



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

Victor de Carvalho Rodrigues

**IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVOS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
ACICLOVIR PARA TRATAMENTO DE HERPES GENITAL**

Florianópolis

2022

Victor de Carvalho Rodrigues

**IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVOS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
ACICLOVIR PARA TRATAMENTO DE HERPES GENITAL**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade
Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de
Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais
Orientador: Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr. Ing.
Coorientadora: Izabelle de Mello Gindri, Dr^a.

Florianópolis

2022

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

Rodrigues, Victor de Carvalho

Impressão 3d de dispositivos com liberação controlada de aciclovir para tratamento de herpes genital / Victor de Carvalho Rodrigues ; orientador, Gean Vitor Salmoria, coorientadora, Izabelle de Mello Gindri, 2022.
128 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. Aciclovir. 3. Herpes Genital. 4. Drug Delivery. 5. Impressão 3D. 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.

Victor de Carvalho Rodrigues

**IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVOS COM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
ACICLOVIR PARA TRATAMENTO DE HERPES GENITAL**

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

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

Prof.(a) Carlos Henrique Ahrens, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Rodrigo Acacio Paggi, Dr.(a)
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

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.Ing.
Orientador

Florianópolis, 2022

Este trabalho é dedicado a todos que direta ou indiretamente fizeram parte de minha caminhada até aqui.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Catarina e a todos do Programa do Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de materiais que direta ou indiretamente fizeram parte deste trabalho.

Ao CNPq pela concessão das bolsas de pesquisa.

À minha família, amigos e companheira pelo apoio nesta importante etapa de desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao professor e orientador Gean Vitor Salmoria e a co-orientadora Isabelle de Mello Gindri pelo suporte e conhecimento compartilhado durante esse período.

A todos os integrantes do Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva (NIMMA) e do Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) pelo apoio e ensinamentos durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

"A primeira condição para modificar a realidade consiste em conhecê-la."

Eduardo Galeano

RESUMO

O herpes-vírus simples (HSV) dos tipos 1 e 2 é um DNA-vírus com elevadas taxas de transmissão, devido a facilidade de contágio, que ocorre através do contato direto com pacientes infectados. Dentre as doenças relacionadas a este vírus destaca-se o Herpes Genital que ocorre principalmente através do herpes-vírus simples do tipo 2 (HSV-2). O Aciclovir é o principal antiviral utilizado no tratamento contra os herpes-vírus simples (HSV), porém, uma das grandes limitações quanto ao uso deste medicamento é sua baixa biodisponibilidade quando utilizado via oral, causada pela absorção incompleta no trato gastrointestinal (10-20%). Além disso, devido à alta incidência e transmissão das infecções causadas pelos herpes-vírus simples (HSV), diversas alternativas vêm sendo desenvolvidas tanto para prevenção, como no caso das vacinais, quanto para tratamento como os anéis intravaginais microbicidas e dispositivos de liberação controlada de fármacos. No caso específico das mulheres, os dispositivos intravaginais surgem como importante alternativa de tratamento, visto que a incidência desta doença é maior em pessoas do sexo feminino, além das complicações na qual estão expostas durante a gravidez, envolvendo herpes neonatal, com elevada taxa de mortalidade de recém-nascido. Sendo assim, o presente trabalho desenvolveu um dispositivo intrauterino e um anel intravaginal com liberação controlada do antiviral Aciclovir visando a prevenção e tratamento a longo prazo do Herpes Genital. Os dispositivos foram fabricados utilizando a técnica de impressão 3D de fabricação por filamento fundido (FFF) utilizando dois diferentes materiais, o EVA e o TPU, com concentrações de 10 wt.% e 20 wt.% de medicamento. Para caracterização dos implantes e filamentos foram realizados ensaios de DSC, DMA, FTIR, MEV e testes *in-vitro* a fim de verificar o desempenho dos dispositivos fabricados, analisar o perfil de liberação do medicamento e avaliar a viabilidade para possíveis aplicações. Ambos os materiais apresentaram bom desempenho no processo de impressão 3D, porém o TPU apresentou maior agilidade no processo de fabricação por FFF e melhor precisão geométrica dos dispositivos fabricados. Além disso, os dispositivos de TPU apresentaram melhor desempenho nos ensaios de liberação de medicamento, visto que tanto o EVA quanto o TPU apresentam perfis semelhantes de liberação, porém o último foi capaz de manter a liberação constante por um período mais longo. Por fim, os resultados demonstram a viabilidade da utilização destes materiais no processo de manufatura aditiva com potencial para incorporação de elevadas quantidades de medicamento e capacidade de liberação controlada por longos períodos.

Palavras-chave: Herpes Genital. Aciclovir. Implantes. Anéis Intravaginais. DIU. Impressão 3D.

ABSTRACT

Herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2 are a DNA virus with high rates of transmissions through direct contact between infected patients. Genital herpes is a common disease caused mainly by the HSV-2. Acyclovir is one of the most used antivirals for the HSV treatment, however, it presents a low bioavailability (10-20%) for oral dosage caused by the reduced solubility and poor permeability. Moreover, due to the high incidence and transmission of infections caused by herpes simplex virus (HSV), several alternatives have been developed both for prevention, as in the case of vaccines, and for treatment, such as microbicidal intravaginal rings and controlled release devices. In the specific case of women, intravaginal devices appear as an important treatment alternative, as the incidence of this disease is higher among them and due to the complications to which they are exposed during pregnancy, involving neonatal herpes, with a high mortality rate of newborns. For these reasons, this work developed two implant geometries, an intrauterine device (IUD) and an intravaginal ring with controlled release of Acyclovir for the Genital Herpes long term treatment. Devices were manufactured by fused filament fabrication (FFF) using two different materials, EVA and TPU, with 10 wt.% and 20 wt.% of drug content. The physicochemical characterization was performed by DSC, DMA, FTIR, SEM analyses and in-vitro release tests to understand the 3D printed devices properties and the drug release mechanisms aiming at possible applications. Both materials proved to be suitable for the 3D printing process, but TPU performed even better in the manufacturing process due to its excellent printability and device geometry accuracy. Moreover, TPU devices presented better results in drug release analyses. EVA and TPU have similar release profiles, but the latter was able to have sustained release for longer periods, both for filaments and for printed devices. Finally, the results demonstrate that these materials are suitable for additive manufacturing process with a great potential for incorporation of high amounts of drug and sustained release for long periods.

Keywords: Genital Herpes. Acyclovir. Implants. Intravaginal Rings. IUD. 3D Printing

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema representatio da partícula viral de HSV.	10
Figura 2: Ciclo de infecção e manifestação do herpes genital.	11
Figura 3: Representação do ciclo de vida do HSV-1 desde a entrada na célula, passando pela replicação viral e encerrando com o egresso.	12
Figura 4: Mecanismos de ação do Aciclovir nas células infectadas pelos Herpes Vírus Simples (HSV).	14
Figura 5: Estrutura química dos fármacos mais utilizados no tratamento dos Herpes-vírus. ..	15
Figura 6: Concentração de fármaco no organismo através dos diferentes métodos para aplicação de agentes terapêuticos.	17
Figura 7: Exemplos de dispositivos de liberação controlada de fármaco e seus diferentes princípios de funcionamento.	18
Figura 8: Anatomia da vagina e alguns dos dispositivos utilizados para liberação controlada de medicamentos nessa região.	20
Figura 9: Alguns designs utilizados na confecção de anéis intravaginais.	20
Figura 10: Classificação dos biomateriais quanto ao seu grau de inteligência, com base na interação com o meio inserido.	24
Figura 11: Estrutura química do copolímero etileno acetato de vinila (EVA).	26
Figura 12: Mecanismo de síntese do Poliuretano (PU)	27
Figura 13: Representação de uma extrusora de rosca simples e seus diversos componentes. .	28
Figura 14: Esquema de impressora 3D de fabricação por filamento fundido (FFF).	32
Figura 15: Esquema da impressora do tipo <i>Bowden e Direct Drive</i>	32
Figura 16: Diferença de comportamento de filamentos rígidos e flexíveis durante a impressão	33
Figura 17: Alguns dos parâmetros relevantes na fabricação por filamento fundido (FFF).	34
Figura 18: Termograma de DSC do Aciclovir.	35
Figura 19: Termograma de DSC do pellet de EVA.	35
Figura 20: Termograma de DSC do pellet de TPU.	36
Figura 21: Fórmula estrutural do poliuretano termoplástico Tecoflex®.	36
Figura 22: Fluxograma das etapas realizadas neste projeto.	37
Figura 23: Representação extrusora de bancada Filmaq3D CV.	37
Figura 24: Impressora Sethi3D® modelo S3 utilizada na fabricação dos dispositivos.	39
Figura 25: Dimensões dos Dispositivos Intrauterinos (DIU)	41

Figura 26: Padrão de preenchimento (<i>infill</i>) utilizado na impressão dos dispositivos intrauterinos.....	42
Figura 27: Dimensões em milímetros dos Anéis Intravaginais.....	45
Figura 28: Padrão de preenchimento (<i>infill</i>) utilizado na impressão dos anéis intravaginais. .	46
Figura 29: Simulação do movimento do bico extrusor durante a impressão da primeira camada (A) e camada subsequente (B).....	46
Figura 30: Dimensões dos corpos de prova utilizados nos ensaios mecânicos e de liberação de fármaco. Vista superior (A), vista frontal (B) e padrão de preenchimento utilizado na impressão (C).....	48
Figura 31: Corpo de prova (esquerda) e filamentos (direita) nos tubos de ensaio contendo PBS utilizados nas análises de liberação de aciclovir.	52
Figura 32: Imagens do Aciclovir obtidas no MEV com aumento de 500x.	53
Figura 33: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x dos filamentos de EVA (A), EVA com 10 wt.% de ACV (B) e EVA com 20 wt.% ACV (C).	54
Figura 34: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos filamentos de EVA (A, D), EVA com 10 wt.% de ACV (B, E) e EVA com 20 wt.% ACV (C, F).	55
Figura 35: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos filamentos de EVA contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS; espectro EDS para matriz EVA e partículas de ACV (C).	56
Figura 36: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x dos filamentos de TPU (A), TPU com 10 wt.% de ACV (B) e TPU com 20 wt.% ACV (C).	56
Figura 37: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos filamentos de TPU (A, D), TPU com 10 wt.% de ACV (B, E) e TPU com 20 wt.% ACV (C, F).....	57
Figura 38: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos filamentos de TPU contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS; espectro EDS para matriz TPU e partículas de ACV (C).	58
Figura 39: Espectro FTIR dos filamentos de EVA e suas diferentes composições, do pellet do material puro e do Aciclovir (ACV).....	59
Figura 40: Espectro FTIR dos filamentos de TPU e suas diferentes composições, do pellet do material puro e do Aciclovir (ACV).....	60

Figura 41: Termograma da rampa de aquecimento no DSC dos filamentos de EVA e suas diferentes composições.....	62
Figura 42: Termograma da rampa de aquecimento no DSC dos filamentos de TPU e suas diferentes composições.....	64
Figura 43: Médias das curvas de tensão x deformação, obtidas nos ensaios de flexão para os filamentos de EVA (esquerda) e TPU (direita).	66
Figura 44: Médias das curvas de variação de tensão x ciclos, obtidas nos ensaios de fadiga para os filamentos de EVA (esquerda) e TPU (direita).....	68
Figura 45: Dispositivos intrauterinos de TPU e seus respectivos filamentos sem fármaco (esquerda), com 10 wt.% de aciclovir (centro) e com 20 wt.% de aciclovir (direita).	69
Figura 46: Dispositivos intrauterinos de EVA e seus respectivos filamentos sem fármaco (esquerda), com 10 wt.% de aciclovir (centro) e com 20 wt.% de aciclovir (direita).	70
Figura 47: Imagens obtidas no MEV com aumento de 100x da superfície dos dispositivos intrauterinos de EVA (linha superior) e TPU (linha inferior) sem fármaco (A, D), com 10 wt.% de ACV (B, E) e com 20 wt.% ACV (C, F).	71
Figura 48: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos dispositivos intrauterinos impressos de EVA (A, D), EVA com 10 wt.% de ACV (B, E) e EVA com 20 wt.% ACV (C, F).....	71
Figura 49: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos dispositivos intrauterinos de EVA contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS.	72
Figura 50: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos dispositivos intrauterinos impressos de TPU (A, D), EVA com 10 wt.% de ACV (B, E) e EVA com 20 wt.% ACV (C, F).....	73
Figura 51: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos dispositivos intrauterinos de TPU contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS.	74
Figura 52: Anéis intravaginais de TPU sem fármaco (esquerda), com 10 wt.% de aciclovir (centro) e com 20 wt.% de aciclovir (direita).	74
Figura 53: Anéis intravaginais de EVA sem fármaco (esquerda), com 10 wt.% de aciclovir (centro) e com 20 wt.% de aciclovir (direita).	75
Figura 54: Imagens obtidas no MEV com aumento de 100x da superfície dos anéis intravaginais de EVA (linha superior) e TPU (linha inferior) sem fármaco (A, D), com 10 wt.% de ACV (B, E) e com 20 wt.% ACV (C, F).	76

Figura 55: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos anéis intravaginais impressos de EVA (A, D), EVA com 10 wt.% de ACV (B, E) e EVA com 20 wt.% ACV (C, F).....	77
Figura 56: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos anéis intravaginais de EVA contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS.....	77
Figura 57: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos anéis intravaginais impressos de TPU (A, D), TPU com 10 wt.% de ACV (B, E) e TPU com 20 wt.% ACV (C, F).	78
Figura 58: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos anéis intravaginais de TPU contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS.	79
Figura 59: Espectro FTIR dos dispositivos de EVA após impressão 3D e suas diferentes composições, do pellet do material puro e do Aciclovir (ACV).	80
Figura 60: Espectro FTIR dos dispositivos de TPU após impressão 3D e suas diferentes composições, do pellet do material puro e do Aciclovir (ACV).	81
Figura 61: Termograma da rampa de aquecimento (esquerda) e resfriamento (direita) no DSC dos dispositivos impressos de EVA e suas diferentes composições.	81
Figura 62: Termograma da rampa de aquecimento no DSC dos dispositivos impressos de TPU e suas diferentes composições.	83
Figura 63: Médias das curvas de tensão x deformação, obtidas nos ensaios de flexão para os dispositivos impressos de EVA (esquerda) e TPU (direita).	85
Figura 64: Médias das curvas de variação de tensão x ciclos, obtidas nos ensaios de fadiga para os dispositivos impressos de EVA (esquerda) e TPU (direita).	86
Figura 65: Curva de calibração e sua respectiva equação para diferentes concentrações de aciclovir e PBS (pH = 7,4) utilizada como referência para as análises de liberação de medicamento.....	87
Figura 66: Curvas de liberação de aciclovir dos filamentos de EVA (linha superior) e TPU (linha inferior) com relação a quantidade acumulada de fármaco liberado (coluna esquerda) e liberação média diária (coluna direita).	88
Figura 67: Curvas de liberação de aciclovir dos dispositivos impressos de EVA (linha superior) e TPU (linha inferior) com relação a quantidade acumulada de fármaco liberado (coluna esquerda) e liberação por coleta (coluna direita).	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos Herpes-vírus Humano (HHV).....	9
Tabela 2: Caracterização dos mecanismos de difusão de acordo com a constante n e a geometria do dispositivo.....	22
Tabela 3: Parâmetros relevantes utilizados na impressão dos dispositivos intrauterinos de EVA.	43
Tabela 4: Parâmetros relevantes utilizados na impressão dos dispositivos intrauterinos de TPU.	45
Tabela 5: Parâmetros relevantes utilizados na impressão dos anéis intravaginais de EVA.	47
Tabela 6: Parâmetros relevantes utilizados na impressão dos anéis intravaginais de TPU.....	48
Tabela 7: Dados do comportamento térmico de filamentos de EVA baseados nos resultados das curvas de aquecimento no DSC.....	63
Tabela 8: Dados do comportamento térmico dos filamentos de TPU baseados nos resultados das curvas de aquecimento no DSC.	65
Tabela 9: Valores do Módulo de Flexão e Tensão a 5% de deformação para os filamentos de EVA e TPU, obtidos no ensaio de flexão.....	67
Tabela 10: Valores médios do número de ciclos para estabilização dos filamentos de EVA e TPU nos ensaios de fadiga.....	68
Tabela 11: Análise dimensional dos anéis intravaginais para cada uma das composições.....	75
Tabela 12: Dados do comportamento térmico dos dispositivos impressos de EVA baseados nos resultados das curvas de aquecimento no DSC.	82
Tabela 13: Dados do comportamento térmico dos dispositivos impressos de EVA para a curva de resfriamento dos ensaios de DSC.	83
Tabela 14: Dados do comportamento térmico dos dispositivos impressos de TPU para a curva de aquecimento dos ensaios de DSC.	84
Tabela 15: Valores do Módulo de Flexão e Tensão a 5% de deformação para os dispositivos impressos de EVA e TPU, obtidos no ensaio de flexão.	85
Tabela 16: Valores médios do número de ciclos para estabilização dos dispositivos de EVA e TPU nos ensaios de fadiga.....	86
Tabela 17: Resultados obtidos pela análise de diferentes modelos matemáticos para as cada uma das composições dos filamentos de EVA e TPU.	89

Tabela 18: Resultados obtidos pela análise de diferentes modelos matemáticos para as cada uma das composições dos dispositivos impressos de EVA e TPU.	92
Tabela 19: Estimativa da quantidade de Aciclovir liberado por dia para cada uma das composições dos dispositivos de EVA e TPU.	93
Tabela A1: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos filamentos de EVA representados na Figura 35.	108
Tabela A2: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos filamentos de TPU representados na Figura 38.	108
Tabela A3: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos dispositivos intrauterinos de EVA representados na Figura 49.	109
Tabela A4: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos dispositivos intrauterinos de TPU representados na Figura 51.	109
Tabela A5: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos anéis intravaginais de EVA representados na Figura 56.	110
Tabela A6: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos anéis intravaginais de TPU representados na Figura 58.	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACV	Aciclovir
CAD	Desenho Assistido por Computador
DDS	Drug Delivery System
DIU	Dispositivo Intrauterino
DMA	Análise Dinâmico-Mecânica
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
EDS	Espectroscopia de Energia Dispersiva
EVA	Etileno Acetato de Vinila
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFF	Fabricação de Filamento Fundido
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier
HSV	Herpes-vírus simples
LCME	Laboratório Central de Microscopia
LDPE	Polietileno de Baixa Densidade
LEBm	Laboratório de Biomecânica
NIMMA	Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva
PBF	Fusão em Leito de Pó
PBS	Solução Tampão de Fosfato
PCL	Policaprolactona
PEG	Polietilenoglicol
PLA	Poli Ácido Láctico
PVA	Poli Acetato de Vinila
SLA	Estereolitografia
TPU	Termoplástico Poliuretano
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UV-Visível	Ultravioleta Visível

LISTA DE SÍMBOLOS

χ Grau de Cristalinidade

ΔH_f Entalpia de Fusão do material

ΔH_{f0} Entalpia de Fusão Padrão do material

ΔH_{fs} Entalpia de Fusão da Substância

ΔH_{fs0} Entalpia de Fusão padrão da Substância

R^2 Coeficiente de Determinação

T_f Temperatura de Fusão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	5
2	Objetivo geral.....	8
2.1	objetivo específicos	8
3	Revisão Bibliográfica.....	9
3.1	Herpes	9
3.1.1	Herpes Genital	10
3.2	Tratamentos	13
3.2.1	Aciclovir.....	14
3.3	Dispositivos de Liberação controlada de fármaco.....	16
3.3.1	Anéis Intravaginais.....	18
3.3.2	Dispositivos Intrauterinos (DIU).....	21
3.4	Modelos cinéticos do perfil de liberação de medicamento.....	21
3.5	Biomateriais.....	23
3.5.1	Biomateriais poliméricos.....	25
3.5.1.1	<i>Etileno-Acetato de Vinila (EVA).....</i>	<i>25</i>
3.5.1.2	<i>Poliuretano Termoplástico (TPU).....</i>	<i>27</i>
3.6	Extrusão	28
3.7	Manufatura aditiva.....	29
3.7.1	Fabricação por Filamento Fundido (FFF)	31
3.7.1.1	<i>Tipos de Impressoras de FFF.....</i>	<i>32</i>
3.7.1.2	<i>Parâmetros de Impressão</i>	<i>33</i>
4	Materiais e Métodos	34
4.1	Materiais	34
4.1.1	Aciclovir.....	34
4.1.2	Etileno acetato de vinila (EVA)	35
4.1.3	Poliuretano Termoplástico (TPU).....	36

4.2	Metodologia.....	37
4.3	Fabricação dos filamentos	37
4.4	Impressão dos dispositivos	39
4.4.1	Impressão dos dispositivos intrauterinos (DIU)	40
4.4.1.1	<i>Impressão DIU de EVA</i>	41
4.4.1.2	<i>Impressão DIU de TPU</i>	43
4.4.2	Impressão dos Anéis Intravaginais	45
4.4.2.1	<i>Impressão dos anéis intravaginais de EVA</i>	45
4.4.2.2	<i>Impressão dos anéis intravaginais de TPU</i>	47
4.4.2.3	<i>Impressão dos corpos de prova</i>	48
4.5	Caracterização Físico-química dos dispositivos e Filamentos	48
4.5.1	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	49
4.5.2	Espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR)	49
4.5.3	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	50
4.5.4	Ensaio Mecânicos	50
4.5.4.1	<i>Ensaio de Flexão.....</i>	50
4.5.4.2	<i>Ensaio de Fadiga</i>	51
4.6	Ensaio de liberação de fármaco.....	51
4.6.1	Curva de Calibração.....	51
4.6.2	Monitoramento da liberação de Aciclovir	52
5	Resultados e Discussões	53
5.1	Caracterização dos Filamentos	53
5.1.1	Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	53
5.1.2	Análises de FTIR	58
5.1.3	Caracterização Térmica (DSC)	61
5.1.4	Caracterização das propriedades dinâmico-mecânicas (DMA).....	65
5.1.4.1	<i>Ensaio de Flexão.....</i>	65

5.1.4.2	<i>Ensaio de Fadiga</i>	67
5.2	Caracterização dos dispositivos Fabricados por Impressão 3D.....	69
5.2.1	Dispositivos Intrauterinos	69
5.2.1.1	<i>Análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	70
5.2.2	Anéis intravaginais	74
5.2.2.1	<i>Análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	76
5.2.3	Análises de FTIR	79
5.2.4	Caracterização Térmica (DSC)	81
5.2.5	Caracterização das propriedades dinâmico-mecânicas (DMA)	84
5.2.5.1	<i>Ensaio de Flexão</i>	84
5.2.5.2	<i>Ensaio de Fadiga</i>	85
5.3	Análise da liberação de fármaco	87
5.3.1	Curva de calibração	87
5.3.2	Análise da liberação de fármaco dos filamentos	87
5.3.3	Análise da liberação de fármaco dos dispositivos impressos via FFF	89
6	Conclusões	94
6.1	Sugestões para trabalhos futuros	96
7	REFERÊNCIAS	97
	APÊNDICE A – Tabelas EDS	108

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O herpes-vírus simples (HSV) dos tipos 1 e 2 é um DNA-vírus com elevadas taxas de transmissão, devido a facilidade de contágio, que ocorre através do contato direto com pacientes infectados. Uma das doenças resultantes da infecção pelo HSV-2 é o herpes genital, umas das infecções sexualmente transmitida com maior taxa de incidência ao redor do mundo (JOHNSTON; COREY, 2015; PATEL et al., 2017). Estima-se que um em cada cinco adultos possuem o HSV-2 e mais de 1 milhão de novas infecções por ano nos Estados Unidos (GROVES, 2016).

Tradicionalmente as soluções para tratamentos de enfermidades são abordadas de forma homogênea onde, por exemplo, um medicamento é prescrito com a mesma dosagem para diferentes pacientes, muitas vezes sem considerar as particularidades de cada organismo, o que pode levar a efeitos adversos ou mesmo a redução na eficiência do tratamento (VAZ; KUMAR, 2021). Segundo a FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) a evolução das tecnologias de impressão 3D pode revolucionar o tratamento de pacientes, com soluções cada vez mais personalizadas. Além disso, a possibilidade de customização dos tratamentos, com dosagens específicas e sinergia de medicamentos, novos dispositivos de liberação controlada de fármaco e versatilidade na produção, têm despertado, cada vez mais, o interesse de pesquisadores (KHAN et al., 2019).

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo caro e que demanda tempo. Sendo assim, propor soluções para melhorar a eficácia de tratamentos com medicamentos já utilizados pode ser mais atrativo (NAYAK et al., 2018; TIWARI et al., 2012). Como exemplo, os dispositivos de liberação controlada de fármacos vêm sendo objeto de estudo de pesquisadores em todo o mundo por possibilitarem uma ação mais localizada do tratamento, melhorando interação com organismo, além de conseguirem administrar as taxas de liberação do fármaco, de acordo com a necessidade do tratamento, melhorando sua eficácia (TIWARI et al., 2012).

O Aciclovir é o principal antiviral utilizado no tratamento contra os herpes-vírus simples (HSV) tipos 1 e 2 e contra o varicella zoster vírus (VZV). Porém, uma das grandes limitações quanto ao uso deste medicamento é sua baixa biodisponibilidade quando utilizado via oral, causada pela absorção incompleta no trato gastrointestinal (10-20%) (KŁYSIK et al., 2018). Sendo assim, no tratamento convencional de aciclovir é necessário alta dosagem, o que pode levar a intoxicação, e administração de comprimidos até cinco vezes ao dia, o que leva a

uma diminuição na eficácia do tratamento, pois requer grande comprometimento do paciente (MANIYA; PATEL; MURTHY, 2015).

Portanto, a pesquisa e desenvolvimento de novas soluções, como dispositivos de liberação controlada deste fármaco, são extremamente importantes para aumentar a eficiência do tratamento de doenças causadas pelo HSV, como a herpes genital. Outro fator importante que justifica o desenvolvimento destes dispositivos é que, além dos sintomas comuns do herpes genital, que resultam no aparecimento de lesões, complicações mais graves estão relacionadas a doença como, por exemplo, maior risco de infecção por HIV e, portanto, o tratamento eficaz do herpes genital está indiretamente relacionado com a prevenção da AIDS (JOHNSTON; COREY, 2015). No caso específico das mulheres, os dispositivos intravaginais surgem como importante alternativa de tratamento, visto que a incidência desta doença é maior em pessoas do sexo feminino, além das complicações na qual estão expostas durante a gravidez, envolvendo herpes neonatal, com elevada taxa de mortalidade de recém-nascidos (GUPTA; WARREN; WALD, 2007).

O EVA é um material amplamente utilizado na confecção de anéis intravaginais, com uso aprovado pela FDA, possui facilidade de processamento com diversos tipos de fármacos, além de boa capacidade de processamento por extrusão a quente (SCHNEIDER et al., 2017). Apesar de existirem diversos anéis intravaginais no mercado, a grande maioria é utilizada como método contraceptivo (BOYD et al., 2019). Alguns estudos vêm explorando a incorporação de antivirais nestes dispositivos, porém, principalmente com ênfase na prevenção de HIV (SPENCE et al., 2015). Além disso, devido a maior parte destes anéis ser produzidos em escala industrial, não são pensados para mulheres com diferentes necessidades, hábitos e características físicas (FU; YU; JIN, 2018).

Os poliuretanos termoplásticos são copolímeros formados por blocos de segmentos rígidos e flexíveis, sendo a composição destes materiais diretamente relacionada com suas propriedades físico-químicas (LIU et al., 2015). Sendo assim, os TPUs são amplamente utilizados como biomateriais devido a sua boa biocompatibilidade e versatilidade em sua performance mecânica (AUDIFRED-AGUILAR; PINO-RAMOS; BUCIO, 2021). Além disso, esse material permite a adição de elevadas concentrações de medicamentos e apresenta boa resposta para aplicações em impressoras 3D, que vem se destacando como uma nova alternativa para produção de dispositivos personalizados para saúde feminina, como os anéis intravaginais utilizados em diversas aplicações (TIBONI et al., 2021; VERSTRAETE et al., 2017, 2018).

Desta forma, este trabalho se justifica pela proposta de desenvolver uma nova opção de tratamento para HSV-2, através da tecnologia de implantes com liberação controlada de fármaco, além de somar expertises junto aos diversos trabalhos que vêm sendo desenvolvidos nesta área no Laboratório NIMMA. Sendo assim, o presente trabalho pretende fabricar duas geometrias de dispositivos de liberação controlada de medicamento, um anel intravaginal e um dispositivo intrauterino (DIU), e avaliar as variáveis no processo de fabricação destes implantes, desde os filamentos via extrusão a quente até a impressão 3D via fabricação por filamento fundido dos dispositivos. Os dispositivos propostos têm como objetivo aumentar a eficácia do tratamento do herpes genital utilizando duas diferentes matrizes poliméricas, uma de EVA e outra de TPU, combinadas com diferentes concentrações de aciclovir (10 wt.% e 20 wt.%), que permitirá a liberação de doses controladas por períodos prolongados (superiores a 30 dias). Inicialmente as porcentagens de fármaco foram definidas com base em estudos que investigaram a utilização dos mesmos materiais (EVA e TPU) contendo fármacos diferentes e, posteriormente, foram adaptadas para a melhor combinação para a presente aplicação (GENINA et al., 2016; TIBONI et al., 2021). Por fim, a caracterização dos implantes foi realizada através de análises como DSC, DMA, FTIR, microscopia eletrônica de varredura, e testes *in-vitro* a fim de verificar o desempenho dos dispositivos fabricados, analisar o perfil de liberação do medicamento e avaliar a viabilidade para possíveis aplicações.

2 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver dispositivos a partir do processo de impressão 3D por fabricação de filamento fundido, utilizando dois materiais diferentes, o copolímero Etileno-Acetato de Vinila (EVA) e o termoplástico Poliuretano (TPU), para liberação controlada de medicamento antiviral visando melhorias no tratamento de herpes genital.

2.1 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Investigar a fabricação de filamentos de EVA e TPU contendo 10% e 20% em peso de aciclovir utilizando o processo de extrusão, avaliar a qualidade dos filamentos fabricados e verificar a viabilidade de sua utilização para fabricação de dispositivos por impressão 3D através do método de fabricação por filamento fundido (FFF);

- Estudar o processamento de duas geometrias distintas, um dispositivo intrauterino (DIU) e um anel intravaginal, com ambos os materiais e suas respectivas formulações, e avaliar as variáveis envolvidas no processo de impressão 3D na qualidade final dos produtos.

- Avaliar o perfil de liberação de aciclovir dos dispositivos fabricados por períodos prolongados (acima de 30 dias).

- Realizar a caracterização físico-química e comparar os dispositivos de EVA e TPU contendo diferentes concentrações de aciclovir quanto ao desempenho mecânico, interação polímero/fármaco, liberação controlada do medicamento, viabilidade do processamento e qualidade final do produto.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 HERPES

Os herpes vírus humano (HHV) pertencem à família *Herpesviridae*, que inclui uma grande variedade de DNA-vírus. Centenas de variações são catalogadas e divididas nos subgrupos alfa, beta e gama, que se diferem, basicamente, com relação a interação com a célula hospedeira (RUGGIERO; RICHTER, 2020; SANTOS et al., 2012). Além disso, os diferentes tipos HHV podem ser divididos, de forma simplificada, em 8 categorias conforme descrito na Tabela 1, que expõe também as principais doenças relacionadas a cada uma dessas variantes (RUGGIERO; RICHTER, 2020).

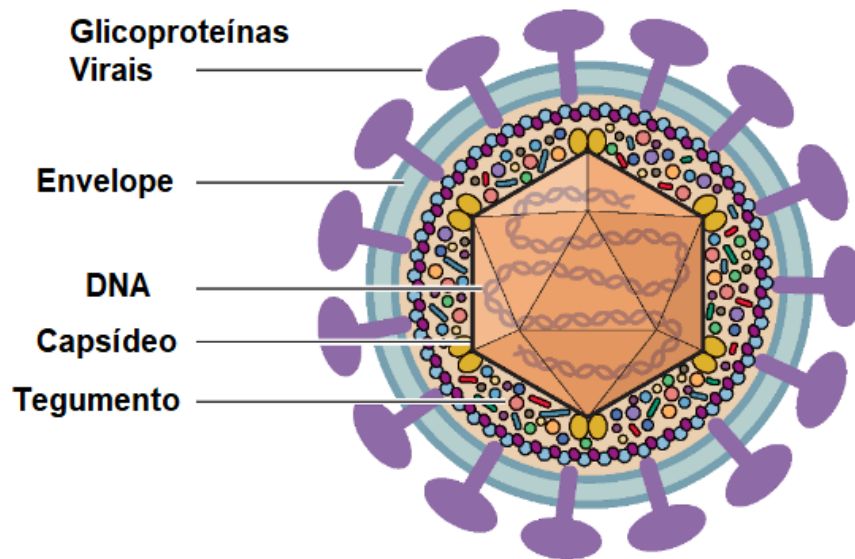
Tabela 1: Classificação dos Herpes-vírus Humano (HHV)

Subgrupo	Vírus	Sigla	Doenças Relacionadas
Alfa	Herpes simplex vírus Tipo-1	HSV-1	Herpes labial, encefalite
	Herpes simplex vírus Tipo-2	HSV-2	Herpes genital
	Varicela Zoster Vírus	VZV	Catapora, Herpes Zoster
Beta	Citomegalovírus	CMV	Mononucleose-CMV
	Herpesvírus Humano 6A/6B	HHV-6A/6B	Roséola infantil
	Herpesvírus Humano 7	HHV-7	Roséola infantil
Gama	Epstein-Barr Vírus	EBV	Mononucleose, linfoma, leucemia
	Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi	KSHV	Sarcoma de Kaposi, Doença de Castleman

Fonte: Adaptado de Ruggiero (2020) (RUGGIERO; RICHTER, 2020)

O Herpes Simplex Vírus (HSV), responsável por causar o Herpes genital, consiste em um vírus envelopado, conforme ilustrado na Figura 1. O DNA linear de fita dupla forma o núcleo do vírion que é protegido por um capsídeo no formato de um icosaedro. O tegumento é composto por diversas proteínas virais e celulares que envolvem esse capsídeo e o conecta com o envelope, onde as glicoproteínas virais e outras proteínas associadas à membrana são incorporadas (ZHU; VIEJO-BORBOLLA, 2021).

Figura 1: Esquema representativo da partícula viral de HSV.



Fonte: Adaptado de (ZHU; VIEJO-BORBOLLA, 2021)

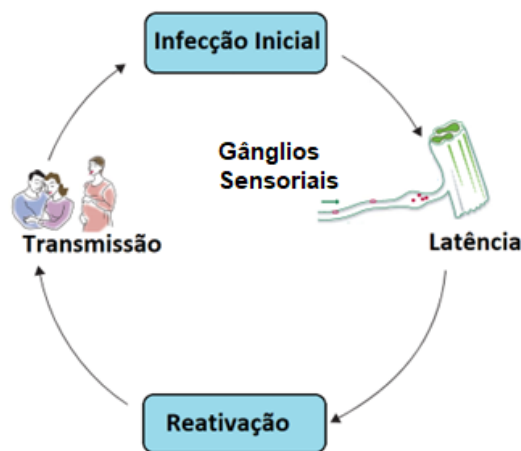
Os herpes-vírus são amplamente disseminados ao redor do mundo e acredita-se que, aproximadamente, 90% da população mundial é infectada por alguma variante desse vírus, pois são transmitidas facilmente por contato direto ou indireto com fluidos contaminados (RUGGIERO; RICHTER, 2020; SANTOS et al., 2012). Uma das características principais deste vírus é a capacidade de, após a primeira infecção, permanecer em estado de latência, que pode durar de dias a anos. Eventualmente, como resultado de um mecanismo complexo, podem ser reativados através de estímulos variados como imunodepressão, eventos de estresse intenso, neoplasias e radiação, e darem origem a diversas enfermidades como, por exemplo, a Herpes labial, genital ou Herpes Zoster (RUGGIERO; RICHTER, 2020; SANTOS et al., 2012; WHITLEY, 2011).

3.1.1 Herpes Genital

As doenças sexualmente transmissíveis estão entre as condições que mais afetam a vida e a saúde das pessoas. A herpes genital é uma destas doenças com elevada taxa de transmissão e um grande número de pessoas infectadas em todo o mundo. A infecção ocorre principalmente através do herpes-vírus simples do tipo 2 (HSV-2), mas também, em menor proporção, através do HSV-1 que são, ambos, um tipo de DNA-vírus. Estima-se que uma em cada cinco pessoas possuem o vírus HSV-2 nos Estados Unidos e que, mundialmente, mais de 400 milhões de pessoas sejam portadoras deste vírus (GROVES, 2016; JOHNSTON; COREY, 2015).

A transmissão ocorre através do contato direto com região labial ou genital de pessoa infectada. Após primeira infecção o vírus se aloja nos gânglios sensoriais onde permanece em estado de latência, não pode ser eliminado e, eventualmente, pode ser reativado e apresentar quadro sintomático, conforme demonstrado na Figura 2. Entretanto, estudos demonstram que a maioria dos casos não apresentam sintomas, porém os indivíduos assintomáticos também podem transmitir o vírus, o que faz com que a maioria dos casos de transmissão ocorra através de indivíduos que não sabem que estão infectados (GUPTA; WARREN; WALD, 2007; JOHNSTON; COREY, 2015).

Figura 2: Ciclo de infecção e manifestação do herpes genital.



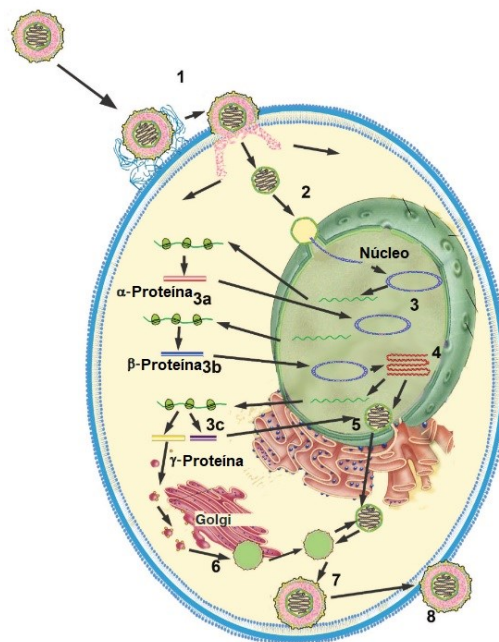
Fonte: Adaptado de GUPTA; WARREN; WALD, (2007)

O ciclo de vida do HSV-1 na célula hospedeira é descrito na Figura 3. Primeiramente, o vírion se liga a possível célula hospedeira através da interação entre a superfície de glicoproteínas virais com células específicas da superfície hospedeira (1). Em seguida, o vírus penetra no núcleo desta célula através de poros nucleares (2) onde ocorre a transcrição (3), a replicação do material genético (DNA) do vírus (4) e a montagem de novas partículas virais (5). O ciclo se encerra com a maturação dos novos capsídeos (6) que envolvem o material genético recém replicado (7) dando origem as novas estruturas virais que saem da célula hospedeira através da membrana celular (8) (KUKHANOVA; KOROVINA; KOCHETKOV, 2014; ZHU; VIEJO-BORBOLLA, 2021) .

Dentre os sintomas mais comuns estão o aparecimento de lesões tóxicas, como feridas e úlceras, na região genital, que pode ser acompanhada de coceira e queimação. Os sintomas, geralmente, aparecem entre três e quatro dias após a relação sexual e pode durar cerca de três semanas. Durante o período em que as lesões estão expostas o risco de transmissão é maior (PATEL et al., 2017; SAUERBREI, 2016). A herpes genital é classificada como recorrente

quando as crises ocorrem, pelo menos, seis vezes ao ano com aparecimento dos sintomas. Os casos recorrentes não costumam ser tão graves quanto a primeira aparição da doença, porém, além dos sintomas físicos e restrições que causadas pela infecção, problemas psicológicos são comuns, principalmente, devido a imprevisibilidade do aparecimento das lesões (PATEL et al., 1999).

Figura 3: Representação do ciclo de vida do HSV-1 desde a entrada na célula, passando pela replicação viral e encerrando com o egresso.



Fonte: Adaptado de (KUKHANOVA; KOROVINA; KOCHETKOV, 2014)

Diversos estudos reportaram maior número de casos de infecção por HSV-2 em mulheres. Além disso, no caso de gravidez em mulheres com quadro de herpes genital recorrentes é recomendado tratamento contínuo com antiviral durante a gestação pois, apesar da baixa taxa de ocorrência de herpes neonatal, se a paciente apresenta lesões cutâneas causada por uma crise de herpes genital no momento do parto as chances de transmissão para a criança aumentam. Em casos mais graves é recomendado processo de cesariana para evitar o contágio (GROVES, 2016; PATEL et al., 2017).

Um dos fatores importantes para desenvolvimento de novos, e mais eficientes, tratamentos para a herpes genital, é o fato de que pacientes que apresentam quadro da doença estão mais susceptíveis a contraírem HIV. Portanto, soluções para tratamento e prevenção do herpes genital também são importantes na prevenção de infecções por HIV (GIANNASCA et al., 2020; MOSS et al., 2012).

3.2 TRATAMENTOS

Para as infecções causadas pelo herpes-vírus simples dos tipos 1 e 2, que causam, entre outras variantes, a herpes genital, os tratamentos existentes visam principalmente melhora dos sintomas da doença, que envolve crises com feridas e erupções cutâneas na região genital. Entretanto, ainda não existe tratamento eficaz para cura desta patologia (SANTOS et al., 2012). O tratamento tradicional consiste na aplicação via oral de medicamentos antivirais, sendo o aciclovir e seus derivados os mais utilizados. O tratamento varia de acordo com a gravidade do quadro clínico do paciente e suas particularidades como, por exemplo, pacientes com imunodeficiência ou em período de gravidez (GUPTA; WARREN; WALD, 2007; SPENCE et al., 2015). Além disso, para quadros de herpes genital crônica, o tratamento prolongado, com doses diárias de antivirais, podem ser utilizados para evitar aparecimento dos sintomas recorrentes (PATEL et al., 1999).

No caso de pacientes em período gestacional a prevenção é importante para evitar a transmissão e o herpes neonatal, sendo feita através de acompanhamento médico da evolução dos sintomas e pode envolver tratamento prolongado com antivirais. Os pacientes com imunodeficiência devido a infecção por HIV ou que passaram por algum tipo de transplante ou tratamento quimioterápico, geralmente requerem dosagem maior de antivirais do que pacientes imunocompetentes e, muitas vezes, o tratamento também duração prolongada (WHITLEY, 2011). Nestes casos mais graves, que também incluem encefalite, herpes neonatal e herpes zoster, pode ser necessário internações e aplicações intravenosas de antivirais, como o aciclovir, que devem ser evitadas pois podem levar a complicações renais (MOOMAW et al., 2003; WHITLEY, 2011).

Para prevenção, existem duas vacinas aprovadas, mas apenas para a variante do vírus do herpes zoster (*Varicella zoster vírus*) (WHITLEY, 2011). No caso do herpes genital, existem diversos estudos para desenvolvimento de vacinas, em virtude da elevada disseminação do vírus em todo o mundo, porém, nenhuma solução teve sua eficácia comprovada (KIM; LEE, 2020).

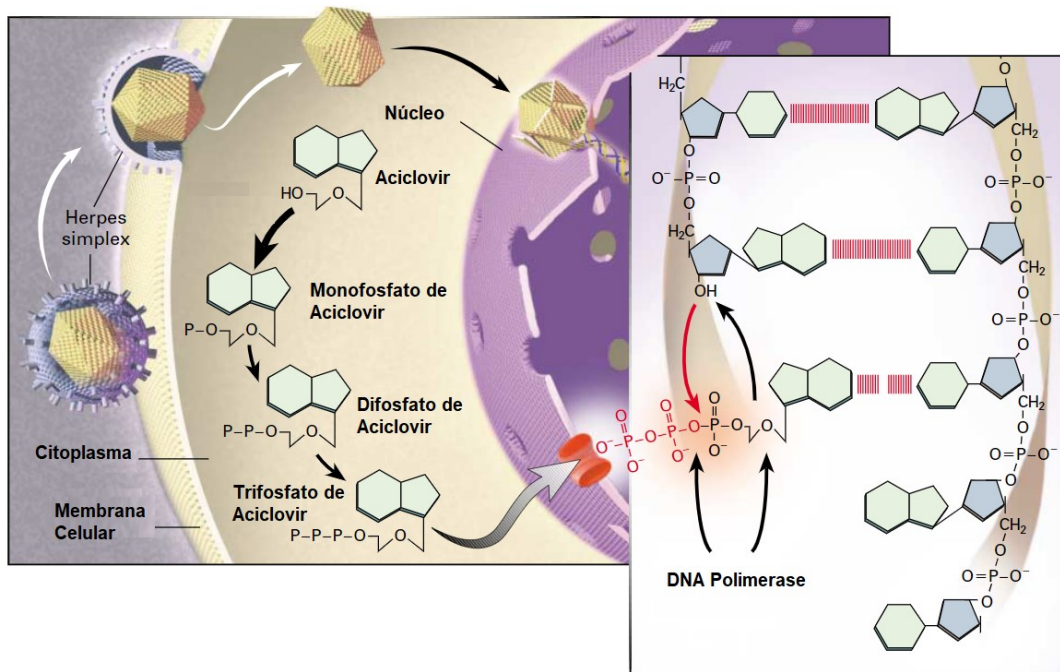
Devido à baixa biodisponibilidade do aciclovir, a alta incidência e transmissão das infecções causadas pelos herpes-vírus simples (HSV), diversas alternativas vêm sendo desenvolvidas tanto para prevenção, como no caso das vacinais e anéis intravaginais microbicidas (KIM; LEE, 2020; MALCOLM et al., 2016), quanto no caso de novos dispositivos para liberação controlada de fármacos para aumentar eficiência no tratamento (ASVADI et al., 2013; BOYD et al., 2019; MOSS et al., 2012). Neste cenário, a manufatura aditiva surge como

importante alternativa para fabricação de novos dispositivos com design personalizado e menor custo de produção (FU; YU; JIN, 2018; WELSH et al., 2019).

3.2.1 Aciclovir

O aciclovir foi um dos primeiros fármacos amplamente utilizados como antivirais no tratamento das variantes do Herpes-vírus (HV). É constituído de um nucleosídeo sintético análogo da guanósina que inibe a síntese do DNA-vírus agindo como agente terminador de cadeia, conforme esquema ilustrado na Figura 4 (BALFOUR, 1999; MANIYA; PATEL; MURTHY, 2015).

Figura 4: Mecanismos de ação do Aciclovir nas células infectadas pelos Herpes Vírus Simples (HSV).

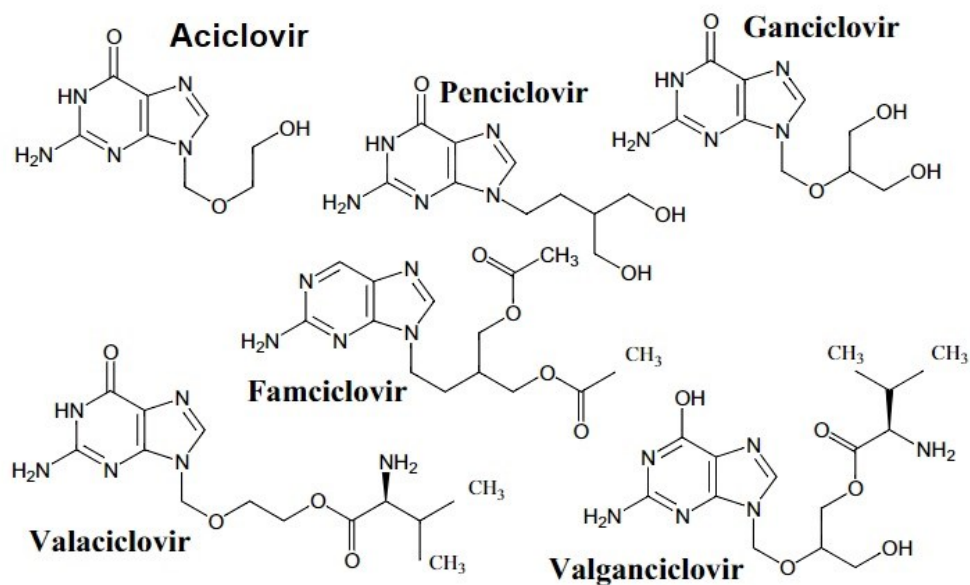


Fonte: Adaptado de (BALFOUR, 1999)

Dentre suas características principais, apresenta massa molar de 225,20 g/mol, temperatura de fusão na faixa de 256,5-257°C e sua fórmula molecular é descrita por $C_8H_{11}N_5O_3$ (AHER et al., 2015; JACOBS et al., 2016). Atualmente, diversos fármacos alternativos foram desenvolvidos, com estrutura similar ao aciclovir, de forma a se alcançarem melhores resultados nos tratamentos dos herpes-vírus, com destaque para os descritos na Figura 5, porém, o aciclovir continua sendo o fármaco mais utilizado no tratamento das infecções por HV (DE CLERCQ; LI, 2016; KŁYSIK et al., 2018).

Para o tratamento do herpes genital os antivirais inibem a replicação do vírus e reduzem a duração da infecção viral e aliviando a cura das erupções cutâneas. A indicação desses fármacos pode variar de acordo com o tipo e grau de infecção, além do quadro clínico do paciente, como no caso dos pacientes com algum grau de imunodeficiência. No geral, para tratamento via oral, a dose indicada de aciclovir é de 400 mg, três vezes ao dia por um período de cinco a dez dias. Para o famciclovir é indicado 250 mg, três vezes ao dia ao longo de sete dias, e para o valaciclovir, 1000 mg, duas vezes ao dia e durante uma semana (GROVES, 2016; GUPTA; WARREN; WALD, 2007). No caso de casos recorrentes, onde ocorrem mais de seis vezes ao ano, pode ser aconselhado o tratamento supressivo, que consiste na dosagem diária de antiviral, por exemplo, o aciclovir com 400 mg duas vezes ao dia, durante período que pode se estender de alguns meses até um ano. Segundo (MOOMAW et al., 2003), o tratamento supressivo utilizando aciclovir pelo período de um ano, na dosagem descrita acima, demonstrou redução de 70-80% dos sintomas recorrentes e total prevenção do quadro clínico em 50% dos casos. Este tratamento prolongado é indicado também no caso de gravidez, de forma a evitar herpes neonatal (MOOMAW et al., 2003; PATEL et al., 1999).

Figura 5: Estrutura química dos fármacos mais utilizados no tratamento dos Herpes-vírus.



Fonte: Adaptado de (KŁYSIK et al., 2018)

O aciclovir e seus derivados são fármacos com uma tolerância elevada e apresentam apenas alguns efeitos adversos raros. Alguns efeitos alérgicos, apesar de incomuns, já foram reportados, e são mais comuns para paciente que recebem doses intravenosas, pois estão susceptíveis a um aumento maior da concentração do fármaco no organismo o que pode causar, também com incidência muito rara, disfunção renal. Alguns outros efeitos adversos como

náusea, diarreia e dores de cabeça foram reportados, mas também em casos muito raros e, possivelmente, não tem relação direta com a medicação. Além disso, estudos demonstraram a segurança do tratamento via oral com aciclovir quando administrados por longos períodos (até cinco anos) para tratamento de herpes genital crônica e é considerado um fármaco seguro para aplicação vaginal para tratamento de lesões primárias ou recorrentes (PACHECO-QUITO et al., 2020; SALVAGGIO; GNANN, 2017).

Apesar da baixa incidência de efeitos adversos, a grande dificuldade do tratamento com aciclovir é sua baixa biodisponibilidade, na faixa de 10-20%, devido à baixa absorção do fármaco no trato gastrointestinal (MANIYA; PATEL; MURTHY, 2015). Desta forma, uma alta dosagem pode ser necessária para o tratamento da infecção o que aumenta o risco dos efeitos adversos citados acima. Outro fator limitante é a necessidade de comprometimento do paciente, visto que, em um tratamento comum, a dosagem indicada requer diversos comprimidos diários, então a regularidade é essencial para obter melhores resultados. Portanto, a falta de controle e, conseqüentemente, a irregularidade no tratamento podem diminuir sua eficácia (HASSAN et al., 2016).

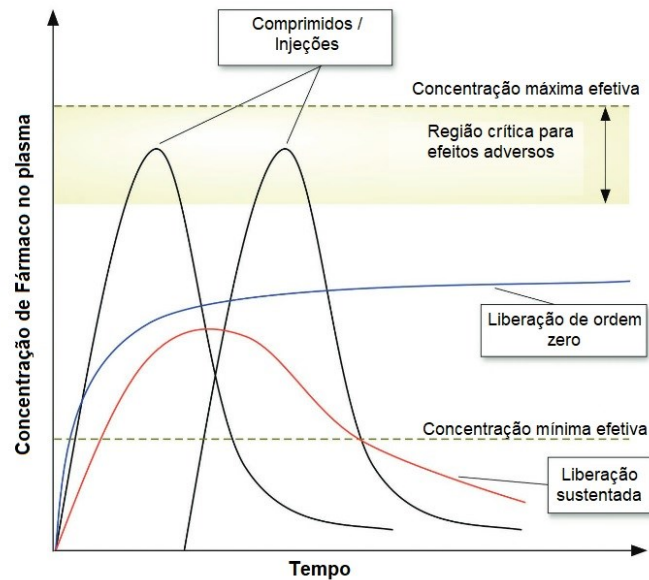
Sendo assim, diversas alternativas vêm sendo estudadas para melhorar a eficácia do medicamento como, por exemplo, aplicação tópica ou intravenosa e, mais recentemente, dispositivos de liberação de fármaco estão sendo desenvolvidos, conseguindo uma melhor interação entre fármaco e organismo, aplicação de forma mais precisa e localizada e, conseqüentemente, necessidade de menores doses do fármaco no organismo (KŁYSIK et al., 2018).

3.3 DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO

Nos tratamentos convencionais, geralmente, é necessário uma alta dosagem do agente terapêutico que é, em grande parte, eliminado pelo organismo sem exercer qualquer atividade (DAVOODI et al., 2018). Além disso, neste tipo de abordagem, pode ser necessário repetidas doses, o que pode levar ao aumento de concentração do fármaco no organismo e levar a intoxicação do paciente. Para evitar os problemas causados pelo tratamento tradicional foram desenvolvidas as cápsulas de liberação sustentada que, geralmente, são administradas via oral e permitem a liberação de uma quantidade considerável do medicamento no organismo em um primeiro momento e, conforme a cápsula vai se dissolvendo, o fármaco é liberado lentamente, por períodos mais extensos que os dispositivos comuns, conforme demonstrado na Figura 6. Porém, apesar de apresentar algumas vantagens, este sistema é fortemente influenciado pelas

características particulares do organismo de cada paciente, e ainda são necessárias repetidas doses durante o tratamento (DAVOODI et al., 2018; FENTON et al., 2018).

Figura 6: Concentração de fármaco no organismo através dos diferentes métodos para aplicação de agentes terapêuticos.



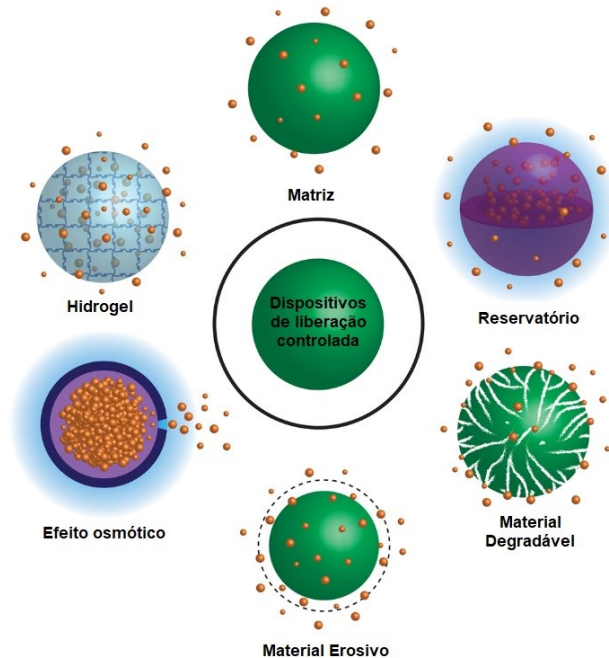
Fonte: (FENTON et al., 2018)

Com o rápido desenvolvimento de novos materiais e tecnologias de manufatura, como a impressão 3D, a fabricação de dispositivos com liberação de fármacos passaram a visar uma abordagem personalizada para o tratamento das mais diversas doenças. Estes dispositivos são portadores de agentes terapêuticos, que podem ser fabricados nas escalas macro, micro e nano, com o objetivo de otimizar administração de fármacos convencionais (DAVOODI et al., 2018). Desta forma, são desenvolvidos para melhorar a eficácia e segurança de medicamentos através de taxas controladas de liberação e com ação localizada, o que ajuda a melhorar sua biocompatibilidade e eficácia do tratamento (BRUSCHI, 2015; FENTON et al., 2018).

O controle da liberação de medicamento pode ser ajustado através da utilização de “materiais inteligentes” que interagem com o organismo e reagem a estímulos como, mudanças de pH, oxidação, temperatura, concentração enzimática (DAVOODI et al., 2018). Esses materiais podem ser fabricados com diferentes princípios ativos, como demonstrado na Figura 7. Os sistemas mais comuns são os de difusão, como o de matriz, onde o fármaco está disperso na matriz polimérica e é liberado através da movimentação entre a estrutura do material, e o dispositivo de reservatório, onde o fármaco fica armazenado no interior do produto e é liberado através de membrana semipermeável. Destacam-se também os dispositivos degradáveis que

permitem que o medicamento seja expelido conforme vai se dissolvendo, além dos hidrogéis e dispositivos de pressão osmótica (TIBBITT; DAHLMAN; LANGER, 2016).

Figura 7: Exemplos de dispositivos de liberação controlada de fármaco e seus diferentes princípios de funcionamento.



Fonte: (TIBBITT; DAHLMAN; LANGER, 2016)

Os mecanismos envolvidos na liberação de fármacos necessitam das mais diversas propriedades físico-químicas dos materiais. Desta forma, diferentes tipos de polímeros são testados como potenciais componentes de sistemas de liberação de fármacos (BHATT et al., 2021). No caso dos dispositivos fabricados através de fabricação por filamento fundido, os polímeros mais utilizados são o poli (ácido láctico) (PLA), policaprolactona (PCL), poliuretano termoplástico (TPU), poli (acetato de vinila) (PVA), copolímero etileno acetato de vinila (EVA), polietilenoglicol (PEG) entre outros (AZAD et al., 2020).

3.3.1 Anéis Intravaginais

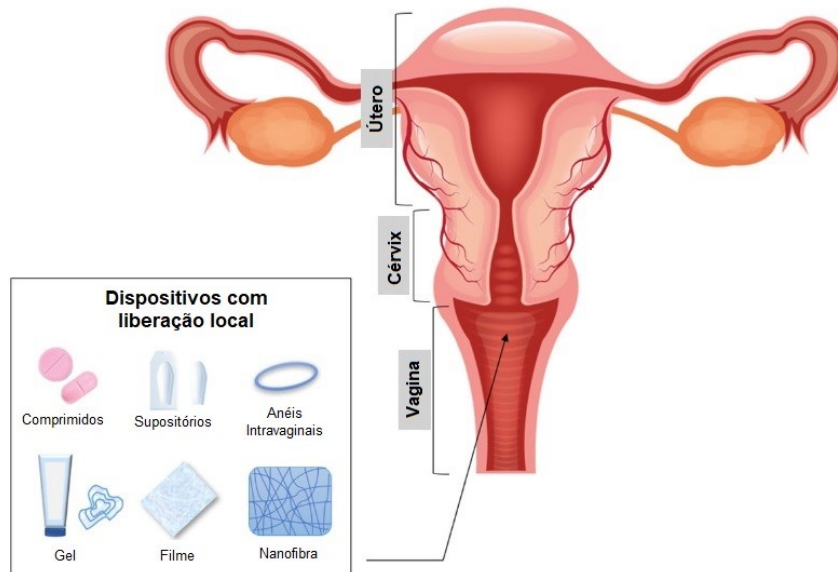
Os anéis intravaginais são dispositivos poliméricos, utilizados como dispositivos para liberação controlada de fármaco com ação terapêutica localizada ou sistêmica (FU; YU; JIN, 2018). Diversos destes dispositivos já possuem aprovação para utilização no mercado para atuarem, principalmente, como contraceptivos e para suplementação hormonal. Dentre eles, destacam-se o Estring[®], Nuvaring[®], Femring[®], Progering[®]. Alguns outros dispositivos voltados para tratamentos contra HIV e Herpes estão em fase de desenvolvimento (BOYD et al., 2019). MOSS et al., (2012), por exemplo, desenvolveu um anel intravaginal de silicone do tipo “*pod*

rings”, utilizando uma combinação de fármacos contendo Tenofovir, que é um antirretroviral utilizado no tratamento de AIDS, e Aciclovir, que é um antiviral utilizado no tratamento do HHV, visando ação conjunta dos fármacos, visto que portadores do HSV-2 estão mais vulneráveis a contraírem o HIV.

No caso dos tratamentos antirretrovirais e anti-herpéticos, a grande vantagem da utilização dos anéis intravaginais é sua capacidade de promover liberação prolongada de determinado fármaco, ou mesmo uma combinação de substâncias, aumentando a eficácia do tratamento (SPENCE et al., 2015). Além disso, a utilização de dispositivos de liberação controlada de medicamentos na região da vagina apresenta boa absorção do fármaco devido à sua alta vascularidade, além de não sobrecarregar o trato gastrointestinal e fígado como geralmente acontece no tratamento via oral, que também apresentam limitações geradas pela irregularidade no tratamento, tendo em vista o elevado número de medicamentos que o paciente deve tomar e que, quando não é feita de maneira correta, diminui a eficiência do tratamento. Outra desvantagem é que o tratamento via oral também apresenta baixa biodisponibilidade de fármacos como o aciclovir, devido à sua baixa absorção no organismo e baixo tempo de meia-vida (DEDELOUDI et al., 2022; GIANNASCA et al., 2020).

Apesar de apresentar algumas vantagens, os anéis intravaginais disponíveis no mercado apresentam algumas limitações devido ao fato de serem fabricados com geometria, tamanho e dosagem fixas e, portanto, não são desenvolvidos considerando as necessidades particulares de diferentes indivíduos. Alguns fatores fisiológicos como o pH vaginal (geralmente entre 3,5 e 4,5), estágios do ciclo menstrual e variações na espessura do endométrio afetam diretamente a absorção do medicamento (LALAN; PATEL; MISRA, 2021). Diversas soluções vêm sendo desenvolvidas, conforma ilustrado na Figura 8, entretanto, a confecção de dispositivos personalizados ainda é limitada. FU et al. (2018) desenvolveram um dos primeiros estudos sobre a produção destes dispositivos através de impressão 3D pelo método de fabricação por filamento fundido, utilizando uma mistura de poliácido láctico (PLA) e policaprolactona (PCL), para liberação controlada de progesterona. TIBONI et al. (2021) também utilizou o processo de impressão 3D descrito acima para produção de anéis intravaginais de poliuretanos termoplásticos (TPU) contendo Clotrimazol, que é um fármaco antifúngico utilizado no tratamento de candidíase. Já o estudo de GIANNASCA et al. (2020) investigou a produção de anéis intravaginais de EVA contendo aciclovir produzidos através do processo de extrusão a quente.

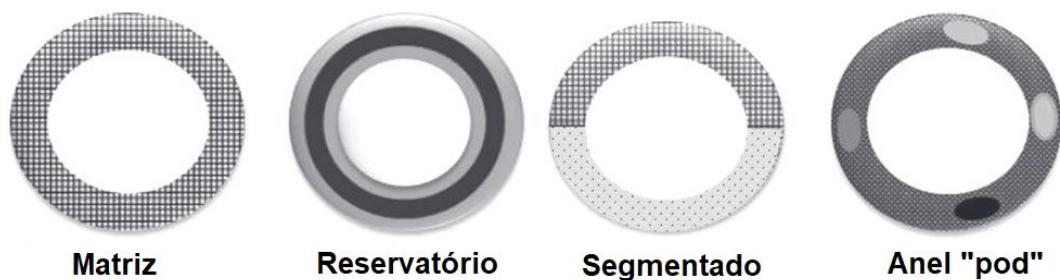
Figura 8: Anatomia da vagina e alguns dos dispositivos utilizados para liberação controlada de medicamentos nessa região.



Fonte: Adaptado de (DEDELOUDI et al., 2022).

Diferentes tipos de design são utilizados nas fabricações dos anéis intravaginais, conforme observado na Figura 9 (MALCOLM et al., 2016). Existem algumas geometrias comuns, como os anéis intravaginais de matrizes, onde o fármaco é disperso por toda a matriz polimérica e distribuído aleatoriamente no dispositivo. Outro tipo conhecido são os anéis do tipo sanduíche ou reservatórios, que contém uma camada interna do fármaco envolto pela matriz polimérica. Além desses, outro modelo bastante utilizado são os anéis contendo cápsulas reservatórias (“*pod rings*”) onde o fármaco fica armazenado em pequenos compartimentos posicionados de forma estratégica ao longo do anel polimérico. Vale destacar que existem também modelos de anéis intravaginais contendo segmentos com diferentes modelos de design. Esta modelagem é utilizada principalmente quando diferentes fármacos são utilizados no mesmo dispositivo, cada um com sua particularidade (BOYD et al., 2019; MALCOLM et al., 2016; SPENCE et al., 2015).

Figura 9: Alguns designs utilizados na confecção de anéis intravaginais.



Fonte: Adaptado de (SPENCE et al., 2015)

As propriedades mecânicas dos anéis intravaginais são determinantes para sua aplicabilidade, pois devem ser suficientemente rígidos para se manter na cavidade vaginal sem ser expelidos durante atividades diárias, porém, devem ser macios para possibilitar inserção e não causar danos no tecido vaginal (EGGENREICH et al., 2017). A maior parte dos dispositivos aprovados pela FDA e utilizados no mercado são feitos à base de silicone, porém, existem alguns modelos à base do copolímero EVA, como no caso do Nuvaring[®], utilizado como contraceptivo (BOYD et al., 2019; EGGENREICH et al., 2017).

3.3.2 Dispositivos Intrauterinos (DIU)

Os dispositivos intrauterinos (DIU) são geralmente utilizados para fins contraceptivos ou reposição hormonal, possuem formato de “T” e são posicionados na região do útero. São fabricados de materiais flexíveis e capazes de retornar a sua geometria inicial após deformação durante aplicação. Os primeiros DIU’s não continham nenhum tipo de medicamento e atualmente possuem diferentes composições adequadas a cada aplicação (MAJOR; FUENMAYOR; MCCONVILLE, 2016). Esses dispositivos podem permanecer por longos períodos, eventualmente por mais de uma década, dependendo da aplicação e da aprovação de uso do dispositivo. Após sua inserção, seu posicionamento pode ser verificado através de exames de ultrassom, visto que o acompanhamento é fundamental para evitar problemas como posicionamento inadequado e migração do dispositivo (WESTON, 2011).

Atualmente existem alguns dispositivos intrauterinos aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) que são fabricados utilizando polietileno e se dividem basicamente entre os DIU’s de cobre e os hormonais que contém Levonorgestrel, que é um tipo de progesterona sintética utilizado com fins contraceptivos. Dentre as diversas condições que definem o tipo de dispositivo a ser utilizada em cada paciente, o primeiro geralmente é escolhido por mulheres que não apresentam ciclo menstrual intenso, desejam evitar ou tem alguma restrição a reposição hormonal, já o segundo é bastante utilizado em pacientes que desejam reduzir o fluxo menstrual. Além disso, diversos novos dispositivos intrauterinos vêm sendo desenvolvidos para aumentar a segurança e reduzir o desconforto associado a este tratamento (NELSON; MASSOUDI, MPH, 2016).

3.4 MODELOS CINÉTICOS DO PERFIL DE LIBERAÇÃO DE MEDICAMENTO

A modelagem matemática de sistemas de liberação de fármacos e dos perfis de liberação são um campo de crescente interesse acadêmico e industrial. A partir destas análises

é possível otimizar o desenvolvimento dos dispositivos, reduzindo os custos e tempo envolvidos no processo. Além disso, permite uma análise quantitativa das propriedades físico-químicas destes dispositivos, ajudando a entender os mecanismos envolvidos durante a liberação, possibilitando assim um aumento do desempenho destes através de adaptações em geometria, dosagem e processos de fabricação (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

Neste sentido, existem diversos métodos de modelos cinéticos para descrever o comportamento da liberação de medicamentos de forma qualitativa e quantitativa, aumentando a eficácia *in-vivo* do tratamento. Alguns dos mais utilizados são o método de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Weibull (DASH et al., 2010).

O método de ordem zero é utilizado principalmente para verificar se a liberação do medicamento é constante, baseado na Equação 1.

$$Q_t = Q_0 + K_0 \cdot t \quad (1)$$

Sendo Q_t a quantidade de fármaco dissolvido no tempo t , Q_0 a quantidade inicial de fármaco e K_0 é a constante de liberação de ordem zero (ILYÉS et al., 2019).

Com relação ao método de Korsmeyer-Peppas, ele permite analisar o tipo de mecanismo atuante no processo de liberação do dispositivo através da Equação 2 descrita abaixo.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n \quad (2)$$

Sendo M_t a quantidade de fármaco liberada no tempo t , M_∞ a quantidade total de fármaco presente na amostra. A constante k é a constante da taxa de liberação e n é a constante que descreve o mecanismo de liberação, que é caracterizado de acordo com a geometria do dispositivo (DASH et al., 2010).

Tabela 2: Caracterização dos mecanismos de difusão de acordo com a constante n e a geometria do dispositivo.

Mecanismo de liberação	Filmes finos (n)	Cilindro (n)	Esfera (n)
Difusão pela Lei de Fick	0,50	0,45	0,43
Comportamento anômalo	$0,50 < n < 0,89$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$
Caso II (relaxamento)	0,89	0,89	0,85

Fonte: (WINDOLF; CHAMBERLAIN; QUODBACH, 2021)

Já o modelo de Weibull é descrito por ser puramente empírico e, apesar de não fornecer nenhuma informação sobre os mecanismos cinéticos e propriedades da liberação do material, é amplamente utilizado para caracterizar o perfil da curva de liberação, sendo importante para

comparar a performance de diferentes materiais quanto a liberação, de acordo com a Equação 3 abaixo (WINDOLF; CHAMBERLAIN; QUODBACH, 2021).

$$M = M_0 \cdot [1 - e^{-\frac{t^\beta}{\alpha}}] \quad (3)$$

Sendo M é a quantidade de fármaco liberado no tempo t e M_0 é o total de fármaco na amostra. Já α é o parâmetro de escala que descreve a dependência do tempo e β descreve o comportamento da curva, sendo que para valores de $\beta > 1$ temos uma curva sigmoideal, para $\beta = 1$ a curva corresponde a uma exponencial e $\beta < 1$ apresenta forma semelhante a uma parábola com inclinação inicial ainda mais acentuado (ARAFAT et al., 2021; PAPADOPOULOU et al., 2006).

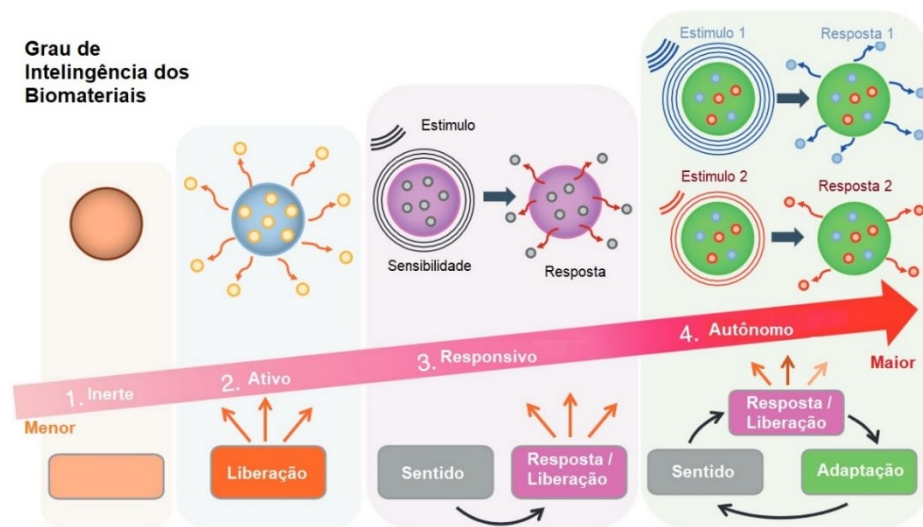
3.5 BIOMATERIAIS

Desde a antiguidade o uso de materiais para tratamento de enfermidades foi relatado, por exemplo, no preparo de suturas e implantes. Porém, neste período os materiais eram empregados, basicamente, por “tentativa e erro” e pouco se sabia sobre questões importantes como esterilização e biocompatibilidade (TANZI; FARÉ; CANDIANI, 2019). A ciência ou engenharia dos biomateriais como conhecemos atualmente, onde a multidisciplinaridade é um dos fatores-chave, só começou a ser desenvolvida há cerca de 70 anos com os biomateriais inertes. Essa evolução contribuiu com o aumento na expectativa de vida de populações, melhora na qualidade de vida de pacientes com as mais diversas enfermidades, além de possibilitar um desenvolvimento tecnológico sem precedentes na área médica (RATNER; SCHOEN; LEMONS, 2020).

Ao longo dos anos, a comunidade científica vem debatendo sobre conceitos e definições importantes sobre os biomateriais e diversas definições podem ser encontradas na literatura. Saunders (TANZI; FARÉ; CANDIANI, 2019, p. 199) definiu os biomateriais como “qualquer substância (diferente de um fármaco), sintética ou natural, que possa ser utilizada como um sistema, ou parte de um sistema, que trata, aumenta ou substitui um tecido, órgão ou função corporal; especialmente, material adequado para uso em próteses que ficará em contato com tecido vivo”. Sendo assim, um dos princípios básicos para um material ser classificado como um biomaterial é apresentar biocompatibilidade, também conhecida como a habilidade do material desempenhar as funções desejadas sem causar efeitos adversos, ou seja, sem nenhum risco de lesão, intoxicação ou rejeição por parte do sistema no qual está inserido (GHASEMI-MOBARAKEH et al., 2019).

Primeiramente, os biomateriais foram classificados, basicamente, em três diferentes classes conhecidas como os inertes, biocompatíveis e bioativos, dependendo do grau de interação com o organismo. Com os avanços na pesquisa e desenvolvimento destes materiais, eles passaram a ser classificados também de acordo com seu “grau de inteligência”, ou seja, como se relacionam e reagem aos estímulos do organismo no qual estão inseridos, sendo definidos como inertes, ativos, responsivos e autônomos, conforme demonstrado na Figura 10 (MONTTOYA et al., 2021).

Figura 10: Classificação dos biomateriais quanto ao seu grau de inteligência, com base na interação com o meio inserido.



Fonte: (MONTTOYA et al., 2021)

Os biomateriais inertes são conhecidos por sua capacidade de não reagirem quimicamente com os tecidos e o sistema no qual estão imersos. São bastante utilizados como implantes ortopédicos sendo composto principalmente de materiais metálicos e cerâmicos, mas também com presença de polímeros inertes e, cada vez mais, materiais compósitos (BHULLAR; LALA; RAMKRISHNA, 2015; TANZI; FARÉ; CANDIANI, 2019). Com relação aos biomateriais ativos, estes possuem a capacidade de interagirem quimicamente com o meio no qual estão situados (BHULLAR; LALA; RAMKRISHNA, 2015). Os materiais bioativos foram desenvolvidos, principalmente, para melhorar a eficácia dos biomateriais, e vêm sendo bastante utilizados, por exemplo, na engenharia de tecidos como forma de melhorar adesão entre material e tecido, ou mesmo no setor de ortodontia com resinas ativas com função antibacteriana (FESTAS; RAMOS; DAVIM, 2020; MONTTOYA et al., 2021).

A nova geração de biomateriais é conhecida pela capacidade de mudarem suas propriedades em resposta a determinado estímulo, o que é possível através de função sensitiva que permite melhor interação com o sistema no qual estão inseridos (JANDT, 2007). Dentre

eles destacam-se os biomateriais responsivos e autônomos. Esse comportamento reativo pode ser desencadeado por diversos estímulos químicos como, por exemplo, mudança de pH, e físicos como temperatura, luz e estímulos elétricos (JANDT, 2007; WANG et al., 2017). Materiais com capacidade sensitiva a estes estímulos vêm elevando o “grau de inteligência” dos biomateriais e despertando cada vez mais o interesse em pesquisa e desenvolvimento nesta área. Entretanto, a grande maioria ainda se encontra em fase de desenvolvimento, com destaque para aplicações na engenharia de tecidos e novos dispositivos de liberação de fármaco (JANDT, 2007; WANG et al., 2017).

3.5.1 Biomateriais poliméricos

A aplicação de polímeros na área biomédica vem crescendo rapidamente, e são utilizados nas mais diversas aplicações como, por exemplo, no desenvolvimento de *scaffolds* para engenharia de tecidos, implantes, dispositivos médicos, órgãos artificiais, ortodontia, reparação de ossos, sistemas de liberação controlada de fármaco, entre outros (BHATT et al., 2021).

Dentre os polímeros mais utilizados nesta área, vale destacar o uso do polietileno (PE), para dispositivo de liberação de fármaco (DDS – “*drug delivery systems*”) produzidos através de extrusão a quente, para tratamento de câncer (SALMORIA et al., 2018, 2019); o polietileno de alta densidade (HDPE) utilizados como implantes e cateteres com liberação de fármaco (VIEIRA et al., 2018); a policaprolactona (PCL), com diversas aplicações e amplamente utilizado como DDS (SALMORIA et al., 2017a, 2017b); os poliésteres biodegradáveis como o poli ácido láctico (PLA) e o poli ácido glicólico (PGA), que estão entre os mais utilizados devido a sua biocompatibilidade, com aplicações como DDS, implantes e na engenharia de tecidos (SINGHVI; ZINJARDE; GOKHALE, 2019); o copolímero de etileno acetato de vinila (EVA) e os poliuretanos termoplásticos (TPU) que são amplamente utilizados como DDS, principalmente na produção de anéis vaginais (MAJOR; FUENMAYOR; MCCONVILLE, 2016); além do poli(éter-éter-cetona) (PEEK), a poliacrilonitrila (PAN), as poliamidas, entre outros, que são utilizados nas mais diversas aplicações (TANZI; FARÉ; CANDIANI, 2019).

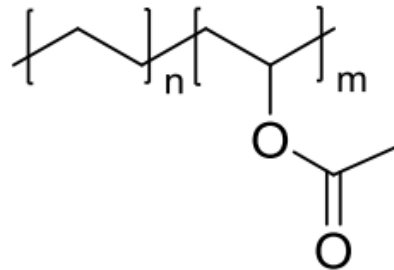
3.5.1.1 Etileno-Acetato de Vinila (EVA)

O EVA é um copolímero termoplástico transparente de etileno e acetato de vinila, com estrutura química descrita na Figura 11, aprovado pela FDA para uso devido sua biocompatibilidade, não toxicidade e insolubilidade. As propriedades deste material estão

diretamente relacionadas com as proporções de acetato de vinila (AV), que variam entre 0% e 50% em peso, pois sua presença dificulta empacotamento das cadeias poliméricas (MAJOR; FUENMAYOR; MCCONVILLE, 2016).

Quanto maior for a proporção de acetato de vinila presente no material, ocorre aumento da polaridade, adesão, resistência ao impacto, flexibilidade e compatibilidade com outros polímeros. Entretanto, também leva a redução da cristalinidade, rigidez e ponto de fusão (GENINA et al., 2016; SCHNEIDER et al., 2017). Vale destacar que a temperatura de fusão muda consideravelmente de acordo com a quantidade de acetato de vinila presente na composição do material, e pode variar de 55°C (40 wt.% AV) a 104°C (5 wt.% AV) (ARSAC; CARROT; GUILLET, 2000).

Figura 11: Estrutura química do copolímero etileno acetato de vinila (EVA)



Fonte: (MAJOR; FUENMAYOR; MCCONVILLE, 2016)

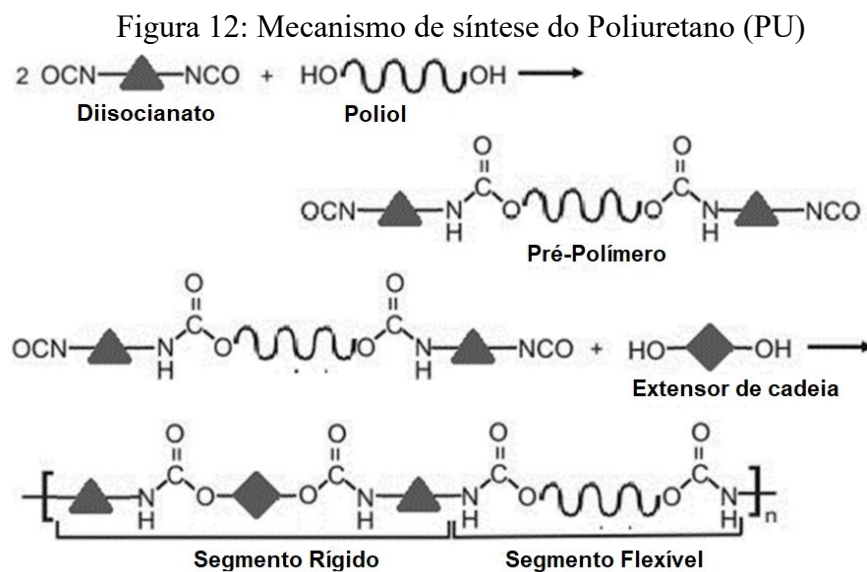
O EVA é um dos polímeros não degradáveis mais utilizados como implantes para liberação controlada de fármaco devido à versatilidade em sua formulação que permite boa compatibilidade com uma grande variedade de substâncias, sendo utilizado, por exemplo, como dispositivos intrauterinos, implantes subcutâneos, oculares e anéis intravaginais (GENINA et al., 2016; SCHNEIDER et al., 2017). Na área biomédica e farmacêutica o EVA é, geralmente, processado por técnicas de extrusão a quente, visto que adição de plastificantes não é necessária, além de sua baixa temperatura de fusão, o que permite extrusão em baixas temperaturas e facilita a incorporação de fármacos ao produto final, reduzindo assim a possibilidade de degradação destas substâncias (SCHNEIDER et al., 2017).

Além das características descritas, o EVA apresenta importantes vantagens em relação, por exemplo, ao silicone, que também é amplamente utilizado em dispositivos intravaginais como, por exemplo, menor custo, uma ampla variedade de propriedades físico-químicas e facilidade de incorporação de diversos fármacos, devido as variações em sua composição, com diferentes porcentagens de acetato de vinila (MALCOLM et al., 2016). Outro ponto, anéis intravaginais fabricados com EVA possibilitam dispositivos com diâmetro interno menor do que os dispositivos de silicone e, portanto, necessitam de menor quantidade de fármaco em sua

composição para atingirem taxas de liberação semelhantes (MAJOR; FUENMAYOR; MCCONVILLE, 2016).

3.5.1.2 Poliuretano Termoplástico (TPU)

Os poliuretanos são um grupo de polímeros versáteis devido às diferentes composições químicas que podem ser utilizadas para sua síntese, possibilitando estruturas e propriedades diversas. A síntese desses materiais ocorre basicamente pela reação de poliadição entre um diisocianato, um polioliol e extensores de cadeia que dão origem a um copolímero com um segmento rígido e outro macio conforme a Figura 12 (SZCZEPAŃCZYK et al., 2021).



Fonte: (SZCZEPAŃCZYK et al., 2021)

A estrutura final do poliuretano depende principalmente do macrodiol utilizado na síntese do material pois ao reagirem com o isocianato dão origem a parte flexível da cadeia polimérica. Esses componentes geralmente são à base de poliésteres, que possuem alta resistência térmica e química ou à base de poliéteres, que possuem boa flexibilidade a baixas temperaturas, bom desempenho na presença de umidade e resistência a fungos e bactérias (XIE et al., 2019).

A variação da composição como, por exemplo, a relação entre segmentos rígidos e flexíveis, possibilita mudanças nas propriedades do material. Sendo assim, a formulação desses materiais pode variar de acordo com sua aplicação (GOSTEV et al., 2020). No caso de implantes de curta duração (com períodos de até 30 dias) utilizados para liberação controlada de medicamentos, pode ser necessário uma elevada taxa de liberação, que pode ser ajustada de acordo com a composição do material e o tipo polioliol utilizado em sua síntese, visto que a

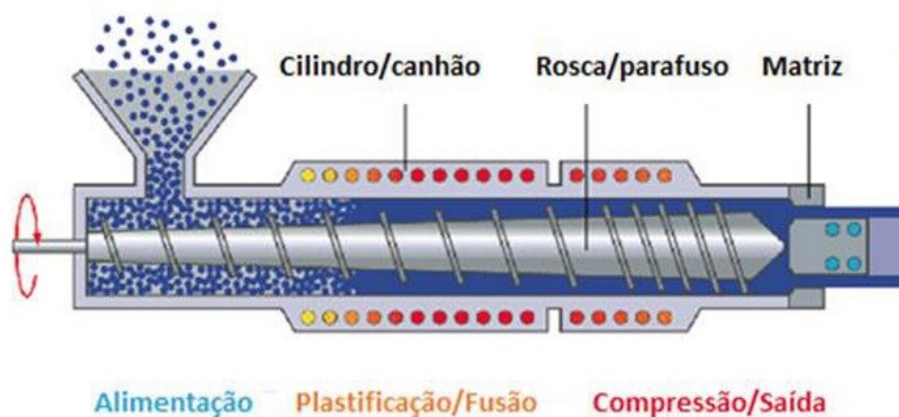
degradação dos poliuretanos está relacionada com a proporção de seguimentos flexíveis (WENDELS; AVÉROUS, 2021). Dentre outras aplicações na área biomédica vale destacar a manufatura de válvulas cardíacas, próteses ósseas, implantes mamários, na engenharia de tecidos e diversas outras aplicações, devido à sua biocompatibilidade e versatilidade de suas propriedades físico-químicas (AUDIFRED-AGUILAR; PINO-RAMOS; BUCIO, 2021).

Além disso, os poliuretanos vêm sendo cada vez mais utilizados na manufatura aditiva, em especial na técnica de fabricação por filamento fundido (FFF). TIBONI et al. (2021) desenvolveram um anel intravaginal para tratamento de candidíase utilizando esta técnica de fabricação. Já no trabalho de Verstraete et al. (2018) ficou comprovada a capacidade de produção de dispositivos de poliuretano com altas dosagens de fármaco (até 60 wt.%).

3.6 EXTRUSÃO

O processo de extrusão a quente consiste basicamente na aplicação de calor e pressão de forma a amolecer determinado material e pressioná-lo através de um orifício, dando origem a um produto com forma uniforme. Dentre os elementos básicos do equipamento destacam-se o funil de alimentação, onde o material é depositado, que é posicionado logo acima da rosca, que por sua vez fica na região de aquecimento. Nessa região o material é fundido através da fricção causada pela rotação da rosca e o calor gerado por aquecedores e, por fim, o material é pressionado através da matriz, conforme representado na Figura 13. Após esse processo, o material extrudado passa por um processo de resfriamento até chegar à sua forma final (TAN; MANIRUZZAMAN; NOKHODCHI, 2018).

Figura 13: Representação de uma extrusora de rosca simples e seus diversos componentes.



Fonte: Adaptado de (ABIPLAST, 2020)

As extrusoras geralmente possuem configurações de uma ou duas roscas. No caso das extrusoras de rosca simples, esse único componente faz o trabalho de alimentação, fusão e

bombeamento do material. Esse tipo de montagem é considerado mais simples, com um menor custo e exige menos manutenção. Por outro lado, não é tão eficiente na mistura de materiais e pode ocorrer o superaquecimento mais facilmente em seu interior o que pode gerar defeitos no produto extrudado. Já com relação a configuração de duas roscas, elas são posicionadas paralelamente dentro da região de aquecimento e podem ser montadas em diferentes configurações. Dentre as principais vantagens dessa configuração estão a maior facilidade de mistura e dispersão dos materiais, menor tendência ao aquecimento excessivo, maior produtividade e controle dos parâmetros de processamento. Entretanto, o processo gasta mais energia e trabalha com maiores tensões de cisalhamento, o que pode ser prejudicial dependendo do material utilizado (TAN; MANIRUZZAMAN; NOKHODCHI, 2018).

A extrusão a quente é um dos processos mais utilizados na indústria de plásticos e os polímeros processados por este método dão origem aos mais diversos produtos como tubulações de casas, fios isolados, entre outros. Na indústria farmacêutica, a versatilidade desse processo permite a fabricação dos mais diversos tipos de dispositivos de liberação de medicamentos, isso se deve principalmente pelo bom desempenho desta técnica para dispersão de medicamento em uma matriz, formando soluções sólidas, melhora na dispersão de aglomerados e aumento nas taxas de dissolução. Sendo assim, esse processo permite a fabricação de produtos que dão origem a grânulos, pellets, filmes e comprimidos com diferentes formulações (DEDELOUDI et al., 2022; SIMÕES; PINTO; SIMÕES, 2019).

Os filamentos utilizados nas impressoras de fabricação de filamento fundido são produzidos através do processo de extrusão a quente de polímeros na forma de pellets ou uma mistura de polímero e aditivos, que são utilizados para melhorar as propriedades finais do produto. Neste processo, alguns parâmetros são importantes como a velocidade de rotação da rosca, a temperatura de extrusão, a matriz e a velocidade de resfriamento, que afetam diretamente o diâmetro do filamento produzido (KRISTIAWAN et al., 2021).

3.7 MANUFATURA ADITIVA

Diversos modelos de fabricação foram desenvolvidos baseados na construção de objetos tridimensionais através da adição de camada sobre camada que, desta forma, passaram a ser classificados como processos de manufatura aditiva ou impressão 3D (SATHIES; SENTHIL; ANOOP, 2020). Nestes processos, primeiramente ocorre o desenho das peças com auxílio de software CAD, que resulta em um objeto tridimensional. Em seguida, o projeto é exportado, geralmente no formato “.STL”, de forma que o fabricante consegue dividir o objeto

em diversas camadas bidimensionais que serão utilizadas como base do projeto e a partir dessas informações o equipamento começa a produzir as camadas sobrepostas uma a uma para fabricar o produto final (BOSE et al., 2018).

As técnicas de manufatura aditiva estão ganhando cada vez mais espaço no mercado com aplicação em diversas áreas como construção civil, prototipagem e biomedicina. A diversidade de aplicações se deve principalmente pela versatilidade das diversas técnicas de processamento, com destaque para liberdade no design do produto, elevada precisão dimensional, redução no desperdício de matéria-prima quando comparada com as técnicas de fabricação comuns e possibilidade de automação do processo (BOSE et al., 2018; NGO et al., 2018).

Outra questão importante dos métodos de fabricação por manufatura aditiva é a variedade de processos e materiais que podem ser utilizados. No caso dos materiais cerâmicos, são geralmente produzidos por estereolitografia (SLA), *inkjet* e fusão em leito de pó (PBF). Para materiais metálicos destacam-se também a PBF, deposição com energia direcionada, jateamento de ligante, entre outros. Já os materiais poliméricos são os mais versáteis para esse tipo de processamento e podem ser fabricados por diversas técnicas, com destaque para SLA e fabricação de filamento fundido (FFF) (BOSE et al., 2018; NGO et al., 2018).

A versatilidade destes processos de fabricação vêm revolucionando as áreas biomédicas e farmacêuticas. Nos últimos anos, impulsionada pelo avanço no desenvolvimento de biomateriais, as técnicas de manufatura aditiva têm sido amplamente utilizadas na fabricação de implantes personalizados, na engenharia de tecidos, para desenvolvimento de protótipos e aparelhos no setor médico e, embora ainda em fases iniciais, até mesmo desenvolvimento de órgãos (AZAD et al., 2020; PIAIA; SALMORIA; HOTZA, 2020; VAZ; KUMAR, 2021). Já a indústria farmacêutica vem utilizando das técnicas de impressão 3D principalmente pela possibilidade de design e dosagem exclusiva e personalizada de acordo com necessidade do paciente e no desenvolvimento de novos dispositivos de liberação controlada de fármacos utilizando biomateriais (AZAD et al., 2020; ELKASABGY; MAHMOUD; MAGED, 2020).

O Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva, localizado na Universidade Federal de Santa Catarina, vem desenvolvendo projetos utilizando diferentes técnicas de manufatura aditiva com aplicações voltadas para a área biomédica. Nesse contexto, através da técnica de Fabricação por Filamento Fundido (FFF), foram desenvolvidos dispositivos intrauterinos (DIU) de polietileno de alta densidade (PEAD) e malhas (telas) de policaprolactona (PCL) com liberação controlada de diferentes concentrações de Fluorouracila

(FU) para o tratamento quimioterápico do câncer colorretal (GHIZONI, 2019). Outro projeto estudou a fabricação de stents de PLA também utilizando diversas concentrações de FU visando tratamento de diferentes tipos de tumores (VIEIRA, 2019). Além disso, foram desenvolvidos também telas de celulose utilizando o processo de fabricação por filamento fundido (PAGGI et al., 2019).

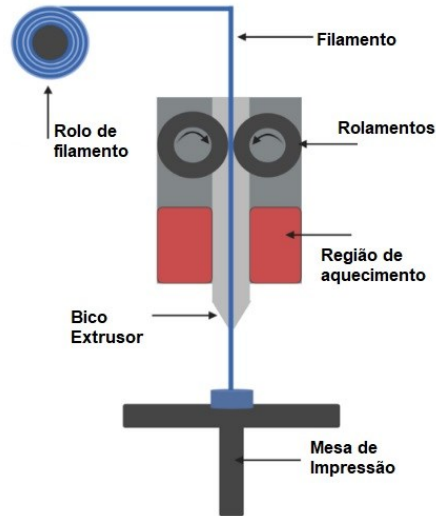
3.7.1 Fabricação por Filamento Fundido (FFF)

O processo de fabricação por filamento fundido (FFF), também conhecido como *Fused Deposition Modeling (FDM)*, é uma das técnicas mais utilizadas de manufatura aditiva de materiais poliméricos e consiste, basicamente, no aquecimento de filamentos termoplásticos que são extrudados através de um bico que direciona o filamento fundido sobre uma plataforma, em um processo que se repete através de deposição de camada por camada até formar um objeto tridimensional, conforme representado Figura 14 (WASTI; ADHIKARI, 2020).

No caso de aplicações biomédicas, os termoplásticos mais utilizados neste processo são o ácido poli-lático (PLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli acetato de vinila (EVA), algumas poliamidas, ABS, Polietileno (PE), entre outros (AZAD et al., 2020; WASTI; ADHIKARI, 2020). Quando estes polímeros são utilizados para confecção de dispositivos de liberação de fármaco, é necessário um processo de pré-fabricação dos filamentos através de extrusão onde o polímero é fundido junto ao fármaco e, posteriormente, moldados em conjunto na forma de filamentos para serem utilizados no processo de FDM (AZAD et al., 2020).

O processo de FDM se destaca entre as técnicas de manufatura aditiva devido ao baixo custo dos aparelhos, uma boa dispersão do fármaco nos dispositivos impressos, facilidade de remoção de suportes e capacidade de processamento de diversos termoplásticos (SATHIES; SENTHIL; ANOOP, 2020). Porém, o processo apresenta algumas limitações como a alta temperatura de processamento, o que pode inviabilizar a utilização de alguns fármacos ou mesmo ocorrer degradação parcial destas substâncias. Além disso, necessita de pré-fabricação dos filamentos, normalmente produzidos por extrusão, e os produtos finais são anisotrópicos o que resulta em uma menor resistência mecânica, quando comparado com objetos fabricados por injeção. Entretanto, diversos problemas observados nas peças produzidas através de FDM podem ser reduzidos com condições de processamento adequadas (AZAD et al., 2020; SATHIES; SENTHIL; ANOOP, 2020).

Figura 14: Esquema de impressora 3D de fabricação por filamento fundido (FFF).

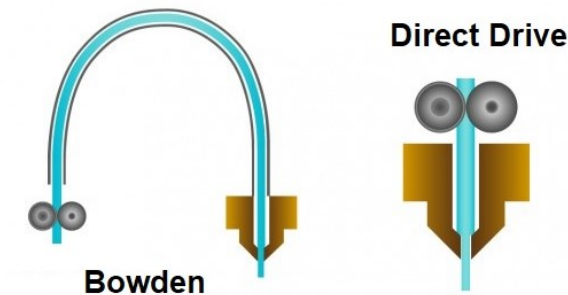


Fonte: Adaptado de (VAZ; KUMAR, 2021)

3.7.1.1 Tipos de Impressoras de FFF

As impressoras de fabricação por filamento fundido se dividem em basicamente dois grupos. As do tipo *Bowden* possuem o motor, que é responsável por direcionar o filamento em direção ao bico aquecido, longe da parte de aquecimento. Já as impressoras *Direct Drive*, possuem o sistema de tração do filamento junto ao de aquecimento, conforme demonstrado na Figura 15 (TLEGENOV; HONG; LU, 2018).

Figura 15: Esquema da impressora do tipo *Bowden* e *Direct Drive*.



Fonte: Adaptado de (FILAMENT2PRINT, 2020)

As propriedades do material utilizado na fabricação do filamento são determinantes para as características do produto impresso e os filamentos flexíveis, como o EVA e TPU, ampliaram as possibilidades de aplicações dos dispositivos fabricados. Entretanto, a impressão com esse tipo de filamento ainda possui limitações, pois constantemente ocorre o problema demonstrado na Figura 16 em que o filamento é tracionado pelos rolagens para o sistema de aquecimento, se enrola e bloqueia a passagem do material, comprometendo a impressão. Sendo assim, as impressoras mais adequadas para trabalhar com materiais flexíveis são as do tipo

Direct Drive, pois possuem um menor caminho entre o motor e o sistema de aquecimento. Mesmo assim, podem exigir algumas modificações estruturais para evitar espaços vazios entre os rolamentos e o bico, de forma a evitar o problema descrito anteriormente (KUMAR et al., 2018).

Figura 16: Diferença de comportamento de filamentos rígidos e flexíveis durante a impressão



Fonte: Adaptado de (KUMAR et al., 2018)

3.7.1.2 Parâmetros de Impressão

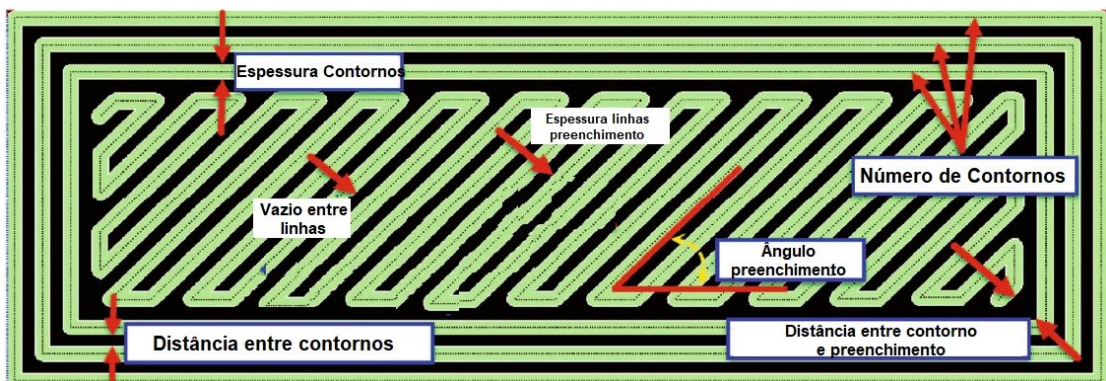
Com a evolução das impressoras de fusão de filamento fundido a demanda por produtos fabricados por este processo vem aumentando significativamente. Para atender as diversas necessidades do mercado como elevada produtividade, baixo custo de produção e peças de boa qualidade, a definição das condições ótimas de impressão e dos parâmetros utilizados é fundamental. São esses parâmetros que afetam diretamente a precisão dimensional das peças, velocidade de fabricação, presença de defeitos entre outros (MOHAMED; MASOOD; BHOWMIK, 2015).

Neste processo existem diversos parâmetros que são definidos durante a etapa de fatiamento dos objetos e afetam a qualidade final dos produtos. A escolha do material utilizado no filamento de impressão e o seu diâmetro são o primeiro passo para uma boa impressão, capaz de produzir o dispositivo com as propriedades necessárias. Os demais parâmetros podem ser divididos basicamente entre os parâmetros da impressora, que estão mais relacionados com o processamento do filamento desejado, e os parâmetros de impressão, que estão diretamente relacionados com a qualidade e resolução dos dispositivos impressos (KRISTIAWAN et al., 2021).

Com relação aos parâmetros de impressão, vale destacar a espessura da camada, que é basicamente a altura no eixo z de cada camada e influência diretamente na resolução do dispositivo final, sendo geralmente menor do que o diâmetro do bico extrusor. Além disso, quanto maior a espessura da camada, menor o número de camadas e resolução do objeto, assim como reduz o tempo de impressão. Outro parâmetro relevante é a largura das linhas de

impressão, que geralmente é definida entre 100% e 150% do diâmetro do bico extrusor e afeta diretamente a adesão entre camadas e presença de vazios na peça. Já as especificações de preenchimento estão relacionadas com o desempenho mecânico do material e englobam uma série de parâmetros, como representado na Figura 17. Primeiramente, existem diversos tipos de preenchimentos que devem ser escolhidos de acordo com a geometria do objeto. Além disso, o preenchimento pode ser totalmente sólido (100% de infill) ou parcialmente, que será definido também em função da largura das linhas de impressão, o ângulo de preenchimento e o gap entre as respectivas linhas (MOHAMED; MASOOD; BHOWMIK, 2015; SHEORAN; KUMAR, 2020).

Figura 17: Alguns dos parâmetros relevantes na fabricação por filamento fundido (FFF)



Fonte: Adaptado de (MOHAMED; MASOOD; BHOWMIK, 2015)

Já com relação aos parâmetros da impressora, o diâmetro do bico extrusor é fundamental na resposta de grande parte dos parâmetros de impressão descritos na Figura 17. Além disso, vale destacar a temperatura de impressão que afeta diretamente o fluxo do material e a adesão entre camadas. Outro parâmetro relevante é a velocidade de impressão, pois quanto maior a velocidade menor é a adesão entre camadas, o que resulta em menor resistência mecânica nas peças (DOSHI et al., 2022).

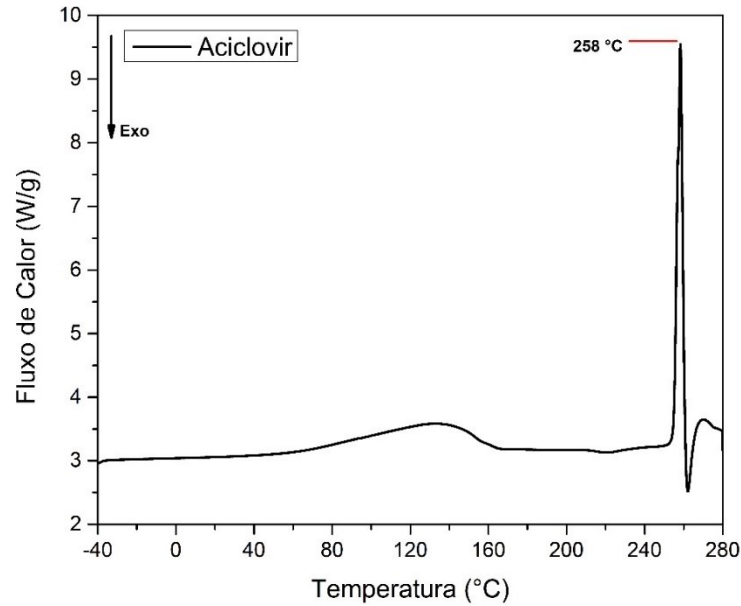
4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Aciclovir

O Aciclovir utilizado neste trabalho foi fornecido pela Zhejiang Charioteer Pharmaceutical Co., Ltd em forma de pó. A temperatura de fusão do fármaco é de 258 °C conforme análise de DSC representada na Figura 18. A solubilidade deste fármaco em água varia entre 1,2-1,6 mg/mL na faixa de temperatura de 22-25 °C (SHAMSHINA et al., 2017).

Figura 18: Termograma de DSC do Aciclovir.

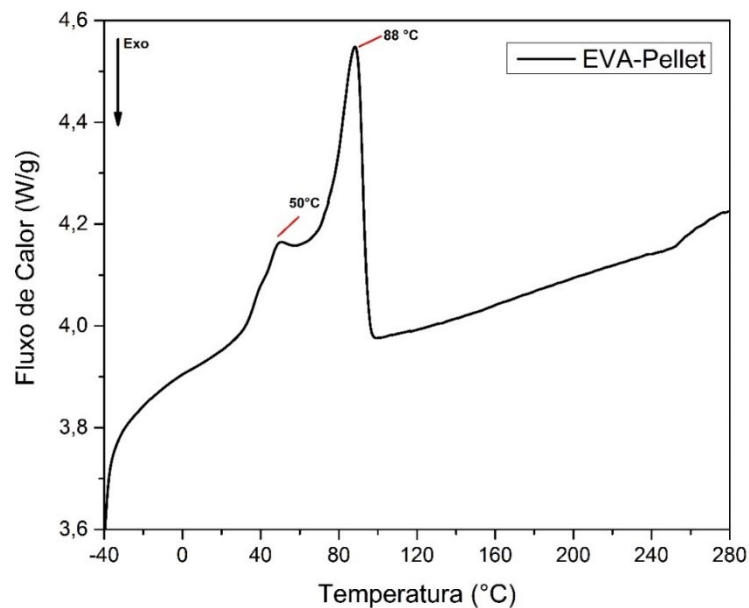


Fonte: Autor.

4.1.2 Etileno acetato de vinila (EVA)

Neste trabalho foi utilizado um copolímero de etileno acetato de vinila (EVA) do tipo ATEVA[®] 1615 fornecido pela Celanese[®] na forma de pellets com diâmetro médio de 4 mm contendo 16% de acetato de vinila, índice de fluidez de 15 g/10min (190 °C/2,16 kg) e densidade de 0,937 g/cm³. O ponto de fusão de 88 °C foi obtido através de uma análise de DSC representada na Figura 19.

Figura 19: Termograma de DSC do pellet de EVA.

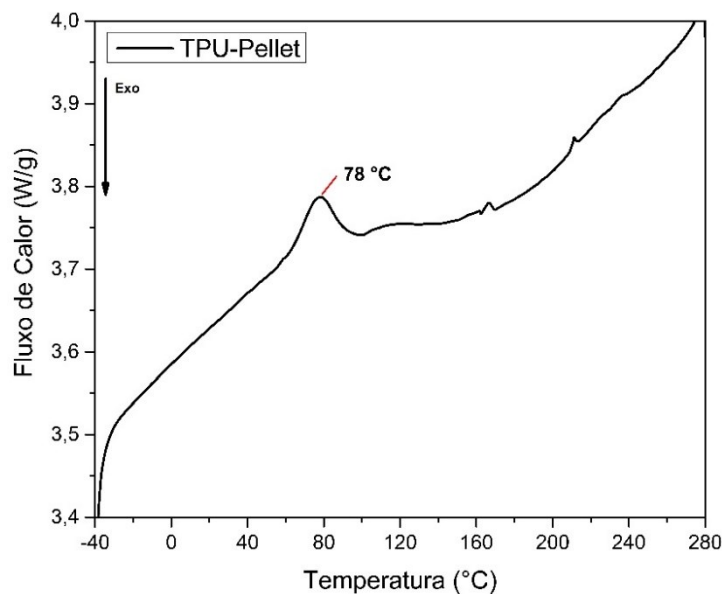


Fonte: Autor.

4.1.3 Poliuretano Termoplástico (TPU)

Outro material utilizado neste trabalho foi o poliuretano termoplástico (TPU) do tipo Tecoflex EG-100[®], que é um poliuretano à base de poliéter alifático, fornecido pela Lubrizol[®] na forma de pellets com diâmetro médio de 3 mm e densidade de 1,09 g/cm³. A faixa de fusão do TPU ocorre em 78 °C com alguns eventos endotérmicos entre 160 °C e 230 °C devido à presença de estruturas complexas, conforme Figura 20.

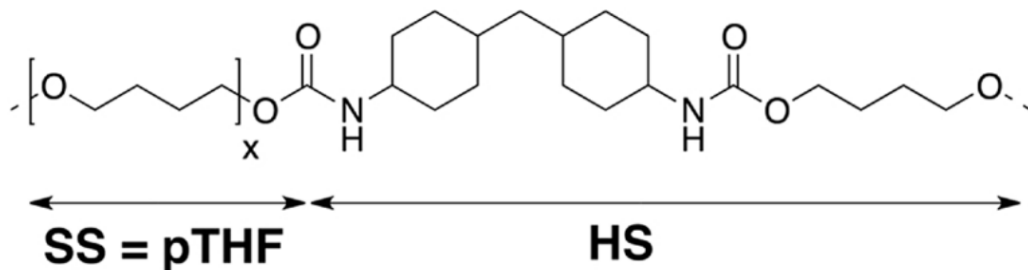
Figura 20: Termograma de DSC do pellet de TPU.



Fonte: Autor.

Esse material possui cadeia polimérica constituída de dois segmentos, sendo o segmento rígido (“*Hard Segment*” - HS) composto de uma combinação de diisocianato de hexametileno e 1,4 butanodiol, sendo o último um extensor da cadeia polimérica. Já a parte flexível da estrutura (“*Soft Segment*” - SS) é composta de Politetrahydrofurano (VERSTRAETE et al., 2018).

Figura 21: Fórmula estrutural do poliuretano termoplástico Tecoflex[®].



Fonte: Adaptado de (VERSTRAETE et al., 2018)

4.2 METODOLOGIA

A metodologia utilizada teve início com a produção dos filamentos de EVA e TPU puros e com aciclovir através do processo de extrusão. Em seguida, os dispositivos foram fabricados através do processo de impressão 3D (FFF). Por fim, foi realizada a caracterização físico-química e a análise da liberação de medicamento, tanto dos dispositivos impressos quanto dos filamentos, conforme fluxograma descrito na Figura 22.

Figura 22: Fluxograma das etapas realizadas neste projeto.

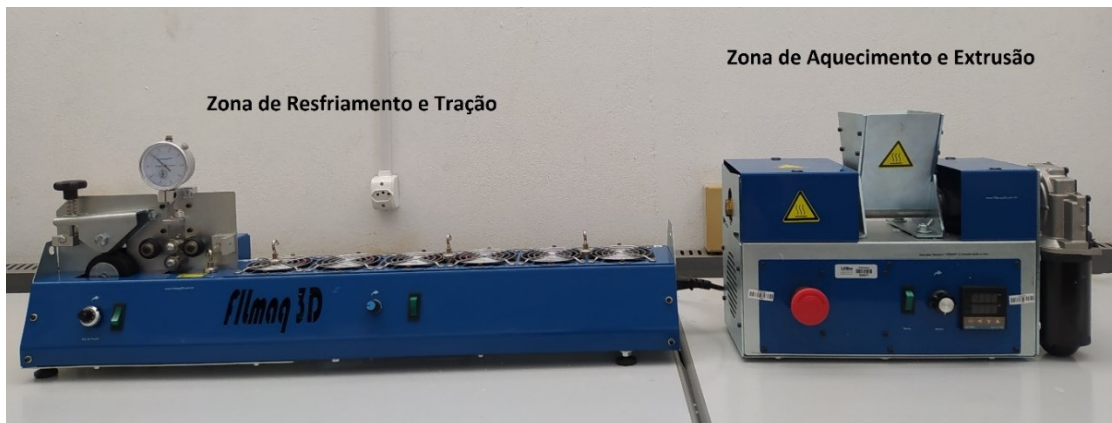


Fonte: Autor.

4.3 FABRICAÇÃO DOS FILAMENTOS

Os filamentos foram fabricados utilizando a extrusora de bancada de rosca única modelo Filmaq3D CV da Filmaq®, com uma matriz de 1,75 mm e que possui um sistema de resfriamento e tração do filamento automatizado como representado pela Figura 23.

Figura 23: Representação extrusora de bancada Filmaq3D CV.



Fonte: Autor.

Para a fabricação dos filamentos alguns fatores como a temperatura de extrusão, velocidade de rotação da rosca e velocidade de tração do filamento são fundamentais para se obter um diâmetro homogêneo. A variação de diâmetro é prejudicial ao processo de impressão 3D pois quando muito fino, pode gerar baixa pressão no bico extrusor ou quando muito espesso pode travar o processo de impressão. Logo, os ajustes do processo de extrusão foram feitos de forma a manter o diâmetro do filamento o mais constante possível.

A combinação da velocidade de rotação da rosca da extrusora com a velocidade de tração do filamento no sistema de resfriamento é determinante para a homogeneidade do material extrudado. Para ambos os filamentos a velocidade de extrusão foi de 10 rpm, sendo que o sistema de tração foi mantido em uma velocidade constante e o ajuste fino do diâmetro foi feito alterando a velocidade de rotação da rosca de acordo com a variação no diâmetro do filamento.

Os filamentos de EVA foram fabricados utilizando uma temperatura de extrusão de 140 °C, ou seja, cerca de 50°C acima da temperatura de fusão do material. Essa mesma temperatura foi utilizada para a fabricação dos filamentos de EVA com Aciclovir (EVA/ACV), pois possibilitou uma mistura satisfatória com o fármaco que, por sua vez, apresenta temperatura de fusão na faixa de 250°C e permanece no estado sólido. Um dos problemas constatados durante o processamento deste material foi a presença de umidade que eventualmente gerava bolhas no material, comprometendo o acabamento do filamento e gerando defeitos durante o processo de impressão. Esse problema era mais presente durante a fabricação do filamento com fármaco, o que indicava a presença de umidade no medicamento. Sendo assim, para a fabricação dos filamentos foi realizada a secagem dos pellets e do fármaco na estufa à vácuo do fabricante Marconi[®] modelo MA030, localizada no Laboratório de Pesquisa em Polímeros e Compósitos (POLICOM), a 60 °C sob pressão absoluta de -700 mmHg por um período de duas horas, o que melhorou significativamente a qualidade dos filamentos e o desempenho durante o processo de impressão. Esse processo à vácuo foi fundamental para a melhora do processo de fabricação, visto que possibilitou a secagem a temperaturas inferiores as de fornos convencionais, preservando a estrutura dos polímeros.

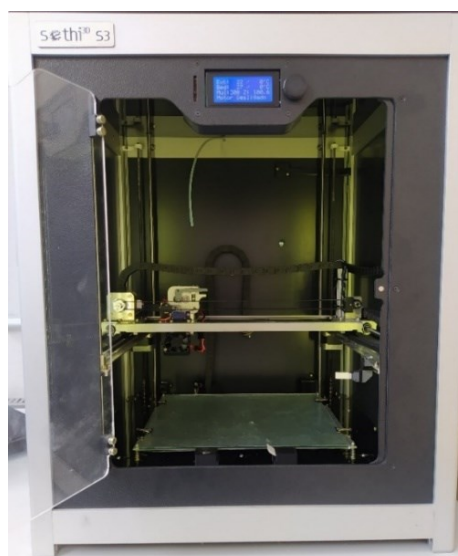
No caso dos filamentos de TPU, por ser um material altamente higroscópico a presença de umidade afeta diretamente o processo e, além disso, a partir da fabricação anterior dos filamentos de EVA, notou-se que o fármaco também continha umidade. Sendo assim, o processo de secagem também foi utilizado para este material. Para o filamento de TPU sem fármaco a extrusão foi realizada a 185 °C e com apenas um ciclo de extrusão o filamento

apresentou bom acabamento superficial (liso) e diâmetro constante de $1,60 \pm 0,15$. Já para os filamentos contendo fármaco (10 e 20 wt.%) a extrusão foi realizada a uma temperatura de 170 °C. Essa redução na temperatura de extrusão ocorreu pois na presença do aciclovir o filamento extrudado apresentava aspecto esponjoso, como se tivesse grande quantidade de bolhas em seu interior. Isso ocorre devido à presença de umidade no polímero ou fármaco. Nessa situação, temperaturas elevadas tendem a favorecer a evaporação da umidade presente no meio e gerar ainda mais bolhas no sistema, da mesma forma ocorre se o material permanece muito tempo na zona de aquecimento da extrusora. Sendo assim, a temperatura de extrusão foi reduzida, resultando em um filamento mais homogêneo, com melhor acabamento superficial e mais adequado ao processo de fabricação por filamento fundido.

4.4 IMPRESSÃO DOS DISPOSITIVOS

A impressão dos dispositivos foi realizada na impressora modelo S3 do fabricante Sethi3D® (Figura 24), que é uma impressora “direct drive” em que o filamento é tracionado diretamente na região do bico extrusor o que facilita a impressão de filamentos flexíveis. Mesmo assim, um dos grandes desafios de imprimir através do processo de fabricação de filamento fundido de materiais flexíveis é que ele se dobra quando tracionado pelo sistema, travando o processo de impressão, conforme descrito anteriormente na Figura 16. Dessa forma, foram feitos ajustes no cabeçote da impressora para reduzir o espaço entre os rolamentos que tracionam o filamento e evitar este problema.

Figura 24: Impressora Sethi3D® modelo S3 utilizada na fabricação dos dispositivos.



Fonte: Autor.

Esse modelo de impressora permite a utilização tanto de filamentos rígidos quanto flexíveis e o diâmetro padrão do filamento utilizado é de 1,75 mm. Porém, com os ajustes realizados, verificou-se que filamentos de $1,65 \pm 0,10$ mm apresentavam melhor desempenho durante a impressão, sendo menos grave quando o filamento era mais fino do que a medida ideal (cerca de 1,50 mm) do que quando tinha um diâmetro mais espesso (acima de 1,75 mm), pois neste caso o filamento ficava preso no sistema de tração e comprometia o processo de impressão.

Outras especificações relevantes do equipamento são a temperatura de operação que pode variar da temperatura ambiente até 270 °C e a temperatura da mesa que aquece até 120 °C, sendo que o aquecimento da mesa de impressão é utilizado para melhorar a adesão de determinados materiais. Neste trabalho a temperatura de extrusão foi escolhida de acordo com o material e a porcentagem de fármaco utilizados. A mesa permaneceu em temperatura ambiente e para melhorar a adesão foi utilizado um filme de polietileno de baixa densidade (LDPE) fixado com auxílio de uma cola bastão no vidro da mesa de impressão, apresentando resultados satisfatórios para ambos os materiais.

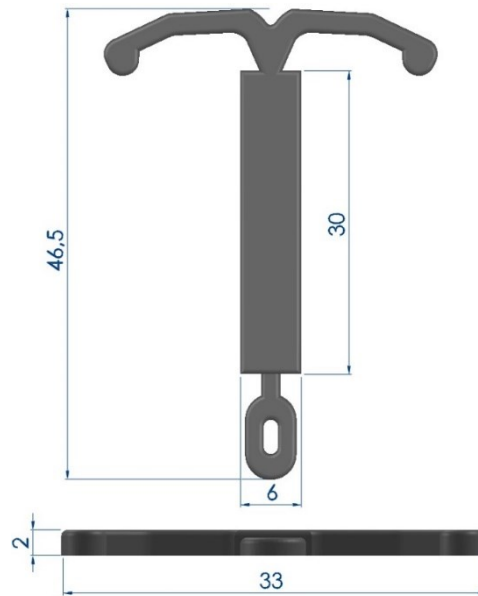
O diâmetro de bico padrão da extrusora é de 0,4 mm, porém bicos nos diâmetros 0,6, 0,8 e 1,0 mm também estão disponíveis para uso. Esse parâmetro é determinante para dimensionar a espessura da linha de impressão e conseqüentemente da resolução e acabamento do dispositivo final e foi selecionado de acordo com a necessidade de cada material utilizado.

Para o controle do processo de impressão foi utilizados o software Repetier-Host[®] que é responsável por fazer a interface entre os comandos definidos para impressão do dispositivo no arquivo .STL e a impressora 3D. Além disso, ele permite acompanhar e controlar em tempo real o processo, sendo possível alterar importantes parâmetros como, por exemplo, velocidade de impressão, fluxo de material, ligar ou desligar ventoinha e alterar temperatura do bico mesmo durante a impressão, o que ajuda a otimizar o processo ou corrigir algum problema. Esse software é integrado com o PrusaSlicer[®] que foi utilizado para definir os parâmetros de impressão realizando o fatiamento do dispositivo e gerando o arquivo “.STL” utilizado na impressora.

4.4.1 Impressão dos dispositivos intrauterinos (DIU)

Primeiramente, o dispositivo foi projetado utilizando o software Solidworks[®], baseado em dispositivos convencionais. A geometria final e suas respectivas dimensões podem ser observadas na Figura 25.

Figura 25: Dimensões dos Dispositivos Intrauterinos (DIU)



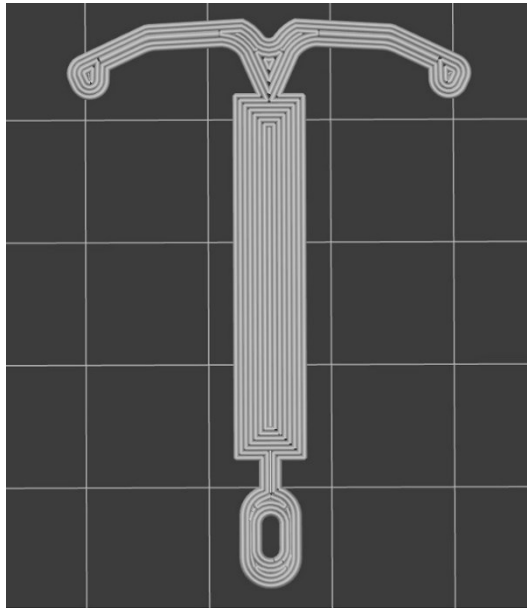
Fonte: Autor

4.4.1.1 Impressão DIU de EVA

Alguns fatores atuam em conjunto para a boa qualidade da impressão. No caso dos DIUs de EVA foram utilizadas diversas configurações da largura de extrusão, o tipo e a densidade do preenchimento, até chegar em um modelo ideal. Quando esses parâmetros não estão selecionados corretamente ocorrem alguns defeitos como a presença de vazios na peça, baixa adesão entre camadas e extrusão demasiada, causando alteração nas dimensões finais do dispositivo. Além disso, esses parâmetros influenciam diretamente na movimentação do bico extrusor durante a impressão da peça, sendo que quando ele fica tempo demais em uma determinada região ou passa repetidas vezes por ela pode causar um aquecimento excessivo da área e gerar deformações. Sendo assim, o preenchimento escolhido para os dispositivos intrauterinos foi o padrão concêntrico e 100% de preenchimento, conforme a Figura 26.

Outro parâmetro fundamental para a boa resolução de impressão e acabamento adequado do dispositivo é o diâmetro do bico de extrusão. Como esse parâmetro define o fluxo de material que é extrudado, ele está diretamente relacionado com a temperatura de extrusão, pois quanto maior a temperatura, o material tende a reduzir a viscosidade, apresentando um comportamento mais semelhante ao de um fluido e, conseqüentemente, tem sua extrusão facilitada. Porém, temperaturas muito elevadas podem gerar uma extrusão demasiada e deformando a peça.

Figura 26: Padrão de preenchimento (*infill*) utilizado na impressão dos dispositivos intrauterinos.



Fonte: Autor.

Inicialmente foram feitos testes com os bicos de 0,4, 0,8 e 1,0. Com o aumento desse parâmetro, e mantendo a temperatura constante é possível avaliar a fluxo de material, sendo que quanto menor o diâmetro utilizado, melhor o acabamento e precisão da impressão. Segundo Genina et al., (2016), que realizou estudos com o mesmo material, temperaturas de extrusão na faixa de 150 °C a 170 °C são indicadas para EVA com porcentagem de acetato de vinila semelhantes ao utilizado no presente trabalho (16 wt.% VA). Para as amostras de EVA sem fármaco, verificou-se que a temperatura de 160 °C foi adequada para impressão dos dispositivos utilizando o bico de menor diâmetro (0,4 mm) o que possibilitou melhor acabamento do que as impressões com bicos maiores. Já para o EVA contendo 10 wt.% de Aciclovir (ACV) verificou-se que com essa temperatura o material tinha dificuldade de fluir pelo bico extrusor, sendo possível apenas com o bico de 1,0 mm, o que reduzia a qualidade final do dispositivo impresso. Sendo assim, a temperatura de impressão foi elevada e definida em 170 °C possibilitando a impressão com o bico extrusor de 0,4 mm de forma satisfatória. Da mesma forma, para a composição contendo 20 wt.% de aciclovir, além da dificuldade de extrusão do material na impressora foi verificada uma baixa adesão entre as camadas e, portanto, a temperatura de impressão foi de 190 °C, superior as demais composições.

Outro parâmetro que tem relação com a espessura do bico é a espessura de extrusão. O indicado é utilizar uma largura entre 100 e 150% do diâmetro do bico extrusor, por exemplo, para o bico de 0,4 mm, o ideal seria utilizar entre 0,4 e 0,6 mm. Isso ocorre, pois essa medida está relacionada com a pressão e, conseqüentemente, com o fluxo de material no bico, ou seja,

se a espessura de extrusão estiver muito abaixo do diâmetro do bico, pode não haver pressão suficiente para impressão do material. Portanto, para os dispositivos impressos foi utilizada uma espessura de 0,45 mm.

Por fim, a velocidade de impressão é responsável pelo tempo de impressão e pela aderência entre as camadas. Quando a impressão é realizada com velocidades muito altas, o material pode não aderir corretamente na camada anterior e causar descolamento das linhas impressas, interrompendo o processo. Por outro lado, quando muito devagar pode fazer com que o bico extrusor fique tempo demasiado parado em uma determinada região e sobreaqueça a mesma, gerando deformações na peça. A grande dificuldade de se imprimir com o EVA foi que ocorria o descolamento das camadas para as velocidades padrões de impressão. Sendo assim, o software de impressão (PrusaSlicer[®]) foi configurado para a velocidade de impressão 10 mm/s. Já no software de controle de impressão (Repetier-Host[®]) é possível multiplicar a velocidade de impressão por um parâmetro desejado, e a velocidade foi ajustada para 25%, ou seja, 2,5 mm/s. Além disso, a ventoinha responsável pela refrigeração foi mantida desligada, o que facilita a adesão entre camadas, visto que o material impresso permanece quente por mais tempo e se adere mais facilmente a camada depositada posteriormente na mesma região. A Tabela 3 apresenta um resumo dos parâmetros relevantes utilizados para impressão dos dispositivos de acordo com sua composição.

Tabela 3: Parâmetros relevantes utilizados na impressão dos dispositivos intrauterinos de EVA.

Amostra	% de fármaco (wt. %)	Temp. Impressão (°C)	Vel. Impressão (mm/s)	Diâmetro bico (mm)	Altura camada (mm)	Espessura extrusão (mm)
EVA-P	0	160	2,5	0,4	0,25	0,45
EVA-P10	10	170	2,5	0,4	0,25	0,45
EVA-P20	20	190	2,5	0,4	0,25	0,45

Fonte: Autor

4.4.1.2 Impressão DIU de TPU

O TPU utilizado nesse trabalho é altamente higroscópico e tende a absorver umidade do ambiente com facilidade. O fabricante do material (Lubrizol, EUA) aconselha a secagem antes de sua utilização. Os primeiros filamentos fabricados com esse material ficaram visualmente com boa qualidade, ou seja, diâmetro constante e superfície lisa. Porém, quando eram levados para a impressora não era possível realizar o processo devido a presença de

umidade. O problema foi identificado pois, nessas condições, ao ser extrudado o material apresenta pequenos “estalos” e uma bolha aparece no filamento impresso deixando um vazio na impressão ou mesmo com um aspecto rugoso. Sendo assim, as amostras de TPU passaram por processo de secagem de duas horas a 60 °C na estufa à vácuo antes de serem utilizadas. Esse processo era realizado para secar os pellets e o fármaco antes da extrusão e após o filamento estar pronto, toda vez que ia ser utilizado na impressão, era necessário repetir o processo de secagem. Após a secagem do filamento era possível imprimir os dispositivos por cerca de 45 a 60 minutos e, após esse período, o material começava a apresentar acabamento rugosos das peças que estavam sendo impressas e, portanto, era necessário nova secagem do material.

Com relação aos parâmetros utilizados, o padrão de preenchimento dos dispositivos de TPU foram os mesmos do EVA, ou seja, concêntrico e 100%, conforme demonstrado na Figura 26. Outra semelhança entre os processos de impressão foi que o diâmetro de bico utilizado também foi o de 0,4 mm, o que possibilitou boa qualidade dimensional dos produtos impressos.

Entretanto, ao contrário do EVA, o TPU apresentava maior facilidade durante o processo de impressão, apresentando boa fluidez de material extrudado e boa adesão entre as camadas. Dessa forma foi possível imprimir os dispositivos com velocidade de 10 mm/s, ou seja, superior aos de EVA. A ventoinha também foi mantida desligada durante o processo de impressão para facilitar a adesão das camadas.

A temperatura de impressão tanto dos dispositivos sem fármaco e com 10 wt.% de Aciclovir foi de 200°C e a mesa foi mantida sem aquecimento (temperatura ambiente). Já para os dispositivos com 20 wt.% de fármaco o material não conseguia ser extrudado nessa temperatura, portanto utilizou-se a temperatura de 210 °C para essa composição. Outro detalhe observado foi que, após o resfriamento do bico extrusor com o filamento de EVA/ACV20, era necessário um aquecimento a cerca de 250 °C para desentupir o mesmo antes de realizar nova extrusão. A altura da camada e espessura de extrusão também foram mantidas as mesmas do processo utilizado para o EVA, conforma demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros relevantes utilizados na impressão dos dispositivos intrauterinos de TPU.

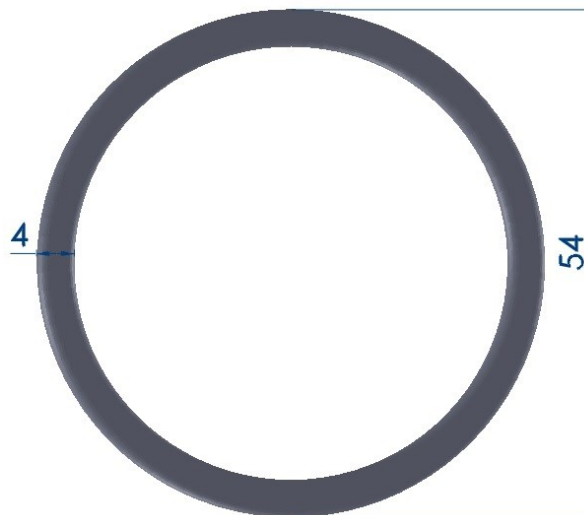
Amostra	% de fármaco (wt. %)	Temp. Impressão (°C)	Vel. Impressão (mm/s)	Diâmetro bico (mm)	Altura camada (mm)	Espessura extrusão (mm)
TPU-P	0	200	10	0,4	0,25	0,45
TPU-P10	10	200	10	0,4	0,25	0,45
TPU-P20	20	210	10	0,4	0,25	0,45

Fonte: Autor

4.4.2 Impressão dos Anéis Intravaginais

Os anéis também foram projetados utilizando o Solidworks® com dimensões baseadas em anéis comercialmente aprovados para uso, que estão representadas na Figura 27.

Figura 27: Dimensões em milímetros dos Anéis Intravaginais

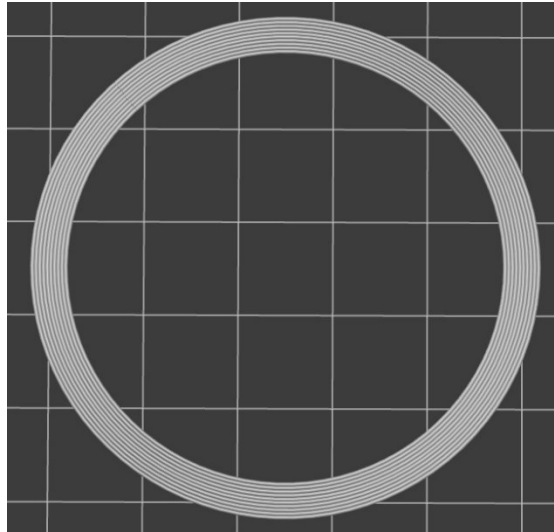


Fonte: Autor

4.4.2.1 Impressão dos anéis intravaginais de EVA

O preenchimento utilizado foi de 100% com padrão concêntrico, ou seja, um anel sólido onde o bico extrusor fazia a deposição das linhas de impressão de dentro para fora sempre em formato circular concêntrico, dando origem a um anel de corpo sólido.

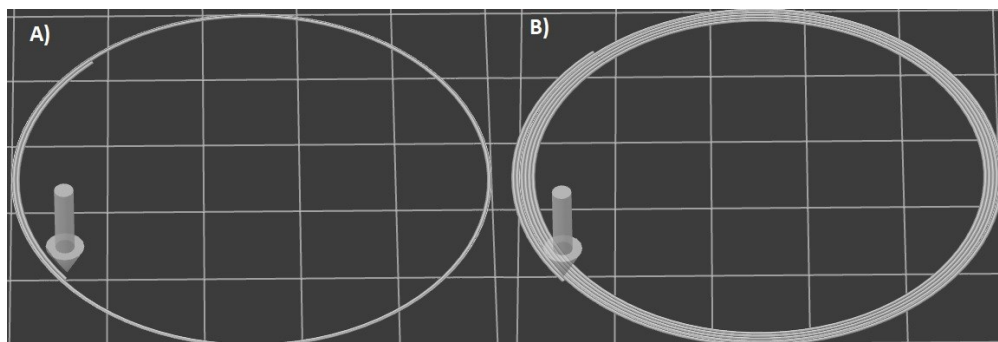
Figura 28: Padrão de preenchimento (*infill*) utilizado na impressão dos anéis intravaginais.



Fonte: Autor.

Um dos desafios durante a impressão desses dispositivos foi que, conforme Figura 29, na primeira camada o bico faz três círculos concêntricos, nas camadas superiores esse número vai aumentando até que chega na camada média onde o preenchimento forma a espessura máxima de 4 mm do anel e a partir desse momento passa a diminuir até completar as camadas superiores. Nesse momento, em que a impressão de uma camada tem mais linhas concêntricas a imprimir do que a anterior (Figura 29-B), as linhas mais externas eventualmente não aderiam às camadas internas e ocorria o destacamento de parte da camada. Esse efeito não impedia a impressão completa do dispositivo, mas gerava partes vazias no dispositivo final. Sendo assim, foram realizados diversos testes variando o fluxo de material, a largura de extrusão e a temperatura de impressão, de forma a melhorar a adesão entre as camadas e reduzir esse tipo de defeito.

Figura 29: Simulação do movimento do bico extrusor durante a impressão da primeira camada (A) e camada subsequente (B).



Fonte: Autor.

Após os testes, foi utilizado o bico de 0,4 mm para impressão dos anéis de EVA sem fármaco, com uma espessura de camada de 0,45 mm. Além disso, foi utilizada a velocidade de

5 mm/s e uma temperatura de extrusão de 160 °C. Já para os anéis de EVA contendo 10 wt.% de aciclovir, foi necessário utilizar uma temperatura de 170 °C, ou seja, levemente superior, da mesma forma que ocorreu para o DIU. Para reduzir o defeito descrito acima, velocidade de impressão foi reduzida para 2,5 mm/s. Essa combinação de aumento da temperatura e redução da velocidade ajudam a melhorar a adesão das camadas e o acabamento do dispositivo. Por fim, os dispositivos contendo 20 wt.% de fármaco foram impressos com uma temperatura de 190 °C, seguindo os padrões dos DIU's do mesmo material, devido a dificuldade de se obter um fluxo contínuo de material na mesma faixa de temperatura das demais composições.

Tabela 5: Parâmetros relevantes utilizados na impressão dos anéis intravaginais de EVA.

Amostra	% de fármaco (wt. %)	Temp. Impressão (°C)	Vel. Impressão (mm/s)	Diâmetro bico (mm)	Altura camada (mm)	Espessura extrusão (mm)
EVA-P	0	160	5	0,4	0,25	0,45
EVA-P10	10	170	2,5	0,4	0,25	0,45
EVA-P20	20	190	2,5	0,4	0,25	0,45

Fonte: Autor.

4.4.2.2 Impressão dos anéis intravaginais de TPU

O padrão de preenchimento utilizado nos anéis intravaginais de TPU foi o mesmo que o de EVA, ou seja, 100% e concêntrico, assim como o diâmetro do bico extrusor de 0,4 mm. Conforme descrito na Tabela 6, os anéis sem fármaco e com 10 wt.% de aciclovir foram impressos utilizando uma temperatura de extrusão de 200 °C, enquanto os anéis contendo 20 wt.% de medicamento foram impressos utilizando a temperatura de 210 °C para facilitar o fluxo de material extrudado, comportamento semelhante ao DIU do mesmo material. Devido a geometria simples do dispositivo foi possível aumentar ainda mais a velocidade de impressão, quando comparado ao DIU do mesmo material e aos dispositivos de EVA, sendo configurado para 12,5 mm/s, reduzindo assim o tempo de impressão. A espessura das linhas de impressão foi de 0,5 mm, ligeiramente maior do que as utilizadas com o EVA. Essa adaptação foi feita para melhorar o fluxo de material através do bico extrusor.

Tabela 6: Parâmetros relevantes utilizados na impressão dos anéis intravaginais de TPU.

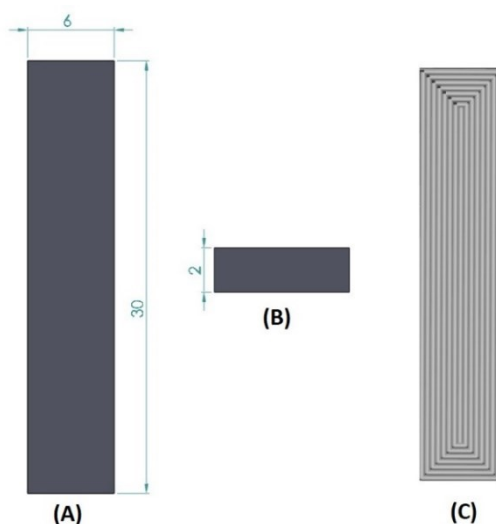
Amostra	% de fármaco (wt. %)	Temp. Impressão (°C)	Vel. Impressão (mm/s)	Diâmetro bico (mm)	Altura camada (mm)	Espessura extrusão (mm)
TPU-P	0	200	12,5	0,4	0,25	0,50
TPU-P10	10	200	12,5	0,4	0,25	0,50
TPU-P20	20	210	12,5	0,4	0,25	0,50

Fonte: Autor.

4.4.2.3 Impressão dos corpos de prova

Para a impressão dos corpos de prova, foi utilizada a geometria e dimensões da região do retângulo central dos dispositivos intrauterinos, conforme Figura 30. As condições de impressão foram as mesmas utilizadas para os DIUs de cada uma das composições, assim como o padrão de preenchimento de 100% e concêntrico, de forma a reproduzir as condições de processamento dos dispositivos.

Figura 30: Dimensões dos corpos de prova utilizados nos ensaios mecânicos e de liberação de fármaco. Vista superior (A), vista frontal (B) e padrão de preenchimento utilizado na impressão (C).



Fonte: Autor.

4.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS DISPOSITIVOS E FILAMENTOS

A caracterização dos dispositivos foi realizada a partir de diferentes técnicas descritas nessa seção, tanto para os filamentos quanto para os dispositivos impressos, a fim de verificar os efeitos de processamento e da adição de fármaco em seu comportamento térmico, estrutura

química, desempenho mecânico, além de avaliar o perfil de liberação para cada composição fabricada.

4.5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de DSC foram utilizadas para verificar as temperaturas transições, cristalinidade e a influência da presença de fármaco no comportamento térmico das amostras. Os ensaios foram realizados com o auxílio de um calorímetro diferencial de varredura da PerkinElmer® modelo DSC 6000 localizado no Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC, seguindo os padrões da norma ASTM D3418-2015.

Para as amostras de EVA e TPU foram realizado um ciclo de aquecimento partindo de -40 °C até 280 °C, seguido de um ciclo de resfriamento de 280 °C até -40 °C, ambos com taxa de 10 °C/min e fluxo de nitrogênio de 20 ml/min. Para o cálculo da porcentagem de cristalinidade (χ_c), considera-se que o copolímero de EVA é composto de uma porção totalmente amorfa, referente ao comonômero de acetato de vinila (VA), e outra cristalina, composta pelo etileno, conforme metodologia descrita por Brogly et al. (1997). Sendo assim, ela pode ser calculada através da Equação 4, utilizando a variação de entalpia no pico endotérmico de fusão obtido nas análises (ΔH_f) e comparando com a entalpia de fusão padrão do polietileno totalmente cristalino ($\Delta H_{f0} = 293$ J/g). A mesma equação foi utilizada para calcular a porcentagem de cristalinidade (χ_c) do TPU, utilizando a entalpia de fusão padrão do TPU 100% cristalino ($\Delta H_{f0} = 171,87$ J/g) conforme descrito na metodologia de Barick e Tripathy (2012).

$$\chi_c = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_{f0}} \times 100 \quad (4)$$

A partir das análises de DSC também foi possível estabelecer uma estimativa da quantidade de aciclovir (%ACV) presente nas amostras. Esse valor foi determinado utilizando a relação contida na Equação 5, comparando a entalpia de fusão do fármaco contida nas amostras poliméricas (ΔH_{fs}) com a entalpia de fusão do aciclovir obtido no ensaio da substância pura ($\Delta H_{fs0} = 117$ J/g).

$$\%ACV = \frac{\Delta H_{fs}}{\Delta H_{fs0}} \times 100 \quad (5)$$

4.5.2 Espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR)

Neste processo as amostras entram em contato com a radiação infravermelho, que tem impacto nas vibrações atômicas das moléculas da substância analisada e resulta em uma

absorção e/ou transmissão de energia específica. A partir do espectro observado é possível determinar as variações em grupos moleculares conhecidos e verificar, por exemplo, a incorporação do fármaco na matriz polimérica (NANDIYANTO; OKTIANI; RAGADHITA, 2019).

O ensaio foi realizado seguindo os padrões da norma ASTM E1252 e utilizando o espectrofotômetro de infravermelho modelo FTIR/NIR Frontier da PerkinElmer® localizado no Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC configurado para o ensaio de refletância total atenuada com varredura da superfície na faixa entre 4000 e 400 cm^{-1} com resolução de 2 cm^{-1} . Para a análise do aciclovir foi utilizado uma pequena porção de pó do fármaco e KBr, que foram comprimidos no formato de pastilha. Já as amostras de EVA e TPU foram aquecidas e moldadas no formato de filme com espessura média de 150 μm .

4.5.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análises foram realizadas utilizando o microscópio eletrônico de varredura modelo JEOL JSM-6390LV localizado no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) da UFSC. Foram feitas análises da superfície e das seções transversais dos filamentos e de amostras de DIU e anéis intravaginais para cada uma das composições estudadas, a fim de verificar a dispersão do fármaco e a qualidade dos dispositivos impressos. A identificação de partículas de fármaco também foi avaliada através da técnica de EDS (espectroscopia de energia dispersiva).

4.5.4 Ensaios Mecânicos

Para os ensaios mecânicos foram utilizados corpos de prova semelhantes a parte retangular (30 mm x 6 mm x 2 mm) localizado na região central dos dispositivos intrauterinos, conforme representado na Figura 30. Estes ensaios foram realizados no equipamento de ensaios dinâmico-mecânicos DMA Q800 da TA Instruments® localizado no Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva (NIMMA) do departamento de Engenharia Mecânica da UFSC.

4.5.4.1 Ensaios de Flexão

Os ensaios de flexão foram realizados utilizando o sistema cantiléver único (“single cantiléver”) com cinco amostras de cada uma das composições. O equipamento foi configurado para o ensaio “stress/strain” com uma rampa de aquecimento até a temperatura de 30°C,

estabilização da mesma por três minutos e aplicação do carregamento de 2 N/min até a uma força máxima programada de 18 N. Esse ensaio resulta em uma curva de tensão por deformação do material de onde é possível obter algumas informações como, por exemplo, o módulo elástico em flexão, que no caso deste estudo foi calculado com base na deformação de 2%. Além disso, devido ao comportamento flexível de ambos os materiais e das limitações do ensaio, não foi possível chegar à ruptura do material. Sendo assim, foi determinada a tensão referente a deformação de 5% para analisar o comportamento das amostras acima da região elástica.

4.5.4.2 *Ensaio de Fadiga*

Os ensaios de fadiga foram realizados em triplicata para cada composição através do modo de flexão em dois pontos com a montagem single cantiléver. As condições de ensaio foram programadas no modo Multi-Strain para a realização de 1000 ciclos com uma temperatura isotérmica de 37 °C, na tentativa de simular a temperatura corporal, uma frequência de oscilação de 1 Hz e uma amplitude de deslocamento de 2000 µm. Para os filamentos, os ensaios foram realizados nas mesmas condições, salvo a amplitude utilizada que foi de 5000 µm.

4.6 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

4.6.1 **Curva de Calibração**

A primeira etapa do processo de análise da liberação de fármaco dos dispositivos é determinar uma curva de calibração no espectrofotômetro de UV-visível. Neste processo foi preparada uma solução base com concentração de 0,2 mg/ml utilizando 5 mg de aciclovir e 25 ml de solução tampão de Fosfato (PBS, pH = 7,4) que foi agitada em uma cuba ultrassônica Unique[®] modelo UltraCleaner 750 durante vinte minutos até que não houvesse nenhuma partícula sólida no meio. Após essa etapa foram feitas diluições da solução base nas concentrações de 0,05 mg/ml, 0,04 mg/ml, 0,03 mg/ml, 0,02 mg/ml, 0,01 mg/ml, 0,005 mg/ml, 0,003 mg/ml, 0,002 mg/ml e 0,001 mg/ml.

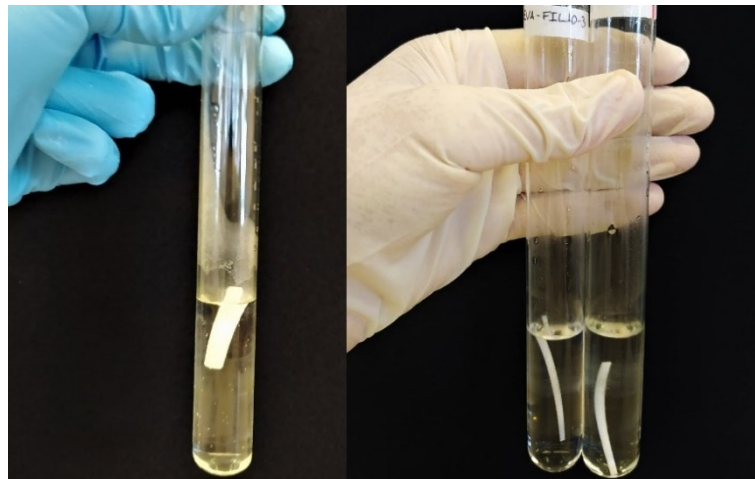
Para as análises das soluções foi utilizado o espectrofotômetro de UV-visível da Global Trade Technology[®] modelo UV-5200 que funciona medindo a absorbância de determinados comprimentos de onda de acordo com a substância presente na amostra. Sendo assim, as medidas foram realizadas para as diferentes concentrações com base no comprimento de onda de 251 nm, característico do Aciclovir. Com os dados da curva de calibração é possível

determinar a quantidade de fármaco presente na solução analisada, e assim acompanhar a evolução da liberação de medicamento no meio ao longo do tempo.

4.6.2 Monitoramento da liberação de Aciclovir

Após a etapa de elaboração da curva de calibração, foram separados três corpos de prova de dimensões retangulares (30 mm x 6 mm x 2 mm) para cada uma das composições, semelhantes aos utilizados nos ensaios mecânicos, resultando em um total de 12 corpos de prova com massa média de $323,88 \pm 44,01$ mg. A mesma metodologia foi utilizada para análise das amostras dos filamentos (30 mm x 1,75 mm), sendo um total de mais 12 amostras com massa média de $92,28 \pm 13,08$ mg. Essas amostras foram colocadas em tubos de ensaio com 11 mm de diâmetro, 220 mm de altura e capacidade de aproximadamente 30 ml, preenchidos com 15 ml de solução tampão de PBS, conforme representado na Figura 31.

Figura 31: Corpo de prova (esquerda) e filamentos (direita) nos tubos de ensaio contendo PBS utilizados nas análises de liberação de aciclovir.



Fonte: Autor.

Os frascos foram submersos parcialmente em banho a 37°C com agitação horizontal de 60 Hz. A cada intervalo de tempo pré-estabelecido, a solução era retirada dos tubos de ensaio, separada em frascos para análise de UV-Vis, preenchendo os tubos com nova solução de 15 ml de PBS e retornando as amostras ao banho. Na primeira semana, as amostras foram trocadas em intervalos de 4, 24, 48 e 96 horas e a partir da segunda semana as medidas eram realizadas com intervalo mínimo de 48 horas de acordo com o perfil de liberação das amostras.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

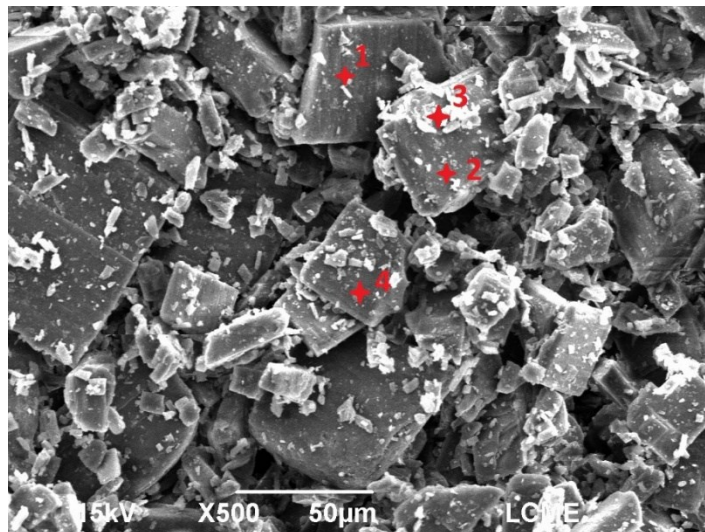
5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS FILAMENTOS

5.1.1 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Através das análises de microscopia eletrônica de varredura é possível realizar a caracterização morfológica das amostras e avaliar, por exemplo, a qualidade superficial dos filamentos em termos de rugosidade, o que afeta diretamente no processo de impressão, visto que uma superfície com maior grau de imperfeições tende a ser mais irregular quanto ao diâmetro.

Como o principal objetivo das análises do MEV era observar a incorporação e dispersão do fármaco na matriz polimérica, primeiramente foram feitas imagens do fármaco além de análise química por EDS para verificar as proporções dos elementos químicos no medicamento. O aciclovir utilizado no trabalho encontra-se em forma de pó e, conforme observado na Figura 32, possui partículas de diversos tamanhos, sendo as maiores com cerca de 50 μm .

Figura 32: Imagens do Aciclovir obtidas no MEV com aumento de 500x.



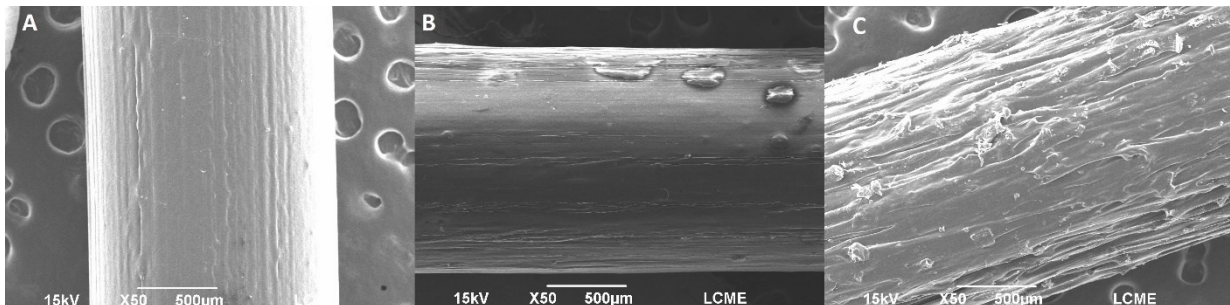
Fonte: Autor.

O elemento fundamental para identificação do fármaco foi o Nitrogênio, pois o Aciclovir apresenta, com base em sua fórmula molecular, cerca de 31 wt.% (SHAMSHINA et al., 2017) do mesmo enquanto o TPU apresenta cerca de 7 wt.% (PUBCHEM, 2021) e o EVA não possui nitrogênio em sua composição (MAJOR; FUENMAYOR; MCCONVILLE, 2016). Sendo assim, a estimativa da porcentagem em peso deste elemento feita pelo EDS possibilita a identificação das partículas de fármaco. Esta análise foi feita no fármaco em diferentes regiões da amostra, conforme os pontos em destaque na Figura 32, que estimou uma proporção de 33,19

$\pm 4,55$ wt.% de nitrogênio, próximo ao valor teórico, e serviu como base para as análises das amostras de interesse.

A partir da análise da Figura 33, percebe-se que o filamento de EVA sem fármaco possui um melhor acabamento do que os filamentos contendo aciclovir. Além disso, o filamento com 20 wt.% de fármaco apresenta uma superfície com elevada rugosidade, com aspecto “esponjoso”. Essa característica tende a aumentar a porosidade do material, tornando-se um problema na impressão devido a formação de bolhas, que causam vazios no dispositivo impresso e reduzem a adesão entre camadas.

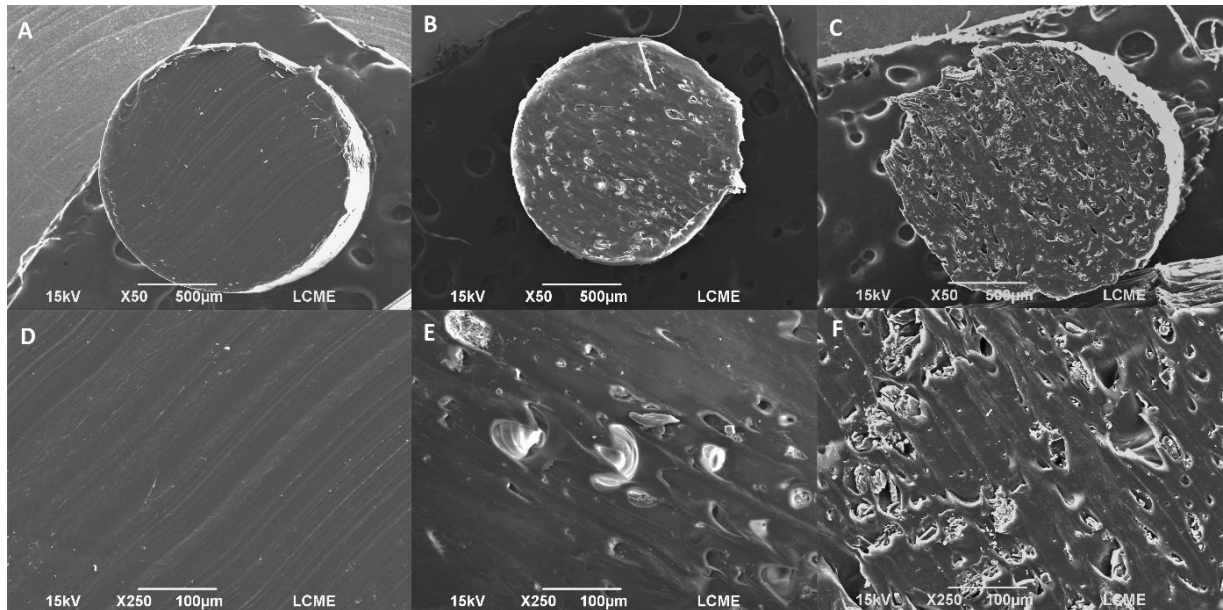
Figura 33: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x dos filamentos de EVA (A), EVA com 10 wt.% de ACV (B) e EVA com 20 wt.% ACV (C).



Fonte: Autor.

Com base na Figura 34, percebe-se que a presença de partículas aumenta de acordo com a concentração de fármaco em cada amostra. Além disso, apesar dos pequenos aglomerados de partículas de aciclovir se formarem no interior do filamento, as partículas encontram-se bem dispersas na matriz. Vale destacar que a presença de porosidade nos filamentos também foi maior para a amostra com 20 wt.% de aciclovir. Isso ocorre pois o fármaco contém umidade e, mesmo com todo o procedimento de secagem, durante a extrusão em temperaturas elevadas ocorre a evaporação desta umidade presente no sistema, gerando bolhas no interior do material. Conforme discutido anteriormente, isso compromete o processo de impressão, sendo justamente mais crítico o processo de impressão para os dispositivos de EVA com 20 wt.% de medicamento, que apresentam maior porosidade.

Figura 34: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos filamentos de EVA (A, D), EVA com 10 wt.% de ACV (B, E) e EVA com 20 wt.% ACV (C, F).

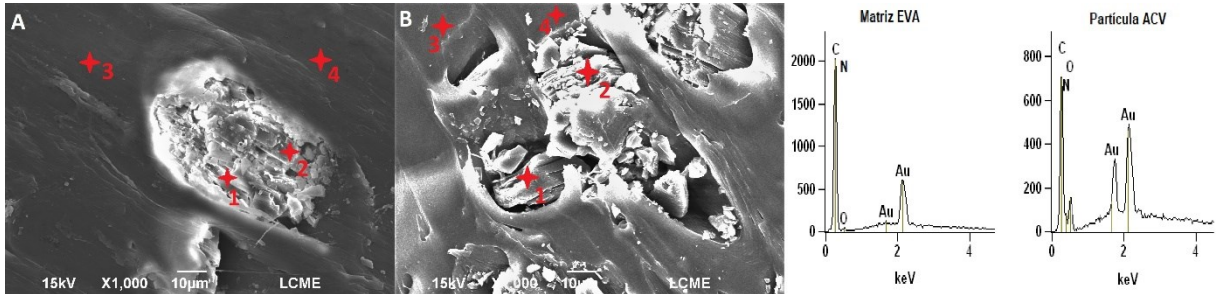


Fonte: Autor.

A partir das imagens obtidas no MEV foi possível verificar que o fármaco se encontra em maior concentração na parte interna do filamento (seção transversal) com apenas algumas partículas localizadas na superfície. Para verificar se as partículas observadas nas imagens do MEV eram referentes ao fármaco, e assim confirmar a incorporação do mesmo a matriz, foram realizadas análises químicas de espectroscopia de energia dispersiva (EDS). Como o aciclovir possui nitrogênio em sua composição e o EVA é composto apenas de carbono, hidrogênio e oxigênio, partículas que apresentam elevadas concentrações de nitrogênio podem ser consideradas do fármaco.

Com base na Figura 35 é possível identificar o fármaco na amostra de EVA-F10 com base na concentração de $19,84 \pm 3,20$ wt.% de nitrogênio encontrada nos pontos 1 e 2. Da mesma forma, para a amostra de EVA-F20, foi possível a identificação do aciclovir em diferentes regiões com concentrações de $22,85 \pm 2,09$ wt.% de nitrogênio nos pontos 1 e 2, que diferem da matriz localizada nos pontos 3 e 4 que apresentou concentrações de $4,17 \pm 0,14$ wt.% do mesmo elemento, comprovando a presença de medicamento em ambas as amostras. As pequenas quantidades de nitrogênio encontradas em alguns pontos da matriz de EVA são devido a imprecisão do EDS ou mesmo pela proximidade com pequenas partículas do medicamento próximas a região de análise. Os detalhes da composição química de cada um dos pontos encontram-se na Tabela A1 localizada no Apêndice A.

Figura 35: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos filamentos de EVA contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS; espectro EDS para matriz EVA e partículas de ACV (C).

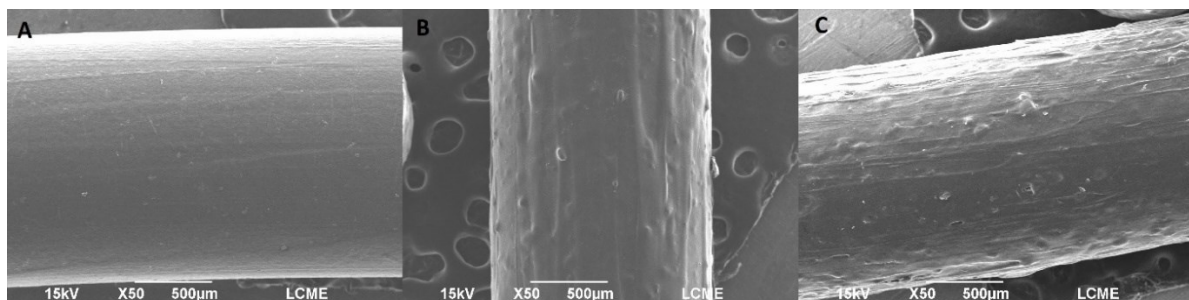


Fonte: Autor.

Com relação aos filamentos de TPU representados na Figura 36, a amostra sem fármaco possui superfície lisa, enquanto as amostras com fármaco se tornam mais rugosas de acordo com a quantidade de medicamento presente. Esse comportamento foi semelhante ao descrito por Linares et al., (2021), que avaliou as condições de impressão de filamentos de TPU contendo entre 10% e 70% em massa de fármaco, considerando um cenário onde o termoplástico funde durante o processo e o fármaco, por apresentar elevada temperatura de fusão, permanece como partículas cristalinas dispersas na matriz, ou seja, semelhante as condições do presente trabalho. O mesmo estudo sugere 30 wt.% de fármaco como limite para aplicações em impressão 3D por fabricação de filamento fundido. Acima dessa quantidade os filamentos apresentam elevada rugosidade o que dificulta o processo de impressão.

Além disso, vale destacar que o mesmo comportamento foi observado para os filamentos de EVA. Entretanto, percebe-se que para o filamento sem fármaco a superfície da amostra de TPU é mais lisa do que a de EVA, assim como as amostras com aciclovir apresentam menos imperfeições nos filamentos de TPU em comparação com os de EVA. Essa melhora no acabamento superficial permitiu uma maior facilidade no processo de impressão com os filamentos de TPU, produzindo dispositivos com maior precisão geométrica.

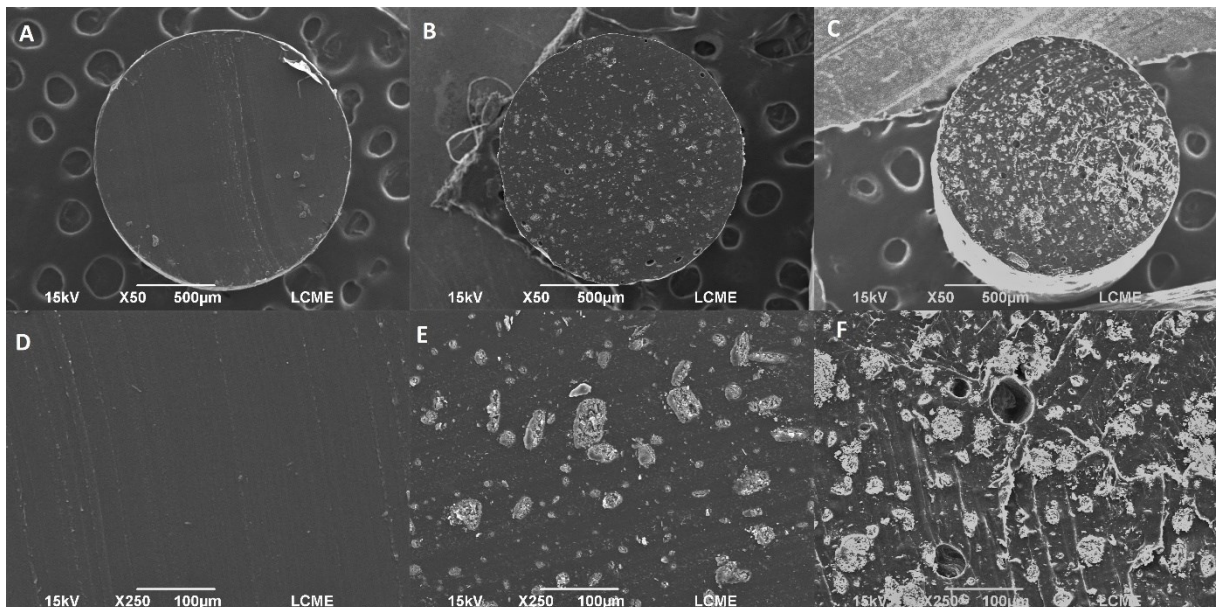
Figura 36: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x dos filamentos de TPU (A), TPU com 10 wt.% de ACV (B) e TPU com 20 wt.% ACV (C).



Fonte: Autor.

A partir da análise das imagens da Figura 37 percebe-se que a amostra de TPU puro apresenta seção transversal lisa, enquanto as amostras de fármaco apresentam partículas dispersas na matriz, sendo que a amostra com 20 wt.% de aciclovir apresenta maior concentração destas partículas, confirmando a maior quantidade de medicamento disperso na amostra. Porém, é possível identificar algumas regiões que possuem maiores concentrações de fármaco, principalmente no filamento contendo 20 wt.% de aciclovir. Essa amostra também apresentou alguns poros, resultantes da evaporação da umidade durante extrusão. Essa porosidade ocorre com menor intensidade para os filamentos de TPU em comparação aos de EVA, o que resultou em uma maior facilidade de impressão dos dispositivos com este material.

Figura 37: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos filamentos de TPU (A, D), TPU com 10 wt.% de ACV (B, E) e TPU com 20 wt.% ACV (C, F).



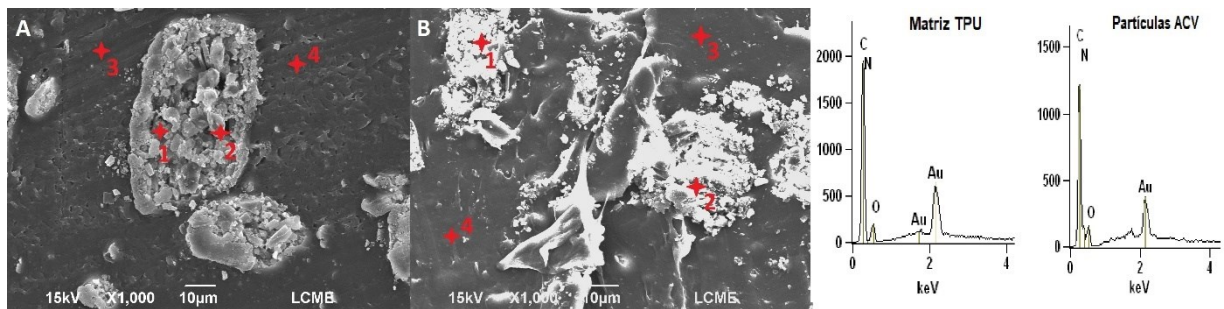
Fonte: Autor.

Com a mesma metodologia utilizada para as amostras de EVA, foi realizada análise química das partículas através da técnica de EDS. Entretanto, ao contrário do EVA, o TPU possui elementos semelhantes em sua estrutura química em relação ao aciclovir como, por exemplo, o carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. Sendo assim, a identificação é possível através da diferença das concentrações de nitrogênio, visto que este elemento apresenta maior porcentagem em massa na estrutura do aciclovir do que na de TPU.

A Figura 38 demonstra os pontos analisados por EDS, sendo que para a amostra de TPU-F10 foram identificadas concentrações de $25,38 \pm 4,21$ wt.% de nitrogênio nos pontos 1 e 2, que são referentes ao fármaco e nos pontos 3 e 4, referentes a matriz, foram de $6,93 \pm 0,48$

wt.%. Da mesma forma, para a amostra de TPU-F20 foram encontrados nos pontos 1 e 2 uma concentração de $26,47 \pm 0,04$ wt.% de nitrogênio, referente ao fármaco, e nos pontos 3 e 4 de $5,79 \pm 0,73$ wt.% referentes a matriz. Confirmando que a diferença de concentração deste elemento possibilita a identificação de partículas de aciclovir. Os detalhes da composição química de cada um dos pontos encontram-se na Tabela A2 localizada no Apêndice A.

Figura 38: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos filamentos de TPU contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS; espectro EDS para matriz TPU e partículas de ACV (C).



Fonte: Autor.

5.1.2 Análises de FTIR

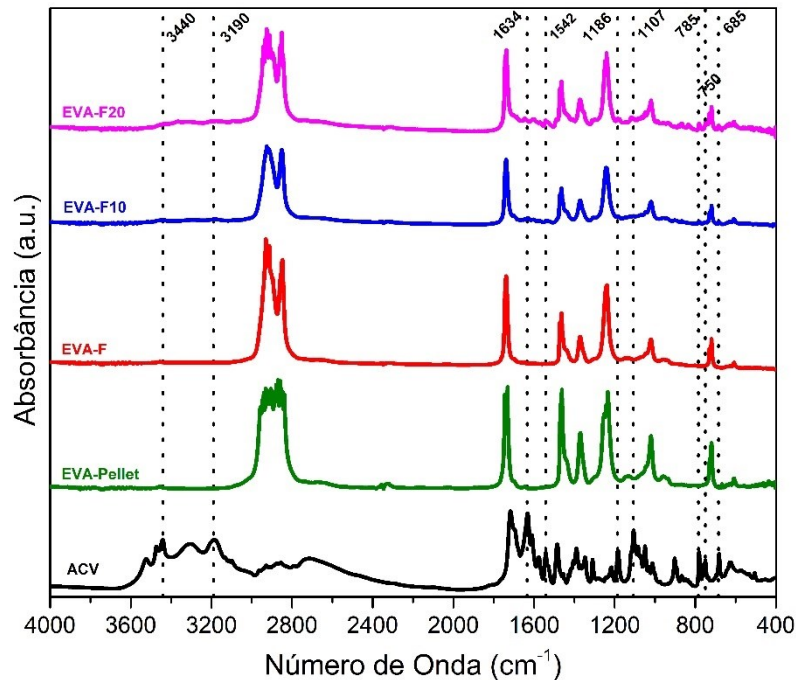
O espectro de FTIR característico do Aciclovir apresenta picos bem definidos na região de 3200 a 3600 cm^{-1} . Nesta região estão presentes informações referentes ao estiramento das aminas primárias e secundárias e dos grupos O-H (COSTA et al., 2019). A região entre 1500 e 2000 cm^{-1} concentra as informações relativas as ligações duplas e apresenta picos em 1738 cm^{-1} e 1634 cm^{-1} relativos a ao estiramento das ligações C=O e a vibração de flexão da amina primária respectivamente (MALIK et al., 2017). Já o pico localizado em 1542 cm^{-1} tem relação com o estiramento dos grupos C=N e C-N. Com relação a região com números de onda inferiores a 1500 cm^{-1} vale destacar a presença de bandas de absorbância entre 1186 cm^{-1} e 1107 cm^{-1} referentes as vibrações de flexão dos grupos amina e ao estiramento das ligações C-O respectivamente (AKIMSHEVA; DOLININA; PARFENYUK, 2019). O sinal presente em 785 cm^{-1} refere-se as vibrações de flexão para fora do plano dos grupos C-H e em 685 cm^{-1} as vibrações angulares assimétricas do grupo N-H (VEDULA et al., 2016).

No caso do EVA, as bandas de absorção mais significantes estão na região entre 2928 e 2849 cm^{-1} e representam, respectivamente, o estiramento antissimétrico e simétrico dos grupos $-\text{CH}_2-$. Outro pico relevante se encontra em 1736 cm^{-1} e está relacionado com a vibração do grupo carbonila (C=O) dos ésteres saturados (RAMÍREZ-HERNÁNDEZ; AGUILAR-FLORES; APARICIO-SAGUILÁN, 2019). Já os picos entre 1463 e 1370 cm^{-1} estão

relacionados com a deformação dos grupos $-CH_2-$ e $-CH_3-$. Por fim o pico localizado em 718 cm^{-1} refere-se a cadeias de $-CH_2-$ características do polietileno (GASTON et al., 2016).

A Figura 39 representa os espectros obtidos nas análises de FTIR para os filamentos de EVA e o aciclovir puro, com destaque para alguns picos onde a presença do fármaco pode ser verificada.

Figura 39: Espectro FTIR dos filamentos de EVA e suas diferentes composições, do pellet do material puro e do Aciclovir (ACV).



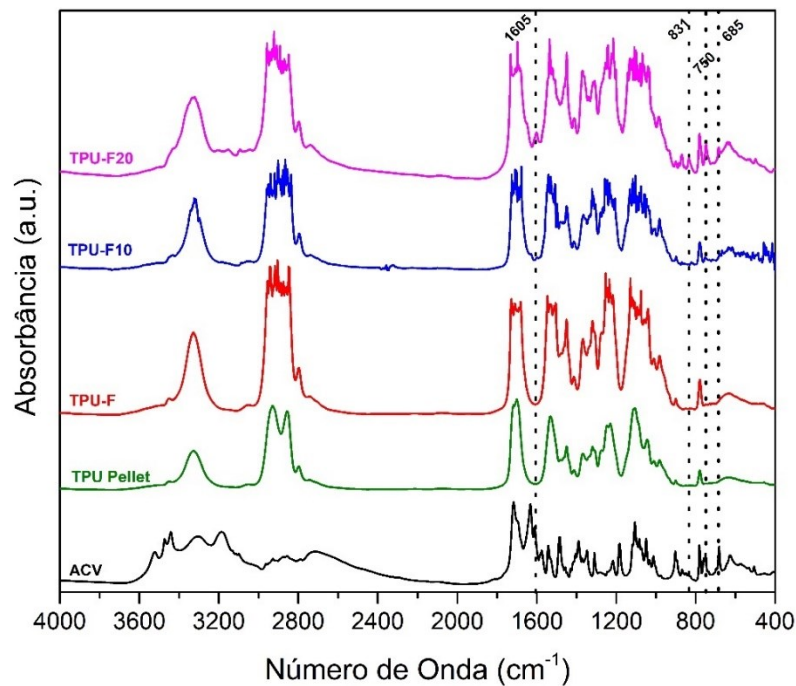
Fonte: Autor.

É possível observar a incorporação do fármaco principalmente pela ausência de picos na região de 3200 a 3600 cm^{-1} para a amostra de EVA puro, enquanto para as amostras contendo medicamento ocorre a presença de sinais nessa região. Além disso, visto que o EVA não apresenta nitrogênio em sua composição, a presença dos picos relativos aos grupos amina, como em 1634 , 1542 e 750 cm^{-1} , são mais um indicativo da presença de fármaco nas amostras. Com relação a porcentagem de medicamento, vale destacar que para as amostras contendo 20 wt.% de aciclovir os picos relativos ao fármaco puro são mais intensos do que os presentes nas amostras contendo 10 wt.%, o que reflete a diferença de concentração do fármaco nas amostras.

Conforme ilustrado na Figura 40, o TPU apresenta bandas de absorção em 3324 cm^{-1} relacionadas ao estiramento das ligações do grupo N-H e em 2926 e 2853 cm^{-1} referentes, respectivamente a vibrações assimétricas e simétricas de estiramento dos grupos $-CH_2-$ (CHERNONOSOVA et al., 2018; JAGANATHAN; MANI; KHUDZARI, 2019). Na região abaixo dos 2000 cm^{-1} , vale destacar as bandas de absorção em 1698 cm^{-1} relativa ao estiramento

dos grupos carbonila (C=O), em 1530 cm^{-1} referente a deformação das ligações do grupo -NH- e em 1231 cm^{-1} devido as vibrações do grupo C-N (AUDIFRED-AGUILAR; PINO-RAMOS; BUCIO, 2021). Por fim, o pico em 1106 cm^{-1} se refere ao estiramento assimétrico do grupo C-O-C dos ésteres alifáticos presentes no segmento rígido do poliuretano (CHERNONOSOVA et al., 2018).

Figura 40: Espectro FTIR dos filamentos de TPU e suas diferentes composições, do pellet do material puro e do Aciclovir (ACV).



Fonte: Autor.

Ao contrário do observado na Figura 39 para as amostras de EVA, o espectro do TPU apresenta muitas bandas de absorbância semelhantes ao aciclovir (ACV) devido à presença de grupos funcionais similares em ambas as estruturas químicas como, por exemplo, amins secundárias (3332 cm^{-1}), grupos carbonila (1532 cm^{-1}), além de ligações do tipo C-N e C-O (entre 1186 e 1107 cm^{-1}). Sendo assim, foi possível verificar a presença de aciclovir nos dispositivos de TPU contendo 10 wt.% (TPU-F10) e 20 wt.% (TPU-F20) de medicamento, nos picos sinalizados na Figura 40 em 1605 cm^{-1} e na região entre 831 e 685 cm^{-1} , com destaque para o pico em 750 cm^{-1} referente a amina primária (dobra). Da mesma forma que nos filamentos de EVA, os picos relativos a presença do fármaco são mais intensos para a amostra contendo 20 wt.% de aciclovir, confirmando a diferença de concentração do mesmo também nos filamentos de TPU.

5.1.3 Caracterização Térmica (DSC)

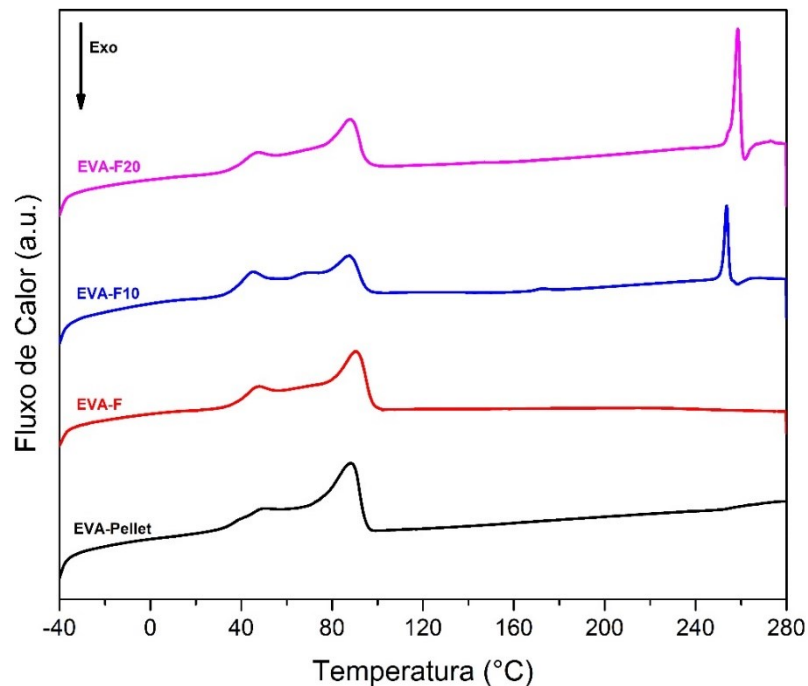
A calorimétrica diferencial de varredura (DSC) é uma ferramenta de análise eficaz para caracterização das propriedades físicas do material como, por exemplo, determinação dos pontos de fusão e cristalização, temperaturas de transição, além de suas correspondentes entalpias (SCHICK, 2009).

O copolímero de EVA possui morfologia complexa que em geral consiste em uma fase cristalina, onde estão as unidades de polietileno, uma região de interface onde estão presentes segmentos de etileno e acetato de vinila, e uma região amorfa complexa que consiste em segmentos não cristalizados de etileno e acetato de vinila. Entretanto, devido à complexidade deste mecanismo, a literatura cita que dependendo da porcentagem de acetato de vinila essas estruturas podem estar mais ou menos presentes no material (ALMEIDA et al., 2011; YAMAKI; PRADO; ATVAR, 2002).

No caso do EVA utilizado neste trabalho, que contém 16 wt.% de acetato de vinila, é possível verificar a presença de duas regiões cristalinas distintas através dos picos de fusão representados na Figura 41. A primeira ocorre em 47 °C (T_{F1}) e a segunda em 88 °C (T_{F2}) para a amostra do material puro antes do processamento (EVA-Pellet), e apresenta comportamento semelhante para as outras composições. Segundo Brogly et al. (1997), essas regiões de fusão representam duas estruturas cristalinas distintas na amostra com diferente morfologia e grau de perfeição das lamelas cristalinas. O ponto de fusão com temperatura inferior (T_{F1}) refere-se a estrutura com menor grau de organização, enquanto a estrutura referente ao ponto de fusão superior (T_{F2}) é mais próxima ao do polietileno puro.

Outro dado relevante que pode ser analisado a partir do termograma da Figura 41 é a presença de fármaco nas amostras, a partir do ponto de fusão característico do aciclovir na região de 258 °C (T_{Facv}). Percebe-se ambas as amostras apresentaram um pico endotérmico nesta região, demonstrando a incorporação de fármaco em ambas as amostras. Além disso, é possível perceber que a intensidade deste pico é maior para a amostra contendo 20 wt.% de aciclovir (EVA-F20) do que para a amostra com 10 wt.% (EVA-F10) o que confirma a diferença de concentração de fármaco na amostras, sendo maior no filamento de EVA-F20.

Figura 41: Termograma da rampa de aquecimento no DSC dos filamentos de EVA e suas diferentes composições.



Fonte: Autor.

A partir dos dados obtidos no DSC é possível fazer a estimativa da porcentagem do medicamento em cada amostra (%ACV) a partir do pico de fusão característico do aciclovir e utilizando a Equação 5, além da cristalinidade (χ_c) calculada a partir da Equação 4 e dos dados da faixa de fusão, conforme descritos na Tabela 7. Com relação a cristalinidade, a amostra do EVA puro antes do processamento (EVA-Pellet) apresentou cerca de 30% de cristalinidade, semelhante a outros estudos da literatura (ALMEIDA et al., 2011). Além disso, percebe-se que o processamento causa uma leve redução na cristalinidade, porém, esta redução é maior com a adição do fármaco na matriz, diminuindo cerca de 8%.

A porcentagem de aciclovir teórica das amostras é de 10 wt.% para o EVA-F10 e 20 wt.% para o EVA-F20, porém, a quantidade real calculada a partir das análises de DSC nos filamentos foi de 7,1 wt.% para o EVA-F10 e 13,2 wt.% para o EVA-F20, sendo portanto cerca de 30% inferior a quantidade teórica. Essa redução ocorre devido ao ponto de fusão do fármaco ser superior a temperatura de processamento na extrusora e, portanto, durante a fabricação dos filamentos parte do medicamento fica aderido às paredes do equipamento e à rosca da extrusora.

Tabela 7: Dados do comportamento térmico de filamentos de EVA baseados nos resultados das curvas de aquecimento no DSC.

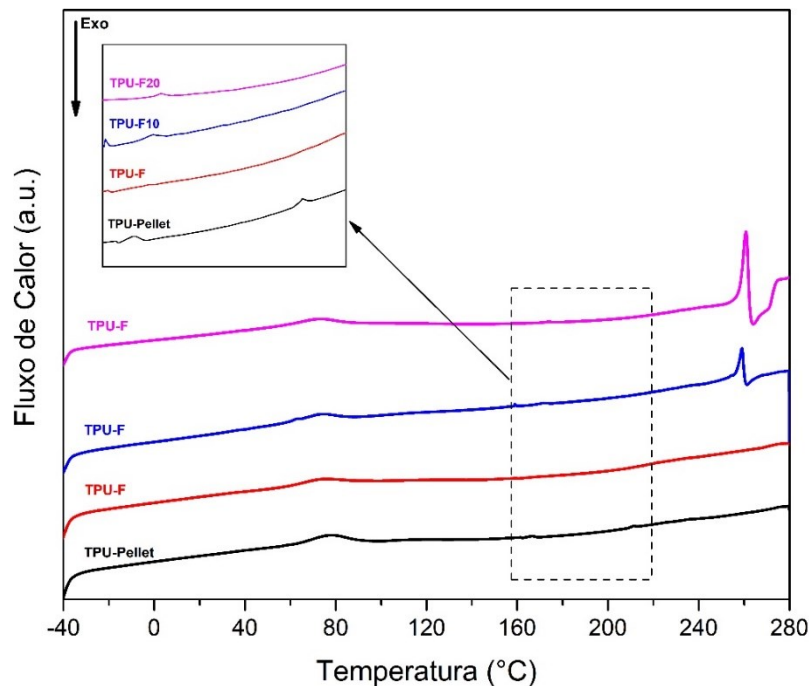
Amostra	T_{F1} (°C)	T_{F2} (°C)	ΔH_F (J/g)	χ_c (%)	T_{Facv} (°C)	ΔH_{Facv} (J/g)	%ACV (wt.%)
EVA-Pellet	49,9 ± 0,2	88,9 ± 0,8	89,1 ± 4,4	30,4 ± 1,5	-	-	-
EVA-F	47,4 ± 0,7	89,7 ± 1,3	84,6 ± 2,9	28,9 ± 1,0	-	-	-
EVA-F10	45,8 ± 0,4	88,4 ± 0,7	64,0 ± 0,6	21,8 ± 0,2	255,0 ± 2,0	8,3 ± 0,3	7,1 ± 0,3
EVA-F20	48,2 ± 0,6	88,9 ± 0,9	62,1 ± 4,9	21,2 ± 1,7	260,3 ± 2,5	15,4 ± 2,1	13,2 ± 1,8

Fonte: Autor.

Já em relação ao TPU, a interpretação dos picos endotérmicos permanece como uma área de considerável interesse na literatura especialmente devido à complexidade estrutural dessa classe de polímeros. Os principais eventos endotérmicos de interesse estão localizados entre 50 °C e 250 °C, sendo que o tamanho e a posição dos picos de fusão dependem de diversos fatores como, por exemplo, a composição do poliuretano termoplástico, a razão entre segmentos rígidos e flexíveis, o tamanho dos segmentos flexíveis, a temperatura de processamento e a presença de deformação mecânica (MARTIN et al., 1997). Outra característica desses materiais que dificulta a interpretação de seus eventos térmicos é a presença de regiões classificadas como “paracristalinas”, que apresentam ordenamento parcial de suas cadeias. Isso ocorre principalmente devido a abundância de átomos de hidrogênio nos grupos uretano assim como oxigênio dos grupos carbonila e éter que permitem a formação de ligações de hidrogênio que aparentemente reduzem a mobilidade das cadeias e sua capacidade de se organizarem em redes cristalinas (SZYCHE; POIRIER, 2021).

A partir da análise da Figura 42, percebe-se um pico endotérmico em 78 °C para a amostra do TPU puro antes do processamento (TPU-Pellet) que indica a temperatura de fusão dos segmentos rígidos. Esses picos endotérmicos apresentam apenas uma pequena variação na capacidade calorífica devido à baixa movimentação dos segmentos rígidos organizados em curtas distâncias, conforme relatado também por Barick e Tripathy (2010). Além disso percebe-se que a entalpia de fusão diminui de acordo com a concentração de fármaco, o que sugere que a adição do medicamento pode reduzir ainda mais a mobilidade dos segmentos rígidos.

Figura 42: Termograma da rampa de aquecimento no DSC dos filamentos de TPU e suas diferentes composições.



Fonte: Autor.

Outros eventos endotérmicos importantes ocorrem entre 166 °C e 211 °C para amostra do TPU-Pellet, conforme região em destaque na Figura 42, devido a fusão de segmentos rígidos capazes de se organizarem em cadeias longas e que dão origem a uma diferente estrutura cristalina, conforme observado também por Barick e Tripathy (2010). A mudança de comportamento das amostras com fármaco nessa região reforça a ideia de que as partículas do medicamento podem interferir na mobilidade das cadeias. Além disso, conforme citado acima, o processamento pode alterar o comportamento térmico dos poliuretanos termoplásticos, o que foi verificado pela ausência dos picos endotérmicos nas amostras de filamento de TPU na região citada anteriormente, sendo que as amostras contendo aciclovir apresentam apenas um pequeno pico endotérmico em 171 °C, sugerindo que o processamento por extrusão pode impactar na mobilidade das cadeias e no comportamento térmico do material.

Com relação a porcentagem de aciclovir incorporada aos filamentos, percebe-se que a amostra de contendo TPU-F10 apresentou 4,8 wt.% e a de TPU-20, 9,5 wt.%. Esses valores mostram que a quantidade de fármaco real na amostra é de cerca de 50% do valor teórico. Conforme discutido no caso do EVA, essa perda ocorre principalmente durante o processo de extrusão.

Tabela 8: Dados do comportamento térmico dos filamentos de TPU baseados nos resultados das curvas de aquecimento no DSC.

Amostra	T_F (°C)	ΔH_F (J/g)	χ_c (%)	T_{Facv} (°C)	ΔH_{Facv} (J/g)	%ACV (wt.%)
TPU-Pellet	78,3 ± 0,1	5,7 ± 2,1	3,3 ± 1,2	-	-	-
TPU-F	74,8 ± 0,7	4,3 ± 0,6	2,5 ± 0,4	-	-	-
TPU-F10	75,0 ± 0,1	4,3 ± 0,1	3,3 ± 0,1	258,5 ± 0,1	5,6 ± 0,2	4,8 ± 0,2
TPU-F20	73,6 ± 0,3	4,6 ± 0,6	2,5 ± 0,3	259,9 ± 1,3	11,1 ± 1,3	9,5 ± 1,1

Fonte: Autor.

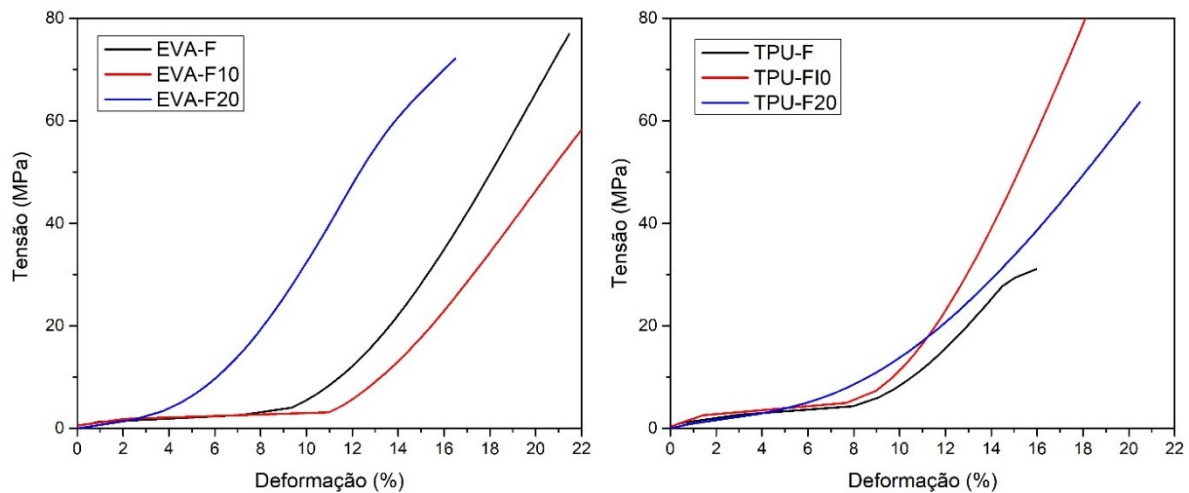
5.1.4 Caracterização das propriedades dinâmico-mecânicas (DMA)

5.1.4.1 Ensaios de Flexão

Os ensaios de flexão foram realizados a fim de investigar o comportamento mecânico dos filamentos, visto que este contribui diretamente para o desempenho do material no processo de impressão 3D. A Figura 43 apresenta o comportamento dos filamentos nos ensaios de flexão com base na média obtida dos ensaios realizados.

Um parâmetro muito utilizado na literatura sobre FFF é a capacidade alimentação (“*feedability*”) e de impressão (“*printability*”) de determinado filamento, que está diretamente relacionada com o módulo e a resistência a flexão do material. No caso dos filamentos utilizados para fabricação por filamento fundido, o aumento do módulo de flexão significa um aumento da rigidez do material, o que é vantajoso para o processo visto que filamentos muito flexíveis tendem a dobrar quando comprimidos em direção ao bico extrusor, interrompendo o processo de impressão, como já discutido anteriormente neste trabalho (Figura 16). Esse problema é comum em algumas composições de EVA com elevadas concentrações de acetato de vinila, que acabam sendo muito flexíveis e não adequados ao processo de FFF. Nesse caso, aditivos são utilizados para aumentar a rigidez desses materiais e melhorar sua capacidade de impressão (TANG et al., 2022).

Figura 43: Médias das curvas de tensão x deformação, obtidas nos ensaios de flexão para os filamentos de EVA (esquerda) e TPU (direita).



Fonte: Autor.

A partir dos dados obtidos nos ensaios foi possível calcular o módulo de flexão e a tensão máxima em 5% de deformação, conforme valores descritos na Tabela 9. Para o filamento de EVA sem fármaco (EVA-F) o módulo de flexão foi de $50,10 \pm 16,42$ MPa, valor um pouco abaixo do encontrado na literatura para uma EVA de mesma porcentagem de acetato de vinila (SAMARO et al., 2021). Essa pequena variação tem relação com a diferente metodologia para avaliar o módulo de flexão.

Com relação ao módulo de flexão, ocorre um aumento com a adição do fármaco, sendo que as amostras com 10 wt.% de aciclovir apresentaram maior módulo em relação as amostras com 20 wt.% do medicamento. Esse comportamento pode ser explicado pois as amostras com 20 wt.% de aciclovir apresentam regiões com aglomerados de partícula do fármaco, o que reduz a seção transversal da matriz polimérica e, eventualmente, aumenta a presença de defeitos, reduzindo a resistência mecânica do material. Além disso, percebe-se um sensível aumento para os valores de tensão a 5% de deformação com a adição de aciclovir. Por fim, ao analisar a Tabela 9, percebe-se que os valores do módulo de flexão dos filamentos de TPU são superiores as respectivas composições de EVA. Esse comportamento pode ser um dos responsáveis pela maior facilidade de impressão dos dispositivos de TPU.

Tabela 9: Valores do Módulo de Flexão e Tensão a 5% de deformação para os filamentos de EVA e TPU, obtidos no ensaio de flexão.

Amostra	Módulo de Flexão (MPa)	Tensão a 5% de deformação (Mpa)
EVA-F	50,10 ± 16,42	2,37 ± 0,91
EVA-F10	76,51 ± 7,12	2,44 ± 0,21
EVA-F20	64,29 ± 15,01	5,50 ± 1,44
TPU-F	89,89 ± 10,87	4,44 ± 1,01
TPU-F10	116,98 ± 18,35	4,47 ± 1,34
TPU-F20	101,95 ± 20,32	5,83 ± 1,53

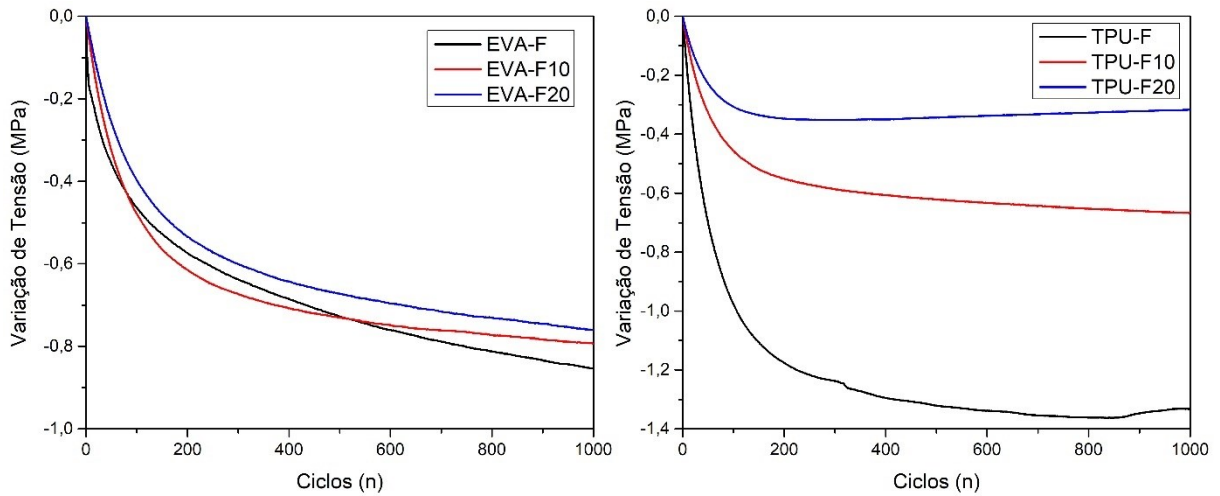
Fonte: Autor.

5.1.4.2 Ensaio de Fadiga

A fadiga é um mecanismo de falha que ocorre quando materiais são submetidos a ciclos de esforço e está relacionada com a redução da resistência quando sujeitos a esforços repetitivos. Esse comportamento pode gerar falhas localizadas e progressivas, produzindo pontos de tensão que podem causar fissuras incompletas ou fraturas após um determinado número de ciclos. Para as aplicações biomédicas a análise de fadiga pode fornecer previsões sobre a durabilidade dos dispositivos em determinadas aplicações.

A partir da análise da Figura 44, é possível observar que para o EVA a adição de fármaco não influenciou de forma significativa o comportamento do material quando submetidos a ciclos de flexão. Porém, percebe-se que nos 400 primeiros ciclos ocorre uma queda da tensão necessária para promover a amplitude definida no ensaio até uma região de estabilização, sendo que este valor varia de acordo com a composição, conforme Tabela 10. Mesmo após essa redução inicial, a tensão segue diminuindo com uma taxa reduzida. No caso do EVA essa redução ocorre por se tratar de um copolímero que quando submetidos a ciclos de deformação pode sofrer destruição das ligações na interface entre o polietileno e o acetato de vinila, além da redução de ligações de hidrogênio entre as cadeias poliméricas (ABDUL HAMID et al., 2020).

Figura 44: Médias das curvas de variação de tensão x ciclos, obtidas nos ensaios de fadiga para os filamentos de EVA (esquerda) e TPU (direita).



Fonte: Autor.

Já para os filamentos de TPU, em comportamento semelhante aos de EVA, ocorre uma redução inicial da tensão necessária para aplicar a amplitude desejada, seguida de uma estabilização da mesma, após cerca de 250 ciclos com pequenas variações de acordo com a composição, conforme Tabela 10. Além disso, as amostras contendo fármaco tiveram uma menor redução da tensão em comparação com a amostra do material puro. Vale destacar que o TPU do tipo Tecoflex[®] é utilizado em diferentes aplicações biomédicas que exigem resistência a fadiga em longos períodos (acima de 1 milhão de ciclos) (BLAMEY, 1993; GUNATILLAKE et al., 2003). Portanto, a investigação utilizada neste ensaio possibilita avaliar apenas o comportamento inicial deste material sob fadiga, não ocorrendo nenhuma falha catastrófica. Vale destacar que o TPU apresentou estabilização nas tensões envolvidas com um número de ciclos menor do que o EVA, o que sugere que os mecanismos de propagação de trincas ocorrem mais rapidamente nos filamentos de poliuretano.

Tabela 10: Valores médios do número de ciclos para estabilização dos filamentos de EVA e TPU nos ensaios de fadiga.

Amostra	Ciclos estabilização (n)	Amostra	Ciclos estabilização (n)
EVA-F	422 ± 93	TPU-F	246 ± 90
EVA-F10	466 ± 28	TPU-F10	270 ± 73
EVA-F20	355 ± 71	TPU-F20	269 ± 85

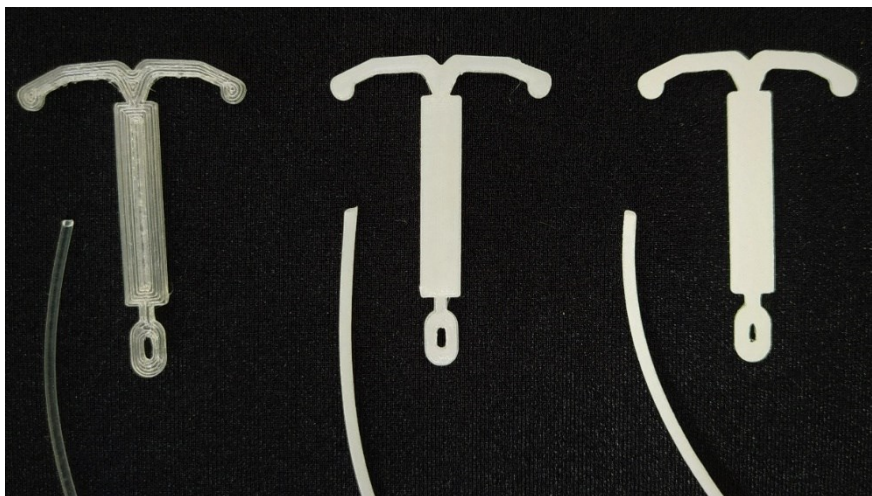
Fonte: Autor.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS DISPOSITIVOS FABRICADOS POR IMPRESSÃO 3D

5.2.1 Dispositivos Intrauterinos

Os filamentos de EVA e TPU sem fármaco são transparentes, conforme Figura 45 e Figura 46, já os filamentos contendo aciclovir apresentaram aspecto branco e opaco, sendo também possível verificar que o dispositivo com 20 wt.% de fármaco é ligeiramente mais branco do que o com 10 wt.%. Essa coloração ocorre porque a temperatura de impressão dos corpos de prova é inferior a temperatura de fusão do medicamento o que sugere que ele não se dissolveu na matriz polimérica em nenhuma das fases de processamento. Segundo Genina et al., (2016), quando ocorre essa dissolução ou o fármaco está em sua fase amorfa, o dispositivo apresenta coloração amarelada. Esse comportamento foi verificado em testes na impressora onde o filamento foi extrudado a 260 °C, ou seja, acima da temperatura de fusão do aciclovir, e apresentou coloração amarelada. É possível observar as linhas de impressão nas amostras sem fármaco, o que não ocorre nas amostras contendo medicamento, uma vez que apresentam aspecto sólido.

Figura 45: Dispositivos intrauterinos de TPU e seus respectivos filamentos sem fármaco (esquerda), com 10 wt.% de aciclovir (centro) e com 20 wt.% de aciclovir (direita).

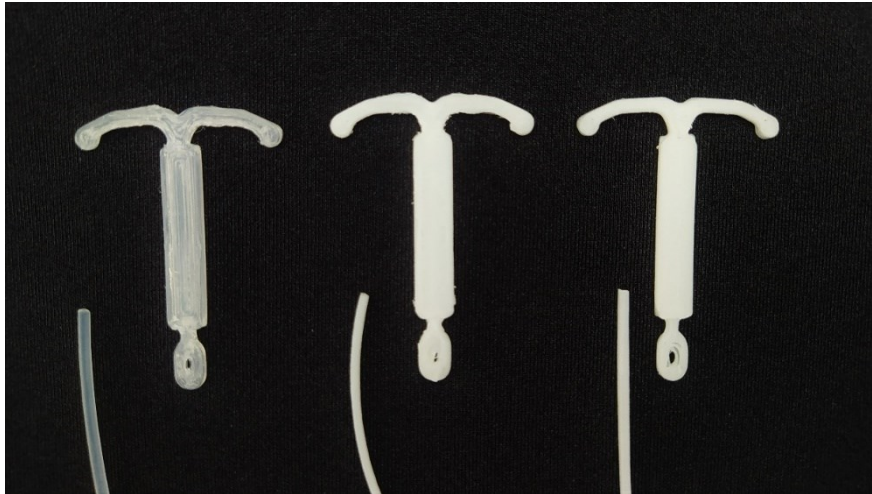


Fonte: Autor.

Através da comparação entre as Figura 45 e Figura 46, percebe-se que os dispositivos fabricados com TPU possuem melhor acabamento superficial, principalmente nos contornos e extremidades. Como representação desse comportamento, destaca-se a região inferior do DIU onde originalmente existe um orifício para facilitar a retirada do dispositivo e que no caso dos dispositivos de EVA ficaram parcialmente desconfigurados. Um dos motivos para esse comportamento deve-se ao fato de o EVA possuir menor temperatura de fusão e ser mais sensível termicamente. Sendo assim, quando o bico extrusor passa por regiões com detalhes

mais complexos, tende a permanecer mais tempo naquele local e a fundir momentaneamente aquele ponto, gerando deformações na peça.

Figura 46: Dispositivos intrauterinos de EVA e seus respectivos filamentos sem fármaco (esquerda), com 10 wt.% de aciclovir (centro) e com 20 wt.% de aciclovir (direita).



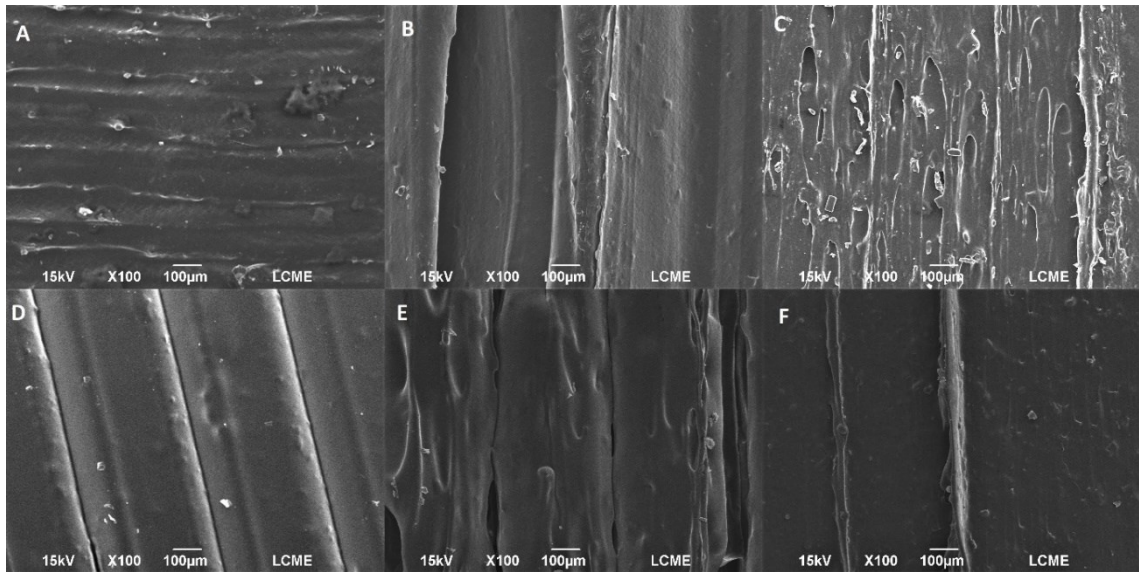
Fonte: Autor.

5.2.1.1 Análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As análises de MEV foram realizadas para utilizando a parte central do DIU, a fim de avaliar também a morfologia das amostras em regiões semelhantes à dos corpos de prova utilizados nos ensaios de liberação. A Figura 47 apresenta a vista da superfície dos dispositivos impressos, permitindo avaliar que para as amostras de EVA o acabamento superficial piora com o aumento da concentração de fármaco, gerando uma superfície mais irregular e porosa.

Já no caso do TPU, para a amostra sem fármaco as linhas de impressão são bem definidas e com 10 wt.% de aciclovir se tornam mais rugosas e com presença de vazios entre as camadas. Já para a amostra com 20 wt.% de medicamento as camadas parecem sobrepostas devido a maior temperatura de impressão o que facilita a adesão entre as camadas, porém pode causar deformações superficiais na amostra.

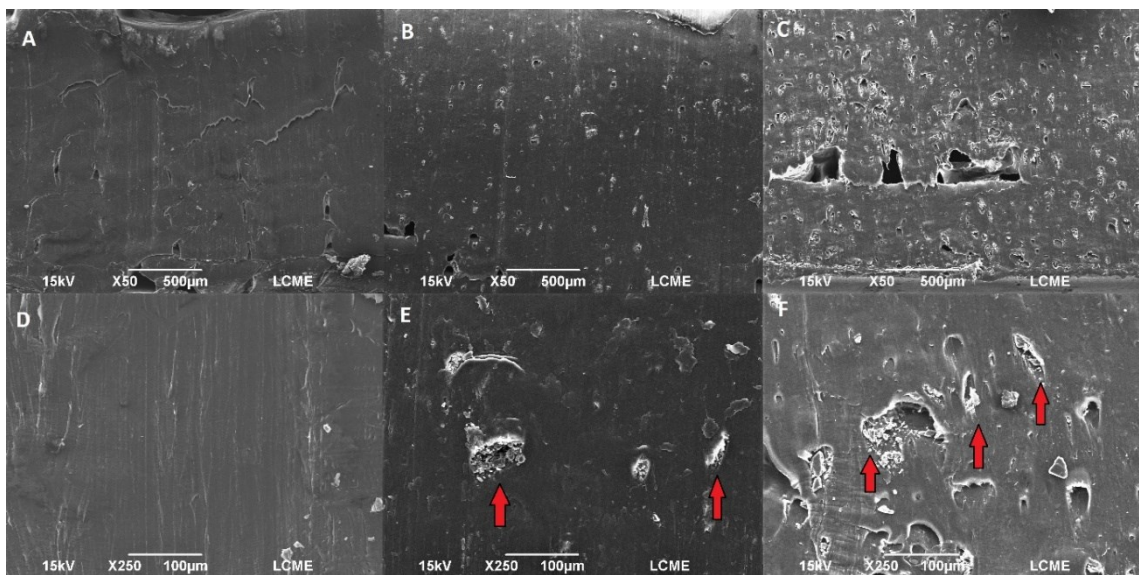
Figura 47: Imagens obtidas no MEV com aumento de 100x da superfície dos dispositivos intrauterinos de EVA (linha superior) e TPU (linha inferior) sem fármaco (A, D), com 10 wt.% de ACV (B, E) e com 20 wt.% ACV (C, F).



Fonte: Autor.

Para avaliação da dispersão do fármaco na matriz foram feitas imagens das seções transversais dos dispositivos com diferentes escalas, conforme Figura 48. Percebe-se que para a amostra de EVA sem fármaco (Figura 48 – A) ocorreu boa adesão entre as camadas, tendo um aspecto sólido com presença apenas de alguns pequenos vazios.

Figura 48: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos dispositivos intrauterinos impressos de EVA (A, D), EVA com 10 wt.% de ACV (B, E) e EVA com 20 wt.% ACV (C, F).



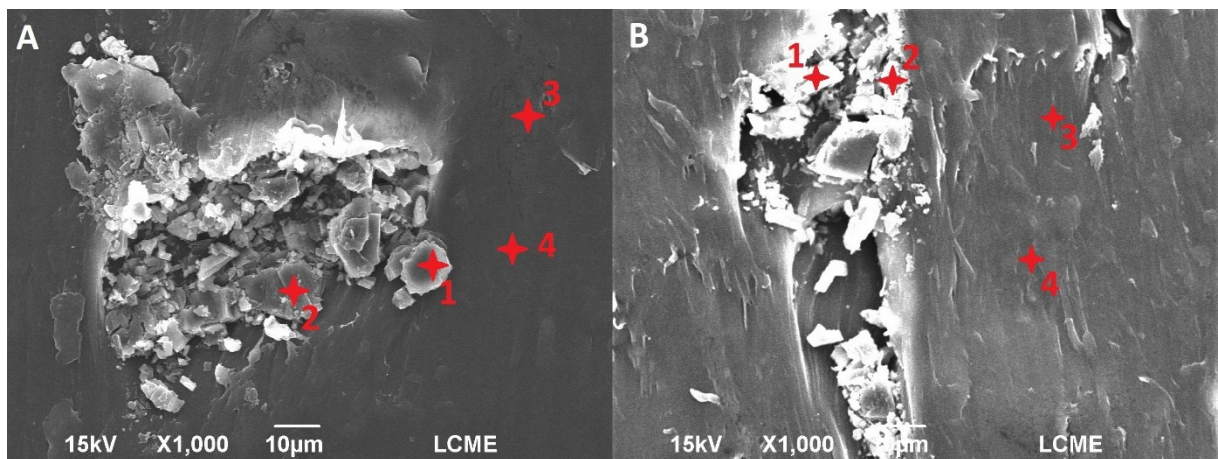
Fonte: Autor.

A partir da análise da Figura 48 – B,C percebe-se a presença de diversos aglomerados de fármaco (sinalizados pelas setas vermelhas) dispersos na amostra. Além disso, essa

concentração de partículas é maior para a amostra com 20 wt.% de aciclovir, confirmando a diferença de concentração de medicamento nas amostras. Porém, a presença do medicamento também gerou alguns defeitos na amostra, principalmente devido à presença de umidade nos filamentos que causam bolhas durante a impressão, conforme discutido anteriormente.

Para verificação se os pontos citados anteriormente referem-se a partículas de fármaco, foi realizada análise química de EDS nos pontos em destaque na Figura 49, sendo a concentração de nitrogênio determinante para esta análise, seguindo a mesma metodologia utilizada para os filamentos. Para a amostra EVA-P10 foi detectado uma média de nitrogênio de $31,61 \pm 4,35$ wt.% nas partículas de fármaco (pontos 1 e 2) enquanto que para a matriz foi de $3,48 \pm 1,40$ wt.% (pontos 4 e 5). Já para a amostra EVA-P20 foi detectada uma média de nitrogênio $28,00 \pm 0,08$ wt.% para as partículas de aciclovir (pontos 1 e 2) e para a matriz de $10,31 \pm 1,32$ wt.% (pontos 3 e 4), sendo possível confirmar a presença de pequenos aglomerados de fármaco em ambas as amostras. Com relação as pequenas frações de nitrogênio encontradas na matriz de EVA, estas ocorrem devido a imprecisões na medição de EDS ou por conta da presença de pequenas partículas de fármaco próximo a região de interesse. As informações detalhadas de cada um dos pontos encontram-se na Tabela A3 do Apêndice A.

Figura 49: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos dispositivos intrauterinos de EVA contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS.

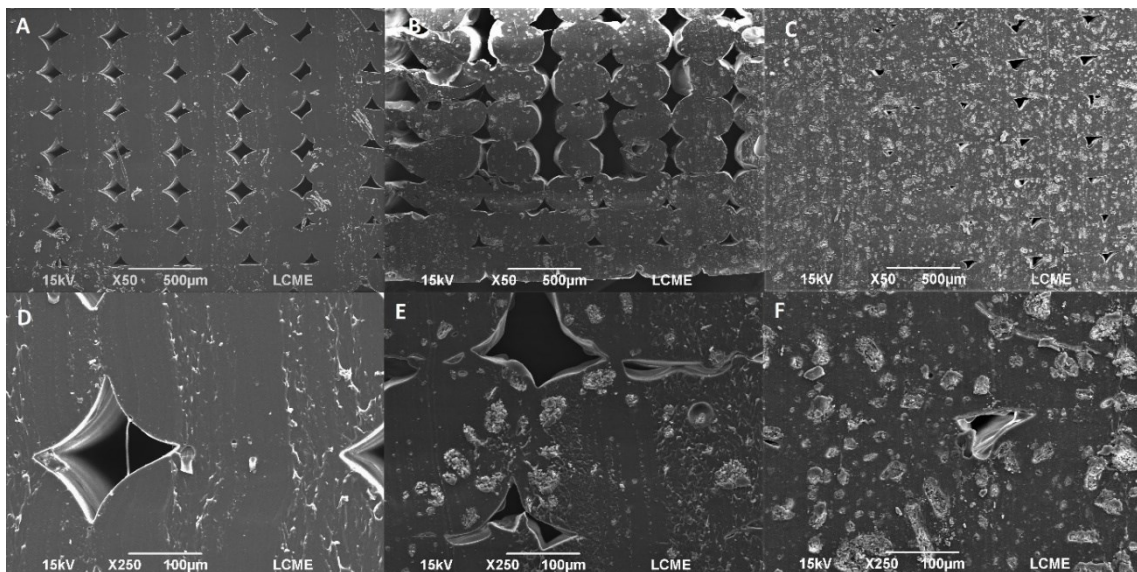


Fonte: Autor.

A Figura 50 apresenta as imagens da seção transversal dos dispositivos de TPU. É possível perceber que, assim como nas amostras de EVA, o fármaco encontra-se em maior quantidade no interior da matriz, além de aparecer em concentrações maiores para o dispositivo contendo 20 wt.% de aciclovir, confirmando a maior incorporação do medicamento para esta amostra.

Um dos defeitos mais comuns no processo de fabricação por filamento fundido (FFF) é a presença de vazios entre as linhas de impressão, que ocorre quando essas linhas se unem apenas parcialmente. Esse defeito ocorre por uma combinação de diversos parâmetros de impressão e podem ser reduzidos aumentando a espessura das linhas de impressão ou a altura da camada, reduzindo a velocidade ou aumentando a temperatura de impressão (FERRETTI et al., 2021). Este defeito aparece nas amostras de TPU, conforme Figura 50, onde ocorre claramente a presença de vazios entre as linhas de impressão, diferentemente do observado nas amostras de EVA, onde a seção transversal apresentou pouca porosidade e aspecto sólido. Porém, percebe-se que esse defeito reduz consideravelmente na amostra com 20 wt.% de medicamento, visto que a mesma foi impressa utilizando temperaturas superiores das demais, o que facilita a adesão das camadas e reduz a presença de vazios.

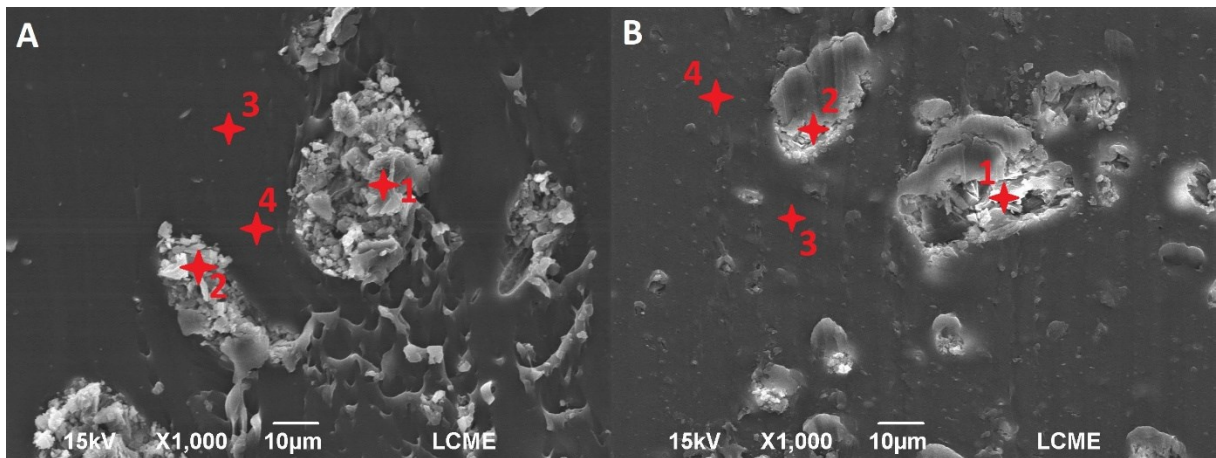
Figura 50: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos dispositivos intrauterinos impressos de TPU (A, D), EVA com 10 wt.% de ACV (B, E) e EVA com 20 wt.% ACV (C, F).



Fonte: Autor.

Assim como realizada para os dispositivos de EVA, foi feita análise química por EDS para confirmar a presença de aciclovir na matriz de TPU. Para o dispositivo de TPU-P10 foi encontrada concentração média de $21,87 \pm 0,35$ wt.% de nitrogênio para os pontos 1 e 2, referentes ao aciclovir, e $9,00 \pm 0,95$ wt.% nos pontos 3 e 4, referentes a matriz de poliuretano. Já para a amostra de TPU-P20 a concentração de nitrogênio nos pontos 1 e 2 referentes ao fármaco foi de $31,81 \pm 0,35$ wt.% e nos pontos 3 e 4 referentes a matriz foi de $6,31 \pm 1,10$ wt.%.

Figura 51: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos dispositivos intrauterinos de TPU contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS.



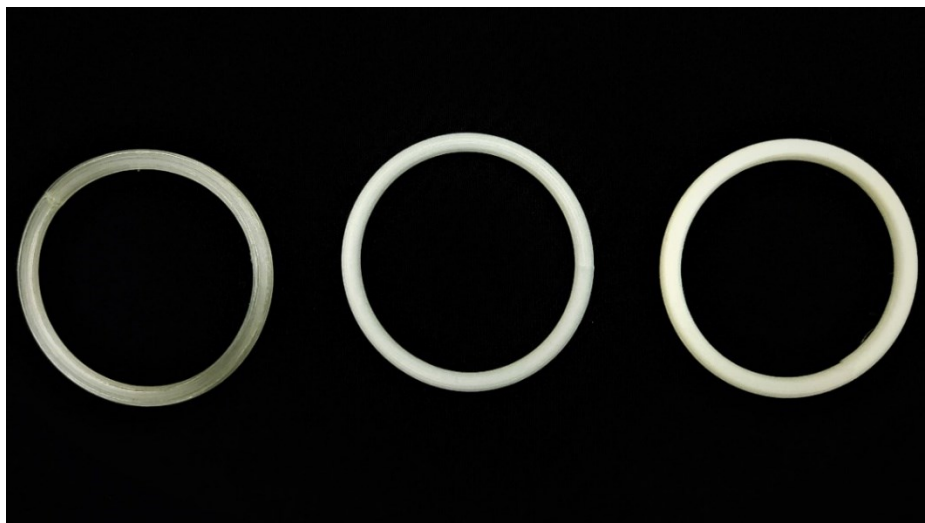
Fonte: Autor.

Desta forma foi possível confirmar a presença de aciclovir nas amostras dispersos em pequenos aglomerados. Os detalhes das composições encontradas no EDS encontram-se na localizadas na Tabela A4 do Apêndice A.

5.2.2 Anéis intravaginais

Seguindo o comportamento observado nos dispositivos intrauterinos, os anéis intravaginais apresentam uma coloração transparente para a composição sem fármaco e branco e opaco para as amostras com aciclovir, sendo que quanto maior a porcentagem de fármaco maior é a opacidade do dispositivo.

Figura 52: Anéis intravaginais de TPU sem fármaco (esquerda), com 10 wt.% de aciclovir (centro) e com 20 wt.% de aciclovir (direita).



Fonte: Autor.

A principal diferença entre os anéis de TPU e EVA ocorre quanto ao processo de produção dos anéis, visto que os dispositivos de TPU podem ser impressos com maior velocidade, reduzindo tempo de fabricação, além de apresentarem menores variações dimensionais.

Figura 53: Anéis intravaginais de EVA sem fármaco (esquerda), com 10 wt.% de aciclovir (centro) e com 20 wt.% de aciclovir (direita).



Fonte: Autor.

A dimensão teórica dos anéis é de 54 mm para o diâmetro externo e 4 mm de espessura. A fim de verificar a precisão dos anéis impressos, foi realizada a medida das dimensões das amostras em triplicata com auxílio de um paquímetro. A Tabela 11 mostra os dados dessas medidas em diferentes pontos dos anéis para cada uma das composições. Percebe-se que os anéis fabricados com EVA possuem um maior desvio padrão das dimensões, o que indica uma menor precisão geométrica. Sendo assim, os dispositivos de TPU apresentaram maior homogeneidade dimensional, além de maior facilidade e menor tempo de impressão.

Tabela 11: Análise dimensional dos anéis intravaginais para cada uma das composições.

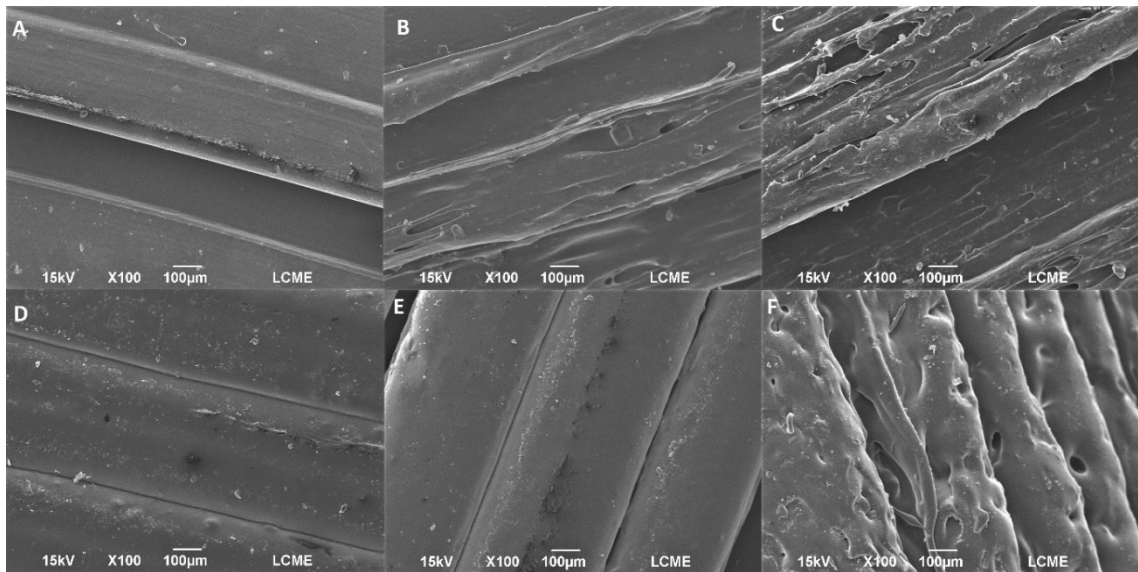
Amostra	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)
EVA-P	53,68 ± 0,58	4,31 ± 0,16
EVA-P10	52,88 ± 0,73	4,23 ± 0,26
EVA-P20	53,56 ± 0,73	4,04 ± 0,24
TPU-P	53,54 ± 0,42	3,82 ± 0,07
TPU-P10	52,16 ± 0,06	3,89 ± 0,03
TPU-P20	53,77 ± 0,10	4,32 ± 0,07

Fonte: Autor.

5.2.2.1 Análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Seguindo a metodologia utilizada anteriormente, a Figura 54 mostra os efeitos da composição das amostras na morfologia da superfície dos anéis intravaginais. Percebe-se uma semelhança com relação aos DIUs, pois com o aumento da concentração de aciclovir na amostra, tanto no caso do TPU quanto do EVA, a superfície torna-se mais rugosa e porosa.

Figura 54: Imagens obtidas no MEV com aumento de 100x da superfície dos anéis intravaginais de EVA (linha superior) e TPU (linha inferior) sem fármaco (A, D), com 10 wt.% de ACV (B, E) e com 20 wt.% ACV (C, F).

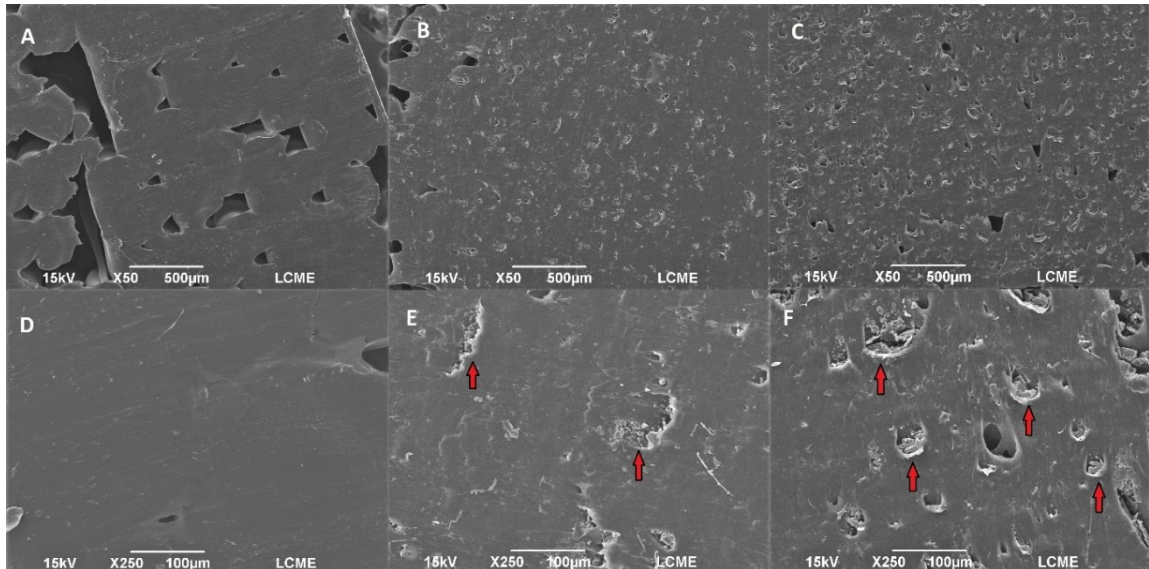


Fonte: Autor.

A partir da análise da Figura 55, observa-se que os anéis intravaginais de EVA puro possuem grande quantidade de vazios, que se devem principalmente pela presença de umidade no filamento, que gera bolhas durante o processo de impressão, causando esse tipo de defeito. Além disso, percebe-se que esses vazios são mais presentes no caso dos anéis em comparação ao DIU de mesma composição, devido a geometria e os parâmetros de impressão utilizados, sendo que no caso do DIU o bico extrusor passa mais vezes sobre a mesma região, gerando aquecimento e reduzindo a presença de vazios, o que não ocorre durante a impressão dos anéis. Com o aumento da concentração de fármaco esses defeitos tendem a diminuir, mostrando uma melhor adesão entre as camadas.

Comparando a dispersão do fármaco na seção transversal, fica claro a diferença de concentração entre as amostras, sendo maior no dispositivo com 20 wt.% de aciclovir, conforme sinalizado pelas setas vermelhas na Figura 55. Além disso, seguindo o comportamento observado tanto nos filamentos quanto nos dispositivos impressos, a maior quantidade de fármaco fica no interior da matriz, com apenas algumas partículas na superfície.

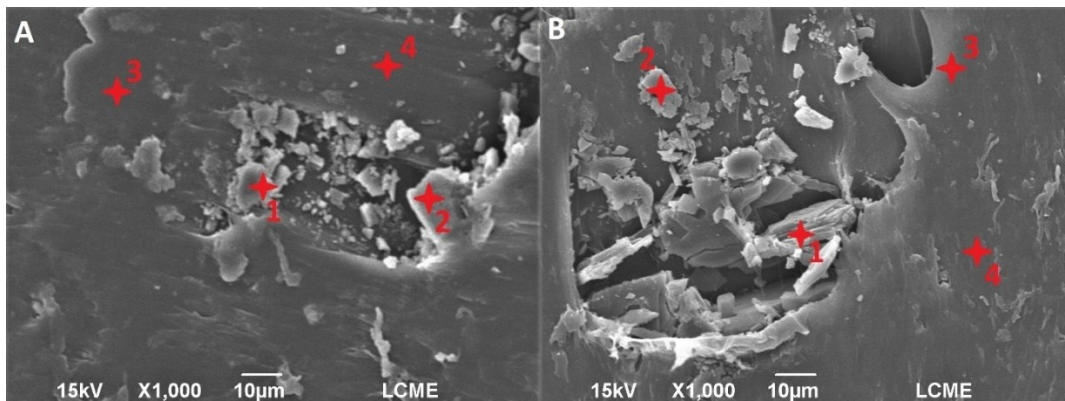
Figura 55: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos anéis intravaginais impressos de EVA (A, D), EVA com 10 wt.% de ACV (B, E) e EVA com 20 wt.% ACV (C, F).



Fonte: Autor.

Para facilitar a identificação do medicamento na matriz foi realizada análise química de EDS nos pontos em destaque na Figura 56. A partir dos resultados descritos em detalhes na Tabela A5 do Apêndice A, observa-se que a amostra de EVAP10 apresentou concentração de nitrogênio de $17,62 \pm 3,15$ wt.% nos pontos 1 e 2 referentes ao aciclovir e $5,3 \pm 0,13$ wt.% em relação a matriz. Já a amostra de EVA-P20 apresentou média de $20,68 \pm 1,70$ wt.% de nitrogênio nos pontos 1 e 2, região das partículas de fármaco, e $5,11 \pm 0,17$ wt.% nos pontos 3 e 4 referentes a matriz de EVA.

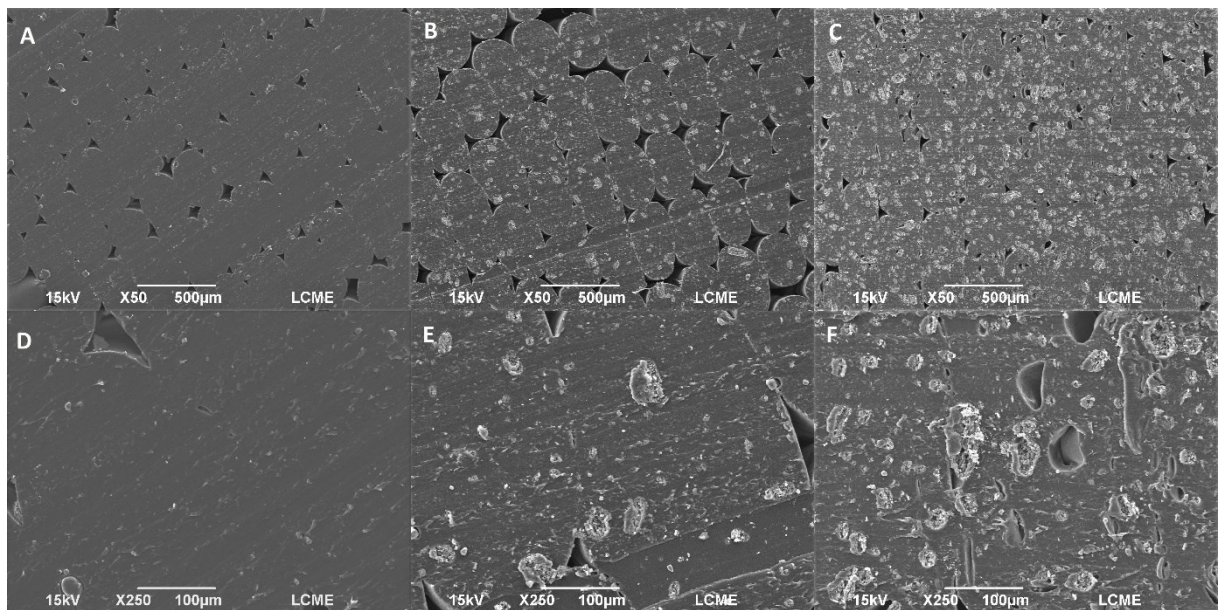
Figura 56: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos anéis intravaginais de EVA contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS.



Fonte: Autor.

Da mesma forma como ocorreu para os dispositivos intrauterinos, a partir da análise da Figura 57 é possível perceber que para os anéis intravaginais de TPU as linhas de impressão são bem visíveis na seção transversal, porém, com pequenos vazios entre elas. Este defeito aparece em menor quantidade na amostra de TPU-P20 pois a temperatura de impressão foi superior a composição sem fármaco, ocorrendo uma melhor adesão entre as camadas, comportamento que também foi observado nos anéis de EVA. Conforme discutido anteriormente, além do aumento da temperatura, outro parâmetro que pode ser ajustado para reduzir este problema é o aumento da espessura da linha de impressão e a sobreposição entre as linhas, fazendo com que o bico extrusor imprima uma linha mais próxima da outra (FERRETTI et al., 2021).

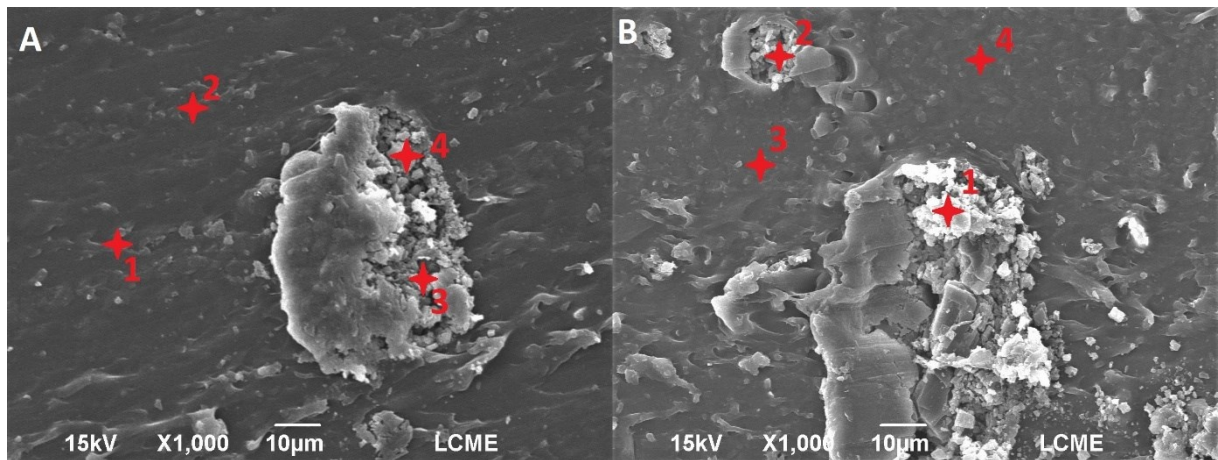
Figura 57: Imagens obtidas no MEV com aumento de 50x (linha superior) e 250x (linha inferior) da seção transversal dos anéis intravaginais impressos de TPU (A, D), TPU com 10 wt.% de ACV (B, E) e TPU com 20 wt.% ACV (C, F).



Fonte: Autor.

Já com relação a análise química realizada por EDS, a Figura 58 exhibe os pontos utilizados para esta caracterização das partículas de aciclovir. Para o anel de TPU-P10 foram encontrados uma média de $19,3 \pm 2,15$ wt.% de nitrogênio nos pontos 3 e 4, característicos do fármaco, e $6,88 \pm 2,08$ wt.% nos pontos 1 e 2 referentes a matriz. Já na amostra de TPU-P20 apresentou concentrações de $22,34 \pm 1,21$ wt.% de nitrogênio nos pontos 1 e 2, referentes ao fármaco, e $4,66 \pm 0,59$ wt.% nos pontos 3 e 4 característicos da matriz. Sendo assim, novamente foi possível identificar a presença de aglomerados de aciclovir dispersos na matriz polimérica. Os detalhes das composições em cada ponto estão descritos na Tabela A6 (Apêndice A).

Figura 58: Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos anéis intravaginais de TPU contendo 10 wt.% de ACV (A) e 20 wt.% de ACV (B) com os respectivos pontos analisados por EDS.



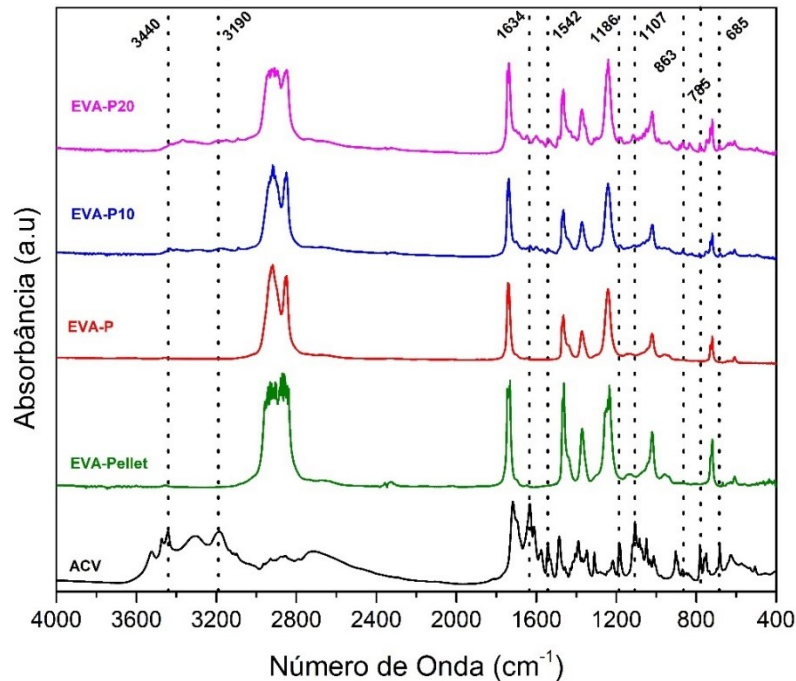
Fonte: Autor.

5.2.3 Análises de FTIR

Com base nas análises de FTIR realizadas com os dispositivos fabricados por impressão 3D, percebe-se que o padrão dos espectros é semelhante tanto para as amostras de EVA quanto para as amostras de TPU, o que sugere que o processo de fabricação por filamento fundido na impressora 3D não afetou na interação fármaco/polímero em relação aos respectivos filamentos extrudados. Conforme ilustrado na Figura 59 percebe-se que o espectro de FTIR do pellet do polímero puro (EVA-Pellet) possui as mesmas bandas de absorbância do dispositivo impresso sem fármaco (EVA-P), além de não ocorrer deslocamento dos picos o que reforça a ideia de que o processamento não afetou a estrutura química do material.

Da mesma forma, percebe-se que a região característica do espectro do aciclovir entre 3440 e 3190 cm^{-1} apresenta sinais nas amostras de EVA com 10 wt.% (EVA-P10) e 20 wt.% (EVA-P20) de fármaco. Outras regiões que permitem a identificação do fármaco na matriz polimérica ocorrem entre 1634 e 1542 cm^{-1} e em diversos picos sinalizados na Figura 59 entre 1186 e 685 cm^{-1} . Em todas essas bandas de absorbância os picos são mais intensos para a amostra contendo 20 wt.% do medicamento em relação a amostra de 10 wt.% o que confirma a diferença de concentração do fármaco nos dispositivos.

Figura 59: Espectro FTIR dos dispositivos de EVA após impressão 3D e suas diferentes composições, do pellet do material puro e do Aciclovir (ACV).

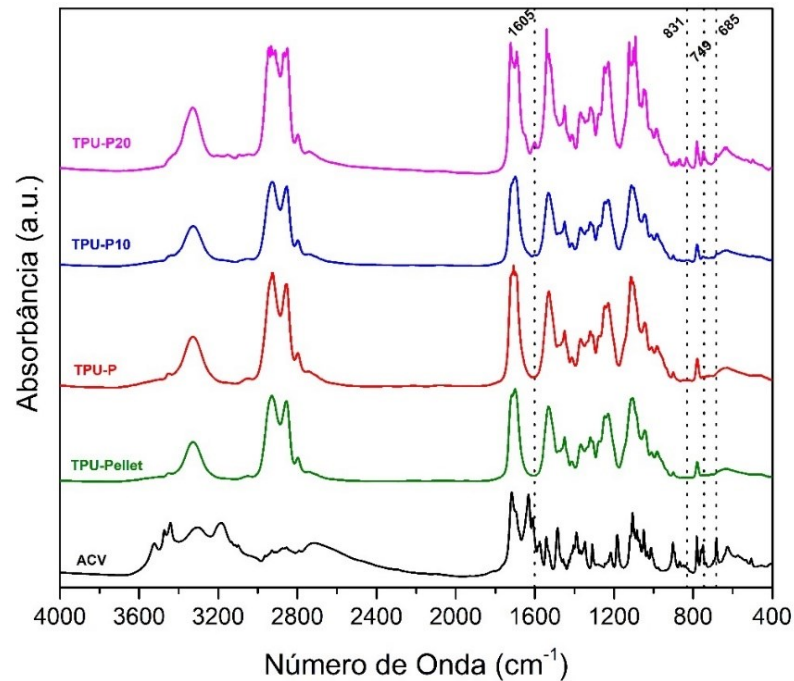


Fonte: Autor.

Conforme discutido anteriormente nos espectros de TPU para os filamentos, apenas alguns pequenos picos referentes ao aciclovir podem ser identificados. Na Figura 60, é possível observar estas bandas de absorção nas regiões de 1605 cm^{-1} e entre 831 e 685 cm^{-1} . Além disso, essas bandas de absorção apresentam maior intensidade para o dispositivo contendo 20 wt.% (TPU-P20) de fármaco, seguindo comportamento observado nas outras amostras e confirmando a diferença de concentração entre as amostras. Já para o dispositivo com 10 wt.% (TPU-P10) os picos são praticamente imperceptíveis e, portanto, a análise térmica no DSC é mais eficiente para provar a presença do fármaco na matriz polimérica.

Da mesma forma como ocorreu para os dispositivos de EVA, as amostras de TPU fabricadas por impressão 3D sem medicamento (TPU-P) apresentam espectro de FTIR semelhante ao do pellet do material puro (TPU-Pellet), o que indica que o processo de fabricação por filamento fundido não modificou a estrutura química dos dispositivos de poliuretano.

Figura 60: Espectro FTIR dos dispositivos de TPU após impressão 3D e suas diferentes composições, do pellet do material puro e do Aciclovir (ACV).

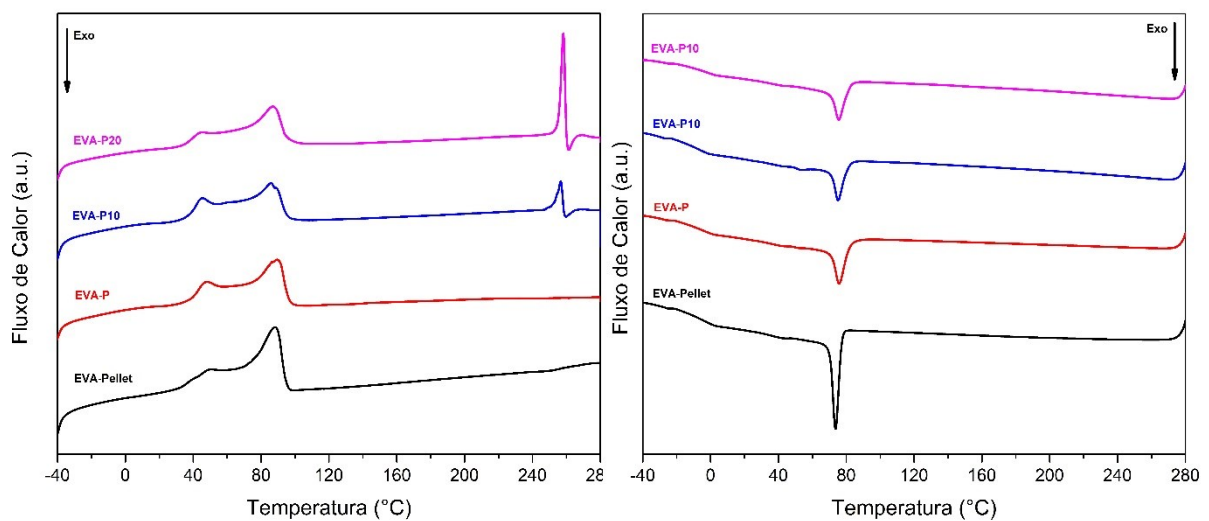


Fonte: Autor.

5.2.4 Caracterização Térmica (DSC)

Da mesma forma como realizado para os filamentos, a análise térmica através dos ensaios do DSC possibilita avaliar diversas propriedades dos dispositivos, como cristalinidade e a porcentagem de fármaco nas amostras. Os resultados da rampa de aquecimento e resfriamento estão dispostos na Figura 61.

Figura 61: Termograma da rampa de aquecimento (esquerda) e resfriamento (direita) no DSC dos dispositivos impressos de EVA e suas diferentes composições.



Fonte: Autor.

Com relação a porcentagem de aciclovir nas amostras percebe-se que para a amostra de 10 wt.% (EVA-P10) a quantidade real fica próxima de 7,7 wt.%, já para a amostra com 20 wt.% (EVA-P20) fica em cerca de 14,8 wt.%, conforme descrito na Tabela 12. Sendo assim, para ambas as composições, o valor final da concentração de fármaco é cerca de 25% menor do que o valor teórico. visto que a temperatura de processamento é inferior a fusão do aciclovir, durante o processo de extrusão o fármaco em forma de pó adere a superfície do funil de alimentação e da rosca, resultando na perda de uma parte deste material.

Tabela 12: Dados do comportamento térmico dos dispositivos impressos de EVA baseados nos resultados das curvas de aquecimento no DSC.

Amostra	T_{F1} (°C)	T_{F2} (°C)	ΔH_F (J/g)	χ_c (%)	T_{Facv} (°C)	ΔH_{Facv} (J/g)	%ACV (%)
EVA-Pellet	49,9 ± 0,2	88,9 ± 0,8	89,1 ± 4,4	30,4 ± 1,5	-	-	-
EVA-P	48,4 ± 0,3	89,2 ± 0,3	77,9 ± 2,5	26,6 ± 0,9	-	-	-
EVA-P10	45,4 ± 0,1	86,7 ± 0,9	70,7 ± 0,7	24,1 ± 0,3	256,7 ± 0,1	9,0 ± 1,0	7,7 ± 0,8
EVA-P20	45,2 ± 0,3	86,4 ± 0,4	66,4 ± 7,3	22,7 ± 2,5	258,2 ± 0,1	17,3 ± 1,1	14,8 ± 0,9

Fonte: Autor.

A temperatura de cristalização é um parâmetro importante no processo de impressão 3D. Uma taxa de resfriamento rápida favorece a uma menor deformação da peça, visto que o polímero se solidifica rapidamente, porém, o curto período que o material permanece acima da temperatura de transição vítrea pode resultar em uma ligação parcial entre camadas. Com uma taxa de resfriamento mais lenta, reduz o gradiente de temperatura entre as camadas e favorece a adesão entre elas (FITZHARRIS; ROSEN; SHOFNER, 2019). No presente trabalho verificou-se que com a adição do fármaco nos filamentos a adesão entre as camadas reduz. Sendo assim, a impressão para os dispositivos contendo fármaco foi realizada a temperaturas superiores a do material puro, tanto para o EVA quanto para o TPU, além do cooler do bico extrusor ter sido desligado para retardar o resfriamento da camada impressa, melhorando assim a adesão com as camadas posteriores.

Os dados da rampa de resfriamento do DSC estão descritos na Tabela 13 e percebe-se que a entalpia de cristalização do material puro antes do processamento (EVA-Pellet) é maior do que para as amostras impressas, o que sugere que o processo de extrusão e impressão 3D pode afetar as estruturas cristalinas do material, o que foi também verificado com a redução da cristalinidade destes dispositivos conforme discutido acima.

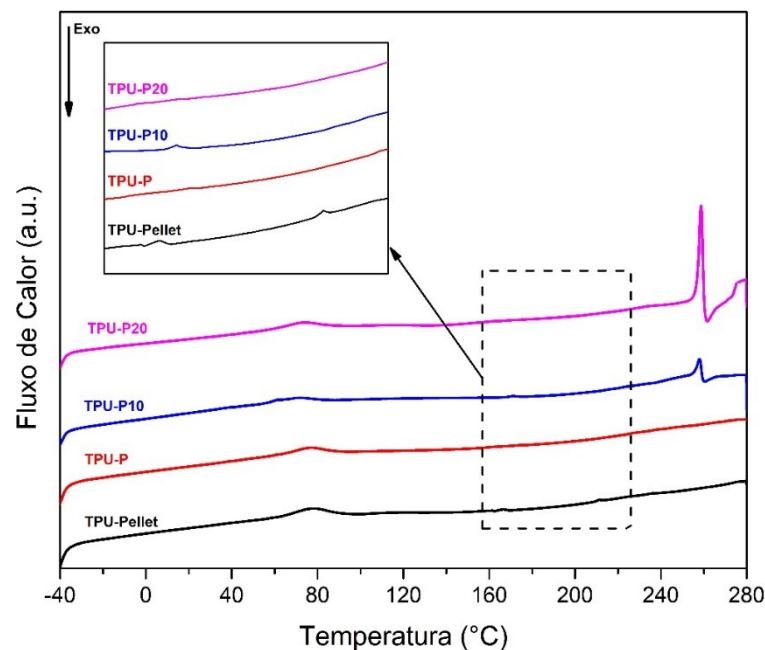
Tabela 13: Dados do comportamento térmico dos dispositivos impressos de EVA para a curva de resfriamento dos ensaios de DSC.

Amostra	T _{C1} (°C)	T _{C2} (°C)	ΔH _C (J/g)
EVA-Pellet	43,4 ± 0,8	75,0 ± 0,8	-72,4 ± 10,0
EVA-P	51,8 ± 0,8	75,8 ± 0,1	-50,7 ± 1,3
EVA-P10	53,8 ± 0,1	75,3 ± 0,1	-40,3 ± 1,0
EVA-P20	44,3 ± 0,1	75,6 ± 0,1	-49,3 ± 9,1

Fonte: Autor.

Com relação ao TPU, a Figura 62 demonstra comportamento térmico semelhante ao observado nos filamentos. Vale destacar a presença de um pico endotérmico referente a fusão dos segmentos rígidos organizados em curtas distâncias em 78 °C para o TPU puro antes do processamento (TPU-Pellet) que também foi verificado nas outras composições. Porém, percebe-se que a entalpia de fusão reduz com para as amostras impressas, sendo ainda menor com o aumento da concentração de fármaco nas amostras, conforme informações descritas na Tabela 14, indicando que tanto o processamento quanto a presença de partículas de fármacos na matriz de TPU podem reduzir a mobilidade das cadeias de segmento rígido.

Figura 62: Termograma da rampa de aquecimento no DSC dos dispositivos impressos de TPU e suas diferentes composições.



Fonte: Autor.

Outro fator que indica a influência do processamento no comportamento térmico do material são os eventos endotérmicos que ocorrem entre 160° e 200 °C, conforme região

destacada na Figura 62. Percebe-se que além da amostra do TPU-Pellet, apenas o dispositivo impresso com 10 wt.% de fármaco (TPU-P10) apresentou um pico endotérmico na região, diferentemente do comportamento das amostras de filamentos do mesmo material (Figura 42), o que sugere que o processo de impressão 3D pode afetar as estruturas longas de segmentos rígidos, modificando sua estrutura cristalina e o comportamento térmico do dispositivo.

Com base nos dados obtidos nos ensaios de DSC para a rampa de aquecimento descritos na Tabela 14 percebe-se que a cristalinidade dos implantes impressos é ligeiramente menor do que os filamentos, principalmente para a composição com 20 wt.%, e que a mesma reduz de acordo com a concentração de aciclovir. Esse comportamento reforça a ideia de que o processamento também afeta as estruturas cristalinas do TPU. Além disso, a porcentagem de medicamento real (%ACV) encontrada nas amostras é cerca de 50% do valor teórico, comportamento semelhante ao analisado para os filamentos de mesma composição, o que sugere que a perda de fármaco ocorre exclusivamente no processo de extrusão, conforme discutido anteriormente.

Tabela 14: Dados do comportamento térmico dos dispositivos impressos de TPU para a curva de aquecimento dos ensaios de DSC.

Amostra	T_F (°C)	ΔH_F (J/g)	χ_c (%)	T_{Facv} (°C)	ΔH_{Facv} (J/g)	%ACV (%)
TPU-Pellet	78,3 ± 0,1	5,7 ± 2,1	3,3 ± 1,2	-	-	-
TPU-P	76,3 ± 0,1	4,5 ± 0,5	2,6 ± 0,3	-	-	-
TPU-P10	76,3 ± 0,1	3,9 ± 0,2	2,3 ± 0,1	258,7 ± 0,1	5,8 ± 0,4	5,0 ± 0,4
TPU-P20	74,7 ± 0,6	3,3 ± 0,3	1,9 ± 0,2	259,0 ± 0,4	12,2 ± 1,5	10,5 ± 1,3

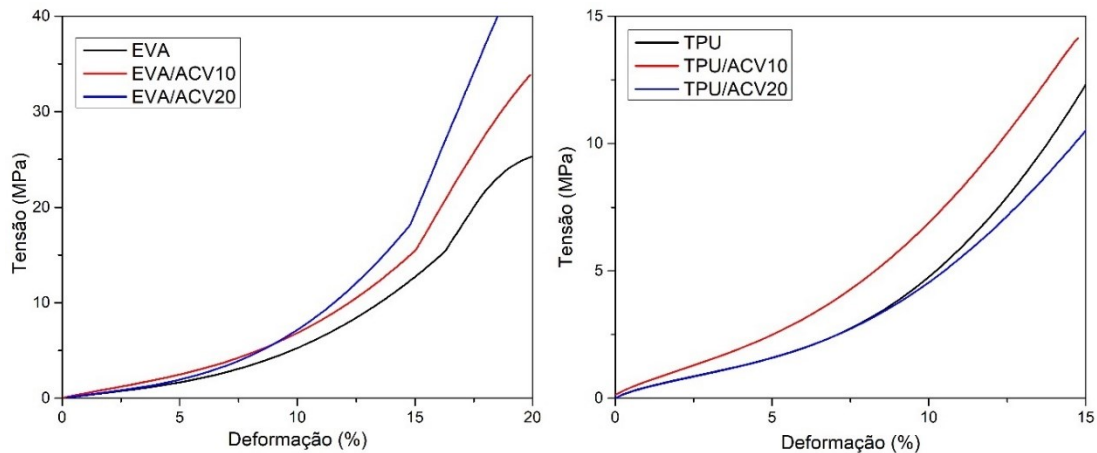
Fonte: Autor.

5.2.5 Caracterização das propriedades dinâmico-mecânicas (DMA)

5.2.5.1 Ensaios de Flexão

Os ensaios de flexão foram realizados para avaliar as diferenças nas propriedades mecânicas entre os filamentos e os dispositivos impressos, analisar a influência do processamento via impressão 3D e os efeitos da adição do fármaco no desempenho mecânico dos dispositivos. A Figura 63 apresenta o comportamento médio de cada uma das composições nos ensaios de flexão.

Figura 63: Médias das curvas de tensão x deformação, obtidas nos ensaios de flexão para os dispositivos impressos de EVA (esquerda) e TPU (direita).



Fonte: Autor.

Com base nos resultados do módulo de flexão e da tensão a 5% de deformação descritos na Tabela 15, percebe-se que os valores do módulo de flexão aumentam ligeiramente com a adição de fármaco, tanto para o EVA quanto para o TPU. Além disso, ambos os parâmetros analisados diminuíram em relação as respectivas composições de filamentos. Isso ocorre principalmente pela maior presença de defeitos nas amostras impressas, conforme observado nas análises de microscopia. Sendo assim, a presença de vazios e a irregularidade na adesão de camadas resulta em dispositivos menos homogêneos do que os filamentos, o que gera uma redução nas propriedades mecânicas analisadas.

Tabela 15: Valores do Módulo de Flexão e Tensão a 5% de deformação para os dispositivos impressos de EVA e TPU, obtidos no ensaio de flexão.

Amostra	Módulo de Flexão (MPa)	Tensão a 5% de deformação (Mpa)
EVA-P	22,63 ± 4,30	1,30 ± 0,34
EVA-P10	37,31 ± 8,08	1,76 ± 0,56
EVA-P20	32,67 ± 4,64	1,73 ± 0,24
TPU-P	37,95 ± 4,75	1,92 ± 0,47
TPU-P10	45,82 ± 7,78	2,27 ± 0,16
TPU-P20	35,32 ± 3,13	1,55 ± 0,07

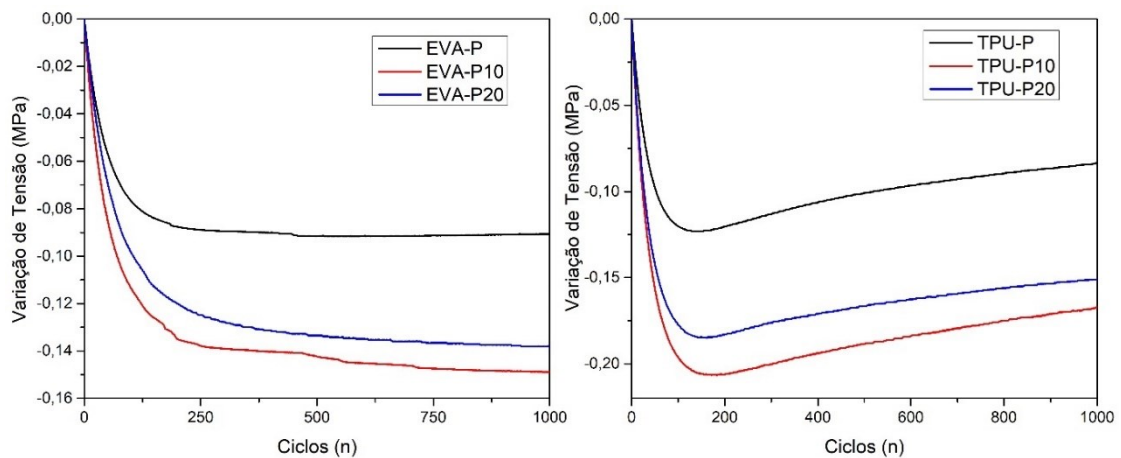
Fonte: Autor.

5.2.5.2 Ensaios de Fadiga

Assim como nos filamentos, o ensaio de fadiga foi realizado para avaliar o desempenho dos dispositivos sob esforços cíclicos. A partir da análise da Figura 64, percebe-

se comportamento semelhante para os dispositivos impressos de TPU e EVA. Em ambos os casos a redução inicial na tensão necessária para promover a amplitude definida no ensaio foi maior para os dispositivos contendo fármaco. Conforme as análises de MEV demonstraram, em geral as amostras contendo aciclovir apresentaram menor concentração de vazios presentes na seção transversal dos dispositivos e, portanto, melhores as propriedades. Vale destacar que devido à elevada flexibilidade de ambos os materiais, os primeiros 1000 ciclos não foram suficientes para causar fratura catastrófica em nenhuma das amostras.

Figura 64: Médias das curvas de variação de tensão x ciclos, obtidas nos ensaios de fadiga para os dispositivos impressos de EVA (esquerda) e TPU (direita).



Fonte: Autor.

De acordo com os dados da Tabela 16 foram necessários menos ciclos para a estabilização das tensões atuantes nos dispositivos de TPU em comparação aos de EVA, comportamento semelhante ao observado nos filamentos. Entretanto, para os dispositivos impressos essa estabilização ocorreu de forma mais rápida do que as respectivas composições de filamentos. Isso se deve principalmente ao fato do maior número de defeitos nos dispositivos impressos, conforme discutido anteriormente, que contribuem para uma redução das propriedades mecânicas do material.

Tabela 16: Valores médios do número de ciclos para estabilização dos dispositivos de EVA e TPU nos ensaios de fadiga.

Amostra	Ciclos estabilização (n)	Amostra	Ciclos estabilização (n)
EVA-P	243 ± 9	TPU-P	143 ± 11
EVA-P10	289 ± 37	TPU-P10	160 ± 40
EVA-P20	320 ± 10	TPU-P20	159 ± 30

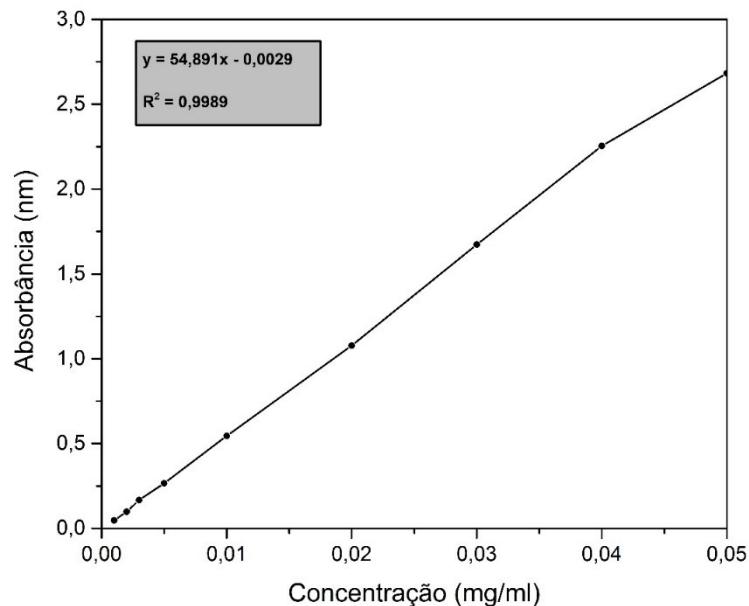
Fonte: Autor.

5.3 ANÁLISE DA LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

5.3.1 Curva de calibração

A Figura 65 apresenta a curva de calibração que foi utilizada como base para as análises de liberação de medicamento. A partir dos dados analisados no espectrofotômetro de UV-visível foi possível determinar a equação da reta com um coeficiente de determinação ($R^2 = 0,9989$) com valor considerado satisfatório para esta análise. Além disso, a curva obtida apresenta resultados semelhantes a outros estudos encontrados na literatura, que foram realizados nas mesmas condições e com o mesmo fármaco (SHAMSHINA et al., 2017).

Figura 65: Curva de calibração e sua respectiva equação para diferentes concentrações de aciclovir e PBS (pH = 7,4) utilizada como referência para as análises de liberação de medicamento.



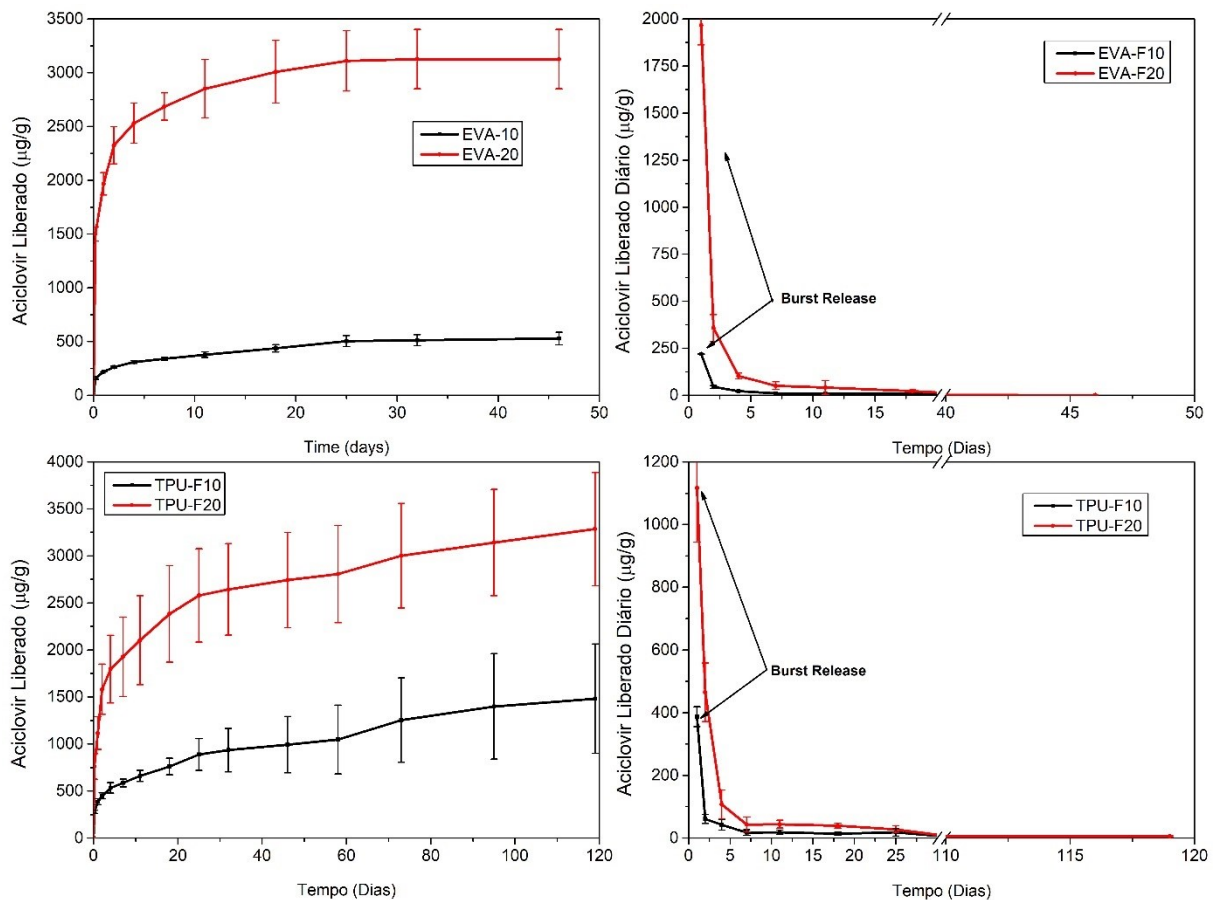
Fonte: Autor.

5.3.2 Análise da liberação de fármaco dos filamentos

O perfil de liberação de aciclovir para os filamentos de EVA e TPU com suas diferentes composições foi investigado de acordo com metodologia descrita anteriormente e estão descritos conforme Figura 66. Para ambos os materiais é possível observar uma liberação acelerada nas primeiras vinte e quatro horas, também conhecido como burst release. Segundo a literatura, geralmente esse efeito tem suas vantagens e desvantagens. Por um lado, se ocorre a liberação de uma porcentagem significativa do medicamento apresenta amostra, pode dificultar a capacidade do dispositivo manter a liberação por longos períodos. Entretanto, se mesmo após essa liberação inicial o dispositivo retém uma boa quantidade de medicamento para seguir

liberando em taxas adequadas por tempo prolongado, essa liberação de maiores quantidade no início da aplicação pode ser benéfica no tratamento de determinadas doenças (HUANG; BRAZEL, 2001). No caso deste trabalho, o burst release pode ser interessante para conter o quadro sintomático inicial do herpes genital e em seguida manter uma liberação constante, desde que em quantidades adequadas, prevenindo novas crises.

Figura 66: Curvas de liberação de aciclovir dos filamentos de EVA (linha superior) e TPU (linha inferior) com relação a quantidade acumulada de fármaco liberado (coluna esquerda) e liberação média diária (coluna direita).



Fonte: Autor.

Percebe-se que os filamentos de EVA foram capazes de sustentar a liberação por um período máximo de 45, enquanto os de TPU conseguiram manter a liberação por períodos de até 120 dias. A quantidade de fármaco liberada foi analisada utilizando a massa de aciclovir (μg) liberada em razão da massa (g) do corpo de prova analisado. Com relação a taxa de liberação, após a liberação acelerada nas primeiras 24 horas, o filamento de TPU-F10 manteve uma média diária de liberação de $9,28 \pm 4,83 \mu\text{g/g}$ enquanto o TPU-F20 teve média de $18,18 \pm 3,92 \mu\text{g/g}$. Já o filamento de EVA-F10 apresentou média diária de liberação de $6,86 \pm 1,31 \mu\text{g/g}$ enquanto o EVA-F20 de $26,14 \pm 4,18 \mu\text{g/g}$. Sendo assim, percebe-se que apesar de o dispositivo

de EVA-F20 ter a maior média de liberação diária, os dispositivos de TPU conseguem sustentar a liberação por períodos mais longos.

Para avaliar o perfil de liberação dos filamentos foram utilizados alguns modelos matemáticos através do software DDSolver[®] (Extensão do Excel). Dentre os que melhor modelaram as curvas analisadas encontram-se o de Weibull e Korsmeyer-Peppas, conforme Tabela 17, com valores de R^2 acima de 95% para ambos os materiais.

Tabela 17: Resultados obtidos pela análise de diferentes modelos matemáticos para as cada uma das composições dos filamentos de EVA e TPU.

Amostra	Korsmeyer-Peppas		Weibull		
	R^2	n	R^2	α	β
EVA-F10	99,18	0,22	99,18	438,19	0,22
EVA-F20	99,28	0,14	99,18	99,33	0,14
TPU-F10	97,04	0,26	95,72	245,11	0,24
TPU-F20	98,51	0,22	98,89	157,32	0,21

Fonte: Autor.

Através do método de Korsmeyer-Peppas é possível verificar que para dispositivos cilíndricos, valores de $n < 0,45$ significam que o mecanismo principal de liberação é a difusão Fickiana, que foi o caso de todas as amostras e é típico de dispositivos inertes do tipo matriz (LINARES et al., 2021). Já com relação ao método de Weibull, segundo Martín-Illana et al. (2022), quanto menor o valor de α mais rápida é a liberação por difusão. Percebe-se que os valores de α foram menores para as formulações com 20 wt.% de aciclovir, que realmente apresentam taxas de liberação bem superiores as formulações com 10 wt.%. Isso ocorre, principalmente pela maior quantidade de medicamento disponível na seção transversal dos filamento para as amostras com 20 wt.% de aciclovir que, além disso, foram processadas em temperaturas superiores, o que pode facilitar o processo de difusão. Com relação ao parâmetro β , todos apresentaram valores de $\beta < 1$, o que significa que as curvas apresentam comportamento próximo a uma parábola com inclinação inicial acentuada, o que ajuda a explicar a liberação inicial acelerada. (ARAFAT et al., 2021; PAPADOPOULOU et al., 2006; RAVINDRAN et al., 2021).

5.3.3 Análise da liberação de fármaco dos dispositivos impressos via FFF

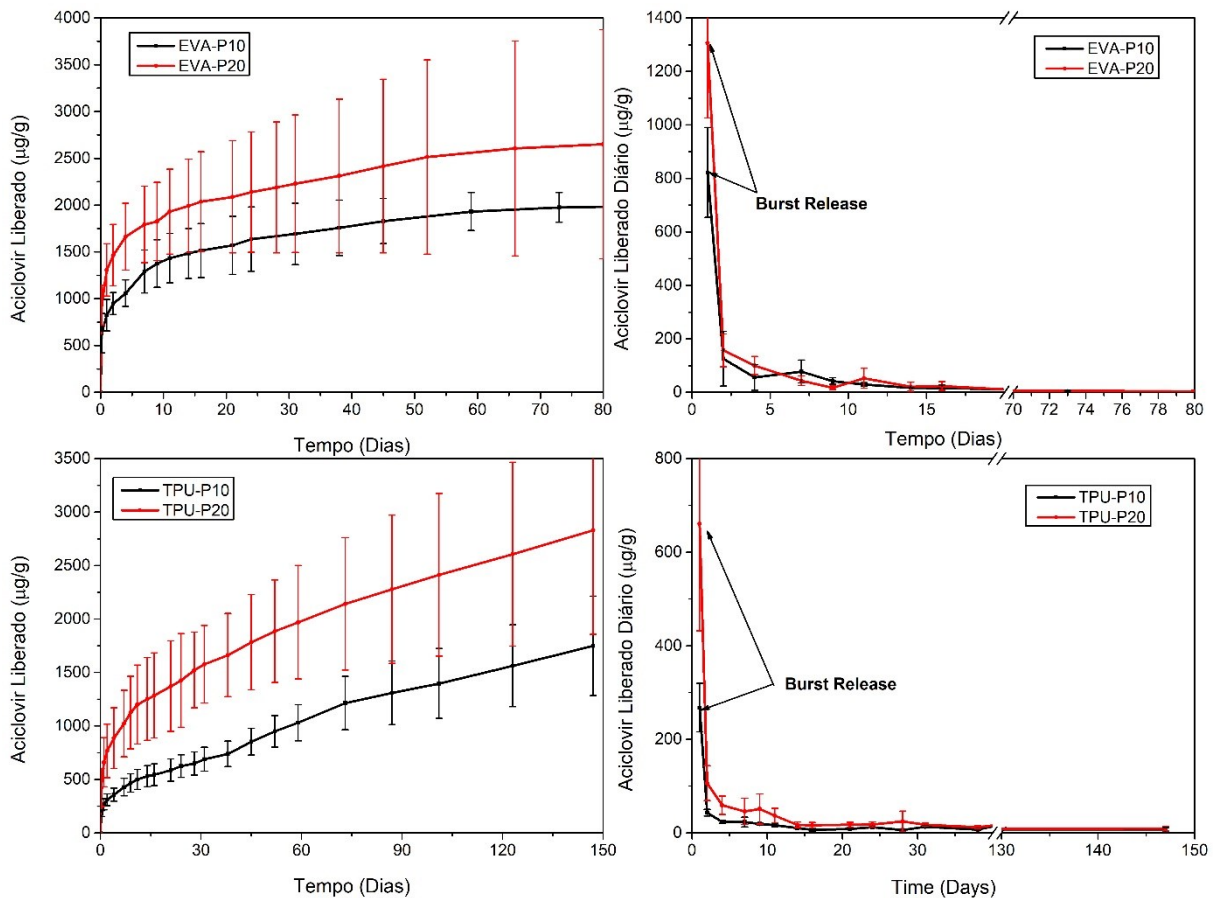
O ensaio de liberação foi conduzido conforme metodologia descrita anteriormente utilizando três corpos de prova impressos para cada uma das composições, a fim de avaliar o perfil de liberação de aciclovir de cada uma. A quantidade de fármaco liberada foi analisada

utilizando a massa de aciclovir (μg) liberada em razão da massa (g) do corpo de prova analisado. Assim como observado nos filamentos, os dispositivos impressos de EVA apresentaram uma região de rápida liberação do aciclovir (“burst release”) nas primeiras 24 horas, sendo que o dispositivo com 20 wt.% de fármaco (EVA-P20) liberou em média $931,05 \pm 212,65 \mu\text{g/g}$ nas primeiras quatro horas, totalizando $1306,28 \pm 280,42 \mu\text{g/g}$ no primeiro dia, enquanto o dispositivo com 10 wt.% (EVA-P10) de medicamento liberou $630,19 \pm 211,04 \mu\text{g/g}$ nas primeiras horas de um total de $821,90 \pm 168,118 \mu\text{g/g}$ ao fim do primeiro dia. Após esse período, ocorre uma redução gradativa na taxa de liberação durante a primeira semana, seguida de uma estabilização com uma liberação reduzida, com média diária de $13,80 \pm 10,55 \mu\text{g/g}$ para o dispositivo EVA-P20 e $13,57 \pm 2,82 \mu\text{g/g}$ para o EVA-P10 por um período de até 80 dias, conforme observado na Figura 67.

Diversos estudos sobre dispositivos de EVA contendo diferentes formulações de fármaco também apontam para a presença de uma liberação acelerada nos primeiros dias, seguido de uma redução e estabilização que pode durar por longos períodos. Kalachandra et al. (2006), em estudo com filmes de EVA contendo Aciclovir e Ganciclovir, reportaram a presença de um “burst release” nas primeiras 48 horas seguido de uma liberação sustentada do medicamento a taxas reduzidas. Genina et al. (2016) observaram comportamento semelhante da liberação de dispositivos com matrizes de EVA do mesmo fabricante e porcentagem de acetato de vinila utilizados neste trabalho, porém contendo outros medicamentos.

Com relação aos dispositivos de poliuretano, também apresenta uma liberação acelerada no primeiro dia, porém, em quantidades inferiores aos dispositivos de EVA de mesma concentração. Os dispositivos contendo 10 wt.% de Aciclovir (TPU-P10) liberaram nas primeiras 4 horas $180,41 \pm 26,17 \mu\text{g/g}$, totalizando $267,59 \pm 51,81 \mu\text{g/g}$ ao final do primeiro dia. Já as amostras com 20 wt.% de fármaco (TPU-P20) liberaram $423,68 \pm 175,78 \mu\text{g/g}$ nas primeiras quatro horas, resultando num total de $660,62 \pm 228,49 \mu\text{g/g}$ nas primeiras 24 horas. Em seguida, ocorre uma redução na taxa de liberação que permanece com pequenas oscilações durante um período de até 145 dias, com uma média diária de liberação de $10,14 \pm 2,87 \mu\text{g/g}$ para o TPU-P10 e $14,86 \pm 5,22 \mu\text{g/g}$ para o TPU-20. Percebe-se que apesar de uma menor quantidade liberada durante o “burst release”, os dispositivos de TPU mantêm uma taxa de liberação diária por períodos mais longos do que os dispositivos de EVA.

Figura 67: Curvas de liberação de aciclovir dos dispositivos impressos de EVA (linha superior) e TPU (linha inferior) com relação a quantidade acumulada de fármaco liberado (coluna esquerda) e liberação por coleta (coluna direita).



Fonte: Autor.

Existem diversos modelos matemáticos para avaliar o perfil de liberação de medicamentos em diferentes sistemas. Essa metodologia vem ganhando importância na indústria farmacêutica, principalmente por otimizar o processo de pesquisa e desenvolvimento, visto que a partir de análises matemáticas é possível reduzir número de ensaios e custo além de aumentarem os níveis de segurança de possíveis dispositivos (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008). Sendo assim, alguns dos métodos mais comuns abordados na literatura foram utilizados no presente trabalho para avaliar as características da liberação e comparar o desempenho dos dispositivos e filamentos de EVA e TPU.

A partir dos valores de R^2 descritos na Tabela 18 é possível verificar que para a amostra de EVA-P10 e TPU-P20 o modelo que mais se aproxima do comportamento da curva é o de Korsmeyer-Peppas, enquanto para o EVA-P20 é o de Weibull e para o TPU-P10 o de Peppas-Shalin.

Para a análise pelo método de ordem zero foi utilizado um período completo de liberação e outro desconsiderando as primeiras vinte e quatro horas, onde ocorre o *burst release*. Na modelagem após essa liberação inicial acelerada, todos os dispositivos apresentam R^2 com valores satisfatórios, demonstrando a liberação apresenta perfil próximo do modelo de ordem zero que tem como principal característica uma liberação constante, o que coincide com o perfil avaliado na prática para as amostras na Figura 67 e é interessante para implantes utilizados em tratamentos de longo prazo (acima de trinta dias).

Tabela 18: Resultados obtidos pela análise de diferentes modelos matemáticos para as cada uma das composições dos dispositivos impressos de EVA e TPU.

Amostra	Zero-Order*		Korsmeyer-Peppas		Peppas Shalin	Weibull		
	R_1^2	R_2^2	R^2	n	R^2	R^2	α	β
EVA-P10	60,55	89,52	98,49	0,17	84,83	97,69	113,34	0,17
EVA-P20	50,71	87,98	99,72	0,16	79,60	99,79	156,47	0,16
TPU-P10	95,09	98,52	89,92	0,34	97,91	87,34	386,91	0,33
TPU-P20	83,88	94,84	97,89	0,31	96,83	97,17	307,82	0,27

* R_1^2 : valor de R^2 desde o início da liberação (t=0 dias)

R_2^2 : valor de R^2 a partir do segundo dia (após o “burst-release”)

Fonte: Autor.

O modelo de Weibull é bastante utilizado para comparar os perfis de liberação de dispositivos do tipo matriz, semelhantes aos utilizados neste trabalho. (DASH et al., 2010). A partir da análise dos parâmetros descritos na Tabela 18 para este modelo, percebe-se que todas as amostras tiveram um valor de β menor do que 0,35 o que indica um comportamento da curva é semelhante a uma parábola (PAPADOPOULOU et al., 2006). Além disso, quanto menor o valor de α mais rápida ocorre a liberação por difusão (MARTÍN-ILLANA et al., 2022), o que pode ajudar a explicar o *burst release* mais intenso para as amostras de EVA, visto que elas apresentam valores de α inferiores as amostras de TPU.

Para realização dos ensaios de liberação foram utilizados corpos de prova de geometria retangular fabricados nas mesmas condições dos respectivos dispositivos (Anéis e DIU) a fim de simular o perfil de liberação dos dispositivos impressos. Dessa forma, a partir da massa média dos corpos de prova e dos implantes fabricados por impressão 3D é possível fazer uma estimativa da quantidade de aciclovir liberada por dia após o período de burst release para cada uma das composições, conforme descrito na Tabela 19.

Tabela 19: Estimativa da quantidade de Aciclovir liberado por dia para cada uma das composições dos dispositivos de EVA e TPU.

Geometria	Amostra	Aciclovir (%)	Massa (g)	Previsão liberação de Aciclovir (µg/dia)
Anel	EVA-P10	10	1,639 ± 0,081	22,24
	EVA-P20	20	1,733 ± 0,106	23,59
	TPU-P10	10	1,958 ± 0,162	19,85
	TPU-P20	20	2,143 ± 0,181	31,85
DIU	EVA-P10	10	0,460 ± 0,107	6,24
	EVA-P20	20	0,383 ± 0,057	5,28
	TPU-P10	10	0,503 ± 0,078	5,10
	TPU-P20	20	0,550 ± 0,081	8,17

Fonte: Autor.

Percebe-se que os anéis intravaginais, por possuírem uma massa absoluta maior do que os dispositivos intrauterinos, são capazes de liberar maiores quantidades de medicamento. Da mesma forma, os dispositivos com 20 wt.% de TPU são os com maior quantidade em µg/dia de aciclovir liberados. Baseado em estudos na literatura, Moss et al. (2012) apresentou resultados promissores em testes in vivo com anéis contendo aciclovir capazes de liberar entre 174 e 343 µg/dia de medicamento, enquanto Keller et al. (2012) encontraram bons resultados para anéis de silicone com liberação de 356 µg/dia de aciclovir, porém, em ensaios in vitro utilizando soluções de PBS com pH menor (4,2) onde o aciclovir apresenta solubilidade de cerca de 2,74 mg/ml (EDER et al., 2022), enquanto no presente trabalho foi utilizada solução de PBS com pH de 7,4 na qual o aciclovir apresenta solubilidade inferior, cerca de 0,2 mg/ml (CAYMAN CHEMICAL, 2018). Portanto, o dispositivo que mais se aproxima deste desempenho são os anéis intravaginais de TPU contendo 20 wt.% de aciclovir que aparecem como o implante mais promissor para controle do herpes genital em tratamentos de longo prazo.

6 CONCLUSÕES

O presente trabalho produziu com sucesso dispositivos nas geometrias de anéis intravaginais e dispositivos intrauterinos (DIU) utilizando duas diferentes matrizes, o EVA e TPU, com concentrações de 10 wt.% e 20 wt.% de Aciclovir através da fabricação por filamento fundido.

Com relação aos filamentos, as imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura permitiram observar que a adição de fármaco tende a deixar a superfície do filamento mais rugosa, tanto para o EVA quanto para o TPU, sendo que este efeito é maior de acordo com a quantidade de medicamento presente na amostra. Esse efeito foi menos pronunciado para as amostras de TPU o que conferiu uma maior facilidade de impressão para este material. Além disso, juntamente com as análises químicas de EDS foi possível constatar a presença do fármaco disperso em pequenos aglomerados e em maior quantidade na parte interna da matriz em comparação a superfície do material. A incorporação do medicamento também foi confirmada através da análise de FTIR e DSC.

Com as análises de DSC verificou-se também que a cristalinidade dos filamentos de EVA reduz devido a adição do fármaco e ao processamento dos filamentos, com uma redução de até 8% para a amostra com 20 wt.% de aciclovir. Além disso, a quantidade real de fármaco verificada por esta análise foi de cerca de 70 wt.% de medicamento em relação a quantidade teórica de cada amostra, devido as perdas relacionadas as partículas de fármaco que ficam aderidas as paredes da extrusora. Já em relação aos filamentos TPU, essa redução foi ainda maior com cerca de 50 wt.% de perda do medicamento durante o processo de fabricação.

Por fim, os ensaios mecânicos demonstraram um aumento do módulo de flexão e consequentemente da rigidez das amostras, o que favorece o processo de impressão 3D por fabricação de filamento fundido. Além disso, o TPU possui valores de módulo de flexão superiores em relação ao EVA, apresentando melhor desempenho no processo de impressão. Com relação a fadiga, ambos os materiais apresentaram uma redução inicial da tensão atuante no material seguida de uma estabilização, além da ausência de fratura catastrófica durante o intervalo analisado (1000 ciclos), comportamento característico de materiais flexíveis.

Já com relação aos dispositivos impressos, os ensaios de MEV demonstraram que a superfície dos DIU e dos anéis intravaginais fica mais rugosa e porosa com a adição do fármaco, semelhante ao observado para os filamentos. Da mesma forma, a maior concentração de fármaco está presente no interior dos dispositivos, sendo que para o TPU observou-se a presença de vazios entre as linhas de impressão, efeito que diminui para a amostra com 20 wt.%

de aciclovir, visto que foi impressa com temperaturas superiores. Já para as amostras de EVA, a seção transversal apresentou menos quantidade de vazios, porém para os anéis percebe-se que esse defeito é mais presente para a amostra sem medicamento, o que indica a influência direta da temperatura na adesão entre as camadas e eventual presença de vazios na amostra.

A presença de fármaco nos dispositivos foi confirmada através das análises de EDS, DSC e FTIR. A análise térmica de DSC possibilitou também observar que o processo de impressão e a presença de fármaco reduz a cristalinidade das amostras, além disso as quantidades reais de aciclovir foram cerca de 25 wt.% menores para o EVA e 50 wt.% para o TPU em relação as quantidades teóricas, demonstrando que as perdas ocorrem no processo de extrusão para fabricação dos filamentos e não no processo de impressão 3D dos dispositivos.

Com relação ao comportamento mecânico, constatou-se que a presença de fármaco aumenta ligeiramente a rigidez do material, porém os valores de módulo de flexão e tensão a 5% de deformação foram inferiores aos observados para os filamentos de mesma composição o que sugere que a presença de defeitos e vazios, mais presentes nos dispositivos impressos, reduzem as propriedades mecânicas dos materiais. Para os ensaios de fadiga, verificou-se comportamento semelhante entre os dispositivos de EVA e TPU, sendo que para ambos, a redução na tensão aplicada a amostra para promover as deformações necessárias foi maior para as amostras com filamentos e, além disso, não foi constatada falha por fadiga nos primeiros 1000 ciclos analisados no ensaio.

Na liberação de aciclovir dos dispositivos, verificou-se uma liberação inicial acelerada nas primeiras 24 horas (burst release) para ambas as composições, sendo que este efeito é maior para as amostras de EVA. Por outro lado, as amostras de TPU sustentaram a liberação em taxas superiores e constantes por até 145 dias, enquanto as de EVA deixaram de liberar medicamento após cerca de 80 dias. Vale destacar que os filamentos de mesma composição mantiveram a liberação por períodos mais curtos, devido a sua menor porosidade. Além disso, o anel intravaginal de TPU com 20 wt.% de aciclovir o dispositivo com capacidade de liberar a maior quantidade em $\mu\text{g}/\text{dia}$ de medicamento durante o maior período, sendo portanto a composição com melhor desempenho.

O processo de manufatura aditiva para fabricação dos dispositivos mostrou-se promissor para todas as composições analisadas apresentando-se como uma alternativa para o tratamento de longo prazo do herpes genital, principalmente por conta de uma maior versatilidade quanto a composição e geometrias. Entretanto, esse processo ainda possui diversas limitações para produção em larga escala. Isso ocorre principalmente devido a ocorrência de

defeitos durante o processo de impressão, resultando na perda de diversas amostras. Sendo assim, o processo de injeção ainda é mais utilizado devido a capacidade de produzir um maior número de dispositivos homogêneos e com melhor qualidade, aumentando a produtividade e reduzindo o desperdício de materiais. Portanto, a técnica de fabricação por filamento fundido ainda precisa ser otimizada para se tornar atrativa para a indústria de implantes e dispositivos na área biomédica. Por fim, essa técnica segue sendo utilizada principalmente para prototipagem rápida, enquanto processos de fabricação mais tradicionais ainda apresentam desempenho superior para produção em larga escala.

6.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A partir dos resultados obtidos no presente trabalho e dos desafios encontrados durante o processo de fabricação dos dispositivos por impressão 3D, foram verificados alguns aspectos interessantes para serem analisados em trabalho futuros, conforme descrito abaixo:

- Avaliar a fabricação dos dispositivos com diferentes tipos de EVA, variando a concentração de acetato de vinila, bem como os diferentes tipos de TPU, a fim de encontrar o que melhor se adapta ao processo de impressão 3D.
- Realizar o processo de impressão em diversas faixas de temperatura para cada uma das composições, a fim de permitir uma análise estatística da influência destes parâmetros nas propriedades físico-químicas do material e no seu desempenho quanto a liberação de medicamento.
- Avaliar a viabilidade do uso de fármacos similares ao aciclovir ou utilização de aditivos que aumentem a solubilidade do fármaco e eventualmente melhorem o desempenho no estudo de liberação do medicamento.

7 REFERÊNCIAS

ABDUL HAMID, A. R. et al. Tensile, fatigue and thermomechanical properties of poly(ethylene-co-vinyl acetate) nanocomposites incorporating low and high loadings of pre-swelled organically modified montmorillonite. **Polymer Testing**, v. 85, 1 maio 2020.

ABIPLAST. **Processos de transformação para materiais plásticos**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://file.abiplast.org.br/download/links/links%202014/apresentacao_sobre_transformacao_vf.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2022.

AHER, B. O. et al. Novel spectrophotometric estimation of atenolol using hydrotropic solubilizing agent. **Int. J. Adv. Res. Biol.Sci. International Journal of Advanced Research in Biological Sciences**, v. 2, n. 4, p. 151–156, 2015.

AKIMSHEVA, E. Y.; DOLININA, E. S.; PARFENYUK, E. V. Interactions of sol-gel encapsulated acyclovir with silica matrix. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 178, p. 103–110, 1 jun. 2019.

ALMEIDA, A. et al. Ethylene vinyl acetate as matrix for oral sustained release dosage forms produced via hot-melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 2, p. 297–305, fev. 2011.

ARAFAT, M. et al. Pharmaceutical development of 5-fluorouracil- eluting stents for the potential treatment of gastrointestinal cancers and related obstructions. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 15, p. 1495–1507, 2021.

ARSAC, A.; CARROT, C.; GUILLET, J. Determination of primary relaxation temperatures and melting points of ethylene vinyl acetate copolymers. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 61, n. 3, p. 681–685, 2000.

ASVADI, N. H. et al. Evaluation of microporous polycaprolactone matrices for controlled delivery of antiviral microbicides to the female genital tract. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 24, n. 12, p. 2719–2727, 2013.

AUDIFRED-AGUILAR, J. C.; PINO-RAMOS, V. H.; BUCIO, E. Synthesis and characterization of hydrophilically modified Tecoflex® polyurethane catheters for drug delivery. **Materials Today Communications**, v. 26, 1 mar. 2021.

AZAD, M. A. et al. **Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: A holistic materials–process perspective**. [s.l: s.n.]. v. 12

BALFOUR, H. H. JR. Antiviral Drugs. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 16, p. 1255–1268, 1999.

BARICK, A. K.; TRIPATHY, D. K. Thermal and dynamic mechanical characterization of thermoplastic polyurethane/organoclay nanocomposites prepared by melt compounding. **Materials Science and Engineering A**, v. 527, n. 3, p. 812–823, 15 jan. 2010.

BARICK, A. K.; TRIPATHY, D. K. Preparation and characterization of carbon nanofiber reinforced thermoplastic polyurethane nanocomposites. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 124, n. 1, p. 765–780, 5 abr. 2012.

BHATT, P. et al. **Polymers in Drug Delivery: An Update**. [s.l.] INC, 2021.

BHULLAR, S.; LALA, N.; RAMKRISHNA, S. Smart Biomaterials-a Review. **Reviews on Advanced Materials Science**, v. 40, n. 3, p. 303–314, 2015.

BLAMEY, J. **Improved Tribology and Materials for a New Generation of Hip Prostheses**. Durham: Durham University, 1993.

BOSE, S. et al. Additive manufacturing of biomaterials. **Progress in Materials Science**, v. 93, p. 45–111, 2018.

BOYD, P. et al. In vitro release testing methods for drug-releasing vaginal rings. **Journal of Controlled Release**, v. 313, n. June, p. 54–69, 2019.

BROGLY, M.; NARDIN, M.; SCHULTZ, J. Effect of Vinylacetate Content on Crystallinity and Second-Order Transitions in Ethylene-Vinylacetate Copolymers. **J Appl Polym Sci**, v. 64, n. 10, p. 1903–1912, 1997.

BRUSCHI, L. (ED.). Modification of drug release. In: **Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems**. [s.l.: s.n.]. p. 15–28.

CAYMAN CHEMICAL. **Acyclovir Product Information**. [s.l.: s.n.].

CHERNONOSOVA, V. S. et al. Mechanical properties and biological behavior of 3D matrices produced by electrospinning from protein-enriched polyurethane. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

COSTA, T. et al. Polymeric Electrospun Fibrous Dressings for Topical Co-delivery of Acyclovir and Omega-3 Fatty Acids. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 7, 3 dez. 2019.

DASH, S. et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 67, n. 3, p. 217–223, 2010.

DAVOODI, P. et al. Drug delivery systems for programmed and on-demand release. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 132, p. 104–138, 2018.

DE CLERCQ, E.; LI, G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 3, p. 695–747, 2016.

DEDELOUDI, A. et al. Recent Advances in the Excipients Used in Modified Release Vaginal Formulations. **Materials**, v. 15, n. 1, p. 327, 3 jan. 2022.

DOSHI, M. et al. Printing parameters and materials affecting mechanical properties of FDM-3D printed Parts: Perspective and prospects. **Materials Today: Proceedings**, v. 50, p. 2269–2275, 2022.

EDER, S. et al. Toward a new generation of vaginal pessaries via 3D-printing: Concomitant mechanical support and drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 174, p. 77–89, maio 2022.

EGGENREICH, K. et al. Influence of process route on the mechanical properties of polymer based intravaginal drug delivery systems. **AIP Conference Proceedings**, v. 1914, n. December, 2017.

ELKASABGY, N. A.; MAHMOUD, A. A.; MAGED, A. 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 588, n. August, p. 119732, 2020.

FENTON, O. S. et al. Advances in Biomaterials for Drug Delivery. **Advanced Materials**, v. 30, n. 29, p. 1–29, 2018.

FERRETTI, P. et al. Relationship between fdm 3d printing parameters study: Parameter optimization for lower defects. **Polymers**, v. 13, n. 13, 1 jul. 2021.

FESTAS, A. J.; RAMOS, A.; DAVIM, J. P. Medical devices biomaterials – A review. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part L: Journal of Materials: Design and Applications**, v. 234, n. 1, p. 218–228, 2020.

FILAMENT2PRINT. **Sistemas de extrusión directa y bowden**. Disponível em: <https://filament2print.com/es/blog/94_extrusion-directa-bowden.html>. Acesso em: 15 ago. 2022.

FITZHARRIS, E. R.; ROSEN, D. W.; SHOFNER, M. L. Fast scanning calorimetry for semicrystalline polymers in fused deposition modeling. **Polymer**, v. 166, p. 196–205, 12 mar. 2019.

FU, J.; YU, X.; JIN, Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 539, n. 1–2, p. 75–82, 2018.

GASTON, F. et al. FTIR study of ageing of γ -irradiated biopharmaceutical EVA based film. **Polymer Degradation and Stability**, v. 129, p. 19–25, 1 jul. 2016.

GENINA, N. et al. Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, p. 53–63, 2016.

GHASEMI-MOBARAKEH, L. et al. Key terminology in biomaterials and biocompatibility. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, v. 10, p. 45–50, 2019.

GHIZONI, G. B. **Manufatura aditiva por extrusão de material aplicada em dispositivos com liberação controlada de fármaco para tratamentos de câncer**. Dissertação de Mestrado—Florianópolis: UFSC, 2019.

GIANNASCA, N. J. et al. Matrix-based controlled release delivery of acyclovir from poly-(ethylene co-vinyl acetate) rings. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 55, n. October 2019, p. 101391, 2020.

GOSTEV, A. A. et al. In vivo stability of polyurethane-based electrospun vascular grafts in terms of chemistry and mechanics. **Polymers**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2020.

GROVES, M. J. Genital herpes: a review. **American family physician**, v. 72, n. 8, p. 1527–34, 2016.

GUNATILLAKE, P. A. et al. Designing biostable polyurethane elastomers for biomedical implants. **Australian Journal of Chemistry**, v. 56, n. 6, p. 545–557, 2003.

GUPTA, R.; WARREN, T.; WALD, A. Genital herpes. **Lancet**, v. 370, n. 9605, p. 2127–2137, 2007.

HASSAN, H. et al. Antiviral Nanodelivery Systems: Current Trends in Acyclovir Administration. **Journal of Nanomaterials**, v. 2016, 2016.

HUANG, X.; BRAZEL, C. S. **On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems** *Journal of Controlled Release*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/jconrel>.

ILYÉS, K. et al. The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations–printability–process modulation, with consecutive effects on in vitro release, stability and degradation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 129, p. 110–123, 1 mar. 2019.

JACOBS, G. A. et al. Topical delivery of acyclovir and ketoconazole. **Drug Delivery**, v. 23, n. 2, p. 641–651, 2016.

JAGANATHAN, S. K.; MANI, M. P.; KHUDZARI, A. Z. M. Electrospun combination of peppermint oil and copper sulphate with conducive physico-chemical properties for wound dressing applications. **Polymers**, v. 11, n. 4, 1 abr. 2019.

JANDT, K. D. Evolutions, revolutions and trends in biomaterials science -A perspective. **Advanced Engineering Materials**, v. 9, n. 12, p. 1035–1050, 2007.

JOHNSTON, C.; COREY, L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: Diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 1, p. 149–161, 2015.

KALACHANDRA, S. et al. Stability and release of antiviral drugs from ethylene vinyl acetate (EVA) copolymer. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 17, n. 12, p. 1227–1236, dez. 2006.

KELLER, M. J. et al. Safety and pharmacokinetics of aciclovir in women following release from a silicone elastomer vaginal ring. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 8, p. 2005–2012, 2012.

KHAN, F. A. et al. 3D Printing Technology in Customized Drug Delivery System: Current State of the Art, Prospective and the Challenges. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 42, p. 5049–5061, 2019.

KIM, H. C.; LEE, H. K. Vaccines against genital herpes: Where are we? **Vaccines**, v. 8, n. 3, p. 1–13, 2020.

KŁYSIK, K. et al. Acyclovir in the Treatment of Herpes Viruses – A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 24, p. 4118–4137, 2018.

KRISTIAWAN, R. B. et al. **A review on the fused deposition modeling (FDM) 3D printing: Filament processing, materials, and printing parameters.** **Open Engineering** De Gruyter Open Ltd, , 1 jan. 2021.

KUKHANOVA, M. K.; KOROVINA, A. N.; KOCHETKOV, S. N. Human herpes simplex virus: Life cycle and development of inhibitors. **Biochemistry (Moscow)**, v. 79, n. 13, p. 1635–1652, 2014.

KUMAR, N. et al. 3D printing of flexible parts using EVA material Frugal Innovation-Innovate Product Design (DCS) View project Simplification of Canned Cycles View project 3D PRINTING OF FLEXIBLE PARTS USING EVA MATERIAL. **Article in Materials Physics and Mechanics**, 2018.

LALAN, M. S.; PATEL, V. N.; MISRA, A. **Polymers in Vaginal Drug Delivery: Recent Advancements.** [s.l.] INC, 2021.

LINARES, V. et al. Critical points for predicting 3D printable filaments behaviour. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 66, 1 dez. 2021.

LIU, J. C. et al. Enhanced thermal stability of biomedical thermoplastic polyurethane with the addition of cellulose nanocrystals. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 132, n. 22, 1 jun. 2015.

LUTKER, K. M. et al. Polymorphs and hydrates of acyclovir. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 3, p. 949–963, 2011.

MAJOR, I.; FUENMAYOR, E.; MCCONVILLE, C. The Production of Solid Dosage Forms from Non-Degradable Polymers. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 19, p. 2738–2760, 2016.

MALCOLM, R. K. et al. Microbicide vaginal rings: Technological challenges and clinical development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 103, p. 33–56, 2016.

MALIK, N. S. et al. Polysaccharide hydrogels for controlled release of acyclovir: development, characterization and in vitro evaluation studies. **Polymer Bulletin**, v. 74, n. 10, p. 4311–4328, 1 out. 2017.

MANIYA, N. H.; PATEL, S. R.; MURTHY, Z. V. P. Controlled delivery of acyclovir from porous silicon micro- and nanoparticles. **Applied Surface Science**, v. 330, p. 358–365, 2015.

MARTIN, D. J. et al. **The Effect of Average Soft Segment Length on Morphology and Properties of a Series of Polyurethane Elastomers. II. SAXS-DSC Annealing Study** *J Appl Polym Sci*. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc, 1997.

MARTÍN-ILLANA, A. et al. Optimized hydration dynamics in mucoadhesive xanthan-based trilayer vaginal films for the controlled release of tenofovir. **Carbohydrate Polymers**, v. 278, 15 fev. 2022.

MOHAMED, O. A.; MASOOD, S. H.; BHOWMIK, J. L. Optimization of fused deposition modeling process parameters: a review of current research and future prospects. **Advances in Manufacturing**, v. 3, n. 1, p. 42–53, 1 mar. 2015.

MONTOYA, C. et al. On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook. **Bone Research**, v. 9, n. May 2020, 2021.

MOOMAW, M. D. et al. Review of antiviral therapy for herpes labialis, genital herpes and herpes zoster. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 1, n. 2, p. 283–295, 2003.

MOSS, J. A. et al. Simultaneous delivery of tenofovir and acyclovir via an intravaginal ring. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 2, p. 875–882, 2012.

NANDIYANTO, A. B. D.; OKTIANI, R.; RAGADHITA, R. How to read and interpret ftir spectroscopy of organic material. **Indonesian Journal of Science and Technology**, v. 4, n. 1, p. 97–118, 2019.

NAYAK, A. K. et al. Drug delivery: Present, past, and future of medicine. In: **Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery**. [s.l.] Elsevier Inc., 2018. p. 255–282.

NELSON, A.; MASSOUDI, MPH, N. New developments in intrauterine device use: focus on the US. **Open Access Journal of Contraception**, v. Volume 7, p. 127–141, set. 2016.

NGO, T. D. et al. Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. **Composites Part B: Engineering**, v. 143, n. December 2017, p. 172–196, 2018.

PACHECO-QUITO, E. M. et al. Carrageenan-based acyclovir mucoadhesive vaginal tablets for prevention of genital herpes. **Marine Drugs**, v. 18, n. 5, 2020.

PAGGI, R. A. et al. Structure and mechanical properties of 3D-printed cellulose tablets by fused deposition modeling. **International Journal of Advanced Manufacturing Technology**, v. 100, n. 9–12, p. 2767–2774, 25 fev. 2019.

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

PATEL, R. et al. Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection. **Sexually Transmitted Infections**, v. 75, n. 6, p. 398–402, 1999.

PATEL, R. et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. **International Journal of STD and AIDS**, v. 28, n. 14, p. 1366–1379, 2017.

PIAIA, L.; SALMORIA, G. V.; HOTZA, D. Additive manufactured nanocomposites for bone tissue engineering applications: An overview. **Materials Research**, v. 23, n. 1, p. 1–10, 2020.

PUBCHEM. **Tecoflex**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tecoflex>>. Acesso em: 28 abr. 2022.

RAMÍREZ-HERNÁNDEZ, A.; AGUILAR-FLORES, C.; APARICIO-SAGUILÁN, A. Fingerprint analysis of ftir spectra of polymers containing vinyl acetate. **DYNA (Colombia)**, v. 86, n. 209, p. 198–205, 1 abr. 2019.

RATNER, B.; SCHOEN, F. J.; LEMONS, J. E. **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine**. 4th. ed. London: Elsevier, 2020.

RAVINDRAN, R. et al. Preparation of Curdlan sulphate - Chitosan nanoparticles as a drug carrier to target Mycobacterium smegmatis infected macrophages. **Carbohydrate Polymers**, v. 258, 15 abr. 2021.

RUGGIERO, E.; RICHTER, S. N. Viral G-quadruplexes: New frontiers in virus pathogenesis and antiviral therapy. **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, v. 54, n. January, p. 101–131, 2020.

SALMORIA, G. V. et al. Structure and properties of polycaprolactone/ibuprofen rods prepared by melt extrusion for implantable drug delivery. **Polymer Bulletin**, v. 74, n. 12, p. 4973–4987, 2017a.

SALMORIA, G. V. et al. Ibuprofen-loaded PCL meshes manufactured using rapid tooling for ocular orbital repair. **Polymer Testing**, v. 62, p. 33–40, 2017b.

SALMORIA, G. V. et al. Additive Manufacturing of PE/fluorouracil/progesterone intrauterine device for endometrial and ovarian cancer treatments. **Polymer Testing**, v. 71, n. August, p. 312–317, 2018.

SALMORIA, G. V. et al. Hot extrusion of PE/fluorouracil implantable rods for targeted drug delivery in cancer treatment. **Polymer Bulletin**, v. 76, n. 4, p. 1825–1838, 2019.

SALVAGGIO, M. R.; GNANN, J. W. Drugs for Herpesvirus Infections. In: **Infectious Diseases**. Fourth Edi ed. [s.l.] Elsevier Ltd, 2017. p. 1309-1317.e1.

SAMARO, A. et al. Can filaments, pellets and powder be used as feedstock to produce highly drug-loaded ethylene-vinyl acetate 3D printed tablets using extrusion-based additive manufacturing? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 607, 25 set. 2021.

SANTOS, M. et al. Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento. **Odontologia Clínico-Científica (Online)**, v. 11, n. 3, p. 191–196, 2012.

SATHIES, T.; SENTHIL, P.; ANOOP, M. S. A review on advancements in applications of fused deposition modelling process. **Rapid Prototyping Journal**, v. 26, n. 4, p. 669–687, 2020.

SAUERBREI, A. Optimal management of genital herpes: Current perspectives. **Infection and Drug Resistance**, v. 9, p. 129–141, 2016.

SCHICK, C. Differential scanning calorimetry (DSC) of semicrystalline polymers. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 395, n. 6, p. 1589–1611, nov. 2009.

SCHNEIDER, C. et al. Applications of ethylene vinyl acetate copolymers (EVA) in drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 262, n. August, p. 284–295, 2017.

SHAMSHINA, J. L. et al. Acyclovir as an Ionic Liquid Cation or Anion Can Improve Aqueous Solubility. **ACS Omega**, v. 2, n. 7, p. 3483–3493, 31 jul. 2017.

SHEORAN, A. J.; KUMAR, H. Fused Deposition modeling process parameters optimization and effect on mechanical properties and part quality: Review and reflection on present research. **Materials Today: Proceedings**, v. 21, p. 1659–1672, 2020.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, n. 2, p. 328–343, 8 dez. 2008.

SIMÕES, M. F.; PINTO, R. M. A.; SIMÕES, S. **Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application**. **Drug Discovery Today** Elsevier Ltd, , 1 set. 2019.

SINGHVI, M. S.; ZINJARDE, S. S.; GOKHALE, D. V. Polylactic acid: synthesis and biomedical applications. **Journal of Applied Microbiology**, v. 127, n. 6, p. 1612–1626, 2019.

SPENCE, P. et al. Recent work on vaginal rings containing antiviral agents for HIV prevention. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 10, n. 4, p. 264–270, 2015.

SZCZEPAŃCZYK, P. et al. **Recent developments in polyurethane-based materials for bone tissue engineering**. **Polymers** MDPI AG, , 2 mar. 2021.

SZYCHE, M.; POIRIER, V. **High Performance Tecoflex Polyurethanes in Biomedical Applications in: Advances in Biomaterials**. [s.l.] CRC Press, 2021.

TAN, D. K.; MANIRUZZAMAN, M.; NOKHODCHI, A. **Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with fused deposition modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery**. **Pharmaceutics** MDPI AG, , 1 dez. 2018.

TANG, T. O. et al. Extrusion and 3D printing of novel lipid-polymer blends for oral drug applications. **Biomaterials Advances**, p. 212818, abr. 2022.

TANZI, M. C.; FARÉ, S.; CANDIANI, G. **Foundations of Biomaterials Engineering**. 1st. ed. London: Elsevier, 2019. v. 1

TIBBITT, M. W.; DAHLMAN, J. E.; LANGER, R. Emerging Frontiers in Drug Delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 3, p. 704–717, 2016.

TIBONI, M. et al. 3D printed clotrimazole intravaginal ring for the treatment of recurrent vaginal candidiasis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 596, n. January, p. 120290, 2021.

TIWARI, G. et al. Drug delivery systems: An updated review. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 2, n. 1, p. 2, 2012.

TLEGENOV, Y.; HONG, G. S.; LU, W. F. Nozzle condition monitoring in 3D printing. **Robotics and Computer-Integrated Manufacturing**, v. 54, p. 45–55, 1 dez. 2018.

VAZ, V. M.; KUMAR, L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, n. 1, 2021.

VEDULA, V. B. et al. Preparation and characterization of nanoparticles of carboxymethyl cellulose acetate butyrate containing acyclovir. **Applied Nanoscience (Switzerland)**, v. 6, n. 2, p. 197–208, 1 fev. 2016.

VERSTRAETE, G. et al. Thermoplastic polyurethane-based intravaginal rings for prophylaxis and treatment of (recurrent) bacterial vaginosis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 529, n. 1–2, p. 218–226, 2017.

VERSTRAETE, G. et al. 3D printing of high drug loaded dosage forms using thermoplastic polyurethanes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 536, n. 1, p. 318–325, 2018.

VIEIRA, E. S. et al. Preparation of ibuprofen-loaded HDPE tubular devices for application as urinary catheters. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 135, n. 2, p. 1–8, 2018.

VIEIRA, F. **Impressão 3d de stents poliméricos com liberação de quimioterápico para tratamento de cancer**. Florianópolis: [s.n.].

WANG, H. et al. Chitosan-Gated Magnetic-Responsive Nanocarrier for Dual-Modal Optical Imaging, Switchable Drug Release, and Synergistic Therapy. **Advanced Healthcare Materials**, v. 6, n. 6, p. 1647–1648, 2017.

WASTI, S.; ADHIKARI, S. Use of Biomaterials for 3D Printing by Fused Deposition Modeling Technique: A Review. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, n. May, p. 1–14, 2020.

WELSH, N. R. et al. Dapivirine-releasing vaginal rings produced by plastic freeforming additive manufacturing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 572, n. October, p. 118725, 2019.

WENDELS, S.; AVÉROUS, L. Biobased polyurethanes for biomedical applications. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 4, p. 1083–1106, 1 abr. 2021.

WESTON, M. J. Uterus and vagina. In: **Clinical Ultrasound**. [s.l.] Elsevier Ltd, 2011. v. 1p. 686–719.

WHITLEY, R. J. Herpesviruses (Human). **eLS**, n. August, 2011.

WINDOLF, H.; CHAMBERLAIN, R.; QUODBACH, J. Predicting drug release from 3D printed oral medicines based on the surface area to volume ratio of tablet geometry. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, 1 set. 2021.

XIE, F. et al. **Degradation and stabilization of polyurethane elastomers. Progress in Polymer Science** Elsevier Ltd, , 1 mar. 2019.

YAMAKI, S. B.; PRADO, E. A.; ATVARIS, T. D. Z. Phase transitions and relaxation processes in ethylene-vinyl acetate copolymers probed by fluorescence spectroscopy. **European Polymer Journal**, v. 38, p. 1811–1826, 2002.

ZHU, S.; VIEJO-BORBOLLA, A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 2670–2702, 2021.

APÊNDICE A – Tabelas EDS

Os dados contidos neste apêndice referem-se aos dados obtidos nas análises de EDS para as diferentes composições de filamentos e dispositivos impressos de EVA e TPU analisados neste trabalho.

Tabela A1: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos filamentos de EVA representados na Figura 35.

Amostra	ACV (%)	Ponto	C (wt.%)	N (wt.%)	O (wt.%)	Au (wt.%)
EVA-F10	10	1	44,85	17,58	13,63	23,95
		2	41,22	22,11	16,26	20,42
		3	80,87	-	0	19,13
		4	81,21	-	0,03	18,7
EVA-F20	20	1	33,53	21,37	15,72	29,37
		2	33,29	24,33	18,6	23,78
		3	64,61	4,07	5,06	26,26
		4	62,67	4,27	4,19	28,87

Fonte: Autor.

Tabela A2: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos filamentos de TPU representados na Figura 38.

Amostra	ACV (%)	Ponto	C (wt.%)	N (wt.%)	O (wt.%)	Au (wt.%)
TPU-F10	10	1	61,49	22,41	12,42	3,67
		2	58,07	28,36	12,79	0,78
		3	71,33	7,27	19,97	1,43
		4	75,15	6,59	16,55	1,72
TPU-F20	20	1	34,99	26,5	18,22	20,29
		2	43,15	26,44	17,53	12,88
		3	75,73	5,28	4,96	14,04
		4	57,74	6,31	16,11	19,84

Fonte: Autor.

Tabela A3: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos dispositivos intrauterinos de EVA representados na Figura 49.

Amostra	ACV (%)	Ponto	C (wt.%)	N (wt.%)	O (wt.%)	Au (wt.%)
EVA-P10	10	1	39,71	34,69	17,95	7,65
		2	37,71	28,53	23,52	10,21
		3	80,45	4,47	1,19	13,89
		4	82,24	2,49	1,13	14,15
EVA-P20	20	1	49,58	28,06	12,86	9,5
		2	40,12	27,94	15,55	16,39
		3	65,56	9,38	9,12	15,93
		4	62,45	11,25	12,77	13,54

Fonte: Autor.

Tabela A4: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos dispositivos intrauterinos de TPU representados na Figura 51.

Amostra	ACV (%)	Ponto	C (wt.%)	N (wt.%)	O (wt.%)	Au (wt.%)
TPU-P10	10	1	42,42	21,72	15,8	20,06
		2	38,36	22,22	14,16	25,26
		3	59,22	9,67	14,86	16,25
		4	48,12	8,33	7,48	36,07
TPU-P20	20	1	37,55	31,57	23,61	7,27
		2	27,85	32,06	13,53	16,55
		3	60,74	7,09	6,11	26,06
		4	60,33	5,53	7,96	26,18

Fonte: Autor.

Tabela A5: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos anéis intravaginais de EVA representados na Figura 56.

Amostra	ACV (%)	Ponto	C (wt.%)	N (wt.%)	O (wt.%)	Au (wt.%)
EVA-P10	10	1	30,71	15,41	13,35	40,52
		2	29,94	19,83	14,88	35,35
		3	42,42	5,21	3,31	49,06
		4	48,77	5,39	8,08	37,76
EVA-P20	20	1	34,24	21,88	19,26	24,62
		2	34,01	19,48	15,32	31,19
		3	47,84	5,44	6,32	40,39
		4	50,57	4,78	7,14	37,51

Fonte: Autor.

Tabela A6: Resultado da composição em porcentagem de massa obtida na análise de EDS dos anéis intravaginais de TPU representados na Figura 58.

Amostra	ACV (%)	Ponto	C (wt.%)	N (wt.%)	O (wt.%)	Au (wt.%)
TPU-P10	10	1	43,71	8,36	24,02	23,92
		2	40,59	5,41	11,34	42,60
		3	34,75	17,15	11,71	36,39
		4	29,02	21,45	15,74	33,80
TPU-P20	20	1	34,34	21,49	13,86	30,32
		2	36,17	23,20	13,44	27,18
		3	51,15	5,08	6,84	36,93
		4	41,26	4,25	4,20	50,29

Fonte: Autor.