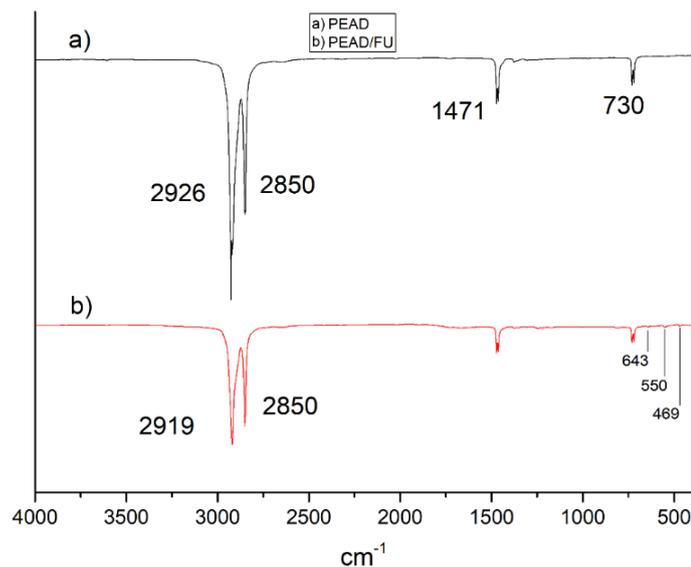


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.2.3 Caracterização através da técnica de infravermelho (FTIR-ATR)

A caracterização por FTIR dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU está apresentado em sobreposição na Figura 40. Os picos na faixa de 2926 e 2850 cm^{-1} se referem aos estiramentos simétricos dos grupos C-H e C-H₂, sinais próximos de 1471 cm^{-1} corresponde às deformações angulares em grupos C-H₂ e sinais na faixa de 730 cm^{-1} , são correspondentes às vibrações angulares assimétricas do grupo C-H₂. Do mesmo modo como observado na análise do espectro FTIR dos filamentos, os picos de baixa intensidade em pequenos número de onda (643 e 550 cm^{-1}) referem-se à distorção planar do anel heterocíclico na estrutura química do fármaco, sinalizado sua presença na matriz.

Figura 40: Sobreposição dos espectros FTIR para os corpos impressos de PEAD(a) e PEAD/FU (b).

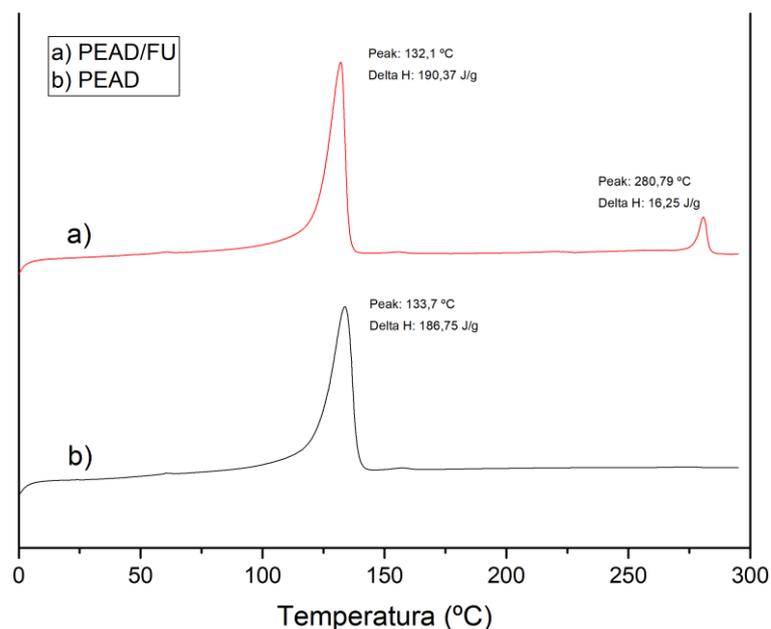


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.2.4 Análises DSC

A Figura 41 apresenta a sobreposição dos termogramas dos corpos de prova impressos de PEAD/FU (a) e PEAD (b). As temperaturas de fusão obtidas foram de 133,7 e 132,1 °C para os corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU, respectivamente. Como as curvas de aquecimento refletem o histórico térmico do material é esperado que suas características sejam semelhantes, já que os filamentos foram submetidos às mesmas condições de processamento, tanto durante o processo de aquecimento/fusão e deposição das camadas, quanto no método e tempo de resfriamento.

Figura 41: Sobreposição das curvas DSC dos corpos de prova de PEAD/FU (a) e PEAD (b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 10 apresenta os dados obtidos nas análises de DSC. Observa-se que da mesma maneira que o ponto de fusão, o grau de cristalinidade de ambas as amostras estudadas apresentaram valores bastante próximos, 64,4% para o PEAD e 64,9% para o PEAD/FU. Isso demonstra que a presença do fármaco teve pouca influência na cinética de cristalização do polímero enquanto submetido às mesmas condições e tempo de resfriamento utilizadas. A quantidade de Fluorouracila identificada (7,83%) foi cerca de 30% inferior à detectada nas análises do filamento, fato este sinaliza que durante o processo de impressão podem ocorrer perdas significativas de fármaco, ou que uma má distribuição do fármaco no filamento pode refletir em agregados na estrutura do corpo impresso, ocasionando gradientes de composição.

Tabela 10: Dados obtidos pela análise de DSC dos corpos impressos de PEAD e PEAD/FU.

Amostra	T _{m1} (°C)	ΔH ₁ (J/g)	T _{m2} (°C)	ΔH ₂ (J/g)	Cristalinidade (%)	Fármaco (%)
Fluorouracila	-	-	290,5	207,49	-	100
PEAD	133,7	186,75	-	-	64,4	-
PEAD/FU	132,1	190,37	280,8	16,25	64,97	7,83

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.2.5 Análises Mecânicas

4.2.5.1 Módulo de Flexão e tensão à 5% de deformação

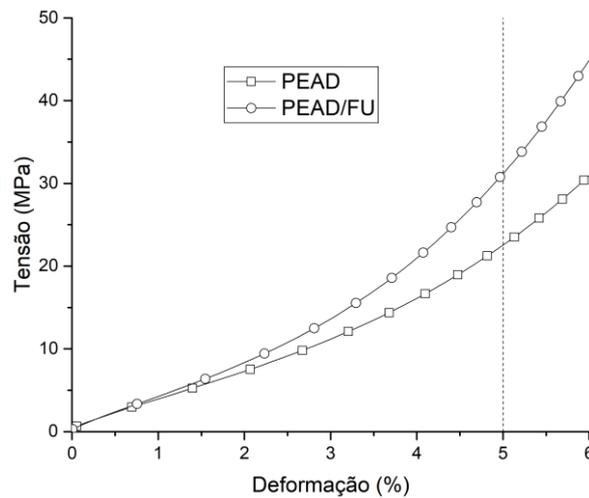
A fim de verificar a influencia da composição submetida ao processo de manufatura aditiva no módulo de flexão, foram realizado ensaios de flexão, nas quais novamente, os módulos foram obtidos em regiões de até 2% de deformação. A Tabela 11 apresenta os resultados obtidos para os módulos de flexão dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU e a Figura 42 as curvas de comportamento médio obtidas nos ensaios.

Tabela 11: Valores dos módulos de flexão obtidos dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.

Amostra	Módulo de Flexão (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PEAD	313,86	43,75
PEAD/FU	400,1	56,65

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Figura 42: Curvas dos comportamentos médios obtidas nos ensaios de tensão versus deformação dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 12 apresenta os resultados obtidos na análise de variância. Considerando um nível de confiança de 95%, o p-valor resultante foi de 0,027, revelando que a presença do fármaco teve influência estatisticamente significativa no módulo de flexão dos corpos

impressos, no caso, provocando um aumento de aproximadamente de 27% na rigidez do material.

Tabela 12: Análise de variância para os módulos de flexão dos corpos impressos de PEAD e PEAD/FU.

Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
Composição	18593	1	7,26	5,31	0,027
Erro Total	20491	8			
Total Corrigido	39084				

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Os resultados do comportamento mecânico em região de deformação plástica de 5% consta na Tabela 13, na qual é percebe-se valores de tensões relativamente próximos com um maior desvio padrão para os corpos de prova manufaturados de PEAD/FU.

Tabela 13: Valores das tensões à 5% de deformação obtidos dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.

Amostra	Tensão à 5% de deformação (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PEAD	21,45	5,37
PEAD/FU	27,27	8,07

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 14 apresenta os resultados obtidos através da análise de variância. Utilizando um nível de confiança de 95%, essa análise indica que a diferença entre as média não é estatisticamente significativa, portanto, demonstrando que a presença do fármaco não teve impacto no comportamento plástico estudado, apesar de ter influenciado na rigidez do material.

Tabela 14: Análise de variância para os tensões necessárias para uma de formação plástica de 5% nos corpos de prova impressos de PEAD PEAD/FU.

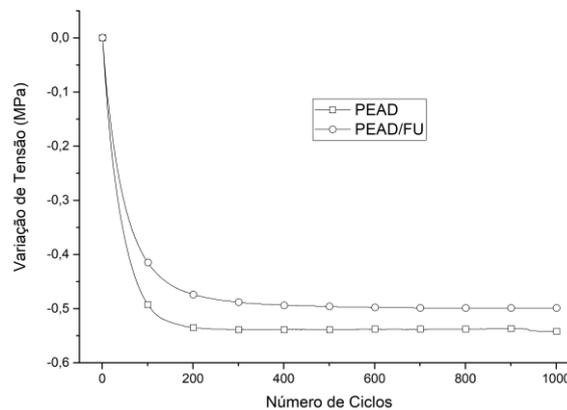
Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
Composição	84,45	1	1,79	5,31	0,217
Erro Total	375,95	8			
Total Corrigido	460,40				

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.2.5.2 Comportamento sob fadiga

Para a verificar o comportamento dos corpos impressos em condições cíclicas foram realizados ensaios de fadiga seguindo a metodologia anterior. A Figura 43 apresenta as curvas médias obtidas, as quais seguem comportamentos bastante similares. No início percebe-se a queda de tensão inicial, ocasionada pela formação e/ou propagação de defeitos, seguido pela estabilização, na qual as tensões necessárias para promover a amplitude utilizada se mantêm constantes. De maneira contrária à análise de fadiga para os filamentos, os corpos impressos de PEAD e PEAD/FU não apresentaram a segunda queda brusca de resistência, e portanto, não sofreram falha por fadiga nas condições do ensaio.

Figura 43: Curvas de comportamento médio em fadiga dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 15 apresenta os resultados obtidos relativos ao número de ciclos necessários para a estabilização da tensão e sua variação total. Percebe-se valores bastante próximos, tanto do número de ciclos até a estabilização quanto para a diferença total da tensão.

Tabela 15: Valores médios dos ciclos para estabilização e variação de tensão dos corpos de prova impressos de PEAD e PEAD/FU.

Amostra	Estabilização (N)	Desvio Padrão (\pm)	Diferença de Tensão (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PEAD	336	22	-0,58	0,11
PEAD/FU	352	82	-0,51	0,02

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Utilizando a mesma metodologia das análises anteriores, foram realizadas análises de variância para verificar se a composição interfere significativamente nas características dos corpos impressos sob fadiga. Em ambas as análises, Tabelas 16 e 17, os p-valores se mostraram bastante superiores ao pré-estabelecido, indicando que a composição não teve influência significativa sobre os comportamentos estudados.

Tabela 16: Análise de variância dos ciclos necessários para a queda de tensão dos corpos de prova de PEAD e PEAD/FU.

Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
Composição	60,16	1	0,0167	7,70	0,90
Erro Total	14334,67	4			
Total Corrigido	14394,83	5			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Tabela 17: Análise de variância da queda de tensão total dos corpos de prova de PEAD e PEAD/FU.

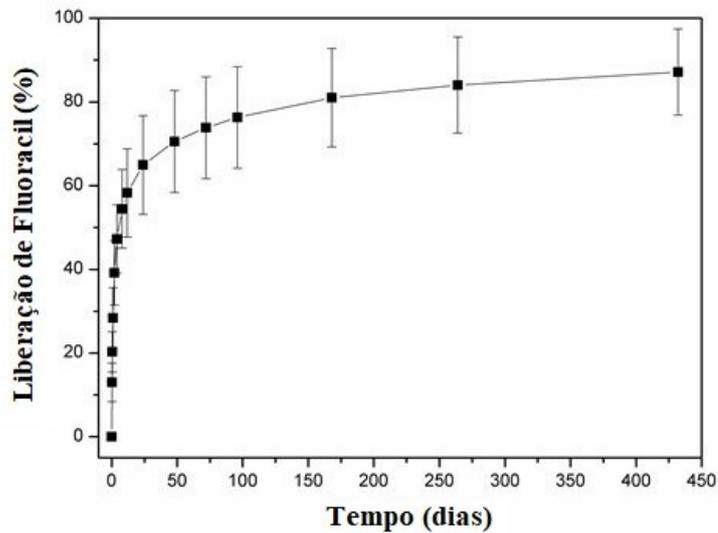
Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
Composição	0,0065	1	0,98	7,708	0,376
Erro Total	0,026	4			
Total Corrigido	0,032	5			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.2.6 Estudo de liberação da Fluorouracila dos produtos impressos

Seguindo a metodologia de análise de liberação dos filamentos de PEAD/FU, foram realizados ensaios de liberação *in vitro* da Fluorouracila nos corpos impressos provenientes desses filamentos, estando o gráfico apresentado na Figura 44.

Figura 44: Gráfico contendo o percentual de liberação da Fluorouracila nos corpos de provas impressos de PEAD/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Analisando o perfil de liberação das amostras impressas é perceptível a similaridade com os perfis observados da liberação dos filamentos, os quais ocorriam duas etapas. Na primeira etapa, em até aproximadamente 2 dias (48 horas), ocorreu uma liberação em grandes taxas devido a solubilidade da Fluorouracila em solução aquosa e a maior facilidade de dissolução das partículas de fármaco presentes na superfície do material. Após esse período de tempo observado, ocorre uma queda da aceleração da taxa de liberação seguida de sua estabilização até o fim do ensaio.

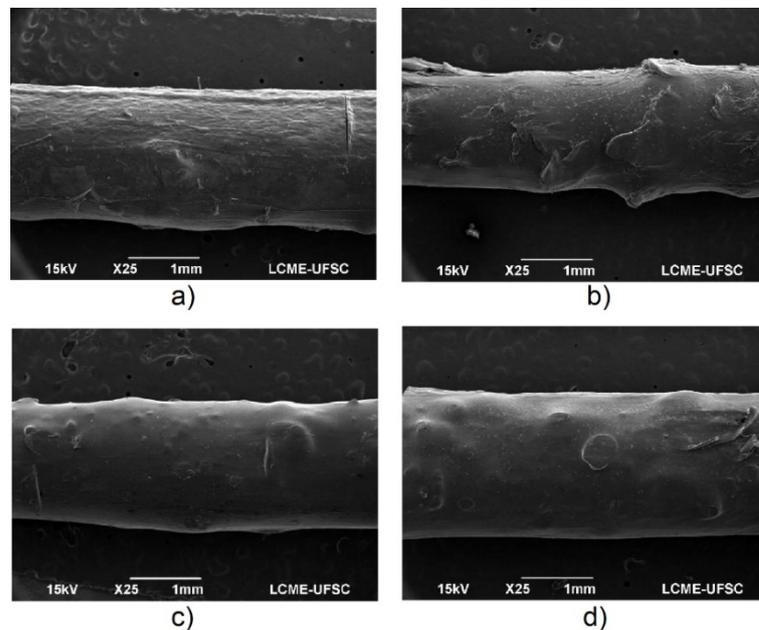
O período para a estabilização da taxa de liberação das amostras impressas foi de apenas 2 dias, com uma liberação aproximada de 70%. No caso da liberação dos filamentos, nesse mesmo período ocorreram liberações de 10 e 28% para os filamentos extrudados a 150 e 190 °C, respectivamente. Já quando comparado aos 12 dias necessários para o início da estabilização, os filamentos extrudados a 150 e 190 °C liberaram, aproximadamente, 53 e 32%, respectivamente. Ao final dos 18 dias de ensaio, a liberação total dos corpos de prova impressos foi de 87% e no caso dos filamentos, ao final dos 45 dias de ensaio, os extrudados a 150 °C apresentaram uma liberação máxima de 80% e os extrudados a 190 °C, 60%. Com esses fatos apresentados, é possível inferir que a geometria dos corpos de prova e o processo de impressão unido aos seus parâmetros de processamento tornaram a liberação da Fluorouracila da matriz polimérica de PEAD mais rápida e eficiente quando comparada ao apresentado pelos filamentos.

4.3 Caracterização dos filamentos de PCL e PCL/FU

4.3.1 Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A fim de investigar características da superfície e identificar a presença e distribuição do fármaco, os filamentos de PCL/FU foram analisados por microscopia eletrônica. Em primeira análise dimensional, os filamentos fabricados a 135 °C apresentaram dimensões mais heterogêneas, com um diâmetro médio de 1,87 ($\pm 0,25$) mm, já os fabricados a 145 °C apresentaram um diâmetro médio de 1,90 ($\pm 0,13$) mm. (a) e (b) e a 145 °C (c) e (d), com aumento de 25 vezes. Nessas imagens (Figura 45) fica mais evidente a maior rugosidade dos filamentos fabricados 135 °C, nas quais é possível identificar protuberâncias e ressaltos, possivelmente ocasionados por uma falta de plastificação ideal durante o processo de extrusão e/ou pela aglomeração de fármaco, indicando uma homogeneização menos eficiente. Já nas amostras fabricadas a 145 °C, é visível uma superfície mais lisa e com protuberâncias menos volumosas, concordando com a análise dimensional.

Figura 45: Imagens com aumento de 25x para as amostras de PCL/FU processadas a 135 °C (a) e (b) e a 145 °C (c) e (d).

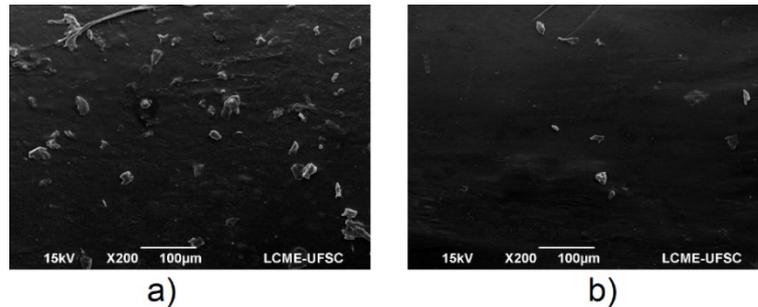


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Nota-se também a presença de pequenas partículas, possivelmente de fármaco, ao longo de todo o corpo dos filamentos, e com intuito de analisa-las mais profundamente a Figura

46 apresenta os filamentos em um aumento de 200x. Fica perceptível que essas partículas se apresentam em maior quantidade e tamanho nos filamentos fabricados a 135 °C, reforçando a ideia de uma maior heterogeneidade da mistura nessa temperatura.

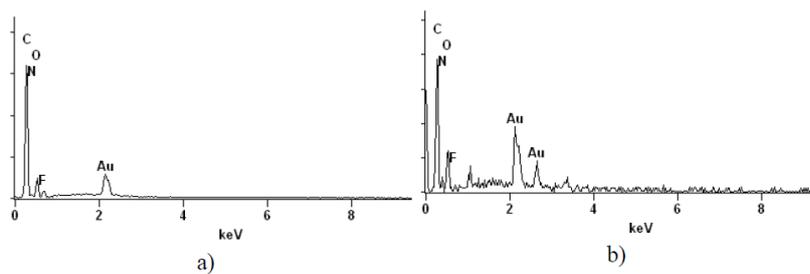
Figura 46: Imagens com aumento de 200x para as amostras de PCL/FU processadas a 135 °C (a) e a 145 °C (b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Para comprovar que as partículas citadas são realmente de Fluorouracila, foram realizadas análises de espectroscopia de energia dispersiva nas regiões apresentadas (Figura 47). Através dessa análise foram identificados picos correspondentes ao carbono (C), oxigênio (O), nitrogênio (N) e flúor (F). Tanto o oxigênio quanto o carbono fazem parte da composição química da Policaprolactona e da Fluorouracila, entretanto, com a presença de nitrogênio e flúor é possível inferir a presença do fármaco nessas partículas.

Figura 47: Caracterização química por EDS das amostras fabricadas a 135 °C (a) e a 145 °C (b).



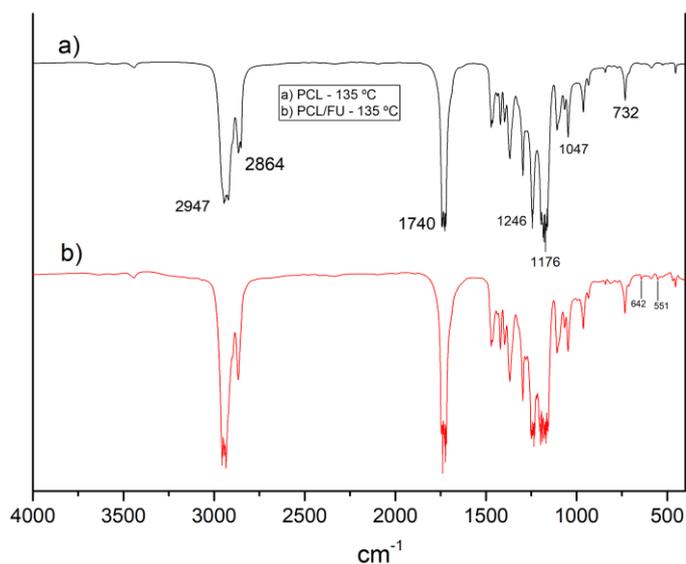
Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.3.2 Caracterização através da técnica de infravermelho (FTIR-ATR)

Para identificar a composição química dos filamentos puros e com fármaco foi utilizada a técnica de FTIR-ATR, sendo possível identificar frequências vibracionais presentes nas amostras e relaciona-las com a energia de ligação de grupos moleculares já conhecidos. A

Figura 48 apresenta uma sobreposição dos gráficos obtidos dos filamentos fabricados a 135 °C de PCL (a) e PCL/FU (b).

Figura 48: Sobreposição dos espectros FTIR para os filamentos de PCL (a) e PCL/FU (b) fabricados a 135 °C.

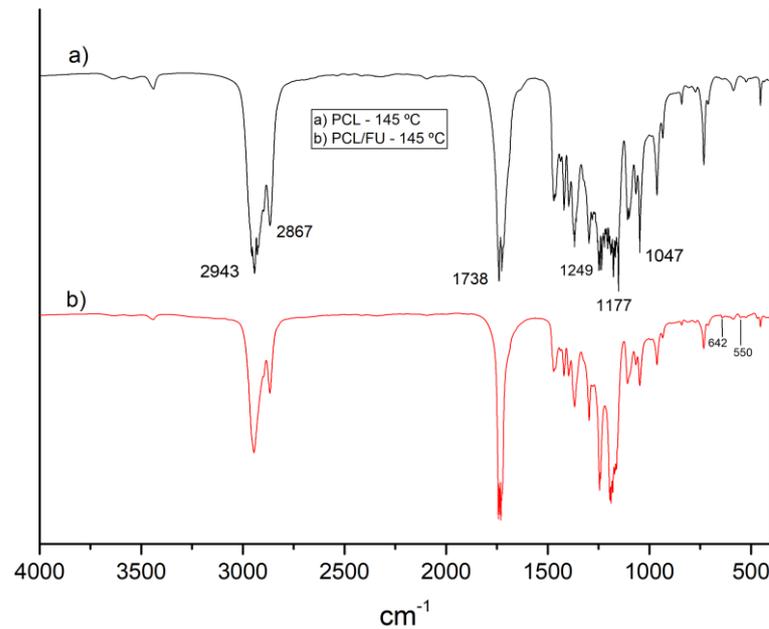


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Em ambos os filamentos de PCL foram identificadas bandas em 2947 e 2864 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos simétricos e assimétricos dos grupos C-H e C-H₂. O sinal em 1740 cm^{-1} é característico do estiramento do grupo C=O, já os sinais em 1246 e 1176 cm^{-1} referem-se ao estiramento assimétrico e simétrico do C-O-C, respectivamente (ABDERRAHIM, *et al.*, 2015). Os picos em 642 e 551 cm^{-1} , característicos do espectro da Fluorouracila pura, estão presentes nos filamentos de PCL/FU e condizem com a distorção planar do anel heterocíclico, indicando a presença do fármaco na estrutura.

A Figura 49 apresenta uma sobreposição dos gráficos obtidos dos filamentos fabricados a 145 °C de PCL (a) e PCL/FU (b). Os picos identificados são análogos aos encontrados na análise dos filamentos fabricados a 135 °C, com pequenas variações de intensidade. Os picos referentes à presença do anel heterocíclico da Fluorouracila, e conseqüentemente, à presença do fármaco também podem ser identificados. De modo geral, a maior proporção de Policaprolactona na mistura dificulta a identificação dos picos característicos do fármaco, sendo apenas encontrados em baixos números de ondas e intensidades.

Figura 49: Sobreposição dos espectros FTIR para os filamentos de PCL (a) e PCL/FU (b) fabricados a 145 °C.

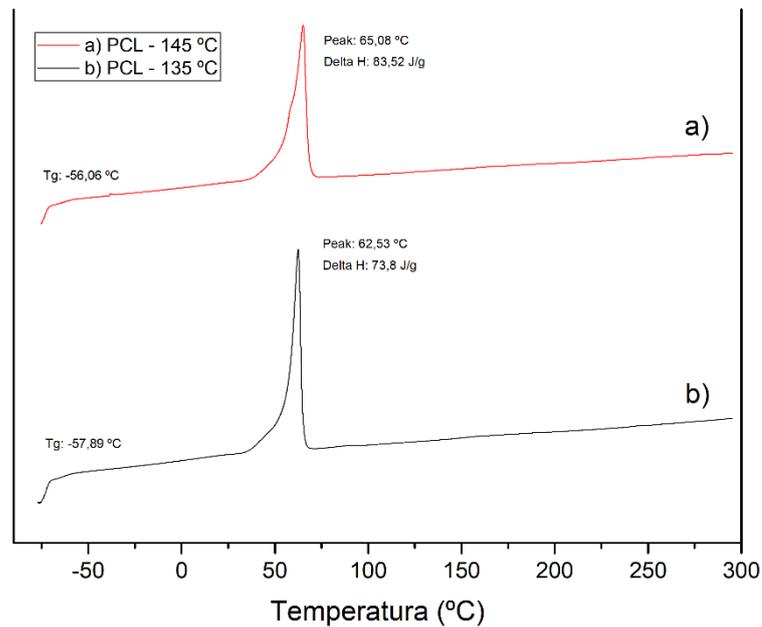


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.3.3 Análises DSC

A Figura 50 apresenta a sobreposição das curvas de PCL fabricadas a 135 (b) e 145 °C (a). Observa-se os picos endotérmicos associados à fusão do polímero em 62,53 e 65,08 °C respectivamente para a extrusão em menor e maior temperatura. A temperatura de transição vítrea, por ser uma transição de segunda ordem, não apresenta variações de entalpia, apenas de capacidade calorífica, o que graficamente reflete apenas em uma mudança de comportamento na linha base, percebida através da variação da sua inclinação, mas sem formação de picos. Esta variação de inclinação pode ser percebida para as duas condições de processo e serviu para o cálculo dos valores de T_g ilustrados na figura.

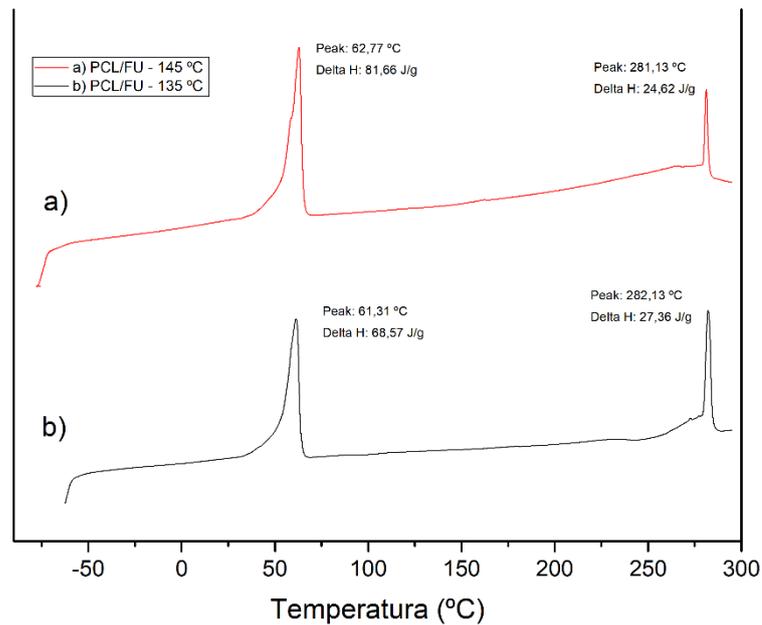
Figura 50: Sobreposição das curvas DSC para os filamentos de PCL fabricados a 145 °C (a) e 135 °C (b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 51 exibe as curvas para as amostras de PCL/FU extrudadas a 135 °C (a) e a 145 °C (b). Foram encontrados picos para as fusões do polímero e degradação do fármaco, sendo 61,31 e 62,77 °C para a fusão e 282,13 e 281,13 °C para a degradação, respectivamente para a menor e a maior temperaturas de fabricação dos filamentos. Não ficaram evidentes variações de inclinação da linha base dos gráficos na região em torno de -60 °C, indicando que a temperatura de transição vítrea da PCL ficou abaixo da faixa de temperaturas explorada pela análise, ou seja, abaixo do observado nos termogramas da PCL pura. Este fato, bem como a diminuição das temperaturas de fusão do polímero podem estar relacionadas à incorporação do FU nas amostras. A Fluorouracila possivelmente ocupou espaços entre as cadeias nas regiões amorfas, reduzindo as forças intermoleculares, conseqüentemente, facilitando a mobilidade das mesmas.

Figura 51: Sobreposição das curvas DSC para os filamentos de PCL/FU fabricados a 145 °C (a) e 135 °C (b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 18 expõe as informações obtidas nas análises DSC. Percebe-se que a presença do fármaco ocasionou diminuições tanto da T_m quanto T_g , e ainda provocou uma pequena redução no grau de cristalinidade do polímero. A quantidade de medicamento encontrada para a amostra processada a 145 °C (11,87%) ficou mais próxima dos 10% projetados na formulação inicial do trabalho quando comparado ao verificado para a amostra com extrusão a 135 °C (13,19%). Este fato vai de encontro com a hipótese levantada nas análises de microscopia eletrônica na qual foi presumida uma melhor difusão do fármaco pela matriz nos filamentos fabricados a maior temperatura. Segundo Barbanti (2011) a entalpia de fusão da Policaprolactona 100% cristalina é de 139,5 J/g e esse valor foi utilizado para os cálculos de grau de cristalinidade.

Tabela 18: Dados obtidos pela análise de DSC dos filamentos de PCL e PCL/FU.

Amostra	T_{m1} (°C)	ΔH_1 (J/g)	T_{m2} (°C)	ΔH_2 (J/g)	Cristalinidade (%)	Fármaco (%)
Fluorouracila	-	-	290,5	207,49	-	100
PCL 135 °C	62,53	73,8	-	-	52,9	-
PCL/FU 135 °C	61,31	68,57	282,13	27,36	49,16	13,18
PCL 145 °C	65,08	83,52	-	-	59,87	-
PCL/FU 145 °C	62,77	81,66	281,13	24,62	58,55	11,87

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.3.4 Análises Mecânicas

4.3.4.1 Módulo de Flexão e tensão à 5% de deformação

Para uma maior compreensão da influência dos parâmetros de processamento e do fármaco nas características mecânicas do material foram realizados ensaios de flexão, obtendo-se os módulos de flexão em regiões de até 2% de deformação e a tensão necessária para uma deformação plástica de 5%. A Tabela 19 apresenta os resultados obtidos para os módulos de flexão.

Tabela 19: Valores dos módulos de flexão obtidos dos filamentos de PCL e PCL/FU.

Amostra	Módulo de Flexão (MPa)	Desvio Padrão (±)
PCL 145 °C	317,10	38,19
PCL/FU 145 °C	253,84	41,80
PCL 135 °C	262,90	15,29
PCL/FU 135 °C	315,14	17,70

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Esses resultados foram utilizados na realização do projeto fatorial completo, na qual os fatores foram a menor temperatura (135 °C), maior temperatura (145 °C) e a presença ou não do fármaco. Através de uma análise de variância foram obtidos os dados da Tabela 20. Em uma análise preliminar foi constatada que para os filamentos extrudados em 135 °C a presença do fármaco resultou no aumento do módulo de flexão, em contra partida, para os filamentos extrudados em 145 °C a presença do fármaco ocasionou na diminuição dessa propriedade. No entanto, no resultado do projeto fatorial, considerando um nível de confiança de 95%, ficou claro que o conjunto de fatores citados não apresentaram influencias estatisticamente significativas, sendo os p-valores 0,79 para a temperatura e 0,69 para a composição do material. A única fonte de influência significativa foi a interação entre a temperatura e a composição, o qual p-valor resultante foi de 0,001.

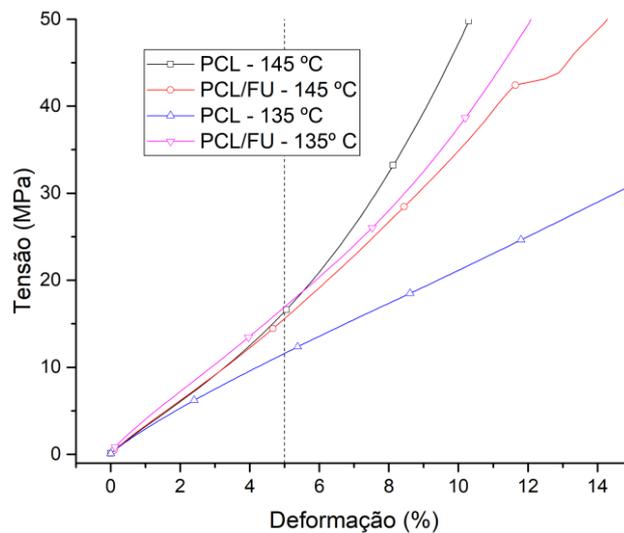
Tabela 20: Análise de variância para os módulos de flexão dos filamentos de PCL e PCL/FU.

Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
A:					
Temperatura do polímero	63	1	0,07	4,49	0,799
B: % Fármaco	151,8	1	0,16	4,49	0,693
AB	16675,3	1	17,77	4,49	0,001
Erro Total	15017,9	16			
Total Corrigido	31908,1	19			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Com finalidade de investigar o comportamento dos filamentos acima da região elástica, foram analisadas as tensões necessárias para provocar 5% de deformação seguindo a mesma metodologia utilizada nas outras análises. A Figura 52 apresenta as curvas de comportamento médio obtidas em ensaios de flexão das combinações estudadas.

Figura 52: Gráfico com as curvas de comportamento médio dos filamentos fabricados de PCL e PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Os valores das tensões utilizadas para esta análise foram retiradas dos mesmos corpos de provas da análise anterior e estão dispostos na Tabela 21.

Tabela 21: Valores das tensões à 5% de deformação obtidos dos filamentos de PCL e PCL/FU.

Amostra	Tensão à 5% de deformação (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PCL 145 °C	16,46	1,28
PCL/FU 145 °C	14,93	2,92
PCL 135 °C	11,76	0,69
PCL/FU 135 °C	16,59	2,25

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Analogamente à análise dos módulos de flexão, não foram detectadas influências estatisticamente significativas tanto da temperatura de extrusão, quanto da composição, apesar dos p-valores, 0,072 e 0,053 estarem bastante próximos do nível de confiança utilizado (Tabela 22). Mais uma vez, a interação entre os fatores demonstrou influência significativa.

Tabela 22: Análise de variância para as tensões a 5% dos filamentos de PCL e PCL/FU.

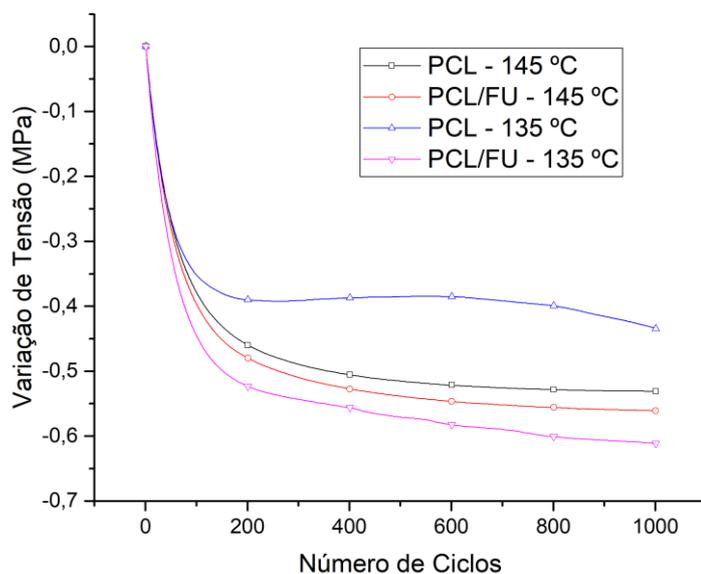
Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
A: Temperatura do polímero	11,55	1	3,71	4,49	0,072
B: % Fármaco	13,61	1	4,37	4,49	0,053
AB	50,26	1	16,27	4,49	0,001
Erro Total	49,84	16			
Total Corrigido	125,69	19			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.3.4.2 Comportamento sob fadiga

Os ensaios de fadiga foram realizados para verificar as tensões necessárias para provocar 4 mm de amplitude total por ciclo, identificando o número de ciclos em que ocorre a estabilização do crescimento de trincas e a variação final da tensão. A Figura 53 apresenta as curvas médias obtidas nos ensaios. A primeira fase de propagação é perceptível na porção inicial de todas as curvas, com uma rápida queda de tensão ao longo dos ciclos em razão da elevada velocidade de geração das trincas. Em seguida, se estabelece um patamar no qual para todas as amostras, há pouca diminuição na tensão, devido à desaceleração da propagação dos defeitos. As condições utilizadas nesse estudo não foram suficientes para provocar falhas catastróficas.

Figura 53: Curvas de comportamento médio das combinações obtidas nos ensaios de fadiga dos filamentos de PCL e PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 23 apresenta os resultados referentes ao número de ciclos necessários para a estabilização da queda de tensão e a variação total da tensão.

Tabela 23: Valores médios dos ciclos para estabilização e variação de tensão dos filamentos de PCL e PCL/FU.

Amostra	Estabilização (N)	Desvio Padrão (\pm)	Diferença de Tensão (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PCL - 145 °C	451	22	-0,48	0,068
PCL/FU - 145 °C	457	95	-0,59	0,11
PCL - 135 °C	304	47	-0,53	0,13
PCL/FU - 135 °C	286	8	-0,49	0,1

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Seguindo a mesma metodologia utilizada nas análises anteriores, foi realizada uma análise de variância para verificar as influências dos fatores sobre a primeira zona de queda na resistência. Analisando a Tabela 24 percebe-se que apenas o p-valor da temperatura é inferior a 0,05, revelando que uma maior temperatura de extrusão aumenta a quantidade de ciclos necessários para a estabilização da propagação inicial das trincas.

Tabela 24: Análise de variância dos ciclos necessários para a queda de tensão inicial dos filamentos de PCL e PCL/FU.

Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
A: Temperatura	76161,33	1	25,37	5,31	0,001
B: % Fármaco	120,33	1	0,040	5,31	0,84
AB	456,33	1	0,152	5,31	0,706
Erro Total	24014	8			
Total Corrigido	100752	11			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 25 apresenta a análise estatística para a variação total da tensão durante o ensaio. Como visto na Tabela 23, os valores de queda das tensões são bastante próximos, o que reflete nas influencias estatisticamente insignificantes dos fatores estudados sobre a variação de tensão final.

Tabela 25: Análise de variância da variação total da tensão dos filamentos de PCL e PCL/FU.

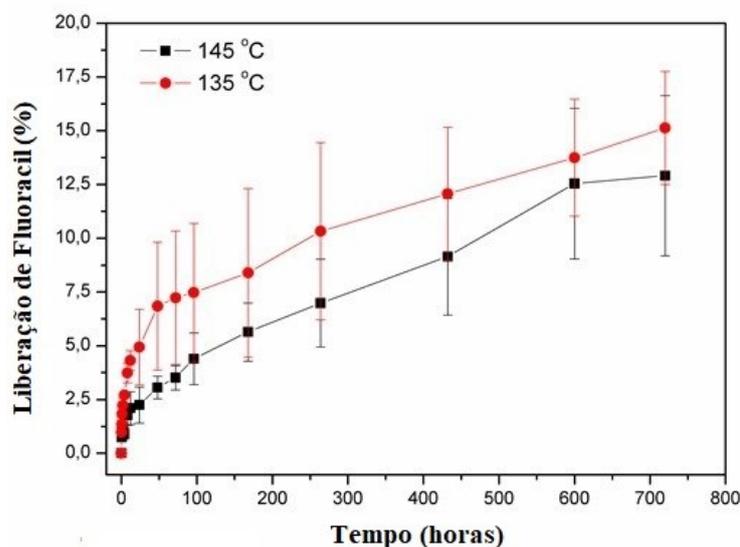
Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
A: Temperatura	0,0031	1	0,26	5,31	0,624
B: % Fármaco	0,0032	1	0,27	5,31	0,618
AB	0,017	1	1,44	5,31	0,264
Erro Total	0,097	8			
Total Corrigido	0,121	11			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.3.5 Estudo de liberação da Fluorouracila dos filamentos

Visando traçar os perfis de liberação da Fluorouracila dos filamentos PCL/FU fabricados em diferentes temperaturas foram realizados ensaios de liberação *in vitro*, os quais estão dispostos na Figura 54.

Figura 54: Gráfico de liberação da Fluorouracila dos filamentos de PCL/FU fabricados a 135 e 1450 °C.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Da mesma maneira como nos perfis de liberação dos filamentos e corpos de prova impressos de PEAD/FU, os perfis dos filamentos de PCL/FU seguem o mesmo padrão de comportamento. A primeira etapa de liberação, na qual ocorre a rápida liberação e dissolução das partículas de Fluorouracila no meio aquoso desenrolou-se em um período de 2 dias (48 horas) para os filamentos extrudados em 135 °C e um pouco mais de 1 dia (28 horas) para os extrudados em 145 °C. Nesses períodos, foram liberados cerca de 6,8 e 2,7% para os filamentos de menor e maior temperatura de processamento, respectivamente. Após a primeira etapa de liberação acelerada, verificou-se uma diminuição da taxa liberação em ambos os casos até o fim dos experimentos, os quais apresentaram uma liberação final de 15,1% para os filamentos processados a 135 °C e 12,7% para os processados 145 °C. Esses valores demonstraram uma grande disparidade nas quantidades de fármaco liberados pelos filamentos de PCL/FU quando comparados aos filamentos de PEAD/FU, apesar da quantidade da Fluorouracila identificada em ambos serem semelhantes. Esse comportamento incomum demonstra que os filamentos utilizados neste de ensaio de liberação apresentaram uma baixa quantidade de fármaco presente na matriz polimérica, o que conseqüentemente, indica uma heterogeneidade da mistura ao longo do comprimento desses filamentos.

Outro ponto que merece ser mencionado foi o fato de que a filamento processado na menor temperatura (135 °C) apresentou uma liberação mais acelerada nos primeiros dias e uma quantidade liberada ligeiramente superior no final do ensaio em comparação ao apresentado

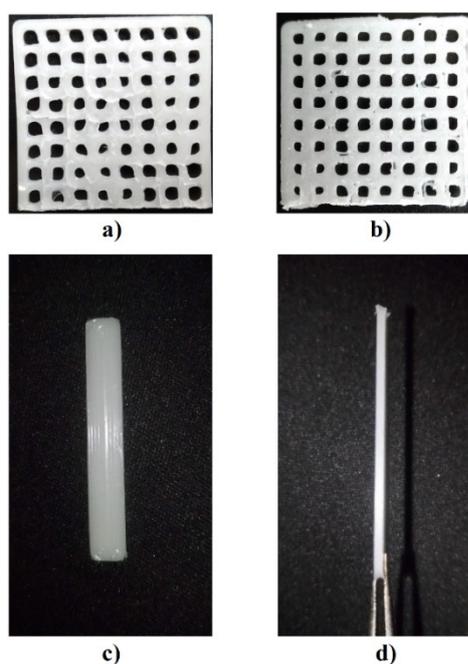
pelo processado na maior temperatura (145 °C), o que reforça a percepção de que uma plastificação inferior pode provocar imperfeições mais significativas e, conseqüentemente, facilitar o contato do fármaco com o meio aquoso.

4.4 Caracterização das amostras impressas de PCL e PCL/FU

4.4.1 Análises dimensionais dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

A Figura 55 apresenta fotografias de telas seccionadas e corpos de provas impressos utilizando os parâmetros de processamento finais. As impressões dos corpos de prova ocorreram de forma satisfatória e com boa reprodutibilidade, entretanto, devido à geometria mais complexa e quantidade superior de movimentos realizados pelo bico extrusor na construção das telas, a ocorrência de defeitos como falta de preenchimento e geometrias das aberturas irregulares se mostraram recorrentes.

Figura 55: Fotografias de telas ('a' e 'b') e corpo de prova ('c' e 'd') impressos de PCL e PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Visando investigar a precisão dimensional dos corpos de prova em relação ao modelo original e verificar possíveis influências da composição na qualidade geométrica, foram realizadas medições dos seus comprimentos, alturas e larguras, os quais estão dispostos na Tabela 26, e realizadas análises estatísticas. Por meio de testes-t foram realizadas análises

pontuais de cada dimensão. Nessas análises, os corpos de prova de PCL apresentaram espessuras estatisticamente inferiores em relação ao modelo original. No caso dos corpos de prova de PCL/FU, tanto as espessuras quanto as larguras apresentaram valores superiores ao modelo original. Utilizando-se análises de variância foram comparadas as dimensões entre os corpos de prova fabricados nas duas composições. Nessas análises verificou-se que todas as dimensões dos corpos de prova de PCL/FU mostraram-se estatisticamente superiores às de PCL, indicando que a presença do fármaco no material altera significativamente o estado geométrico final do dispositivo.

Tabela 26: Dimensões dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

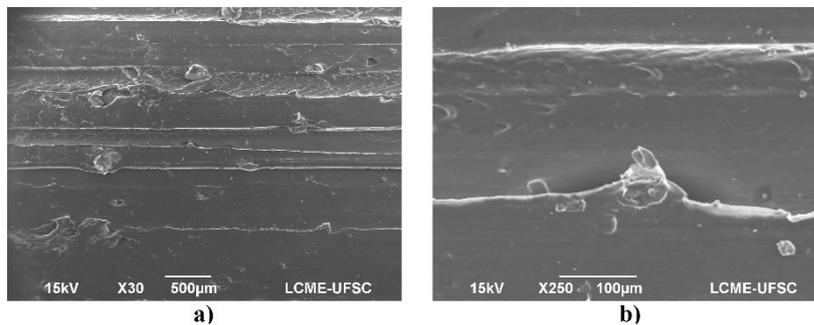
	PCL			PCL/FU		
	C	L	E	C	L	E
Média	34,78	4,87	0,93	35,27	5,5	1,12
Desvio Padrão	0,29	0,17	0,04	0,74	0,26	0,048

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.4.2 Análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Utilizando a microscopia eletrônica de varredura foram realizadas análises dos corpos de prova e telas impressas visando avaliar a superfície e identificar a presença do fármaco. Primeiramente foi analisada a superfície de um corpo de prova de PCL/FU (Figura 56) em aumentos de 30 (a) e 250 (b) vezes. Nessas imagens as interfaces entre as linhas de deposição do material ficam bastante claras, o que é algo esperado e característico do método de impressão utilizado. Nessas interfaces também é possível identificar diversas partículas e irregularidades, como protuberâncias e deformações do material. Essas irregularidades podem ser atribuídas a diversos fatores, como a movimentação do bico em contato com as linhas já depositadas e que se encontram ainda em seu estado fundido, um fluxo de deposição irregular devido à heterogeneidade da espessura dos filamentos e a presença do fármaco, que influencia na fluidez do material fundido, também acarretando em variações da vazão.

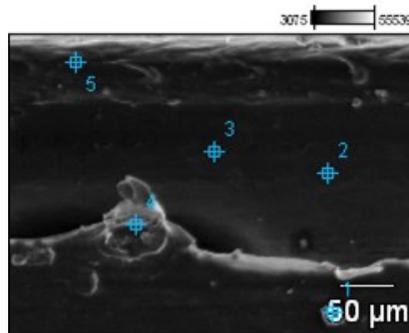
Figura 56: Imagens com aproximação de 30 (a) e 250 (b) vezes para um corpo de prova impresso de PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Visando distinguir irregularidades ocasionadas pelo processo de manufatura e a presença do fármaco foram realizadas análises de EDS em algumas regiões das imagens anteriores. A Figura 57 apresenta cinco pontos nas quais foram realizadas essas análises.

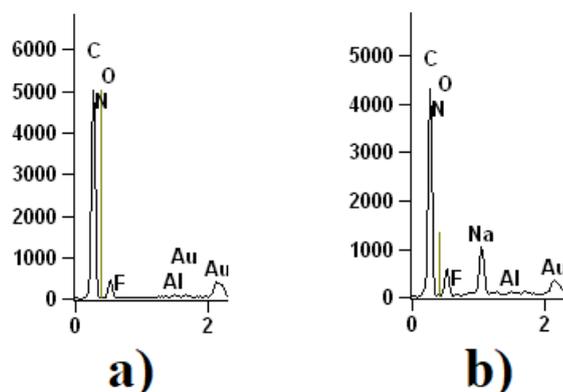
Figura 57: Regiões nas quais foram realizadas análises de EDS de um corpo de prova impresso de PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 58 apresenta o resultado da análise química para as regiões nas quais foram identificadas o fármaco. Dentre as regiões apontadas, a Fluorouracila foi identificada apenas nas regiões um e quatro, as quais foram selecionadas por apresentarem características de aglomerações de partículas, o que de fato, foi comprovado.

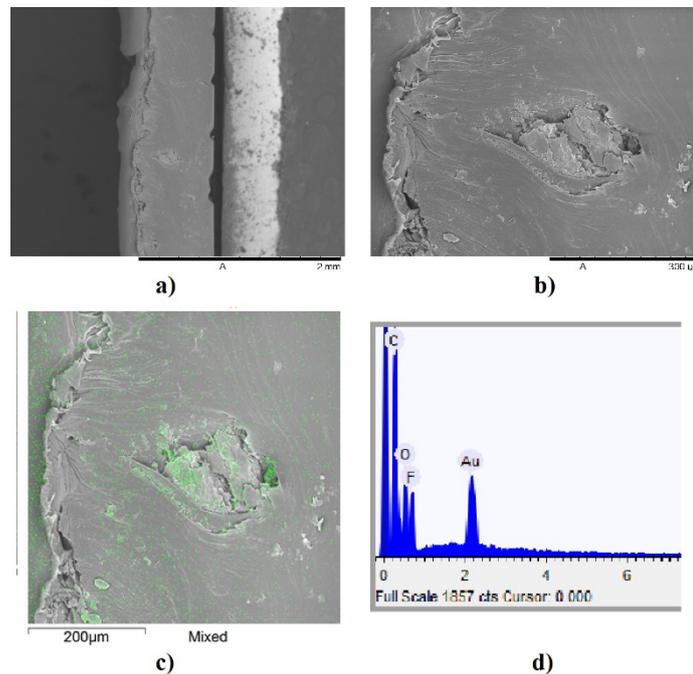
Figura 58: Análise química por EDS das regiões nas quais foram identificadas a presença da Fluorouracila no corpo de prova impresso de PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

De modo a caracterizar a parte interna do material impresso, foi realizada uma fratura transversal de um corpo de prova de PCL/FU. A Figura 59 exibe aumentos de 50 (a) e 250 (b) dessa região fraturada. Nessas imagens percebe-se diversos pontos de aparente agregados de fármaco mal distribuídas, o que pode indicar uma dispersão deficiente do fármaco na matriz polimérica. Utilizando a técnica de EDS foi realizada uma análise química na região próxima ao aparente agregado de grande dimensão. Nessa análise (Figura 59 c e d) foram encontrados os elementos carbono (C), oxigênio (O) e flúor (F) o que sinaliza a presença de fato do fármaco nessa estrutura (pontos verdes). Esse fato sinaliza que pode existir uma tendência de formação de agregados ao longo da matriz, o que pode acarretar em flutuações nas taxas de liberação do fármaco.

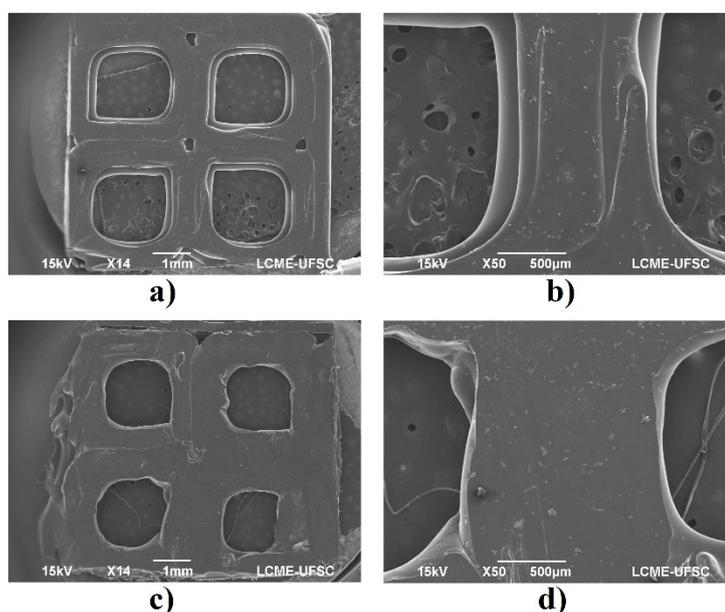
Figura 59: Aumentos de 50 (a) e 250 (b) vezes, região da análise química (c) e resultado da análise química (d) para um corpo de prova de PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 60 apresenta as micrografias das telas de PCL ('a' e 'b') e PCL/FU ('c' e 'd') em aumentos de 14 e 50 vezes. Observa-se que em ambas há menos interfaces entre as linhas de deposição, o que se deve ao fato das dimensões do modelo serem bastante próximas do diâmetro do bico utilizado para a extrusão do filamento. Esse fato acarreta em superfícies mais lisas e com menores probabilidades de defeitos quando comparado aos corpos de provas, entretanto, devido a essa baixa resolução de impressão o detalhamento do contorno é prejudicado, produzindo cantos arredondados. Nas micrografias da tela de PCL é possível identificar alguns problemas de falta de preenchimento em algumas regiões de contato entre as linhas, este fato, na verdade é recorrente nas duas composições, mas como as micrografias foram realizadas em secções reduzidas das telas não foi possível observar esta característica na amostra de PCL/FU. Outro ponto a destacar é a de que em ambas as telas é possível observar a presença de pequenas partículas bastante similares, por isso, foram realizadas análises químicas para caracteriza-las.

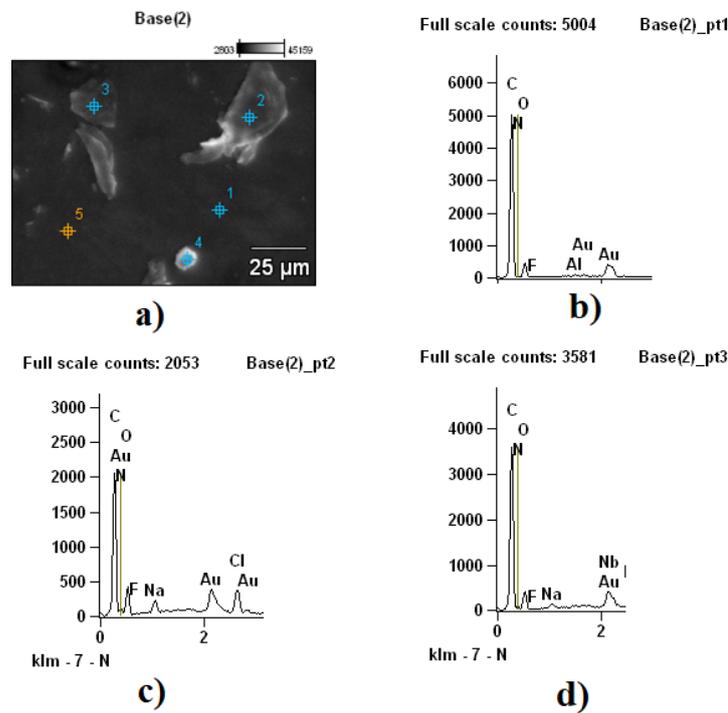
Figura 60: Micrografias com aproximação de 14 e 50 vezes da superfície de telas de PCL ('a' e 'b') e PCL/FU ('c' e 'd').



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Figura 61 apresenta a região e pontos nos quais foram realizadas a análise química por EDS e os seus resultados da tela de PCL/FU. Os elementos químicos nitrogênio (N) e Flúor (F), característicos da estrutura química da Fluorouracila, foram identificados apenas nos pontos um, dois e três. Esses resultados demonstram que essas partículas não são, necessariamente, pequenos agregados de fármaco, e sim, podem ser provenientes de irregularidades da superfície.

Figura 61: Região e pontos das análises químicas EDS (a) e resultados dessas análises químicas para os pontos um (b), dois (c) e três (d) para uma tela impressa de PCL/FU.

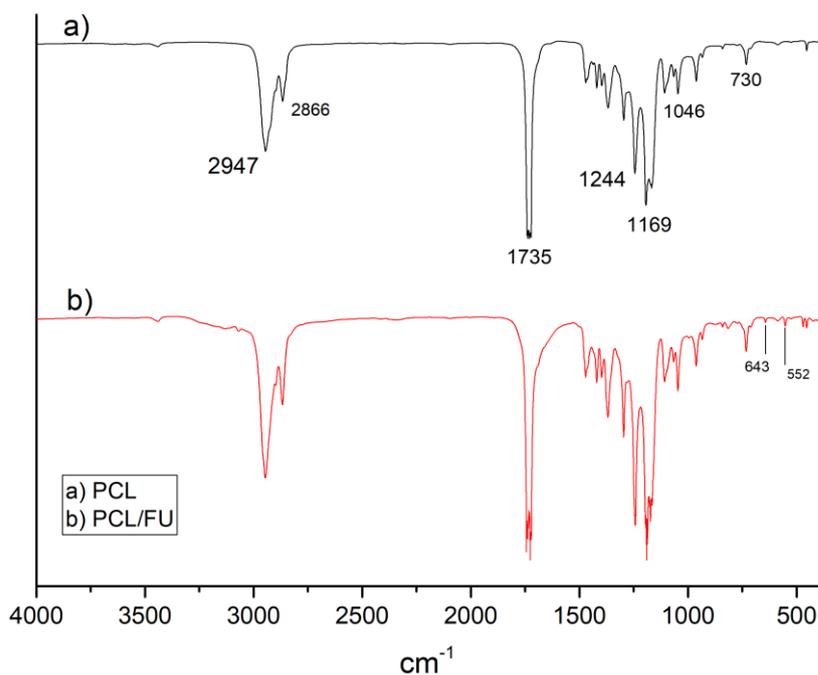


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.4.3 Caracterização através da técnica de infravermelho (FTIR-ATR)

A Figura 62 apresenta uma sobreposição dos gráficos obtidos das amostras impressas de fabricados a PCL (a) e PCL/FU (b). De forma análoga à análise FTIR dos filamentos foram identificados picos em 2947 e 2866 cm^{-1} condizentes aos estiramentos simétricos e assimétricos dos grupos C-H e C-H₂. O sinal em 1735 cm^{-1} é característico do estiramento do grupo C=O, já os sinais em 1245 e 1169 cm^{-1} referem-se ao estiramento assimétrico e simétrico do C-O-C, respectivamente (ABDERRAHIM, *et al.*, 2015). Os picos em 643 e 552 cm^{-1} , característicos do espectro da Fluorouracila pura, estão presentes nas amostras impressas de PCL/FU e condizem com a distorção planar do anel heterocíclico, salientando assim, que o fármaco presente nos filamentos foi transmitido ao resultado final obtido pela manufatura aditiva.

Figura 62: Sobreposição dos espectros FTIR das amostras obtidas por manufatura aditiva de PCL (a) e PCL/FU (b).

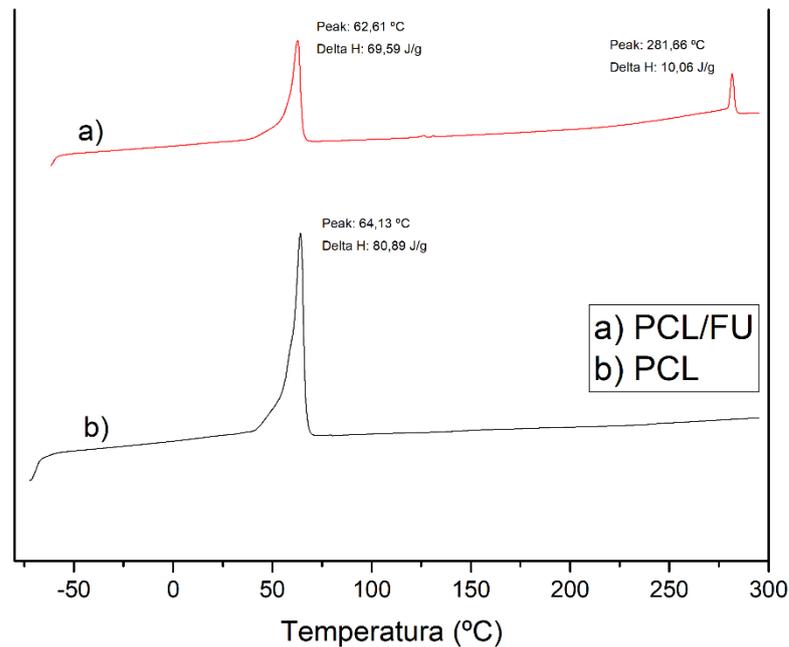


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.4.4 Análises DSC

A Figura 63 exibe a sobreposição das curvas DSC dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU. As temperaturas de fusão identificadas foram de 64,13 e 62,61 °C para os corpos de prova de PCL e PCL/FU, respectivamente. Novamente, a pequena variação é algo esperado, já que os corpos de prova foram submetidos às mesmas condições de processamento e resfriamento.

Figura 63: Sobreposição das curvas DSC dos corpos de prova impressos de PCL/FU (a) e PCL(b).



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 27 apresenta os dados obtidos e calculados das análises DSC. O grau de cristalinidade identificado para as amostras e PCL/FU foi de 49,9%, revelando uma redução de aproximadamente 14% quando comparado ao grau de cristalinidade do material processado na sua forma pura, o qual apresentou uma cristalinidade de 58%. Quando comparada à cristalinidade do filamento de PCL/FU extrudado à 145 °C, o qual foi utilizado para a fabricação dos corpos de prova, ocorreu uma redução de aproximadamente 16%, indicando uma influência significativa das condições de processamento e resfriamento no grau de cristalinidade desses corpos de prova impressos. No caso dos filamentos e corpos de prova de PCL, não houve grande variação no grau de cristalinidade.

O percentual de fármaco identificado foi de 4,84%, o que representa uma redução de aproximadamente 60% em relação ao identificado nos filamentos que deram origem aos corpos de prova. Este fato é mais um indicativo de que realmente ocorrem perdas ou problemas de distribuição do fármaco durante a transição entre os processos de extrusão e impressão.

Tabela 27: Dados obtidos pelas análises de DSC dos corpos impressos de PCL e PCL/FU.

Amostra	T _{m1} (°C)	ΔH ₁ (J/g)	T _{m2} (°C)	ΔH ₂ (J/g)	Cristalinidade (%)	Fármaco (%)
Fluorouracila	-	-	290,5	207,49	-	100
PCL	64,13	80,89	-	-	57,98	-
PCL/FU	62,61	69,59	281,6	10	49,88	4,84

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.4.5 Análises Mecânicas

4.4.5.1 Módulo de Flexão e tensão à 5% de deformação

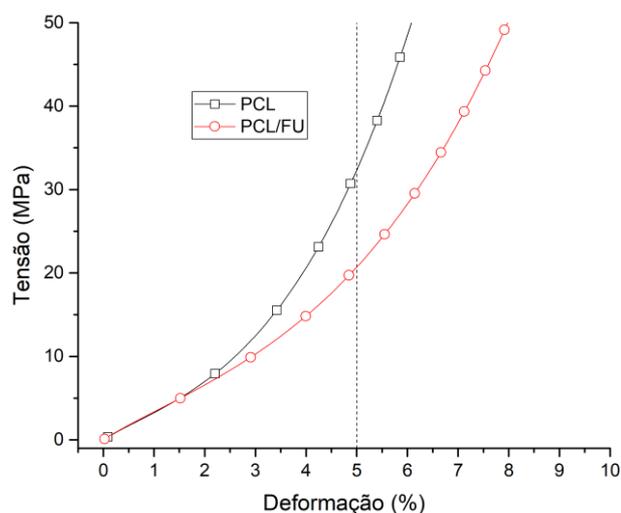
Ensaio de Flexão foram realizados para obtenção dos módulos de flexão e verificar a influência da composição nessa propriedade. Da mesma forma como nos ensaios anteriores, os módulos foram retirados em regiões de até 2% de deformação e podem ser encontrados na Tabela 28. A Figura 64 apresenta as curvas dos comportamentos médios obtidas nos ensaios.

Tabela 28: Módulos de flexão obtidos dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

Amostra	Módulo de Flexão (MPa)	Desvio Padrão (±)
PCL	325,94	29,54
PCL/FU	321,38	19,73

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Figura 64: Curvas dos comportamentos médios obtidas nos ensaios de tensão versus deformação dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Analisando-se as médias percebe-se valores bastante semelhantes, e fica claro com a análise de variância, na qual o p-valor obtido foi de 0,78, que a diferença entre as mesmas não são estatisticamente relevantes. Portanto, a composição submetida ao processo de impressão 3D por FDM não provocou diferenças significativas na rigidez do material (Tabela 29).

Tabela 29: Análise de variância para os módulos de flexão.

Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
Composição	51,98	1	0,08	5,31	0,78
Erro Total	5049,8	8			
Total Corrigido	5101,78				

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Do mesmo modo, foi realizada análise de variância para as tensões necessárias para provocar 5% de deformação plástica no material, o quais valores médios podem ser encontrados na Tabela 30.

Tabela 30: Valores das tensões à 5% de deformação obtidos dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

Amostra	Tensão à 5% de deformação (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PCL	34,42	4,75
PCL/FU	21,07	2,53

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Contrariamente à análise dos módulos de flexão, os valores adquiridos que caracterizam o comportamento plástico do material foram bastante distintos. O p-valor obtido através da análise de variância (Tabela 31) foi de 0,001, deixando nítida a influência direta da composição no comportamento plástico do material, no qual, a presença do fármaco resultou numa redução de aproximadamente 38% da tensão necessária para provocar 5% de deformação.

Tabela 31: Análise de variância das tensões necessárias para uma deformação plástica de 5% nos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

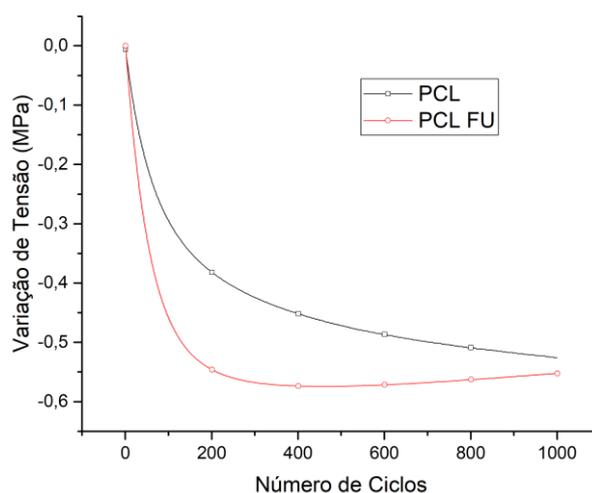
Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
Composição	445,4	1	30.63	5,31	0,001
Erro Total	116,4	8			
Total Corrigido	561,8				

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.4.5.2 Comportamento sob fadiga

Seguindo as análises mecânicas dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU, foi realizado ensaios de fadiga para verificar o comportamento material sob estresse cíclico. A Figura 65 apresenta as curvas médias para ambas as composições. Como nas análises de fadigas anteriores, percebe-se uma queda de tensão inicial para provocar os 4 mm de amplitude, promovida pela propagação de defeitos. Seguindo esta queda, a estabilização da propagação se inicia até o final do experimento. Da mesma maneira da análise dos filamentos, não ocorre a segunda queda da resistência, e conseqüentemente, não há falha por fadiga nas condições do experimento.

Figura 65: Curvas de comportamento médio sob fadiga dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 32 apresenta os resultados referentes ao número de ciclos necessários para a estabilização da queda de tensão e a variação total da tensão, os quais apresentaram valores bastante próximos.

Tabela 32: Valores médios dos ciclos para estabilização da queda de tensão e variação de tensão total dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

Amostra	Estabilização (N)	Desvio Padrão (\pm)	Diferença de Tensão (MPa)	Desvio Padrão (\pm)
PCL	417	15	-0,51	0,03
PCL/FU	408	43	-0,55	0,51

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 33 retrata a análise de variância da comparação entre as médias do número de ciclos para a estabilização da queda da tensão. Como esperado, a análise de variância apontou que a diferença entre as médias não é estatisticamente significativa, apresentando um p-valor de 0,74. Portanto, a composição não alterou o comportamento da queda da resistência dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

Tabela 33: Análise de variância dos ciclos necessários para a queda de tensão inicial dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
Composição	130,66	1	0,1247	7,7	0,74
Erro Total	4189,33	4			
Total Corrigido	4320	5			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

A Tabela 34 expõe a análise de variância para a queda de tensão total que ocorrera durante o ensaio. Do mesmo modo como a análise anterior, as duas composições não manifestaram variações significantes na característica estudada, sendo apresentado um p-valor de 0,66. Desta forma, conclui-se que a presença do fármaco não alterou expressivamente o comportamento dos corpos de prova impressos PCL sob as condições de fadiga utilizadas nesses estudo.

Tabela 34: Análise de variância da variação total da tensão dos corpos de prova impressos de PCL e PCL/FU.

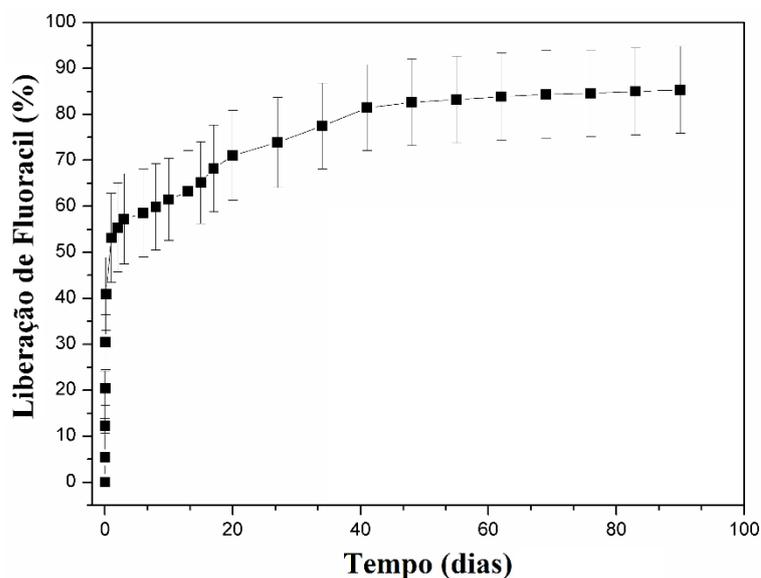
Fator	Soma dos quadrados	GL	Valor-F	F Crítico	P-valor
Composição	0,0025	1	0,212	7,708	0,669
Erro Total	0,048	4			
Total Corrigido	0,050	5			

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

4.4.6 Estudo de liberação da Fluorouracila dos produtos impressos

Para compreender o comportamento dos perfis de liberação das amostras impressas foram realizados ensaios de liberação *in vitro* tanto dos corpos de prova quanto das malhas de Policaprolactona com Fluorouracila. A Figura 66 apresenta o gráfico do perfil de liberação para os corpos de prova de PCL/FU.

Figura 66: Gráfico com percentual de liberação da Fluorouracila nos corpos de provas impressos de PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

Do mesmo modo das análises anteriores, o perfil de liberação segue o padrão comportamental, na qual a taxa de liberação varia entre duas etapas. A etapa em que o fármaco presente na superfície é solubilizado rapidamente pelo meio aquoso ocorreu nos primeiros 3 dias de ensaio (71 horas), liberando cerca de 58% da Fluorouracila. Após essa liberação acelerada, a etapa da estabilização da taxa desenrolou-se por mais 88 dias, totalizando uma liberação de aproximadamente 86%.

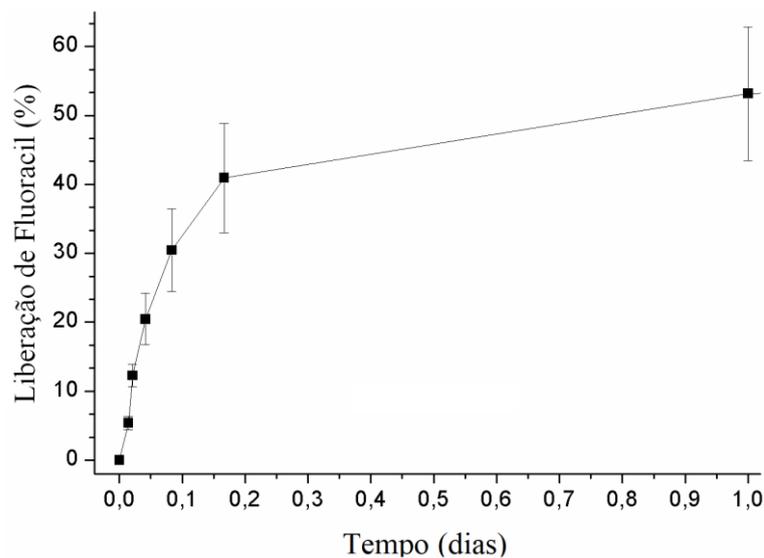
A quantidade de fármaco liberado nos primeiros dias e ao final do ensaio foram de aproximadamente 12 e 6 vezes, respectivamente, superiores ao apresentado pelos filamentos de PCL/FU. Isso unido ao fato de que a liberação ocorreu ao longo de um grande período, sugere que o processo de manufatura aditiva e a geometria utilizada aprimoraram a liberação da Fluorouracila, tornando-a mais eficiente e controlada.

Os perfis de liberação dos corpos de prova impressos de PCL/FU e PEAD/FU foram bastante similares, tendo o último liberado cerca de 70% nos 2 primeiros dias (período de rápida liberação), enquanto o primeiro liberou cerca de 57%. Ao final do ensaio de liberação dos corpos de prova de PEAD/FU, foram liberados aproximadamente 87% do fármaco, já para os corpos de prova de PCL/FU nesse mesmo intervalo de tempo (18 dias) a liberação foi na ordem de 69%. Esses aspectos sugerem que a liberação da Fluorouracila, durante o mesmo intervalo de tempo, foi mais rápida para as amostras impressas de PEAD/FU, entretanto, a liberação das

amostras de PCL/FU se estenderam por um maior período (91 dias) e eventualmente atingiram o mesmo patamar de liberação.

A liberação da Fluorouracila pelas malhas de PCL/FU (Figura 67), devido sua geometria e furos que aumentam a superfície de contato com a solução aquosa, apresentaram características distintas dos demais ensaios anteriores. O pico de liberação inicial ocorreu no intervalo de aproximadamente 4 horas, no qual foram liberados aproximadamente 41% do fármaco. Após esse período, a taxa de liberação se manteve estável até o fim do experimento, do qual foi possível obter uma liberação final de aproximadamente 53%. Essa rápida liberação aponta que o fator geométrico apresenta uma grande influência na velocidade de liberação da Fluorouracila e que a presença de aberturas ao longo da estrutura do implante pode ser uma ferramenta de regulação dessa cinética de liberação.

Figura 67: Perfil de liberação da Fluorouracila apresentado pelas malhas impressas de PCL/FU.



Fonte: AUTORIA PRÓPRIA.

5 CONCLUSÕES

5.1 Considerações referentes aos filamentos fabricados de PEAD.

Os filamentos fabricados apresentaram boa circularidade com um diâmetro médio de 1,61 (± 0.13) mm. Os filamentos de PEAD/FU processadas a 150 °C apresentaram uma grande imperfeição na superfície e uma distribuição de partículas do fármaco mais próximas à superfície. Já as amostras de PEAD/FU processadas a 190 °C, apresentaram uma superfície menos irregular com uma dispersão mais homogênea.

A análise da superfície das amostras de PEAD/FU por MEV revelou a presença de uma distribuição de partículas de fármaco de forma irregular e de aglomerados de partículas, sendo que as processadas a 190 °C apresentaram uma menor quantidade de aglomerados e uma superfície mais homogênea. As análises de EDS, espectroscopia de infravermelho (FTIR) e de calorimetria diferencial de varredura (DSC) confirmaram a presença de fármaco na matriz do material.

A temperatura de processamento e a presença do fármaco mostraram influência estatisticamente significativa nos valores dos módulos de flexão das amostras. O aumento da temperatura provocou um aumento de 12% no módulo de flexão e a adição de fármaco provocou uma redução de 27%. No caso das tensões necessárias para provocar uma deformação de 5%, todos os parâmetros demonstraram influências estatisticamente significantes.

Os ensaios de fadiga revelaram que a temperatura de processamento e a presença do fármaco não apresentaram influencia estatisticamente significantes na primeira queda de resistência até a estabilização. Entretanto, a presença do fármaco na estrutura provocou uma segunda queda de resistência das amostras de PEAD/FU, a qual levaria eventualmente à falha do material por fadiga.

Nos ensaios de liberação *in vitro* a etapa inicial de liberação acelerada ocorreu nos primeiros 12 dias para ambas as temperaturas de processamento estudadas. Ao final dos 45 dias de ensaio, os filamentos extrudados a 150 °C apresentaram uma liberação final de 80% e os extrudados a 190 °C, uma liberação de 60%;

5.2 Considerações referentes aos dispositivos impressos de PEAD.

A utilização do polietileno de alta de densidade no processo de manufatura aditiva por extrusão de material apresentou limitações devido à propriedades intrínsecas do material. A

rápida cinética de cristalização dificulta a aderência do material nas superfícies aquecidas, o que leva a eventuais empenamentos e desprendimentos das mesmas. Entretanto, identificando-se o intervalo de processo e adequando-se os parâmetros de processamento, a impressão dos corpos de prova e dispositivos intrauterinos demonstrou-se viável.

Em análises dimensionais dos corpos de prova verificou-se que grande parte das dimensões apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação ao modelo de origem. Não foram identificadas diferenças dimensionais estatisticamente relevantes entre os corpos de prova fabricados de PEAD e PEAD/FU.

Os corpos de prova e DIUs impressos de PEAD apresentaram superfícies mais lisas e com pouca quantidade de defeitos de impressão e irregularidades. Análises de EDS, FTIR e DSC confirmaram a presença do fármaco na matriz do material.

A adição do fármaco na estrutura do material provocou um aumento estatisticamente significativo de 27% no seu módulo de flexão. Já na tensão necessária para provocar uma deformação de 5%, a presença do fármaco não apresentou influência. Os testes de fadiga demonstraram que a presença do fármaco não provocou alterações relevantes no comportamento do material. A primeira etapa da liberação (estabilização) in vitro ocorreu em 48 horas, sendo liberado aproximadamente 70% do fármaco. No fim do período de 18 dias de ensaio, a liberação total foi de aproximadamente 87%.

5.3 Considerações referentes aos filamentos fabricados de PCL.

Os filamentos obtidos apresentaram diâmetros médios de 1,87 ($\pm 0,25$) mm quando extrudados na menor temperatura, e 1,9 ($\pm 0,13$) quando extrudados na superior. As micrografias evidenciaram que os filamentos extrudados a 135 °C apresentaram superfícies mais irregulares, enquanto as fabricadas a 145 °C superfícies mais lisas e com a presença de protuberâncias menos volumosas. Em análises de EDS, DSC e FTIR foi possível identificar a presença do fármaco na estrutura do polímero.

As temperaturas de processamento e a adição do fármaco não demonstraram influência estatisticamente significativa tanto no módulo de flexão quanto nas tensões necessárias para provocar uma deformação de 5%. Quando submetidos à fadiga, uma maior temperatura de processamento causou um aumento na quantidade de ciclos necessários para a estabilização da primeira queda de tensão (etapa de crescimento e propagação de trincas). A variação total de tensão não foi afetada por nenhum dos parâmetros estudados.

Nos ensaios de liberação *in vitro*, a etapa de rápida liberação ocorreu em 48 horas para o filamento extrudado em 135 °C e 28 horas para o extrudado em 145 °C, sendo nesses períodos liberados cerca de 6,8% e 2,7%, respectivamente. Ao final dos ensaios a liberação total foi de 15,1% para a temperatura inferior e 12,7%, para a inferior.

5.4 Considerações referentes aos dispositivos impressos de PCL.

A utilização da Policaprolactona no processo de impressão 3D demonstrou-se promissora. Apesar de sua alta viscosidade e uma alta temperatura de processamento necessária, o material apresentou uma boa aderência a plataforma aquecida, o que promove um intervalo de processamento adequado. A presença de partículas de fármaco na matriz do material pode provocar heterogeneidades na vazão do polímero, por isso, faz-se necessários ajustes nos tipos de bico extrusor e parâmetros utilizados. Ao final, o material não apresentou grandes limitações quanto a sua processabilidade e possibilitou a impressão das telas e corpos de prova.

Nas análises dimensionais, os corpos de prova impressos de PCL apresentaram espessuras estatisticamente inferiores ao modelo de origem, enquanto os de PCL/FU apresentaram larguras e espessuras estatisticamente superiores. Na comparação dimensional entre as composições, todas as dimensões mostraram-se estatisticamente superiores nos corpos de prova de PCL/FU, indicando que a presença do fármaco altera o estado geométrico final.

Nas micrografias dos corpos de prova foi possível distinguir claramente as interfaces entre as linhas de deposição, juntamente com diversos tipos de irregularidades advindas do processo e do material. Em sua fratura, foi possível identificar grandes agregados de partículas de fármaco pouco dispersos. As telas apresentaram superfícies lisas e com distribuições de partículas regulares, entretanto, exibiram falhas de preenchimento de material. Análises de EDS, FTIR e DSC comprovaram a presença da Fluorouracila na matriz no polímero.

Nos ensaios de flexão a presença do fármaco não provocou alterações estatisticamente significantes nos valores dos módulos de flexão, entretanto, provocou uma redução de 38% na tensão necessária para provocar 5% de deformação. Em ensaios de fadiga não foram identificadas alterações significantes na quantidade de ciclos até a estabilização da queda da resistência e variação total de tensão.

Nos ensaios de liberação *in vitro* dos corpos de prova a etapa de liberação acelerada ocorreu durante os 3 primeiros dias (71 horas) de ensaio, liberando cerca de 58% do fármaco. Ao final dos 91 dias de ensaio foram liberados cerca de 86%. O ensaio de liberação das telas, devido sua geometria, ocorreu por completo em aproximadamente 1 dia. A etapa de rápida

liberação ocorreu durante as 4 primeiras horas, nas quais foram liberadas aproximadamente 41% do fármaco. Ao final do ensaio, foi liberado um total de 53%, aproximadamente.

Dessa forma, a manufatura aditiva por extrusão de material de implantes com liberação controlada de Fluorouracila mostrou-se viável, e uma possível alternativa para aplicações nos tratamentos quimioterápicos de câncer de útero e intestino.

5.5 Considerações finais e sugestões para trabalhos futuros

A partir dos resultados obtidos, concluiu-se portanto, que a utilização do polietileno de alta densidade e da policaprolactona como matéria prima na fabricação de implantes de liberação controlada de fármaco através da manufatura aditiva por extrusão de material mostrou-se viável. A utilização de materiais incomuns na técnica de FDM, além de estudos mais profundos de seus parâmetros de processamento, abrem perspectivas para estudos com outros polímeros, fármacos e geometrias, ampliando-se assim, a aplicabilidade desses materiais e técnicas no desenvolvimento de dispositivos biomédicos.

Ao longo do desenvolvimento do trabalho percebeu-se algumas oportunidades de evolução no estudo da área, assim, algumas sugestões e ideias para trabalhos futuros estão listadas abaixo:

- Estudar diferentes métodos de misturas para a obtenção de filamentos com melhor homogeneidade;
- Realizar misturas com diferentes proporções de polímero/fármaco a fim de identificar os limites impostos pelo processo de manufatura aditiva;
- Utilizar diferentes polímeros biocompatíveis a fim de ampliar oportunidades de aplicações;
- Fabricar filamentos híbridos de diferentes polímeros a fim de alcançar diferentes gradientes de liberação de fármaco no implante impresso;
- Realizar ensaios *in vivo* a fim de validar os conceitos estudados.

6 REFERÊNCIAS

ABDERRAHIM, Benarbia; ABDRAHMAN, Elidrissi; MOHAMED, Aqil. **Kinetic Thermal Degradation of Cellulose, Polybutylene Succinate and a Green Composite: Comparative Study**. World Journal of Environmental Engineering, vol. 3, No. 4, 2015.

ALAFAGHANIA, Ala'aldin; QATTAWIA, Ala; ALRAWIA, Buraaq; GUZMANA, Arturo. **Experimental Optimization of Fused Deposition Modelling Processing Parameters: a Design-for-Manufacturing Approach**. Editora Elsevier, 2017.

Anselmo, Aaron & Mitragotri, Samir. (2014). **An Overview of Clinical and Commercial Impact of Drug Delivery Systems**. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 190. 10.1016/j.jconrel.2014.03.053.

ASSIS, Valeria Bicalho Ferreira. **Rastreamento e Vigilância do Câncer Colorretal: Guidelines Mundiais**. Revista GED, 2011.

BAHAMONDES, Luis; BAHAMONDES, M. Valeria; SHULMAN, Lee. **Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods**. *Human Reproduction Update*, Vol.21, No.5 pp. 640–651, 2015.

BARBANTI, S.H.; Santos, A. R.; Zavaglia, A. C.; Duek, E. A. R. **Poly (ϵ -caprolactone) and poly (D,L -lactic acid-co-glycolic acid) scaffolds used in bone tissue engineering prepared by melt compression – particulate leaching method**. *J. Mater Sci: Mater Med*, p. 2377–2385, 2011.

BARNATT, Christopher. **3D Printing Third Edition**. Editora CreateSpace, 2016

BAYER. **Mirena®: Bula**. Bayer S.A, 2017.

BENSHUSHAN, Abraham; PALTIEL, Ora; ROJANSKY, Nathan; *et al.* **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. Vol. 120, 2002.

BHAT, Sujata V. **Biomaterials**. Editora Kluwer Academic Publishers, 2002.

BRAGA, Giordana C.; VIEIRA, Carolina S. **Anticoncepcionais reversíveis de longa duração: Implante Liberador de Etonogestrel (Implanon®)**. *Femina*, vol. 43, 2015.

BRONZINO; Joseph D.; PETERSON, Donald R. **Biomedical Engineering Fundamentals**. Editora CRC Press, 2014.

DUMITRIU, Severian; POPA, Valentin. **Polymeric Biomaterials Vol. 1 - Structure and Function**. Editora CRC Press, 2013.

ESMO. **Cervical Cancer: a guide for patients**. Anticancer Fund, 2012.

GEBHARDT, Andreas; HOTTER, Jan-Steffen. **Additive Manufacturing: 3D Printing for Prototyping and Manufacturing**. Editora Hanser Publications, 2016.

GHIM, Shin-je; BASU, Partha Sarathi; JENSON, Ab. **Cervical Cancer: Etiology, Pathogenesis, Treatment, and Future Vaccines**. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 2002.

HENCH. Larry L.; WILSON, June. **Introduction to Bioceramics**. Editora Word Scientific Publishing Co. Singapore, 1993.

HYSLOP, John; PAUL, Ash; MURPHY, Kieran; FISHBURN, Sarah. **Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer**. Guideline Review Panel, 2011.

IKEGAMI, Helder. **Os riscos do câncer colorretal**. Disponível em: <<http://drhelderikegami.com.br/riscos-cancer-colorretal/>>. 2018

INCA. **ABC do câncer - Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. Ministério da Saúde. 2ª ed. Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica/CEDC, 2012.

INCA. **Detecção precoce do Câncer do Colo de Útero**. Divisão de Comunicação Social, 2017.

JAIN, Kewal K. **Drug Delivery Systems**. Editora Humana Press, 2008.

KELVIN, Joanne F.; TYSON, Leslie B. **100 Questions And Answers About Cancer Symptoms And Cancer Treatment Side Effects**. 2^a ed. Editora Jones and Bartlett Publishers, 2011.

KLAUSS, P. **Desenvolvimento de dispositivos poliméricos implantáveis para a liberação de fármacos fabricados por sinterização seletiva a laser**. Tese de doutorado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, 2010.

KONTAKIS, George M.; PAGKALOS, Joseph E.; TOSOUNIDIS, Theodoros I. **Bioabsorbable materials in orthopaedics**. The Acta Orthopædica Belgica Vol. 73 - 2 – 2007.

KUMAR, L. Jyothish; PANDEY, Pulak M.; WIMPENNY, David Ian. **3D Printing and Additive Manufacturing Technologies**. Editora Springer Nature Singapore, 2019.

LAURELLI, Giuseppe; VAGNO, Giovanni Di; *et al.* **Conservative treatment of early endometrial cancer: Preliminary results of a pilot study**. Gynecologic Oncology, vol 120, 2011.

LESTER, G. H. **Chapter 1: History and Physical Chemistry of PEAD**. 2010.

LONGLEY, Daniel B.; HARKIN, Paul; JOHNSTON, Patrick G. **5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies**. Nature Publish Group, 2003.

MANRICH, Silvio. **Processamento de Termoplásticos**. 1^a ed. Editora Artliber, 2005.

MARTINEZ, Marcos A. R.; FRANCISCO, Guilherme; CABRAL, Luciana S.; RUIZ, Itamar R. G.; NETO, Cyro F. **Genética molecular aplicada ao câncer não melanoma**. An Bras Dermatol, 2006.

MILLER, Anthony B. **What Causes Cancer? What We Know and What it Means**. 1^a ed. Editora Friesen Press, 2014.

MOHAMED, Omar A.; MASOOD, Syed H.; BHOWMIK, Jahar L. **Optimization of fused deposition modeling process parameters: a review of current research and future prospects.** Editora Springer, 2015.

NOEL, François; NEVES, Cláudia S. M.; GRAM, Karla R.; RIVELLI, Regiande F.; GONÇALVES, José Carlos S. **Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada.** Infarma, Informativo profissional do Conselho Federal de Farmácia, Brasília, v.16, nº 7-8, 2004.

P. R. VADE MÉCUM. **Fluoruracila (genérico).** Disponível em: <<http://br.prvademecum.com/producto.php?producto=16257>>. Acesso em: 13 de Janeiro de 2017.

PDQ Adult Treatment Editorial Board. **Colon Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version.** National Cancer Institute, 2019.

PERRY, M. C. **The Chemotherapy Source Book.** 5ª ed. Editora Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

PEZZINI, Bianca R.; SILVA, Marcos A. S.; FERRAZ, Humberto G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 43, n. 4, out./dez., 2007

RAJGOR, N.; PATEL. M.; BHASKAR, V. **Implantable Drug Delivery Systems: An Overview.** Systematic Reviews in Pharmacy, Vol. 2, 2011.

RATNER, Buddy D.; HOFFMAN, Allan S. **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine.** Editora Academic Press, 1996.

RAUWENDAAL, Chris. **Polymer Extrusion.** 5ª ed. Editora Hanser, 2014.

RCORG. **Long-acting reverse contraception: The Effective and Appropriate Use of Long-Acting Reversible Contraception.** RCOG Press, 2005.

RODRIGUES, P.O.; SILVA, M.A.S. **Avaliação *in vitro* de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise.** Ver. Col. Cienc. Quím. Farm., v. 34 , n. 1, p. 13-23, 2005.

SEHANOBISH, K.; MOET, A.; CHUDNOVSKY, A. **Crack Layer Analysis of Nonmonotonic Fatigue Crack Propagation in High Density Polyethylene.** Polymer, v. 28, p. 1315-1320, 1987.

SCHWAB, Manfred. **Encyclopedia of Cancer.** 3^a ed. Editora Springer, 2012.

SKEEL, Roland T.; KHLEIF, Samir N. **Handbook of Cancer Chemotherapy.** 8^a ed. Editora Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

TORABI, Kianoosh; FARJOOD, Ehsan; HAMEDANI, Shahram. **Rapid Prototyping Technologies and their Applications in Prosthodontics, a Review of Literature.** Dent Shiraz Univ Med Sci., Março 2015; 16(1): 1-9.

VIEIRA, A.C.; VIEIRA, J.C.; FERRA, J.M.; MAGALHÃES, F.D.; GUEDES, R.M. e MARQUES, A.T. **Mechanical Study of PLA-PCL Fibers During In Vitro Degradation.** Journal of the Mechanical Behaviour of Biomedical Materials, v. 4, p. 451-460, 2011.

VULCANI, V.A.S. **Matrizes de colágeno para liberação de progesterona.** Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia. Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2004.

WEINBERG, Brent D.; BLANCO, Elvin; GAO, Jimming. **Polymer Implants for Intratumoral Drug Delivery and Cancer Therapy.** Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 97. Maio de 2008.

WILLIAMS, D. F. **Definitions in Biomaterials.** Editora Elsevier, Amsterdam, 1987.

WOODRUFF, M.A.; HUTMACHER, D.W. **The return of a forgotten polymer- Polycaprolactone in the 21st century.** Progress in Polymer Science, v. 35, p. 1217-1256, 2010.

WONG, Kaufui V.; HERNANDEZ, Aldo. **A review of Additive Manufacturing**. International Scholarly Research Network, 2012.

Xing, W.-k, Shao, C., Qi, Z.-y, Yang, C. & Wang, Z. **The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: a meta-analysis**. *Drug. Des. Dev. Ther.* 9, 3341–3348 (2015).

ZHAO, X.; COURTNEY, J.M.; QIAN, H. **Bioactive Materials in Medicine: Design and Applications**. 1^a ed. Editora Woodhead Publishing Limited, 2011.