

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS BLUMENAU
COORDENADORIA ESPECIAL DE ENGENHARIA DE MATERIAIS
CURSO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS

Letícia Mayelin Ostrowski de Oliveira

**AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MECÂNICAS E DEGRADAÇÃO OBTIDAS
EM CONDUÍTES DE GUIA NEURAL FABRICADOS EM POLI(ÁCIDO LÁTICO) A
PARTIR DE FABRICAÇÃO POR FUSÃO DE FILAMENTOS FUNDIDOS**

Blumenau

2023

Letícia Mayelin Ostrowski de Oliveira

**AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MECÂNICAS E DEGRADAÇÃO OBTIDAS
EM CONDUÍTES DE GUIA NEURAL FABRICADOS EM POLI(ÁCIDO LÁTICO) A
PARTIR DE FABRICAÇÃO POR FUSÃO DE FILAMENTOS FUNDIDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Engenharia de Materiais do Campus Blumenau da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Engenharia de Materiais.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Claudia Merlini

Blumenau

2023

Oliveira, Letícia Mayelin Ostrowski de

Avaliação das propriedades mecânicas e degradação obtidas em conduítes de guia neural fabricados em poli(ácido láctico) a partir de fabricação por fusão de filamentos fundidos / Letícia Mayelin Ostrowski de Oliveira ; orientador, Claudia Merlini, 2023.

64 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Blumenau, Graduação em Engenharia de Materiais, Blumenau, 2023.

Inclui referências.

1. Engenharia de Materiais. 2. Conduítes de Guia Neural. 3. Poli(ácido láctico). 4. Fabricação por fusão de filamentos. I. Merlini, Claudia. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Engenharia de Materiais. III. Título.

Letícia Mayelin Ostrowski de Oliveira

**AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MECÂNICAS E DEGRADAÇÃO OBTIDAS
EM CONDUÍTES DE GUIA NEURAL FABRICADOS EM POLI(ÁCIDO LÁTICO) A
PARTIR DE FABRICAÇÃO POR FUSÃO DE FILAMENTOS FUNDIDOS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharela e aprovado em sua forma final pelo Curso de Engenharia de Materiais.

Blumenau, 29 de junho de 2023.

Letícia Mayelin Ostrowski de Oliveira

Banca examinadora

Prof^a. Dra. Claudia Merlini
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a. Dra. Andrea Cristiane Krause Bierhalz
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Dra. Vanessa Oliveira Castro
Avaliadora
Technische Universität Bergakademie Freiberg

*“Quando você quer o mundo na sua palma,
vai acabar trocando sua alma por dinheiro
e o dinheiro por sua alma”*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha mãe, Dorildes Ostrowski, a pessoa mais forte e determinada que já conheci. Obrigada por não ter desistido de nós mesmo com tantas barreiras, obrigada por demonstrar seu carinho e preocupação em todos os cantos, obrigada por estar presente nos meus melhores e piores momentos, obrigada por ter priorizado meu bem estar em todas as vezes que pôde, obrigada por me ouvir, por chamar a minha atenção e por, acima de tudo, lutar para que tudo que conquistamos fosse possível.

À minha avó, Maria Uller, que partiu antes que pudesse ver este projeto finalizado. Ainda sinto sua presença e sinto-me grata por ter devolvido parte do carinho com que você me criou, especialmente nos seus últimos dias. Graças a você, a engenheira também vai ter um pouco de enfermeira!

Os agradecimentos se estendem à minha orientadora, a prof^a Dra. Claudia Merlini, não apenas por aceitar me orientar e mostrar caminhos possíveis, mas também pela paciência. Nos últimos meses, foram enormes dificuldades enfrentadas e a senhora sempre foi extremamente compreensiva! Saiba que te admiro imensamente.

Eterna gratidão, também, aos membros do Grupo de Pesquisa em Nanofibras e Nanocompósitos Poliméricos. Ao longo do semestre, dividimos o laboratório e as experiências também! Muito obrigada, especialmente, aos colegas Matheus, Gabriel e Márcia, que me auxiliaram com ensaios, hipóteses e análises sob diferentes pontos de vista.

À Dra. Indianara Schneider, por estar presente nos momentos de maior angústia e ansiedade. Sem o seu trabalho, eu, com certeza, não teria conseguido. Sou grata por tudo e por quem você tem me feito voltar a ser.

Aos meus apoios emocionais Daniela Mariotto, Júlia Hildinger, Larissa Felizardo, Eduarda Lôbo, Agatha “apocalíptica” Silva e Carlos Alberto. Obrigada por estarem presente e buscarem tirar o melhor de todas as situações, saibam que estarei sempre aqui por todos vocês.

À Universidade Federal de Santa Catarina, não apenas por ter me acolhido por tantos anos, mas por ter sido um espaço de novas vivências. Terminarei a graduação com uma mente muito mais madura e consciente do que quando

ingressei, em 2017. Lembro-me que parecia um sonho distante para uma estudante de escola pública do interior do estado, mas conseguimos. Que cada vez mais, a universidade pública, gratuita e de qualidade possa oferecer infraestrutura e recursos para a formação de cidadãos lúcidos e produção de pesquisa que impacte a sociedade de maneira positiva. Orgulho por fazer parte desta história!

Aos colegas que fiz na Universidade e todos os demais envolvidos direta ou indiretamente na realização deste Trabalho.

RESUMO

Os nervos periféricos, responsáveis por transmitir ao cérebro sinais sensoriais, como, por exemplo, dor e temperatura, e também sinais motores, se estendem a partir do sistema nervoso central para diferentes partes do corpo, como músculos, órgãos e tecidos e são sensíveis à lesões, que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Acidentes automobilísticos, catástrofes naturais e outras fatalidades podem levar a sintomas como dor, fraqueza muscular e perda de sensibilidade. A depender do tamanho da lesão, pode ser realizado autoenxerto, que, por outro lado, não restabelece completamente o funcionamento do nervo. Outra estratégia para reverter este quadro é o uso de conduítes para regeneração neural, a partir de cirurgia, onde cria-se um canal guia para orientar as fibras nervosas da região lesionada. Esta guia pode ser confeccionada a partir de diferentes materiais, dentre eles, o poli(ácido láctico) (PLA), que, além de ser biocompatível e biodegradável, por ser termoplástico, pode ser processado de diferentes formas, como injeção, extrusão, eletrofiação e, como explorado neste trabalho, fabricação por fusão de filamentos (FFF), com uma maior versatilidade, acessibilidade e facilidade de uso. No presente trabalho, são exploradas diferentes densidades de preenchimento e modelos de conduítes, bem como as propriedades mecânicas alteradas com estes padrões e seu comportamento mediante degradação *in vitro*, realizada em solução de PBS, com o objetivo de verificar se os conduítes produzidos atendem aos requisitos dos conduítes comerciais, já encontrados no mercado. Para a comparação, foram realizados testes de tração, perda mássica, Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de *Fourier* (FTIR) e fotografias em Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) nas amostras degradadas em diferentes espaços de tempo. Observou-se, apesar de a impressão ter permitido que fossem confeccionados dispositivos que atendem à geometria utilizada em CGNs, com boa adesão entre as camadas, não houve degradação significativa nas amostras, além de módulo de elasticidade superior ao encontrado nos nervos e menos alongamento na ruptura, que apresentam-se como fatores limitantes no uso dos dispositivos fabricados como conduítes de guia neural comerciais.

Palavras-chave: poliácido láctico; conduíte de guia neural; degradação.

ABSTRACT

Peripheral nerves, responsible for transmitting sensory signals to the brain, such as, for example, pain and temperature, as well as motor signals, extend from the central nervous system to different parts of the body, such as muscles, organs and tissues and are sensitive to lesions, which resulted in the patients' quality of life. Car accidents, natural disasters and other fatalities can lead to symptoms such as pain, muscle weakness and loss of sensation. Depending on the size of the lesion, an autograft can be performed, which, on the other hand, does not completely restore nerve function. Another strategy to reverse this situation is the use of neural defense conduits, starting from surgery, where a guide channel is created to guide the nerve fibers in the injured region. This guide can be made from different materials, including poly(lactic acid) (PLA), which, in addition to being biocompatible and biodegradable, as it is thermoplastic, can be processed in different ways, such as injection, extrusion, electrospinning. and, as an explorer of this work, Fused Deposition Modeling (FDM), with greater versatility, accessibility and ease of use. In the present work, different filling densities and models of conduits are explored, as well as the mechanical properties altered with these standards and their behavior through in vitro degradation, carried out in PBS solution, with the objective of verifying if the manufactured conduits meet the requirements of the commercial conduits, already found in the market. For comparison, tensile tests, mass loss, Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and optical microscope photographs and Scanning Electron Microscopy (SEM) were performed on the samples degraded at different time intervals. Note that there was no significant deficiency in the Exceptions, in addition to an elastic modulus higher than that found in nerves and less extension at rupture, which are limiting factors in the use of devices manufactured as commercial neural guide conduits.

Keywords: polylactic acid; conduits for neural regeneration; degradation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Divisão estrutural do sistema nervoso humano	18
Figura 2 – Anatomia do nervo periférico	19
Figura 3 – Diferenças entre os tipos de reparo de lesão de NPs	20
Figura 4 – Resumo das três gerações de CGNs	21
Figura 5 – Processo de regeneração neural.	23
Figura 6 - Conduíte Neuragen®	25
Figura 7 – Conduíte Neurotube®	25
Figura 8 – Conduíte Neurolac®	26
Figura 9 – Fórmula estrutural do PLA	27
Figura 10 – Rota de produção do PLA	28
Figura 11 – Mecanismo de Hidrólise da ligação éster do PLA	30
Figura 12 – Principais etapas da Manufatura Aditiva	31
Figura 13 – Principais áreas de aplicação das técnicas de manufatura aditiva em 2015	32
Figura 14 – Composição esquemática de uma impressora 3D do método FFF.	34
Figura 15 – Etapas de adesão entre camadas de filamento	34
Figura 16 – Mesma peça com diferentes densidades de preenchimento em FDM	35
Figura 17 – Resistência ao impacto por densidade de preenchimento	35
Figura 18 – Padrões de preenchimento disponíveis no <i>software</i> Cura	36
Figura 19 – Vista superior dos conduítes com diferentes densidades de preenchimento, onde A possui 20% de preenchimento, B 30%, C 50% e D é do tipo V, com 100% de preenchimento	37
Figura 20 – Modelagem em CAD dos conduítes	38
Figura 21 – Geometria do corpo de prova conforme ASTM D 638-14	39
Figura 22 – Projeto dos corpos de prova para tração no <i>software</i> Cura	39
Figura 23 – Diagrama Tensão x Deformação para diferentes densidades de preenchimento (a) 20%, (b) 30%, (c) 50% e (d) 100%	43
Figura 24 – Aspecto da fratura dos corpos de prova submetidos ao ensaio de tração, com preenchimento de (a) 20%, (b) 30%, (c) 50% e (d) 100%	46
Figura 25 – Mecanismo de falha em polímeros semicristalinos	47

Figura 26 - Aspecto dos dispositivos fabricados	
50	
Figura 27 – Imagem da vista superior dos conduítes obtida via MEV, com aumento de 30 e 27 vezes.	48
Figura 28 – MEV com aumento de 95 e 200 vezes com foco na deposição de camadas dos conduítes.	49
Figura 29 – Comparativo da variação de massa em função dos dias em degradação para os diferentes grupos de amostra.	51
Figura 30 – FTIR obtido para amostras com 20% de preenchimento em diferentes períodos de tempo	52
Figura 31 – FTIR obtido para amostras com 30% de preenchimento em diferentes períodos de tempo	53
Figura 32 – FTIR obtido para amostras com 50% de preenchimento em diferentes períodos de tempo	53
Figura 33 – FTIR obtido para amostras do tipo V em diferentes períodos de tempo	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Conduítes de Guia Neural comerciais aprovados pela FDA	24
Tabela 2 – Propriedades mecânicas de diferentes nervos	29
Tabela 3 – Dimensões do corpo de prova para tração do tipo 1 indicados na ASTM D 638-14	39
Tabela 4 – Propriedades mecânicas obtidas para os corpos de prova com diferentes padrões de preenchimento	45
Tabela 5 – Variação de massa ao longo do tempo em cada grupo de amostras	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Três dimensões
3DP	<i>Tridimensional Printing</i>
ABS	Acrilonitrila-butadieno-estireno
ASTM	American Society for Testing and Materials Standards
CAD	<i>Computer Aided Manufacturing</i>
CGM	Conduíte de Guia Neural
CP	Corpo de prova
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FDM	<i>Fused Deposition Modeling</i>
FFF	Fabricação por fusão de filamentos
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared</i>
LOM	<i>Laminated Object Manufacturing</i>
MEV	Microscopia Eletrônica de varredura
NP	Nervo Periférico
PBS	Solução Salina Tamponada com Fosfato
PCL	Policaprolactona
PGA	Poli(ácido glicólico)
PHB	Poli(hidroxi)butirato
PLA	Poli(ácido láctico)
PLGA	Poli(ácido láctico-co-glicólico)
SLA	<i>Stereolithography Apparatus</i>
SLS	<i>Selective Laser Sintering</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TGA	Termogravimetria
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
V	Vazado

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
cm	Centímetro
GPa	Giga Pascal
mm	Milímetros
MPa	Mega Pascal
ΔV	Varição mássica percentual
m_i	Massa inicial
m_f	Massa final

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	17
2.	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1	SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)	18
3.2	CONDUÍTES DE GUIA NEURAL	21
3.2.1	Processo de regeneração neural com CGN	22
3.2.2	CGNs comerciais	24
3.1.3	Características dos CGNs	26
3.3	MATERIAIS BIOCAMPATÍVEIS	27
3.3.1	Poli(ácido láctico)	27
3.4	MANUFATURA ADITIVA POLIMÉRICA	30
3.4.1	Fabricação por fusão de filamentos	33
4	METODOLOGIA	37
4.1	MATERIAIS	37
4.2	ENSAIOS	40
4.2.1	Ensaio de Tração	40
4.2.2	Degradação <i>In Vitro</i>	41
4.2.3	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	41
4.2.4	Microscopia de Varredura Eletrônica (MEV)	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	43
5.1	AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MECÂNICAS	43
5.2	IMAGENS OBTIDAS POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	47
5.3	ENSAIO DE DEGRADAÇÃO	50
5.4	AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS PELO ENSAIO FTIR	52
6	CONCLUSÃO	55
7	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	57
8	REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO

Dentre as áreas estudadas pela Engenharia de Tecidos, está a regeneração dos nervos periféricos, cuja lesão, que prejudica a integridade dos axônios, pode levar à perda de função motora, sensorial, dor e desconforto (ROSÉN; *et al*, 2003). Como as chances de regeneração espontânea são baixas, devido ao crescimento axonal aleatório, reparos cirúrgicos são comumente realizados em pacientes com lesão nos nervos periféricos, sendo o enxerto a técnica mais tradicional, que, em contrapartida, apresenta desvantagens como a necessidade de realização de dois procedimentos cirúrgicos. Cabe ressaltar que, de acordo com Hung (1986), no geral, não há necessidade de realizar enxerto em lesões com espaço entre os cotos menor que 1,5 cm, podendo-se realizar sutura.

Uma alternativa ao enxerto é o uso de Conduítes de Guia Neural, que possuem ampla gama de diâmetros, materiais e comprimentos. Desta forma, desde que o material utilizado seja biodegradável, elimina-se a necessidade de uma segunda cirurgia no paciente, além de haver possibilidade de realizar diferentes combinações de propriedades, de acordo com a região lesionada.

Diferentes processos podem ser utilizados para a fabricação, especialmente aqueles que resultam em materiais porosos, como a eletrofiliação. Outro processo recente, com potencial para ser explorado, é a impressão 3D. Conforme destaca Horvath (2014), a impressão 3D, também chamada de manufatura aditiva, é uma técnica de processamento de material através da qual um objeto é construído, a partir do zero, camada por camada. Dentre suas principais vantagens em relação às técnicas tradicionais, encontram-se a acessibilidade em termos de custo e tamanho, rapidez para fabricação e capacidade de produzir formas complexas.

Este último, em particular, é um dos motivos pelos quais a impressão 3D vem sendo explorada no campo de engenharia de tecidos e medicina regenerativa, visto que pode-se criar *scaffolds* (suporte que simula o tecido natural) customizados de acordo com as necessidades de cada paciente, utilizando termoplásticos biodegradáveis e materiais compósitos (POH *et al.*, 2016).

No presente documento, será estudada a fabricação e comportamento de conduítes de guia neural obtidos a partir do PLA em fabricação por fusão de filamentos, que é uma das técnicas de manufatura aditiva. A justificativa da escolha

do PLA como material de estudo se deve ao fato de ser um polímero, além de termoplástico (indicado para impressão 3D), biocompatível e biodegradável, que são requisitos no contexto de implantes para regeneração neural. Além disso, como analisou Domingues (2017), o PLA possui grande potencial de mercado, visto que, até 2017, não havia nenhuma patente registrada comercialmente como conduíte de guia neural sintetizado a partir deste material.

O padrão de preenchimento utilizado no estudo foi *lines*, e esta escolha não se deu apenas pelo biomimetismo, a fim de guiar o crescimento axonal pelos canais criados, mas também visando rapidez para impressão e redução de custos com matéria-prima.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver condúites de guia neural por manufatura aditiva via fabricação por fusão de filamentos (FFF), analisando se atendem aos requisitos mecânicos do nervo e seu comportamento mediante degradação em solução tampão fosfato salino (PBS).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

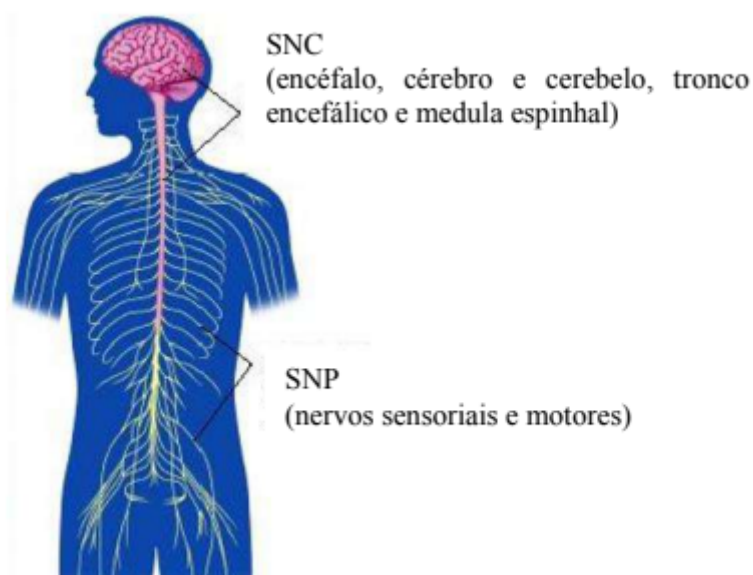
- Avaliar diferentes padrões e densidades de preenchimento para confeccionar corpos de prova na geometria do produto final e corpos de prova conforme as normas de cada ensaio específico a partir de impressão 3D;
- Analisar a deposição e aderência das camadas dos corpos de prova produzidos;
- Verificar se houve degradação das amostras e sua relação com a densidade de preenchimento;
- Comparar as propriedades mecânicas obtidas nos condúites com as propriedades mecânicas do nervo;
- Analisar a viabilidade da produção de condúites de guia neural em PLA a partir da impressão 3D em relação a outros métodos convencionais.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

O sistema nervoso humano, responsável pelas funções de coordenação do organismo, como os processos de perceber, agir, aprender e lembrar, é dividido estruturalmente em Sistema Nervoso Central (SNC, que contempla encéfalo, cérebro, cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal) e Sistema Nervoso Periférico (SNP, que contempla nervos sensoriais e motores), conforme observa-se na Figura 1:

Figura 1 - Divisão estrutural do sistema nervoso humano.



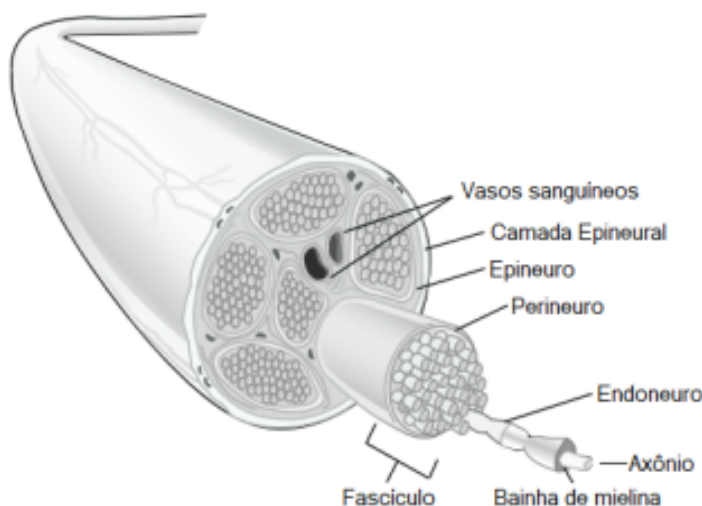
Fonte: Adaptado de DANTAS (2014).

Os nervos periféricos (NPs) se originam no encéfalo e na medula espinhal, ligando o SNC aos músculos, tecido conectivo, pele e outros órgãos do corpo, captando estímulos, impulsos elétricos e informações nervosas detectados nestes órgãos ou no meio externo e encaminhando-as ao SNC. Esta transmissão é o que possibilita a interação do indivíduo com o ambiente, movimento e sensações, conforme indica ZOCHODNE (2008).

Como ilustrado na Figura 2, os nervos periféricos (NPs)(nervos periféricos) são constituídos por longas fibras nervosas, que se agrupam formando cordões de feixes de axônios, conhecidos como fascículos, envolvidos por uma camada

chamada de bainhas de mielina e que fornece o suporte necessário para a regeneração axonal. Além das bainhas, há o revestimento fornecido pelo perineuro, Os axônios, por sua vez, são revestidos pelo endoneuro, rico em colágeno, que fornece proteção aos tubos endoneurais (OLIVEIRA CASTRO, 2022).

Figura 2 – Anatomia do nervo periférico



Fonte: adaptada de GRINSELL; KEATING (2014).

No entanto, por estarem presentes em tecidos por todo corpo e não estarem protegidos pela caixa craniana ou coluna vertebral, como acontece no SNC, os NPs são frequentemente lesionados devido a traumas ou doenças que podem levar à incapacidade física permanente.

Conforme estimado pelo *Journal of The Royal Society* (DALY *et al*, 2012), meio milhão de pessoas tem sua qualidade de vida afetada pela lesão do NP, resultando na redução das funções motoras e sensoriais, além de dores na região. Na prática clínica, estas lesões podem ser classificadas em neuropraxias, axonotmese e neurotmese, e são a causa de, aproximadamente, 200.000 procedimentos cirúrgicos anualmente nos Estados Unidos (KEHOE *et al*, 2012).

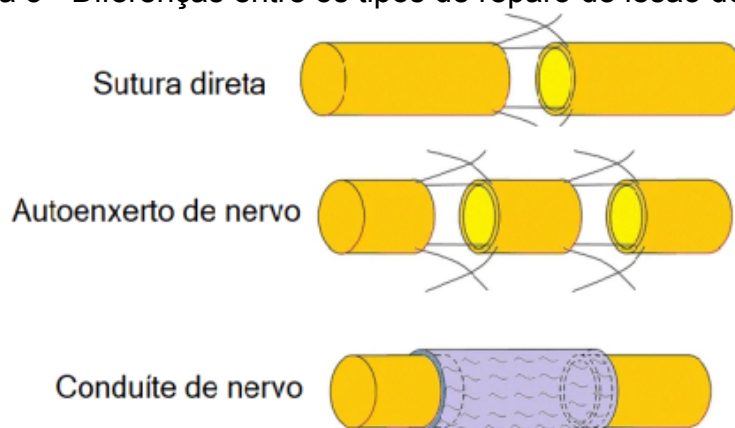
Conforme destaca Siqueira (2007), primeira, é caracterizada como lesão leve com perda motora e sensitiva, sem alteração estrutural. Já a segunda, que ocorre comumente em casos onde há esmagamento ou estiramento do nervo. Neste caso, a recuperação depende do grau de desorganização do nervo e do tamanho da lesão, podendo levar a procedimentos cirúrgicos como sutura, nos casos onde é

possível a aproximação dos segmentos rompidos sem gerar tensão. É importante levar em consideração que o crescimento dos axônios ocorre de maneira desorganizada, portanto, há baixa probabilidade de que um segmento de nervo se encontre com outro, gerando regeneração espontânea; enxerto de nervo ou de músculo em lesões entre 5mm e 5 cm. Já na neurotmele, ocorre separação completa do nervo, com desorganização do axônio causada por fibrose tecidual, que, por sua vez, interrompe o crescimento axonal. Neste caso, faz-se quase indispensável a reparação cirúrgica.

Os enxertos podem ser do tipo ser obtidos da mesma pessoa (autoenxerto), de outro ser humano (aloenxerto) ou de outra espécie (xenoenxerto). O mais utilizado é o autoenxerto, entretanto, cabe ressaltar que este, por ser realizado a partir da retirada do nervo autólogo de outra parte do corpo do paciente, apresenta a necessidade da realização de duas cirurgias, além do paciente correr o risco de sofrer com sequelas em ambas as regiões, devido à perda de função, sem contar com a possibilidade de incompatibilidade entre os diâmetros do nervo do sítio doador e do sítio receptor (FRANCO; *et al*, 2002).

Devido às limitações a que este tipo de procedimento está submetido, passou-se a utilizar conduítes de guia neural (CGN), que são dispositivos que servem como canal guia para orientar as fibras nervosas da região lesionada, que serão explorados no presente documento e cujo esquema de recuperação da lesão está representado na Figura 3.

Figura 3 - Diferenças entre os tipos de reparo de lesão de NPs.



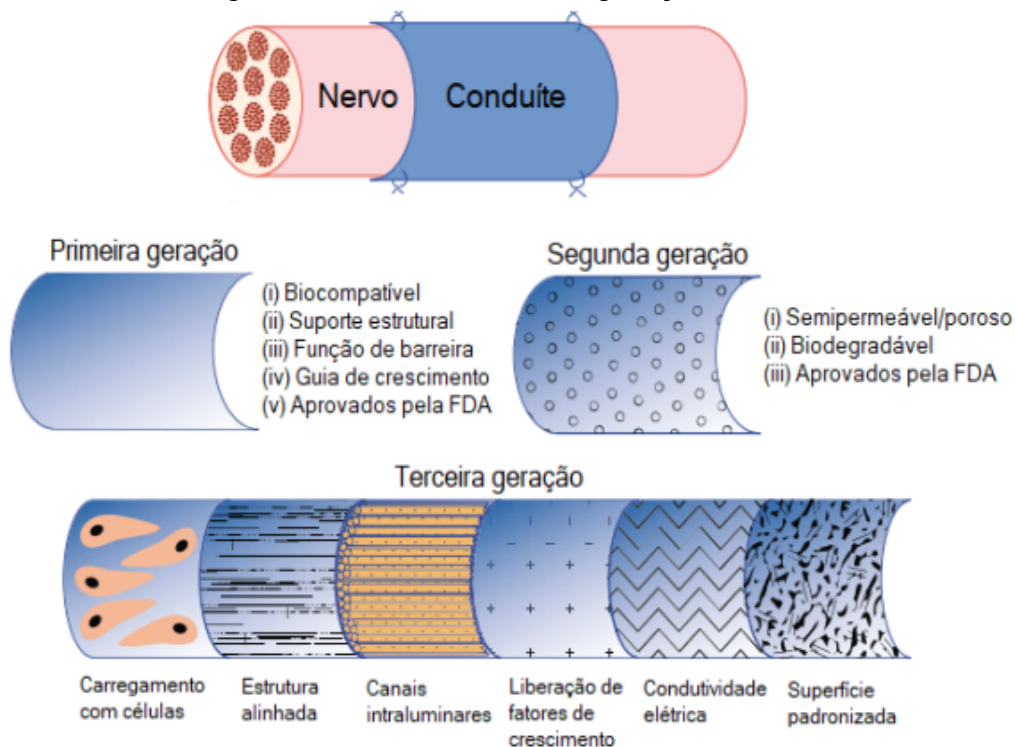
Fonte: Adaptado de TUTUROV (2019).

3.2 CONDUÍTES DE GUIA NEURAL

Projetados para fornecerem suporte físico e direcionamento do crescimento do nervo, além de protegê-lo durante o processo de cicatrização, os CGNs foram utilizados pela primeira vez em 1881, como um tubo oco de osso, e hoje, dispositivos tubulares sintéticos, são estudados como dispositivos substituintes do autoenxerto. Dentre as vantagens da substituição, estão a realização de apenas uma intervenção cirúrgica e possibilidade de conexão das extremidades proximal e distal com espaçamentos superiores a 5 cm, entretanto, apresentam baixa recuperação funcional quando comparados ao método tradicional (KEHOE; *et al*, 20212).

A evolução dos CGNs pode ser subdividida em três gerações, de acordo com o representado na Figura 4. Inicialmente, focou-se em desenvolver conduítes biocompatíveis e com resistência mecânica suficiente para fornecer suporte estrutural, resultando em tubos de silicones não reabsorvíveis, que resultava na necessidade de segunda cirurgia de retirada, devido a compressão do nervo e o encapsulamento fibrótico do conduíte (GAUDIN *et al.*,2016).

Figura 4 - Resumo das três gerações de CGNs.



Fonte: Adaptado de GAUDIN *et al.* (2016).

A segunda geração de conduítes para regeneração nervosa trouxe avanços significativos na biocompatibilidade e na morfologia dos dispositivos a partir do desenvolvimento de conduítes semipermeáveis que desempenham papel crucial na promoção da angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) e na difusão de biomoléculas essenciais.

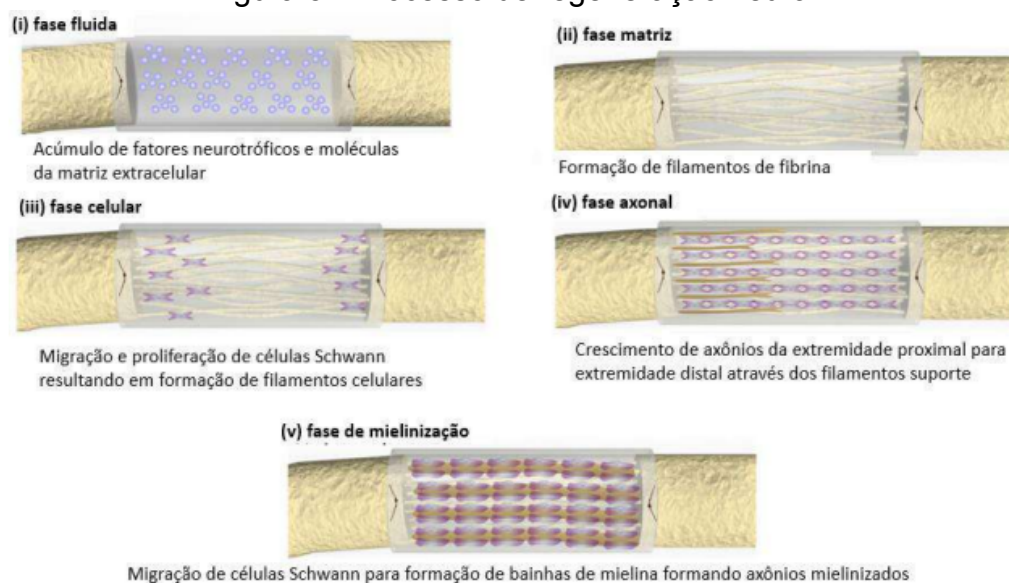
Nesta geração, passaram a ser utilizados materiais biocompatíveis e biodegradáveis licenciados pela agência norte americana *Food and Drugs Administration* (FDA), como poli(caprolactona) (PCL), o poli(hidroxibutirato) (PHB), o poli(ácido lático) (PLA), o poli(ácido glicólico) (PGA) e o poli(ácido lático-co-glicólico) (PLGA), quitosana, alginato, queratina e colágeno (PELEIAS JÚNIOR, 2017).

A terceira geração, por sua vez, engloba a produção de conduítes com carregamento de células, estrutura alinhada, canais intraluminares, liberação de fatores de crescimento, condutividade elétrica e superfície padronizada, entretanto, apesar de ser o mais recente foco de pesquisa, ainda não é aprovada pela FDA (GAUDIN *et al.*, 2016).

3.2.1 Processo de regeneração neural com CGN

Daly (2012) descreve que o processo de regeneração neural, ilustrado na Figura 5, pode ser dividido em 5 etapas, separadas por períodos de tempo a partir da observação do tratamento de lesões não críticas em nervos de camundongos com espaçamentos de 10 mm.

Figura 5 - Processo de regeneração neural.



Fonte: Adaptado de DALY *et al* (2012).

Na fase fluídica, ocorre acúmulo de plasma proveniente das extremidades proximal e distal do nervo seccionado, e a maior concentração do fluido ocorre entre 3 e 6 horas pós-cirurgia. Já na fase matriz, ocorre a formação de um filamento acelular de fibrina a partir das moléculas precursoras da matriz extracelular entre as extremidades proximal e distal, e acontece uma semana pós-cirurgia.

Enquanto isso, na fase celular, que acontece duas semanas após o implante, as células de Schwann provenientes das extremidades distal e proximal, células endoteliais e fibroblastos do meio migram através dos filamentos de fibrina, formando filamentos celulares, que substituem os filamentos de fibrina.

A penúltima fase é a fase axonal, que acontece entre a segunda e quarta semana de regeneração. Nela, há proliferação de novos brotos de axônio com posterior degradação do cabo de fibrina.

Por último, entre a sexta e a décima sexta semana, ocorre a fase de mielinização, onde nesta fase ocorre a maturação das células de Schwann ao redor dos axônios, formando a bainha de mielina. A partir disso, é possível observar o reparo das fibras nervosas.

3.2.2 CGNs comerciais

Os CGNs podem ser fabricados a partir de diferentes técnicas e materiais. Dentre as técnicas empregadas, destacam-se:

- *Dip-coating* (revestimento por imersão), o processamento mais simples, como realizado por Ko *et al.* (2017) em gelatina e bisvinilsulfonemetil, e por Lin *et al.* (2016) em PLGA;
- *Solvent casting* (fundição por solvente e lixiviação de partículas), utilizado por Guo *et al.* (2018) e Fregnam *et al.* (2016) a partir de quitosana. Esta técnica apresenta-se vantajosa em relação ao baixo custo e possibilidade de geração de superfície porosa, devido à evaporação de solventes;
- *Freeze-drying* (liofilização/criodessecação), utilizado por Yao, *et al.* (2018) e Cui, *et al.* (2018) em colágeno, para fabricar CNGs com poros que se formam a partir dos interstícios gerados no congelamento do polímero;
- Eletrofiação, com o objetivo de obter-se membranas, como feito por Xue *et al.* (2018) em fibroína de seda;
- *Micropatterning*, que consiste na indução de micro padrões na superfície do dispositivo, explorado por Rutkowski *et al.* (2004) em poli(D, L-ácido lático) e Ni *et al.* (2013) em PLA;
- Manufatura aditiva, cuja vantagem é a possibilidade de ser utilizada em diferentes materiais, inclusive com aditivos, explorada por Cui *et al.* (2009) em poliuretano e por Singh *et al.* (2018) em poli(glicerol sebacato metacrilato).

Cabe ressaltar que nem todas as pesquisas são patenteadas ou apresentam certificação para serem comercializados. Na Tabela 1 abaixo é possível observar os 17 produtos licenciados pela FDA como CGN entre 1995 e 2014, seus fabricantes e materiais utilizados:

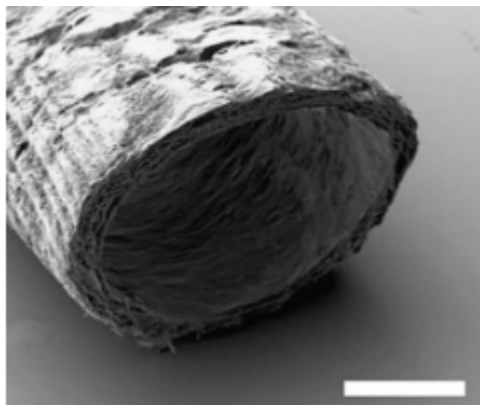
Tabela 1 - Conduítes de Guia Neural comerciais aprovados pela FDA

Produto	Empresa	Material	Tempo de degradação
Neurotube®	Synovis Micro	Poli(ácido glicólico)	6 a 12 meses
Neurolac®	Polyganics Inc.	Poli(ácido DL-lático-co-ε-caprolactona)	2 a 3 anos
Neuragen®	Integra Neurosciences		4 anos
NeuraWrap®			
Neuromax®	Collagen Matrix Inc.	colágeno	4 a 8 meses
Neuromend®			
Neuromatrix®			
Neuroflex®			
Salubridge®	Salumetica LLC	Poli(álcool vinílico)	não biodegradável
Hydroshat®			
Salutunnel®			
Surgisis Nerve Cuff®	Cook Biotech Products	Matriz submucosa intestinal suína	não há informação sobre o tempo de degradação
AxonScarf®	-	Poli(hidroxibutirato)	
CellScarf®		-	
StemScarf®		-	
Axoguard®	Cook Biotech Products	Poli(hidroxibutirato)	
Avance®	Axogen	Matriz extra celular extraída de nervo cadavérico	

Fonte: Adaptado de DOMINGUES (2017).

Conforme destaca Oliveira Castro (2022), os conduítes comerciais biodegradáveis mais relevantes atualmente são NeuraGen®, Neurotube® e Neurolac®. O primeiro, ilustrado na Figura 6, possui estrutura semipermeável fibrilar e, apesar de resposta similar à observada nos casos onde o reparo das lesões é feita por enxerto, como nos outros dois, possui longo tempo de degradação (4 anos).

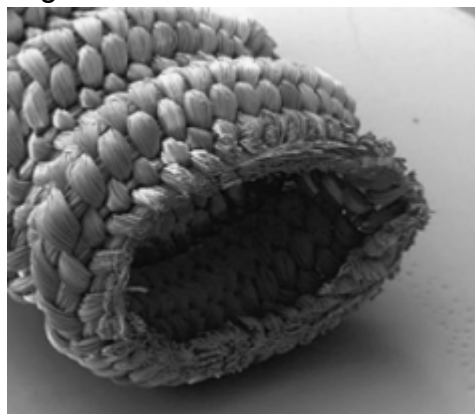
Figura 6 – Conduíte Neuragen®.



Fonte: Adaptado de TAN; RAJADAS; SEIFALIAN (2012)

O Neurotube®, da Figura 7, é uma malha absorvível, e, apesar do preço competitivo, que faz com que seja utilizado em larga escala, possui desvantagens relacionadas com curto tempo de degradação e geração de subprodutos de degradação com características ácidas, que conferem desvantagens em termos de desempenho e bioreabsorção.

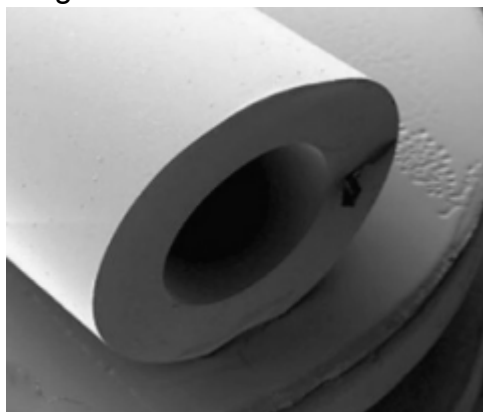
Figura 7 - Conduíte Neurotube®.



Fonte: Adaptado de TAN; RAJADAS; SEIFALIAN (2012).

O Neurolac®, mostrado na Figura 8, apesar de apresentar vantagem por ser transparente, apresenta problemas relacionados ao inchamento e alta rigidez, que desfavorece o crescimento celular intraluminal e o procedimento de sutura.

Figura 8 – Conduíte Neurolac®



Fonte: Adaptado de TAN; RAJADAS; SEIFALIAN (2012).

3.2.3 Características dos CGNs

O CGN deve ser compatível com o organismo para evitar rejeição e morbidade, e degradação natural ao longo do tempo, para eliminar a necessidade de um segundo procedimento cirúrgico, ao mesmo tempo em que promove a adesão celular. Essas características são essenciais para aumentar o número, a velocidade de crescimento e o comprimento dos axônios regenerados (DOMINGUES, 2017).

É fundamental que o CGN proporcione um ambiente propício para a regeneração nervosa, promovendo a aderência e o crescimento celular, sendo assim, busca-se estrutura tubular que suporte o material celular em seu interior, além de apoiar e guiar o crescimento axonal. Cabe ressaltar que o diâmetro e a espessura do tubo devem ser adequados para a lesão, evitando compressão do nervo regenerado, que também pode ocorrer devido ao elevado grau de inchamento do material (OLIVEIRA CASTRO, 2022).

O CGN também deve ser permeável, a fim de promover o transporte de oxigênio e nutrientes para o interior do canal, e de resíduos endógenos para fora do mesmo. Em contrapartida, deve ser capaz de reter células em sua região interna e evitar a entrada de fibroblastos. Já suas propriedades mecânicas devem ser semelhantes ao do nervo humano, com módulos de elasticidade entre 8 a 16 MPa, tensão de ruptura entre 6,5 a 8,5 MPa e alongamento de ruptura entre 0,6 a 1,6 mm/mm (DOMINGUES, 2017).

3.3 MATERIAIS BIOCOMPATÍVEIS

Materiais biocompatíveis são substâncias ou dispositivos que são desenvolvidos e fabricados para interagir de forma segura e compatível com o organismo humano, minimizando a resposta imunológica, toxicidade, danos ou efeitos fisiológicos adversos ao hospedeiro. Esses materiais desempenham um papel fundamental em diversas aplicações médicas e biomédicas, como implantes, próteses, dispositivos médicos e sistemas de liberação de medicamentos (PARK, 2003).

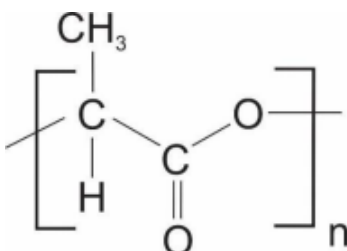
Os requisitos de biocompatibilidade variam conforme a lesão e local de implantação, entretanto, características como hidrofiliabilidade e presença de grupos iônicos na superfície são procuradas, pois facilitam a adesão de células à superfície do dispositivo, que usualmente tem suas propriedades modificadas para aumentar a interação do material com o paciente (CHEN, Q; *et al.*, 2013).

Os polímeros são materiais mais comumente empregados na engenharia de tecidos devido à facilidade que a classe possui para mimetizar as características estruturais dos tecidos, a partir da criação de diferentes estruturas que se assemelham aos tecidos biológicos; e à capacidade de serem biodegradáveis, promovendo a regeneração do tecido sem necessidade de remoção posterior.

3.3.1 Poli(ácido láctico)

Por definição, o poli(ácido láctico) (PLA) é um termoplástico poliéster alifático, cuja estrutura é demonstrada na Figura 9, derivado do amido e do açúcar, sendo assim, um polímero biodegradável proveniente de fontes renováveis, cuja síntese pode ser realizada a partir de insumos como cana, trigo e milho.

Figura 9 - Fórmula estrutural do PLA.

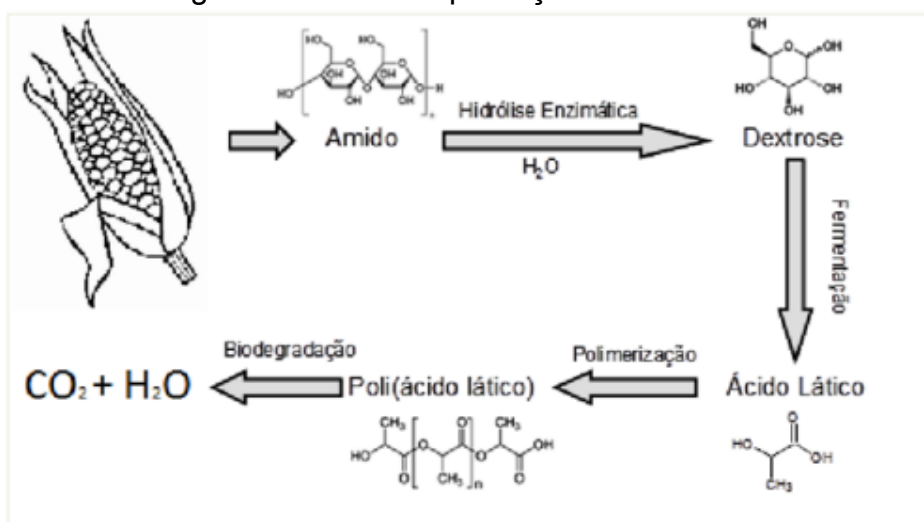


Fonte: Adaptado de Coutinho (2017).

Além da sua boa processabilidade, a biodegradabilidade do PLA em temperaturas moderadas (acima de 200°C) é uma das razões pelas quais seu uso vem se destacando ao longo dos últimos anos, em especial para aplicações médicas e biológicas, como elementos de fixação óssea e implantes (REZWAN et al., 2006). Por estas razões, o PLA representa cerca de 40% do total de polímeros não derivados do petróleo (LOKENS GARD, 2013).

Conforme ressalta Moraes (2017), outras razões pelas quais o PLA é chamado de “plástico verde” se devem ao fato de que sua síntese, cujo esquema é mostrado na Figura 10 consome dióxido de carbono, além de ser um polímero compostável.

Figura 10 - Rota de produção do PLA.



Fonte: Adaptado de MORAES (2017).

A temperatura de transição vítrea do PLA é próxima de 60 °C, por isso, quando utilizado como filamento para impressão 3D, a mesa deve estar aquecida a esta temperatura (HAUSMAN; HORNE, 2014). Já a temperatura de fusão cristalina é próxima de 175°C, por isso, a temperatura utilizada para extrusão no processamento deve estar entre 160° a 220°C (HAMOD, 2014).

A baixa temperatura de transição vítrea do PLA restringe sua utilização em algumas aplicações, no entanto, é importante ressaltar que, no que tange a temperatura corporal, em média 37°C, não há uma limitação para o uso do PLA como material seguro e adequado, que pode ser utilizado em aplicações como dispositivos médicos ou próteses (SAEIDLOU, S; et al, 2012).

Por ser um material hidrofílico, deve ser armazenado em ambiente livre de umidade, e sua secagem em estufa é indicada antes do processamento. Apesar disso, pode ser considerado um material de fácil manuseio, além de atóxico, não apresentando riscos de contaminação para o usuário. No que tange às aplicações biomédicas, esta é uma característica desejável, pois facilita a adesão de materiais biológicos como células, proteínas, microrganismos e enzimas à superfície do dispositivo (ZHENG et al., 2015).

O PLA é considerado como um polímero de alta resistência mecânica, com módulo de elasticidade entre 3 e 4 GPa, e resistência à tração entre 50 e 70 MPa (MEDEIROS, 2018). Um dos fatores que limitam sua utilização, porém, é sua fragilidade, apresentando alongamento na ruptura por tração perto de 10% (BRITO et al., 2012). Cabe ressaltar que a faixa em que se encontram estas propriedades se deve, principalmente, pela variação de massa molar e diferença de cristalinidade obtidas na polimerização.

Ao utilizar o PLA como CGN, para que o tratamento seja bem sucedido, é crucial encontrar um equilíbrio entre a resistência mecânica necessária para sutura e manipulação, ou seja, o mais próximo possível das propriedades do nervo periférico a ser tratado, e a flexibilidade essencial para manter a integridade do material durante o tratamento e após o implante. Na Tabela 2, é possível observar valores de referência para as propriedades mecânicas dos nervos periféricos.

Tabela 2 - Propriedades mecânicas de diferentes nervos.

Nervo	Módulo de Elasticidade (MPa)	Tensão de Ruptura (MPa)	Alongamento na Ruptura (mm/mm)
Ciático (rato)	7,00	-	-
Tibial (rato)	-	11,70 ± 0,7	0,39 ± 0,0002
Humano intacto	15,87 ± 2,21	6,78 ± 0,57	0,61 ± 0,02
Humano extraído	8,19 ± 7,27	8,54 ± 3,37	1,64 ± 0,34

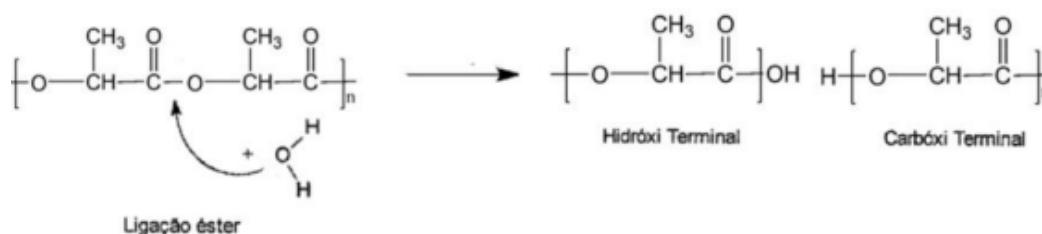
Fonte: Adaptado de Chiono e Tonda-Turo (2015).

Conforme indica Domingues (2017), o PLA exibe taxas de degradabilidade semelhantes às taxas de CGNs comerciais utilizados para o tratamento de lesões em nervos periféricos, com uma bioreabsorção que gera subprodutos facilmente

eliminados pelo organismo. É essencial ressaltar, também, que taxas de degradação muito rápidas podem resultar em falhas mecânicas, enquanto taxas muito lentas podem levar à formação de resíduos do CGN, desencadeando reações inflamatórias.(CHEN, Q.; *et al*, 2013; GAO, A.; *et al*, 2014).

A degradação térmica do PLA ocorre a temperaturas acima de 200°C, via hidrólise, cisão oxidativa de cadeia e transesterificação intra-intermolecular. Em temperaturas inferiores à da degradação térmica, como no caso de implantes e prótese no corpo humano, o PLA é degradado a partir da hidrólise dos grupos éster da cadeia principal, como observado na Figura 11.

Figura 11 - Mecanismo de Hidrólise da ligação éster do PLA.



Fonte: Adaptado de BRAMBILLA (2013).

Com a penetração e difusão de água nas regiões amorfas, a cadeia principal é quebrada, transformando-se em oligômeros solúveis, posteriormente degradados de forma biótica (degradação pela digestão por microorganismos), gerando como produtos água e dióxido de carbono, substâncias facilmente metabolizadas pelo organismo (DOMINGUES, 2017).

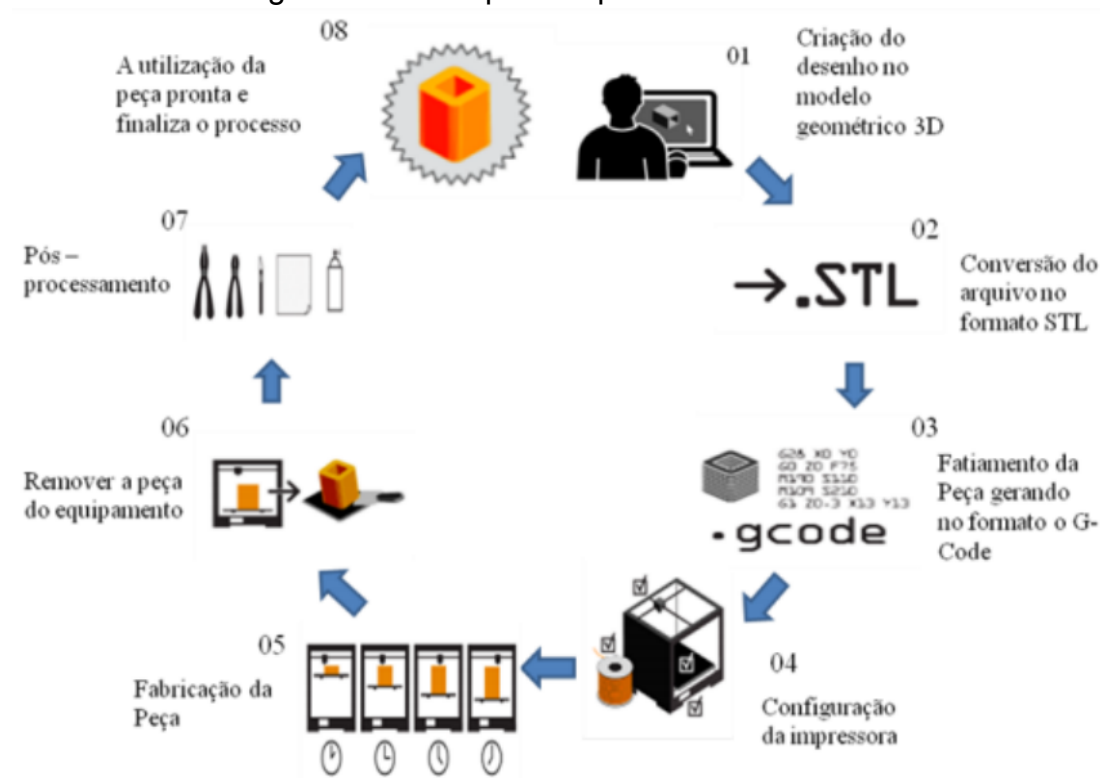
O tempo de degradação total do PLA pode variar entre 10 meses e 4 anos, a depender de variações microestruturais como porosidade e cristalinidade, como indica Lopes *et al.* (2012).

3.4 MANUFATURA ADITIVA POLIMÉRICA

Técnicas como Estereolitografia (*Stereolithography Apparatus* - SLA), Modelagem por Deposição de Material Fundido (*Fused Deposition Modeling* - FDM), Manufatura de Objetos Laminados (*Laminated Object Manufacturing* - LOM), Sinterização Seletiva a Laser (*Selective Laser Sintering* - SLS), e Impressora Tridimensional (*Tridimensional Printer* - 3DP) fazem parte da chamada manufatura

aditiva, ou impressão 3D, que consiste na deposição de camadas sucessivas de material até que se obtenha um objeto tridimensional, após etapas de elaboração, conversão, configuração e impressão, como ilustra o fluxo da Figura 12.

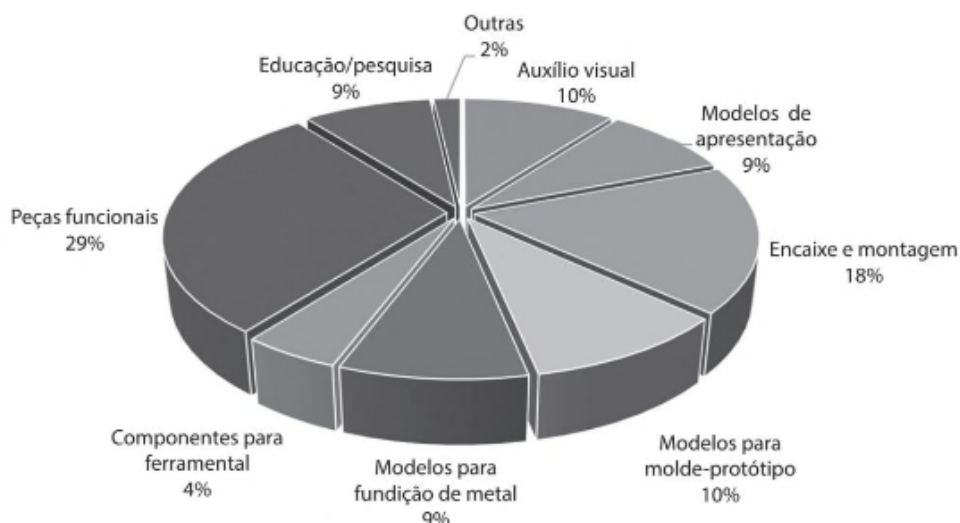
Figura 12 - Principais etapas da Manufatura Aditiva.



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

Variando parâmetros e dimensões a partir de um sistema CAD (*Computer Aided Manufacturing*), além do material utilizado, é possível obter-se protótipos, dispositivos simples ou altamente sofisticados, utilizados na engenharia, indústria aeroespacial ou até como implantes de órgãos artificiais (RELVAS, 2018). Na Figura 13, observa-se graficamente as principais áreas de aplicação das peças obtidas em impressão 3D a partir de um levantamento realizado com 127 empresas que utilizam técnicas de manufatura aditiva.

Figura 13 - Principais áreas de aplicação das técnicas de manufatura aditiva em 2015.



Fonte: Adaptado de *Wholes Associates* (2015).

Além da possibilidade de personalização, devido à variedade de cores de filamentos e criação de dispositivos, entre as vantagens da impressão 3D em relação aos métodos convencionais de fabricação, para pequenos lotes, destacam-se: a produção de formas geométricas complexas com facilidade, pois, uma vez que as peças são produzidas camada sob camada, torna-se mais fácil alcançar riqueza dos detalhes; e possibilidade de variação de propriedades mecânicas e densidade ao longo das seções.

Além disso, maior eficiência de tempo e menor custo de produção, pois não necessita de troca de ferramental, uma vez que a peça é fabricada do início ao fim em um mesmo equipamento, além de ter pouco desperdício de material e uso eficiente de energia, que torna o processo mais sustentável.

Com o passar dos anos, graças à maior adoção da internet e a redução do custo computacional, as máquinas utilizadas para impressão 3D tornaram-se mais viáveis e acessíveis, conforme destaca Pearce (2010), além de possuir maior automatização em relação aos métodos convencionais de moldagem.

Por outro lado, a precisão do acabamento obtido nas peças é inferior ao obtido em peças produzidas por técnicas de processamento convencionais, além das propriedades mecânicas anisotrópicas, visto que as camadas são depositadas sempre em uma mesma direção para a formação do objeto. Dada à grande quantidade de parâmetros variáveis, pode ocorrer empenamento e distorção das peças (VOLPATO, 2017).

3.4.1 Fabricação por fusão de filamentos (FFF)

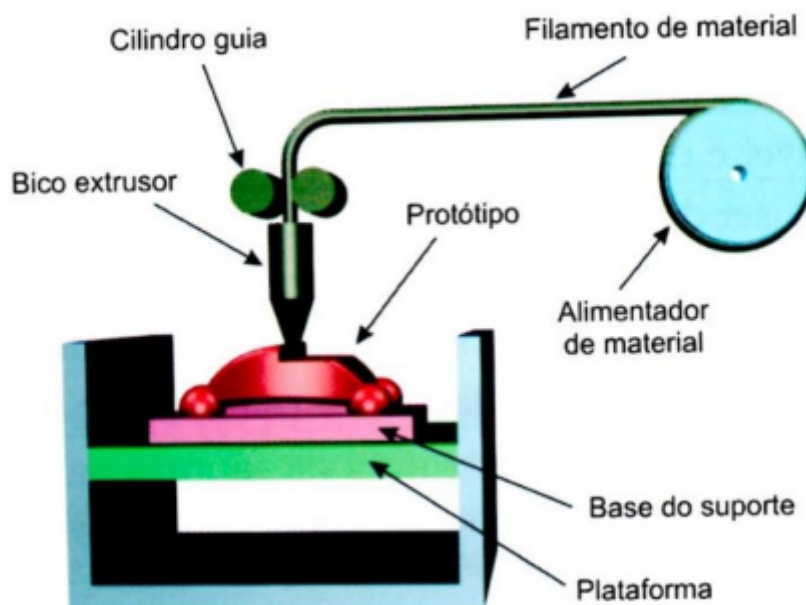
Na área de termoplásticos, o método de FFF, também conhecido como Modelagem por Deposição de Material Fundido (*Fused Deposition Modeling* - FDM), que consiste na extrusão de filamento com deposição de material sob uma mesa aquecida, para formação das camadas e geração de um objeto, é um dos mais utilizados.

Os materiais mais comuns são o PLA, Acrilonitrila-butadieno-estireno (ABS), policarbonato (PC) e poliamida (PA). O PLA, em especial, tem ganhado grande destaque devido à propriedades como biodegradabilidade, alta disponibilidade, baixo custo e facilidade de processamento (DOMINGOS, 2022).

Para impressão, o filamento passa por um par de polias que o tracionam, empurrando-o para um canal aquecido à temperatura necessária para que o material fique no estado viscoso antes de ser ejetado. A extrusão começa quando o filamento é puxado por um êmbolo através de um percurso aquecido até um bico de saída, que se movimenta nas direções X e Y do plano cartesiano a fim de dar forma às camadas depositadas, de acordo com a peça modelada, como ilustrado na Figura 14 (ULBRICH, 2013).

A velocidade em que ocorre a deposição destas camadas pode ser controlada, bem como sua espessura, altura, quantidade de contornos, a largura do contorno e ângulo de varredura. Outro fator relevante é a orientação em que a peça será impressa, pois, uma vez que os pontos de junção entre as camadas possuem menor resistência para forças aplicadas no sentido de deposição do filamento, serão pontos críticos, suscetíveis à falha (MARTINS, 2021; CABREIRA 2018).

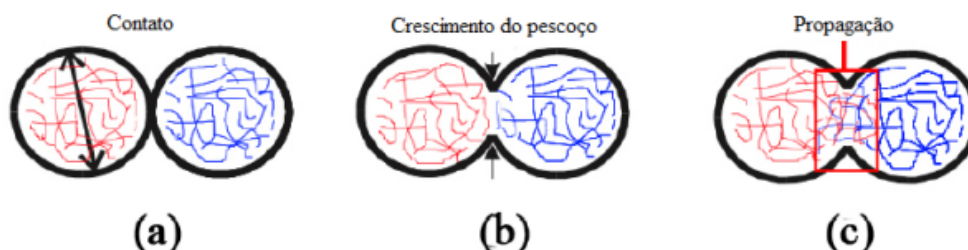
Figura 14 - Composição esquemática de uma impressora 3D do método FFF.



Fonte: Adaptado de Souza; Ulbrich (2013).

Após cada camada ser concluída, a mesa se move para baixo, permitindo o início da impressão da próxima camada, de forma que a camada anterior, embora esteja solidificada, permaneça à uma temperatura acima da temperatura de transição vítrea, de forma que se torne possível a junção com a nova, como na Figura 15. Este fenômeno ocorre devido ao fato de que a energia térmica emitida pela deposição da camada superior causa movimento molecular local na camada inferior, promovendo difusão molecular. Este é o motivo pelo qual a mesa onde está sendo confeccionada a peça extrudada permaneça aquecida (SOUZA; ULBRICH, 2013).

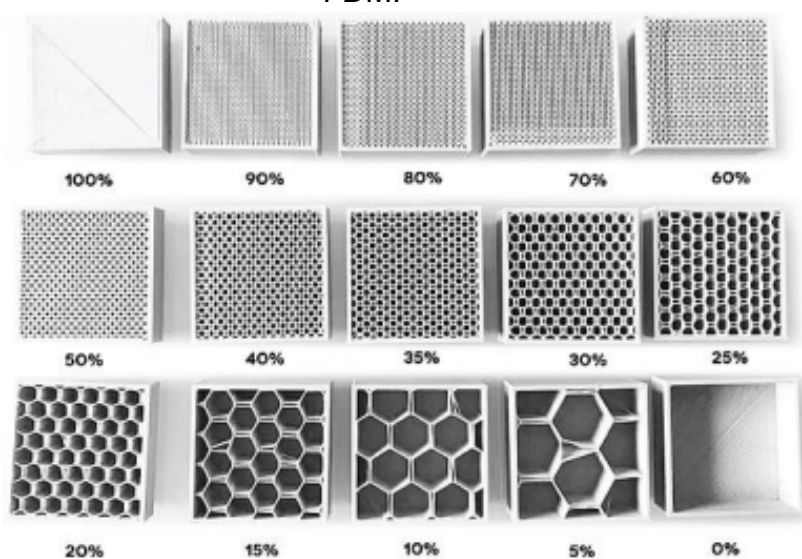
Figura 15 - Etapas de adesão entre camadas de filamento.



Fonte: Adaptado de SUN *et al.* (2008)

Além disso, é necessário atentar-se às diferentes densidades de preenchimento e padrões possíveis, que influenciam na quantidade de material utilizado, tempo de impressão, densidade e propriedades mecânicas do produto final. O preenchimento pode variar entre 0% (peças ocas) a 100% , que resultam em maior resistência mecânica, conforme ilustra a Figura 16 (JUNIOR, 2017).

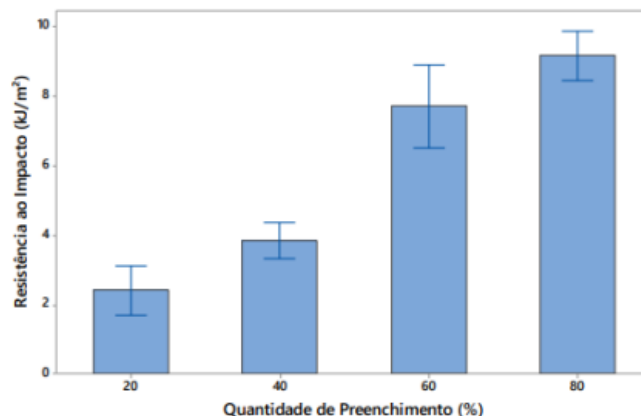
Figura 16 - Mesma peça com diferentes densidades de preenchimento em FDM.



Fonte: Adaptado de Imprimallab (2019).

Na Figura 17, também é possível observar a influência do grau de preenchimento na resistência ao impacto das peças fabricadas por FDM. O aumento de resistência é mais acentuado em preenchimentos intermediários, entretanto, é sempre proporcional ao preenchimento.

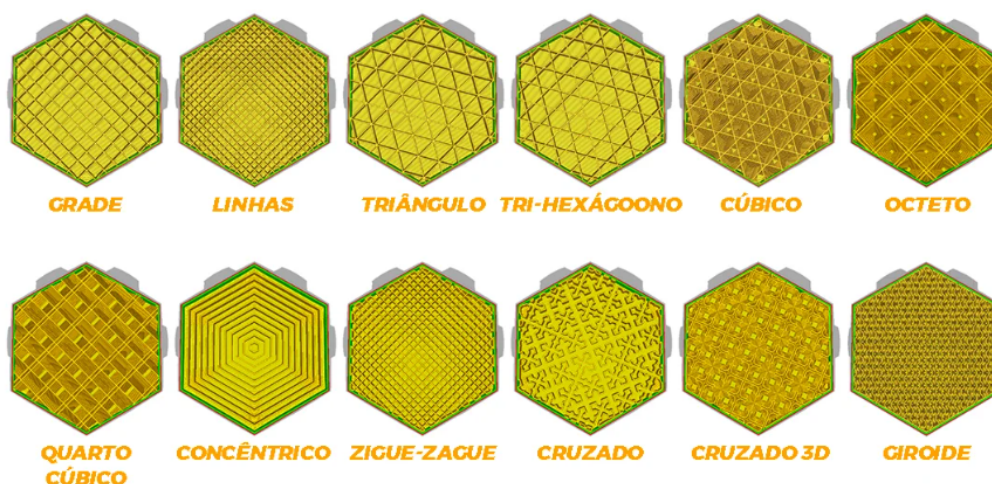
Figura 17 - Resistência ao impacto por densidade de preenchimento.



Fonte: Adaptado de CABREIRA (2018).

Conforme já ressaltado, é possível variar-se, também, o padrão de preenchimento da peça, ou seja, a trajetória do cabeçote com bico de extrusão, cuja disponibilidade varia de acordo com o *software* de fatiamento utilizado. A escolha varia de acordo com a necessidade do usuário: menores custos, agilidade de impressão, indução de porosidade, propriedades mecânicas elevadas, etc. Alguns destes padrões podem ser vistos na Figura 18.

Figura 18 - Padrões de preenchimento disponíveis no *software* Cura.



Fonte: Adaptado de 3DLAB (2021).

Preenchimentos que consistem em linhas retas tendem a acelerar o processo de impressão, pois promovem menores mudanças na direção do cabeçote, além de produzirem acabamento superficial mais refinado. Já os preenchimentos em forma de hexágonos são indicados para componentes estruturais, por oferecerem uma

excelente combinação entre leveza e resistência mecânica, enquanto padrões como concêntrico e cruz são indicados para aplicações onde exige-se maior flexibilidade. (3DLAB, 2021).

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS

Para a confecção de todos os CPs, foi utilizado filamento de PLA branco, com diâmetro de 1,75 mm. fornecido pela empresa F3D - Filamentos 3D Brasil, que indica que a temperatura para impressão deve estar entre 190 e 220°C, enquanto a mesa entre 25 e 60°C. As velocidades de impressão, por sua vez, devem estar entre 40 e 70 mm/s.

A Resistência à tração do filamento, cuja densidade é 1,24 g/cm³, indicada pelo fabricante é de 51 MPa, com alongamento podendo alcançar até 3,3%

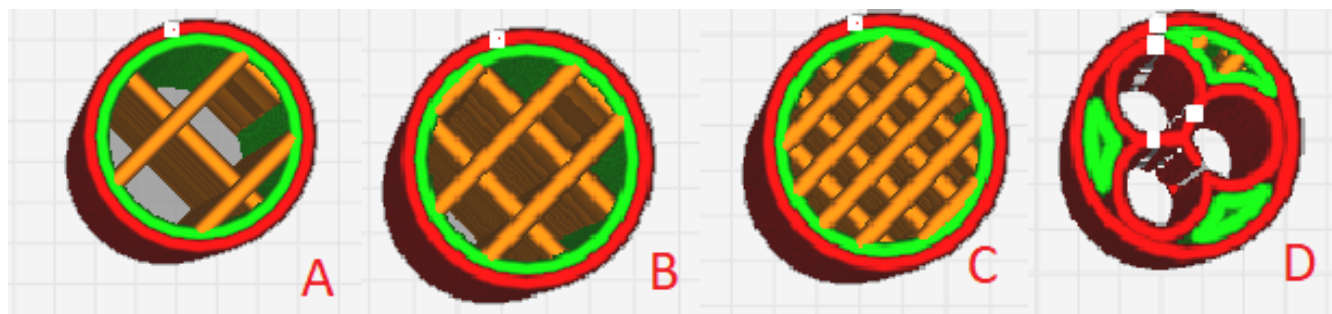
Já para o ensaio de degradação *in vitro*, foi utilizado PBS com pH 7 à temperatura ambiente, fornecido pela empresa Neon cuja solução é formada por fosfato dissódico e fosfato de potássio monobásico, mantida a temperatura ambiente durante todo o estudo.

Conforme o fabricante, a solução, que é preparada a partir dos sais com pureza analítica e água deionizada com condutividade eletrolítica inicial menor do que 2 uS/cm, contém em sua formulação, também, microbicidas que evitam o crescimento de fungos e bactérias.

4.2 MÉTODOS

Para modelagem dos conduítes, foi utilizado o *software* AutoCAD. Definiu-se que os conduítes teriam 1,5 cm de comprimento e 5 mm de diâmetro, para o caso onde alterou-se apenas a densidade de preenchimento, conforme ilustra a Figura 19, que apresenta a vista superior dos conduítes. Já para os conduítes do tipo multicanais, que, no presente trabalho, serão chamados de Vazados (V), foi definido comprimento de 1cm, diâmetro de 5 mm e três canais de 0,75mm.

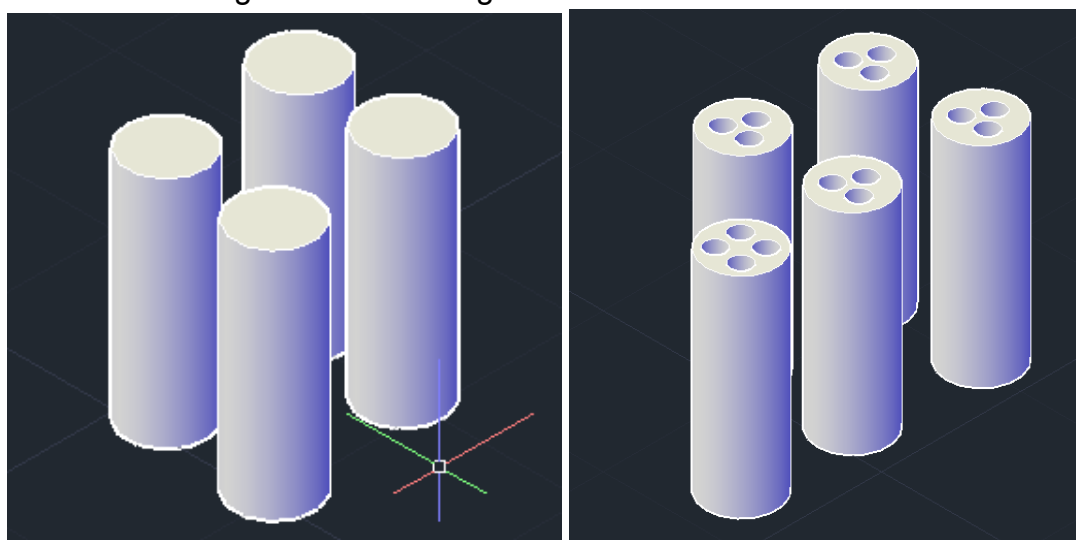
Figura 19 - Vista superior dos conduítes com diferentes densidades de preenchimento, onde A possui 20% de preenchimento, B 30%, C 50% e D é do tipo V, com 100% de preenchimento.



Fonte: autoria própria.

Como observado na Figura 20, os conduítes foram modelados com o diâmetro completamente fechado, visto que as diferentes densidades de preenchimento obtidas pelo *software* Ultimaker Cura formariam o sistema multicanais. a partir das densidades definidas de 50%, 30% e 20% de preenchimento. Já no caso dos conduítes vazados, também chamados de multicanais, manteve-se 100% de preenchimento, visto que os canais foram modelados anteriormente. Cabe ressaltar que todos os conduítes foram impressos com o padrão de preenchimento *lines*.

Figura 20 - Modelagem em CAD dos conduítes.

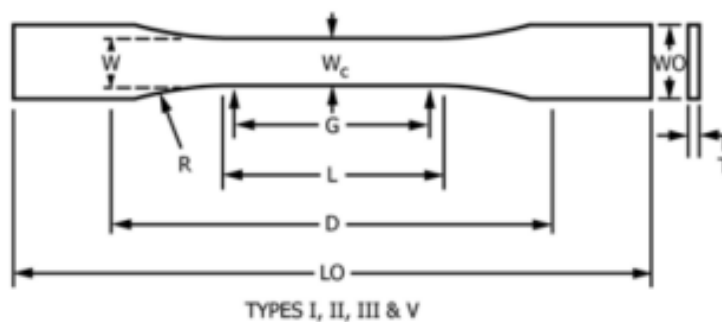


Fonte: Autoria própria.

Os corpos de prova para ensaio de tração, por sua vez, foram produzidos com dimensões e geometria indicadas do modelo 1 presente na ASTM D 638-14, que indica Método de Teste Padrão para Propriedades de Tração de Plásticos. Na Figura 21, é possível observar a geometria indicada pela norma, enquanto que a Tabela 3 traz as dimensões admitidas. Cabe ressaltar que o padrão de preenchimento utilizado em todos os corpos de prova foi do tipo *lines*, como indicado

na Figura 22, que traz o projeto dos corpos de prova com 20%, 30%, 50% e 100% (representando o grupo de amostras V) de preenchimento respectivamente.

Figura 21 - Geometria do corpo de prova conforme ASTM D 638-14.



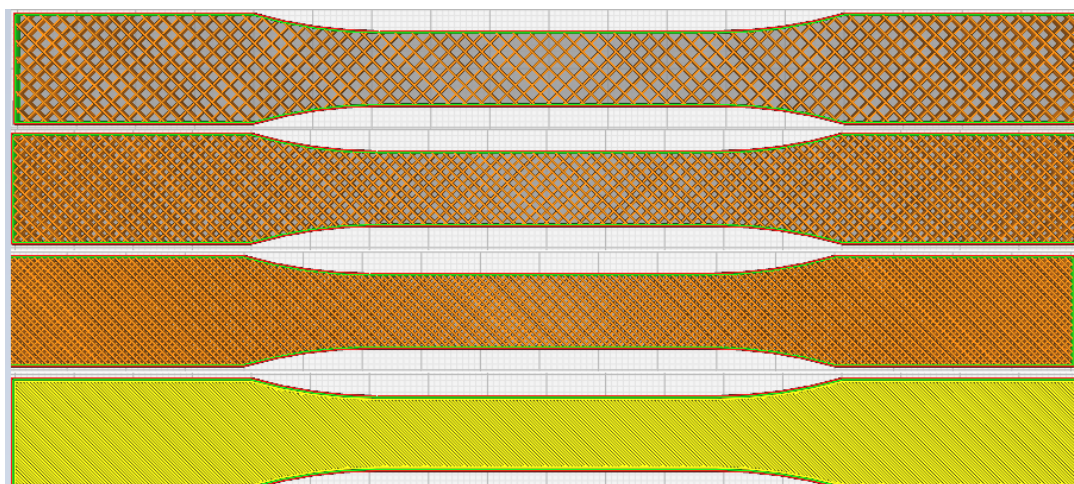
Fonte: ASTM D638-14.

Tabela 3 - Dimensões do corpo de prova para tração do tipo 1 indicados na ASTM D 638-14

DIMENSÃO	SÍMBOLO	VALOR (mm)
Largura	w	13 ± 0,50
Largura de aperto	WO	19 ± 0,75
Largura do centro	Wc	13 ± 0,50
Espessura da seção	t	3,2 ± 0,40
Comprimento de via	G	50 ± 2,00
Comprimento da seção estreita	L	57 ± 2,25
Distância entre apertos	D	115 ± 4,50
Comprimento total	LO	175 ± 6,50
Raio de arredondamento	R	76 ± 3,00

Fonte: Adaptado de ASTM D638-14.

Figura 22 - Projeto dos corpos de prova para tração no *software* Cura.



Fonte: Autoria própria.

Os CPs para o ensaio de tração foram medidos a partir de um paquímetro, marca ZAAS, modelo 1.0004, com resolução de 0,01 mm, a fim de garantir que as impressões estavam de acordo com a norma.

Os corpos de prova e os conduítes foram confeccionados a partir de FFF em uma impressora do fabricante Creality 3D, modelo Ender-6, que possui com bocal de extrusão de 0,4mm de diâmetro. Para a impressão, foi definida, através do Ultimaker Cura, espessura de camada de 0,2mm, velocidade de 80 mm/min, temperatura da mesa de impressão de 60° C e temperatura de extrusão de 200° C, indicados para impressão 3D do PLA. A velocidade citada, que é considerada relativamente baixa, foi escolhida em função do resultado de melhor preenchimento de espaços, visto que torna possível manter o material com uma alta viscosidade, fazendo com que a qualidade e consistência da impressão aumentem.

4.3 ENSAIOS

4.3.1 Ensaio de Tração

Conforme a norma ASTM D 638-14, o ensaio de tração foi realizado à temperatura ambiente, em uma máquina universal de ensaios IMEC-69, da Instron, localizada no campus de Blumenau da UFSC, com velocidade de 5mm/min e célula de carga de 5000 N. Ao final do ensaio a máquina fornece os dados de força, deslocamento e tempo, possibilitando a confecção de diagramas que fornecem propriedades mecânicas dos corpos de prova ensaiados.

As curvas de Tensão (σ) versus Deformação (ε) são geradas a partir dos dados fornecidos pela máquina, conforme indica a Equação (1) e a Equação (2).

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (1)$$

$$\varepsilon\% = \frac{\Delta L}{L_0} \quad (2)$$

onde temos que, F é a força aplicada, A a área da seção transversal do CP, ΔL comprimento final e L_0 inicial dos corpos de prova. Com isto é possível obter os valores de resistência à tração (MPa), alongamento na ruptura (mm), módulo de elasticidade (GPa).

Foram ensaiados até a ruptura 3 corpos de prova para cada grupo de amostra: 20%, 30%, 50% e V.

4.3.2 Degradação *In Vitro*

A degradação *in vitro* foi realizada de forma que os CPs ficassem imersos em PBS, que simula o fluido humano por diferentes períodos de tempo (15, 30, 45 e 60 dias). Semanalmente, foi trocado o PBS do recipiente, a fim de manter o pH 7 da solução, que retarda a desnaturação dos biocatalisadores. Além disso, os corpos de prova permaneceram em estufa durante todo o tempo, com temperatura fixada a 37 °C para simular a temperatura corporal.

Para análise da perda mássica obtidas pelo ensaio de degradação, os CPs foram retirados do PBS e lavados com água destilada. Para secagem, inicialmente utilizou-se papel filtro e posteriormente os CPs foram encaminhados para a estufa, onde permaneceram por 7 dias com o objetivo de evaporar qualquer água residual. Após este procedimento, cada corpo de prova foi pesado individualmente.

A variação mássica ΔV , em porcentagem, foi calculada de acordo com a Equação (3), onde m_i é a massa inicial do CP e m_f é a massa final

$$\Delta V = [(m_f - m_i) / m_f] \times 100 \quad (3)$$

4.3.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

O FTIR foi realizado nas amostras a fim de observar se houve absorção de água no PLA, por ser um material hidrofílico, além de observar surgimento ou diminuição de novas bandas que podem indicar a degradação das amostras em um equipamento da empresa Perkin Elmer®, no Laboratório de Análises Térmicas e Espectroscopia (LTE) da UFSC, Campus Blumenau.

O ensaio foi realizado em uma amostra de cada grupo (20%, 30%, 50% e V), antes da imersão em solução de PBS e após imersão por períodos de tempo (15, 30, 45 e 60 dias). As análises foram realizadas no modo de Refletância Total Atenuada (ATR), operando na faixa do infravermelho médio (4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1}), com resolução de 4 cm^{-1} .

4.3.5 Microscopia de Varredura Eletrônica (MEV)

Com o objetivo de analisar a deposição e aderência entre as camadas dos corpos de prova produzidos, foi encaminhado ao Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), no campus Florianópolis, amostras no padrão de conduítes com diferentes padrões de preenchimento. As amostras foram colocadas em um porta amostra e recobertas com ouro, posteriormente submetidas à visualização em um MEV JEOL JSM-6390LV Scanning Electron Microscope.

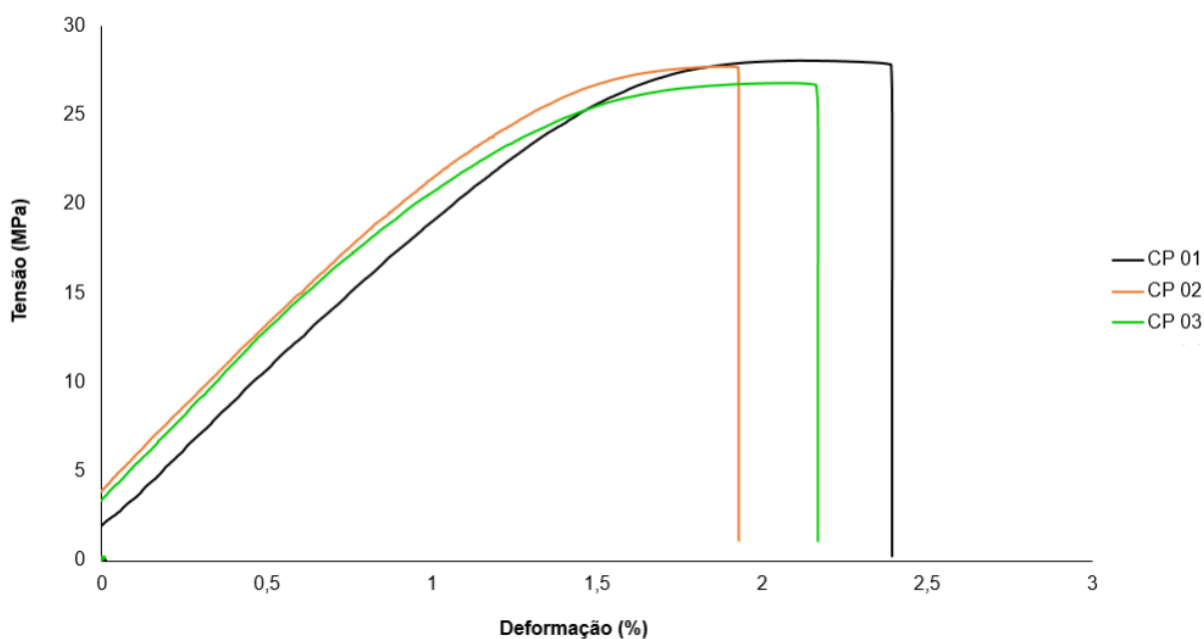
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES MECÂNICAS

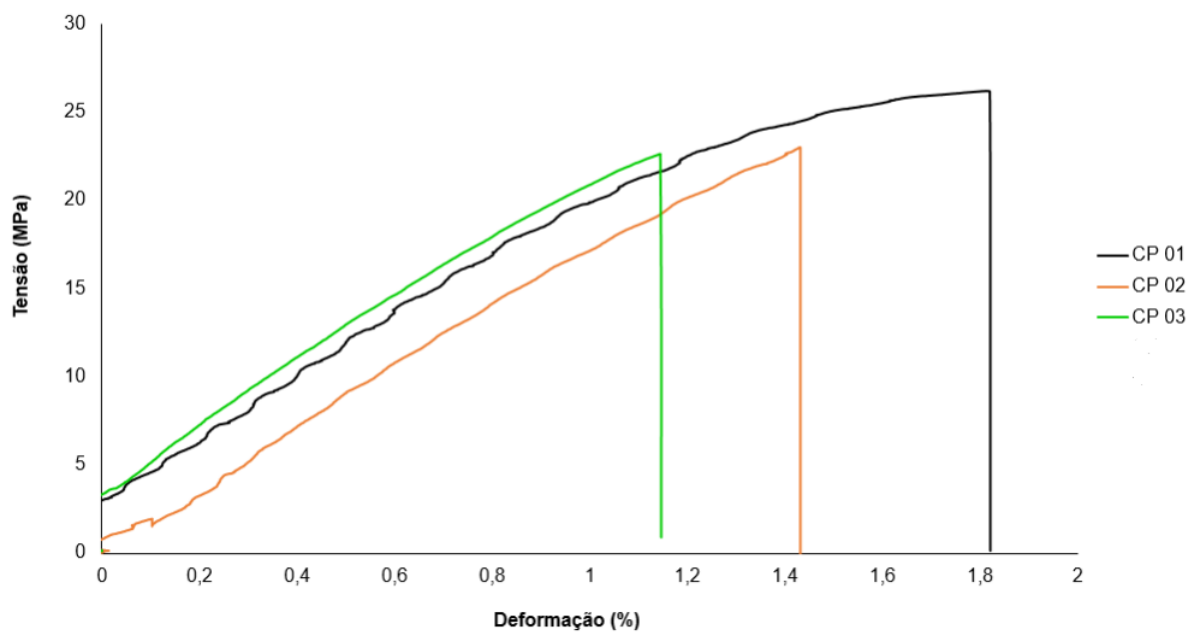
Através do ensaio de tração, foi possível obter as curvas Tensão x Deformação para as amostras impressas com diferentes densidades de preenchimento (20%, 30%, 50% e 100%, que representa as amostras do tipo V) . Na Figura 23, observa-se o diagrama obtido para cada conjunto de corpos de prova, enquanto que na Tabela 4 estão expostas as propriedades mecânicas relacionadas.

Figura 23 - Diagrama Tensão x Deformação para diferentes densidades de preenchimento (a) 20%, (b) 30%, (c) 50% e (d) 100% .

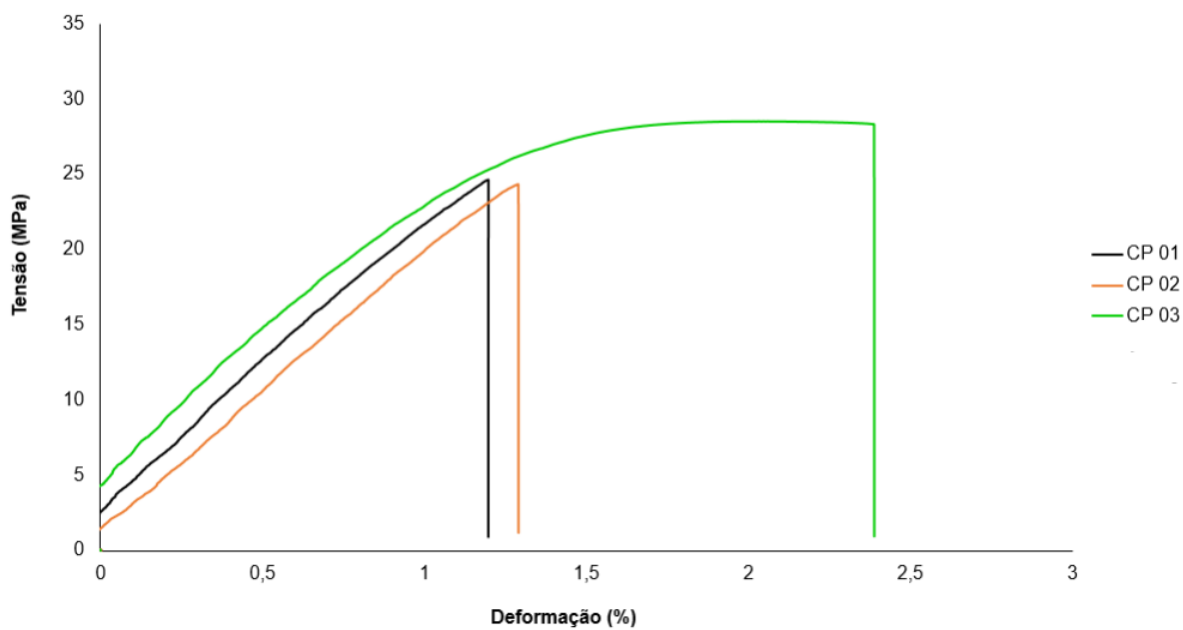
(a) Tensão x Deformação à Tração 20% de preenchimento



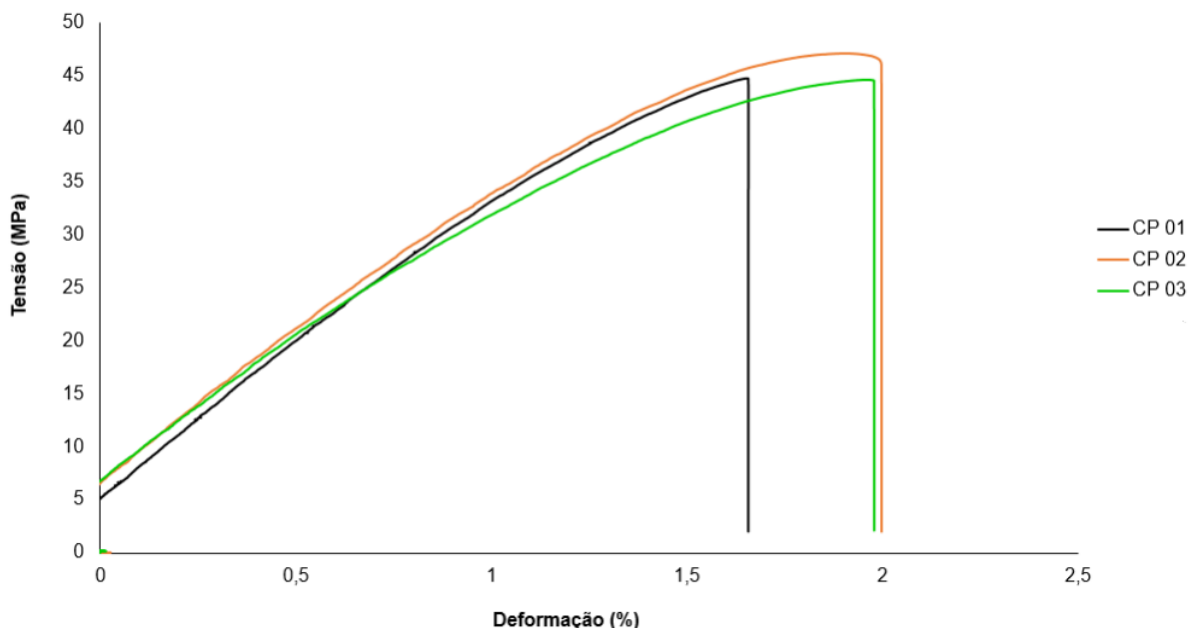
(b) Tensão x Deformação à Tração 30% de preenchimento



(c) Tensão x Deformação à Tração 50% de preenchimento



(d) Tensão x Deformação à Tração 100% de preenchimento (V)



Fonte: Autoria própria.

Tabela 4 - Propriedades mecânicas obtidas para os corpos de prova com diferentes padrões de preenchimento.

Preenchimento	Tensão Máxima (MPa)	Módulo Elástico (GPa)	Deformação na ruptura (mm/mm)
20%	27,57 ± 0,69	1,4 ± 0,2	0,020 ± 0,002
30%	22,59 ± 1,96	1,5 ± 0,1	0,014 ± 0,003
50%	25,78 ± 2,24	1,7 ± 0,1	0,042 ± 0,006
100%	45,45 ± 1,40	2,6 ± 0,2	0,018 ± 0,001

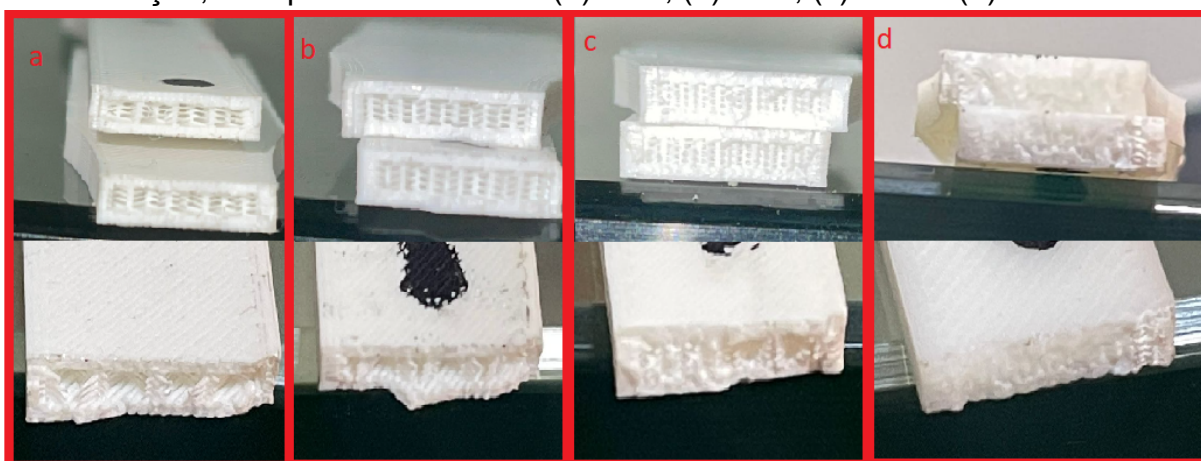
Fonte: Autoria própria.

Conforme observado, é possível destacar que a tendência ao aumento da tensão máxima suportada pelo corpo de prova, bem como o módulo elástico, é proporcional ao aumento da densidade de preenchimento, visto que haverá uma menor densidade de vazios, portanto, maior a área de contato entre o material depositado e adesão entre os mesmos. (REDWOOD; SCHÖFFER; GARRET, 2017).

Quantitativamente, há uma diferença de aproximadamente 40% entre a tensão máxima suportada pelos CPs com menor densidade de preenchimento ensaiados e os com maior densidade. O módulo de elasticidade teve uma alteração ainda maior, com aumento de cerca de 47% dos CPs de 20% para os CPs do tipo V. Levando em consideração os valores citados na literatura para a uso de materiais como CGNs, conforme indica Domingues (2017) tem-se que os valores obtidos neste trabalho para a tensão máxima dos CPs foi de 2,65 a 5,34 vezes maior que o obtidos em CGNs comerciais, entre 6,5 a 8,5 MPa.

Os valores de módulo elástico, por sua vez, também foram dezenas de vezes superiores ao indicado pelo autor, que caracteriza os módulos de elasticidade do nervo entre 8 e 16 MPa. Para fins de comparação, o módulo mais baixo obtido no ensaio foi de 1,4 GPa, isto é, 1400 MPa. O alongamento na ruptura também foi um ponto de atenção quando comparado ao admitido para fabricação de CGN, onde a deformação deve variar de 0,6 a 1,6 mm/mm na ruptura. Esta propriedade mostrou-se maior nos CPs com 50% de preenchimento, porém, para melhor análise da tendência deste parâmetro, é necessário uma maior quantidade de CPs ensaiados. Devido ao baixo alongamento do PLA, todos os corpos de prova romperam de maneira frágil, cujo aspecto pode ser observado na Figura 24.

Figura 24 – Aspecto da fratura dos corpos de prova submetidos ao ensaio de tração, com preenchimento de (a) 20%, (b) 30%, (c) 50% e (d) 100%.

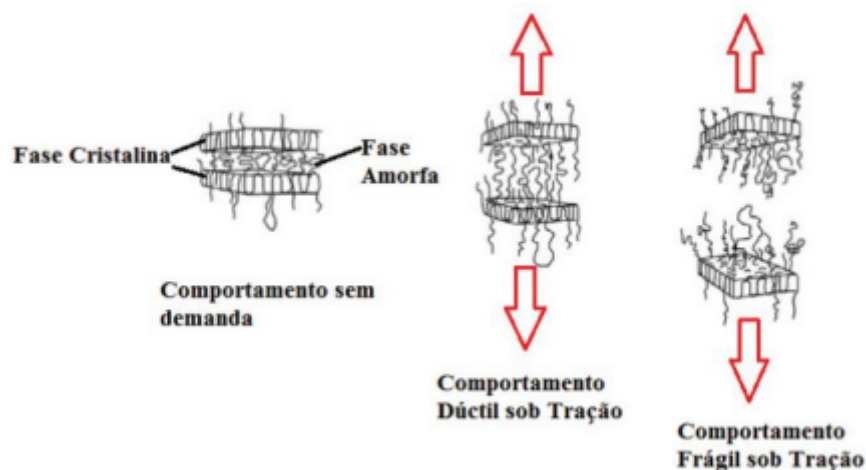


Fonte: Autoria própria.

Em materiais semicristalinos, o material deforma-se elasticamente devido ao desemaranhamento da fase amorfa sob tração, entretanto, falha quando há a

ruptura de planos da estrutura, como na Figura 25. Pode-se fazer uma analogia à densidade de preenchimento: quanto maior for a quantidade de filamentos depositados, maior será a distribuição das cargas e o CP precisará de maior energia para que a adesão entre elas seja rompida.

Figura 25- Mecanismo de falha em polímeros semicristalinos.



Fonte: MARTINS (2021).

Também deve-se considerar a orientação da impressão dos CPs como fator determinante nos altos valores de propriedade mecânica, visto que as peças possuem maior resistência para forças aplicadas no sentido de deposição das camadas. Os CPs foram fabricados de forma horizontal, isto é, no sentido perpendicular à deposição das camadas, de forma que as linhas ficassem paralelas à aplicação do esforço trativo. Desta forma, além de superar as forças de adesão entre as camadas, para que houvesse falha, foi necessário superar as forças de ligação nas moléculas do PLA.

5.2 IMAGENS OBTIDAS POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Com o objetivo de analisar a deposição de camadas da superfície dos conduítes e seção transversal de cada conduíte, mostrados na Figura 26. foi realizado MEV.

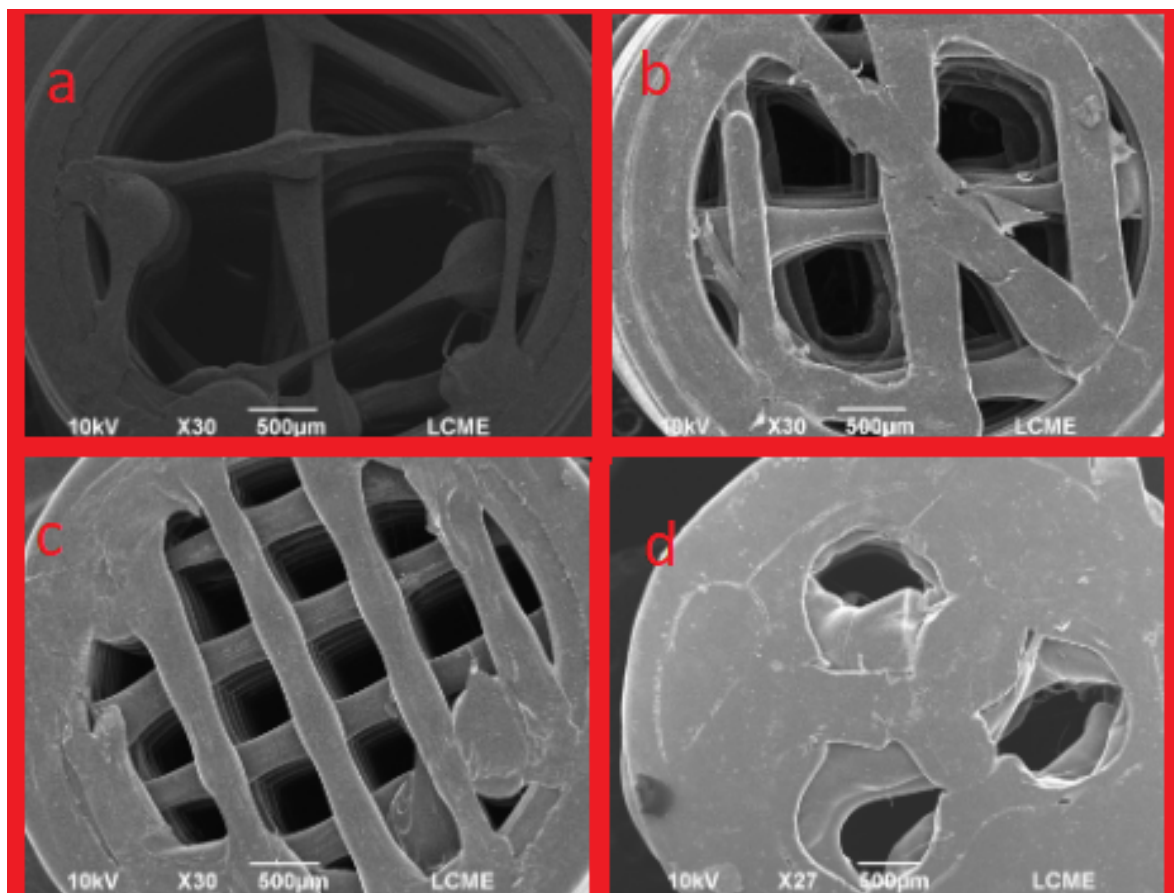
Figura 26 - Aspecto dos dispositivos fabricados.



Fonte: Autoria própria.

Analisando-se as imagens obtidas no equipamento, expostas na Figura 27, é possível visualizar que, dentre os CGNs com densidade de preenchimento induzidas para formação de multicanais, o de 50% (C), é o que apresenta menor diâmetro, e, ao mesmo tempo, camadas mais bem definidas, enquanto que, ao contrário do esperado, a deposição mais assimétrica é observada na geometria do tipo V, o que pode estar relacionado à possibilidade de que a extremidade fotografada foi justamente aquela que permaneceu em contato com a mesa aquecida durante a impressão, que pode ter induzido à fluidez local no dispositivo. Outro ponto que chama atenção é a formação de canais de diferentes diâmetros nas peças com 20 (a) e 30% (b) de preenchimento, o que dificulta a limpeza e expõe o impasse relacionado ao controle dimensional dos canais.

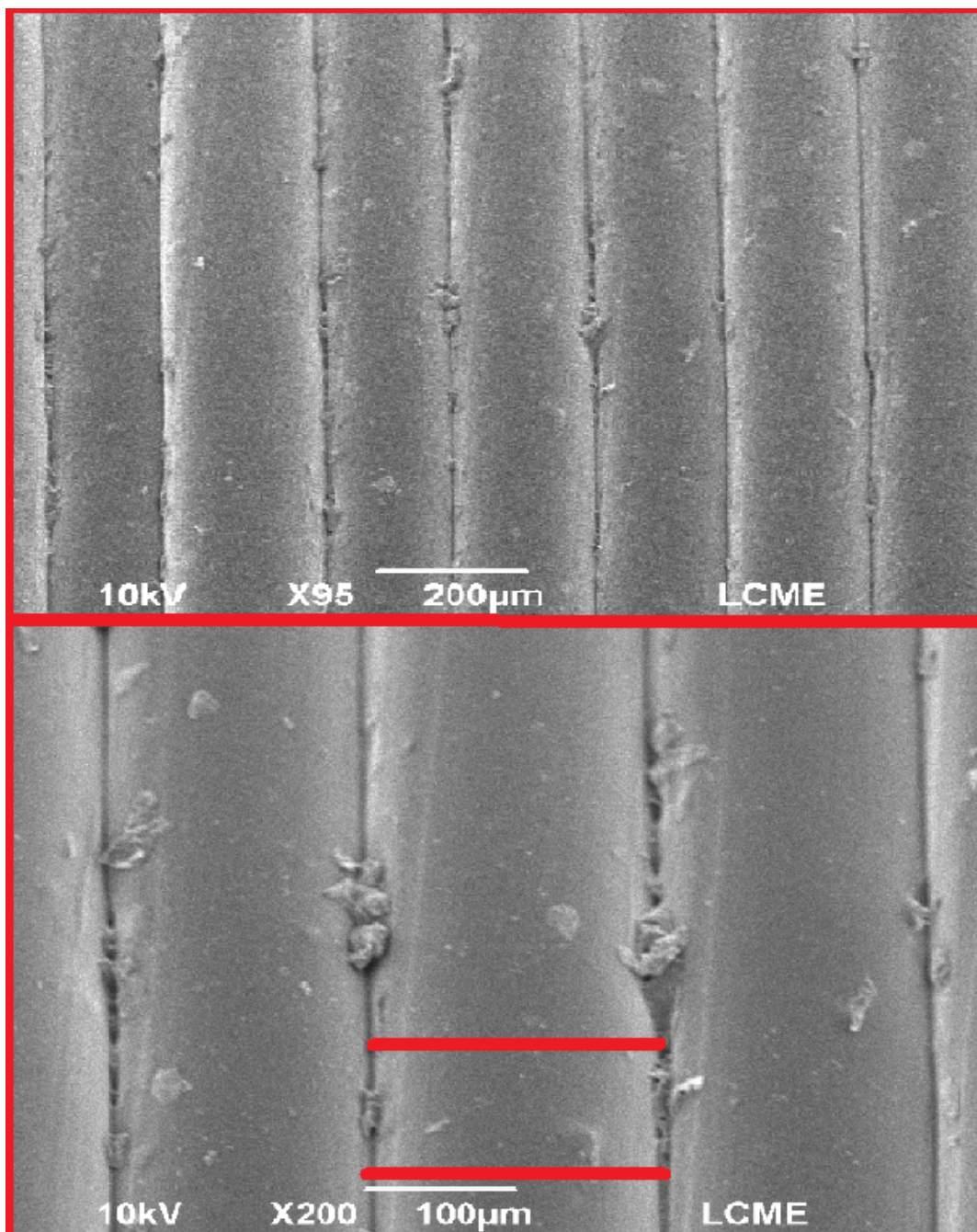
Figura 27 - Imagem da vista superior dos condutores obtida via MEV, com aumento de 30 e 27 vezes.



Fonte: Autoria própria.

Já com base na Figura 28, pode-se observar que as camadas possuem boa aderência, não apresentando falhas. Conforme destaca Gregor (2017), este fator é importante para evitar que as células permeiem através da estrutura. Por outro lado, observa-se protuberâncias, resultantes da má resolução que se obtém nas peças fabricadas por FFF.

Figura 28 - MEV com aumento de 95 e 200 vezes com foco na deposição de camadas dos conduítes.



Fonte: Autoria própria.

Conforme programado no software Cura e apesar da dificuldade de controlar a microgeometria obtida na impressão, conforme a Figura 28, a altura das camadas obtidas foi de 2 mm. Uma vez que, conforme estudado por Tymrak (2017), a resistência à tração e do do módulo elástico do componente tendem a ser inversamente proporcionais à altura da camada, para atingir propriedades mecânicas inferiores, esta altura poderia ser aumentada, que também tornaria sua

limpeza mais fácil, devido à menor rugosidade superficial. Segundo Sampaio (2019), este fator dificulta que a peça seja contaminada por fungos e bactérias.

5.3 ENSAIO DE DEGRADAÇÃO

Após a exposição em meio simulado por tempos de 15, 30, 45 e 60 dias, as amostras foram retiradas, secadas e pesadas. Na Tabela 5, tem-se os resultados obtidos após a secagem:

Tabela 5 - Variação de massa ao longo do tempo em cada grupo de amostras.

	Variação de Massa (%)				
	15 dias	30 dias	45 dias	60 dias	90 dias
20%	0,98 ± 0,33	0,40 ± 0,56	0,14 ± 0,22	1,73 ± 0,05	-1,5 ± 0,52
30%	0,85 ± 0,22	1,32 ± 0,36	1,53 ± 2,49	3,02 ± 0,11	-1,22 ± 1,24
50%	1,10 ± 0,51	1,25 ± 0,34	1,88 ± 0,10	2,7 ± 0,15	0,35 ± 0,39
100% (V)	0,74 ± 0,11	-0,15 ± 0,30	1,3 ± 0,5	0,15 ± 0,15	0,11 ± 1,08

Fonte: Elaboração própria.

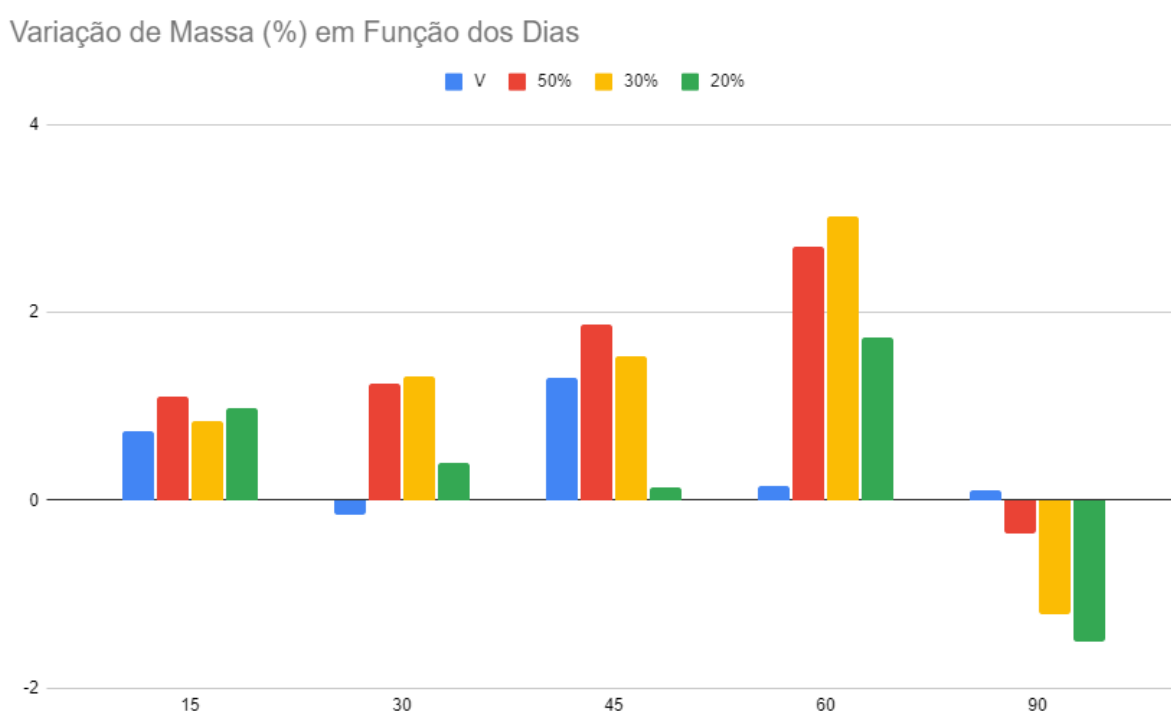
Pode-se observar que, entre 15 e 60 dias, a média dos resultados obtidos mostra uma variação positiva de massa em todos os grupos de amostras, ou seja, ganho de massa, exceto no grupo de amostras do tipo V que foi submetido a 30 dias de degradação *in vitro*, onde o sinal negativo indica perda de massa, mesmo que um valor baixo. Já no grupo submetido a 90 dias, houve variação negativa nas amostras com 20 e 30% de preenchimento.

Apesar de haver incremento mássico, os resultados indicam estabilidade, de forma que metade dos grupos sofreu ganho de massa inferior a 1%. Em relação aos demais, as hipóteses relacionadas ao ganho de massa são o inchamento do corpo de prova, visto que o PLA é um material hidrofílico, ou deposição de cristais de PBS entre os canais do condúite. Dessa forma, os tempos analisados ainda são insuficientes para que ocorra a degradação do material. No entanto, esperava-se que houvesse uma perda de massa mais significativa. O estudo feito por Zhang e Cui (2012) mostrou que o PLA apresenta perda de massa relativamente lenta

durante a degradação mesmo em PBS contendo solução de lisozima, entretanto, a perda de massa após 4 semanas foi de 10%.

De acordo com o ilustrado na Figura 29, também é possível observar que, para tempos de degradação entre 15 e 60 dias, as amostras do tipo V apresentaram menor ganho de massa, enquanto que as amostras com 30 e 50% de preenchimento tendem a ter maior ganho de massa em relação às demais.

Figura 29 - Comparativo da variação de massa em função dos dias em degradação para os diferentes grupos de amostra.



Fonte: Autoria própria.

Pode-se dizer que, devido ao maior grau de preenchimento, há aumento de canais, porém diminuição no diâmetro dos mesmos. Sendo assim, há maior probabilidade de haver cristais residuais que não foram retirados durante a lavagem, que se formaram devido à cristalização do PBS na presença de umidade. Entre 30 e 60 dias este efeito é bastante perceptível, onde os corpos com maior densidade de preenchimento, e, portanto, com canais mais estreitos, apresentam ganho de massa bastante significativo em relação aos CPs com canais maiores.

O único grupo onde foi possível observar variação negativa de massa antes dos 90 dias em degradação *in vitro* em mais de uma mostra foi o grupo de amostras V. Vale lembrar que, apesar de serem impressos com 100% de densidade de

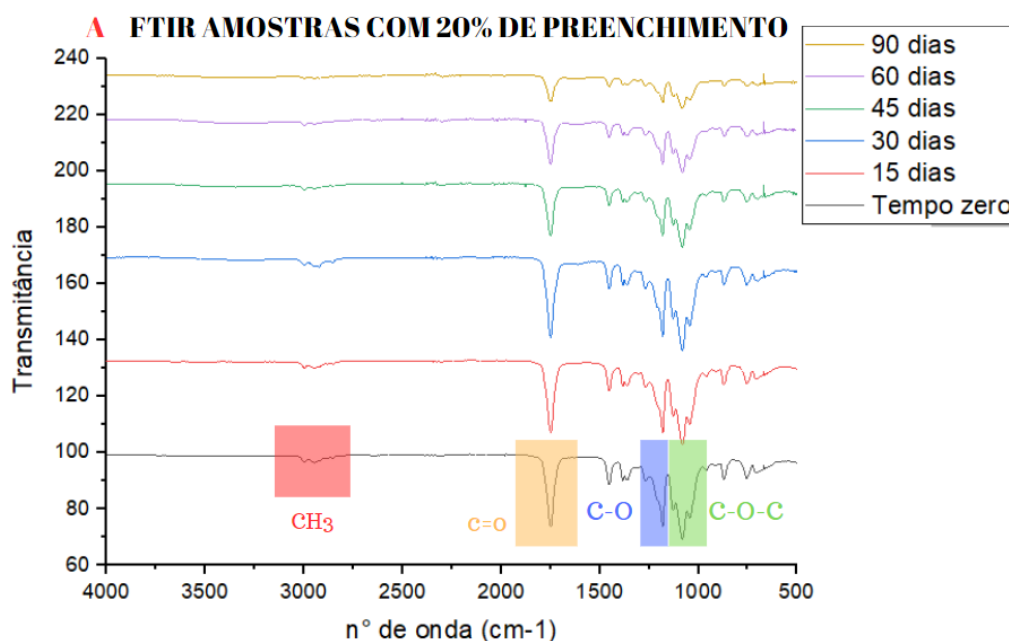
preenchimento, nestes condúites, os canais são introduzidos intencionalmente já na etapa de modelagem e, portanto, seu diâmetro é mais facilmente controlado. Nestes CPs, a lavagem foi mais eficiente, porque os diâmetros dos canais são maiores e, de fato, observa-se que as médias de ganho de massa foram inferiores até mesmo às médias obtidas para o grupo de amostras com 20% de preenchimento.

No resultado observado para as amostras submetidas a 90 dias em solução, porém, é possível notar que a perda de massa foi maior nas amostras com 20% de preenchimento.

5.4 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS PELO ENSAIO FTIR

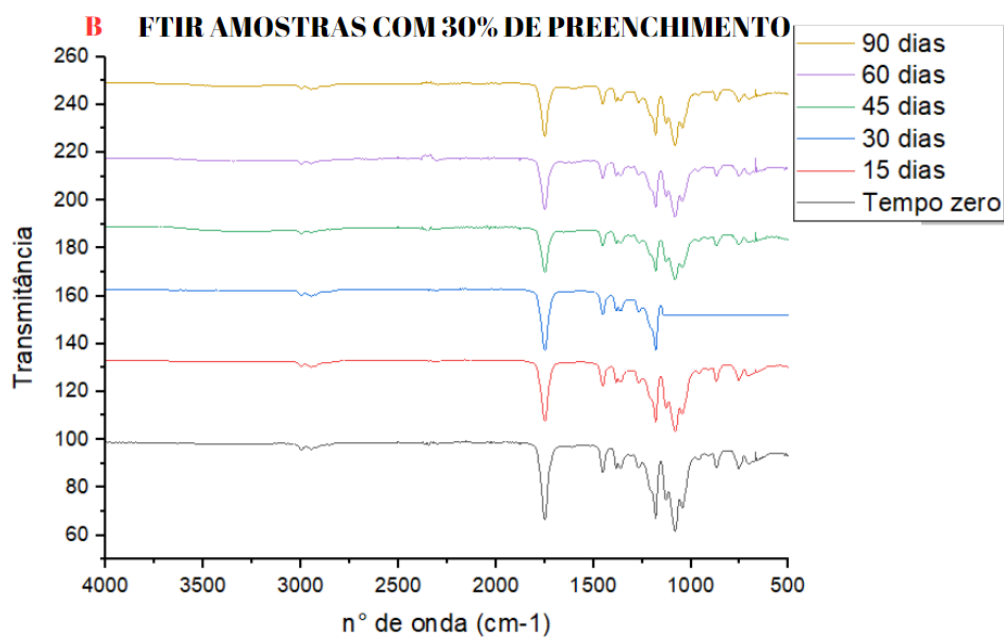
Nas Figuras 30, 31, 32 e 33, é possível observar o espectro FTIR obtido para as amostras de cada grupo no tempo zero, ou seja, sem experimentar degradação em PBS, e imersas na solução nos períodos de 15, 30, 45, 60 e 90 dias.

Figura 30 – FTIR obtido para amostras com 20% de preenchimento em diferentes períodos de tempo.



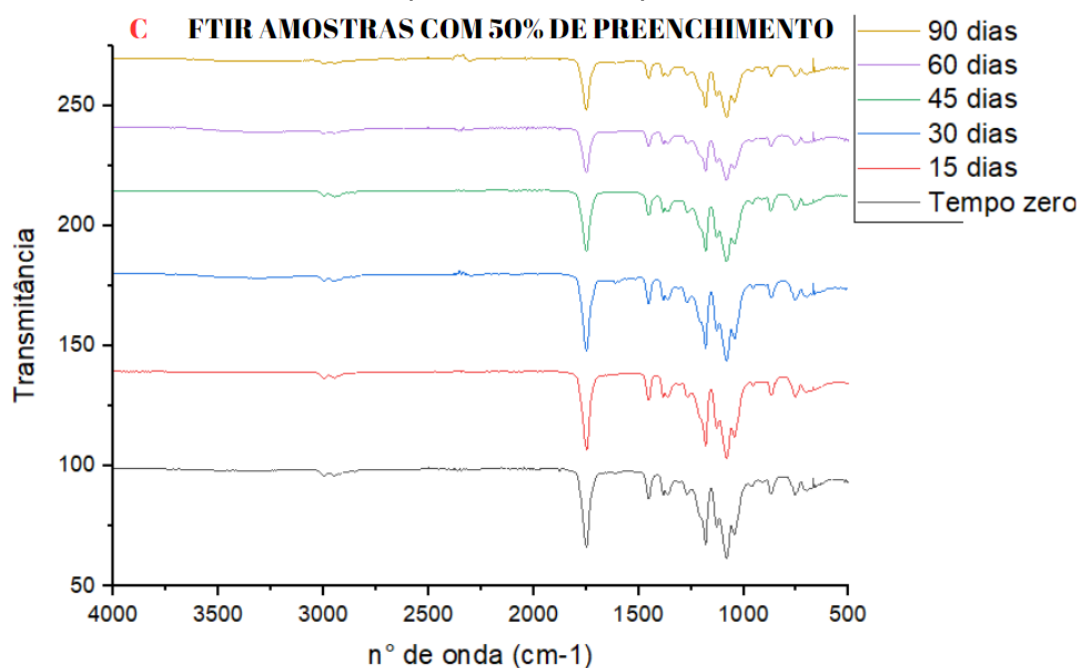
Fonte: Autoria própria.

Figura 31 – FTIR obtido para amostras com 30% de preenchimento em diferentes períodos de tempo.



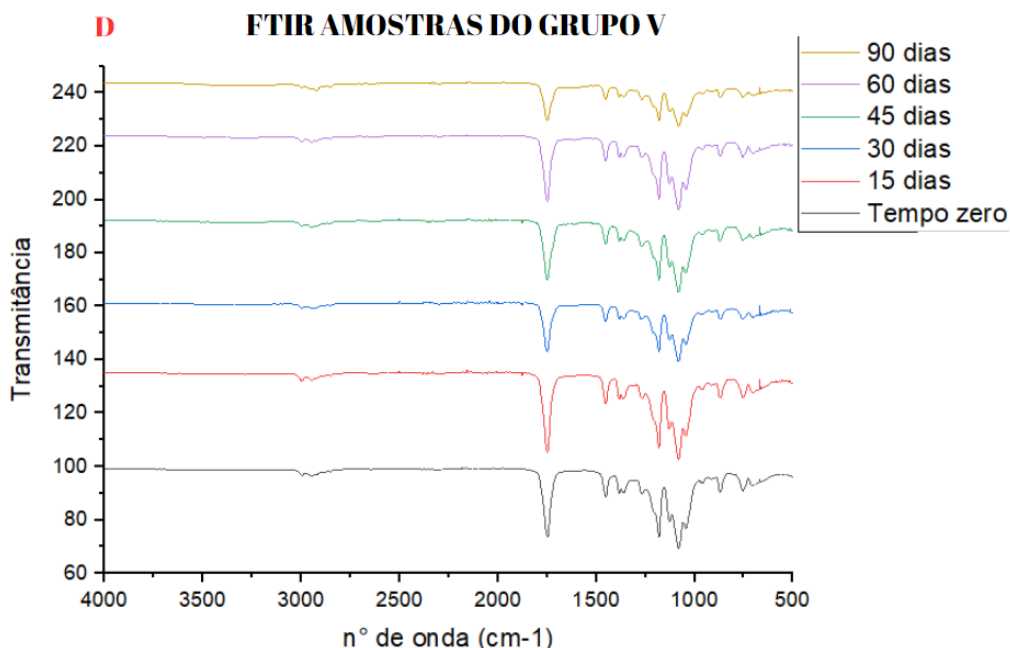
Fonte: Autoria própria.

Figura 32 – FTIR obtido para amostras com 50% de preenchimento em diferentes períodos de tempo.



Fonte: Autoria própria.

Figura 33 – FTIR obtido para amostras do tipo V em diferentes períodos de tempo.



Fonte: Autoria própria.

O primeiro aspecto a ser observado é que, em nenhuma das amostras, houve absorção de água, que seria representada por uma nova banda, associada às ligações O-H. Portanto, a hipótese de que o ganho de massa nas amostras se deve devido à deposição de sais foi reforçada.

O resultado de FTIR mostrou que, apesar da baixa mudança na intensidade da transmitância, com o aumento do tempo, não houve alterações nas bandas com o tempo de degradação. De maneira geral, não há influência da densidade de preenchimento nos resultados iniciais do ensaio e também não é possível concluir que houve degradação das amostras, visto que as bandas características do PLA se mantiveram.

Conforme indicado por Drummond, Wang e Mothé (2004), estas bandas características são: banda do estiramento do C=O em 1751 cm⁻¹; banda do estiramento assimétrico do C-O em 1180 cm⁻¹ e picos em 1128, 1082 e 1043 cm⁻¹, referentes ao estiramento simétrico C-O-C.

A degradação do PLA é normalmente indicada por alterações nas bandas referentes à ligação C=O e C-O, visto que, no processo de hidrólise, ocorre aumento no número de extremidades da cadeia de ácido carboxílico e formação de novos radicais (Nazareth *et al*, 2018).

6 CONCLUSÃO

Com base no estudo realizado, é possível dizer que a produção de conduítes de guia neural via FFF é viável os quais podem ser produzidos com diferentes densidades de preenchimento, entretanto apresenta limitações em relação ao diâmetro mínimo para que o dispositivo tenha sustentação própria ao ser impresso e na resolução da impressão final, que pode dificultar a limpeza.

No que se refere às propriedades mecânicas, observou-se que os CPs apresentam valores de propriedades mecânicas superiores àqueles necessários para a aplicação proposta. Optando-se por continuar estudando o PLA puro, pode-se, por exemplo, alterar o número e espessura dos contornos para que o módulo elástico diminua.

Cabe ressaltar que as amostras do tipo V, cuja geometria multicanais é induzida na modelagem, foram ensaiadas na tração, que seguiu a normalização ABNT, com corpos de prova maciços. Para que possa ser feita melhor comparação, especialmente em termos de alongamento, com as propriedades mecânicas dos nervos periféricos humanos, é importante realizar o teste de tração na geometria final dos componentes.

Para os tempos de imersão em PBS analisados, não observou-se variação significativa de massa, bem como não houve surgimento de novas bandas nas curvas obtidas no ensaio FTIR. Por isso, além da degradação em maiores tempos, sugere-se avaliação termogravimétrica e observação em MEV em trabalhos futuros, visto que a principal hipótese relacionada é o acúmulo de sais provenientes da solução de PBS entre os canais dos dispositivos, visto que não foi observada absorção de água ao submeter os conduítes ao ensaio FTIR, e é reforçada pelo fato de haver maior perda de massa nos corpos de prova do tipo V, com diâmetro mais controlável.

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir, também, que independentemente da geometria e densidade de preenchimento, todos os CPs apresentaram módulo de elasticidade e tensão máxima superiores às obtidas para nervos humanos, além de menor alongamento na ruptura, propriedades que apresentam-se como limitantes na aplicação como CGNs comerciais.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Avaliação termogravimétrica e observação em MEV em trabalhos futuros, para que a hipótese da formação de cristais de PBS seja verificada;
- Realização de ensaio de toxicidade no filamento de PLA para avaliar se há efeito de aditivos do fabricante;
- Verificar a influência do número e espessura dos contornos nas propriedades mecânicas do conduíte;
- Fabricar conduítes com geometria do tipo V com diferentes densidades de preenchimento para avaliação das propriedades mecânicas;
- Incorporação de nanocargas e demais princípios ativos para que fabrique-se CGNs de terceira geração a partir do PLA.

REFERÊNCIAS

3DLAB. **Soluções em impressão 3D**. Disponível em: <<https://3dlab.com.br/preenchimento-na-impressao-3d/>>. Acesso em: 03 mar. 2023.

CABREIRA, Vinicius; SANTANA, Ruth Marlene Campomanes. **Effect of infill pattern in Fused Filament Fabrication (FFF) 3D Printing on materials performance**. Revista Matéria, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, 30 mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-707620200003.1126>

CHEN, Q., LIANG, S., & THOUAS, G. a. (2013). **Progress in Polymer Science Elastomeric biomaterials for tissue engineering**. *Progress in Polymer Science*, 38, 584–671.

CHIONO, V., & TONDA-TURO, C. (2015). **Trends in the design of nerve guidance channels in peripheral nerve tissue engineering**. *Progress in Neurobiology*, 131, 87–104

COUTINHO, Rafaella Rabello Teixeira Perdone. **AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE PROCESSO NAS PROPRIEDADES MECÂNICAS DE PEÇAS DE PLA/PBAT 85 FABRICADAS POR IMPRESSÃO 3D**. 2017. 63 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

CUI Y, Yao Y, Zhao Y, Xiao Z, Cao Z, Han S, et al. **Functional collagen conduits combined with human mesenchymal stem cells promote regeneration after sciatic nerve transection in dogs**. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12:1285-96.

DALY, W., YAO, L., ZEUGOLIS, D., WINDERBAK, a., & PANDIT, a. (2012). **A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery**. *Journal of The Royal Society*.

DOMINGOS, C. M.; **Análise Comparativa das Propriedades do Políácido Láctico (PLA) de Fornecedores Distintos para Aplicações em Manufatura Aditiva: Uma avaliação dos parâmetros de impressão na busca da otimização do processo de impressão 3D via Fabricação Filamento Fundido (FFF)**. 2022. TCC (Graduação em Engenharia de Materiais) - DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA, Universidade Federal de Santa Catarina. Blumenau, 2022.

DRUMOND, W. S.; WANG, S. H.; MOTHÉ, C. G. **Síntese e caracterização do copolímero poli (ácido láctico-b-glicol etilênico)**. *Polímeros*, [s.l.], v. 14, n. 2, p.74-79, jun. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-14282004000200009>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/po/a/QYWkx6y8jHsPQgzknmFTRgt/?format=pdf&lang=pt>> . Acesso em: 10 de jun. 2023..

FRANCO D, DA SILVA, C.S. **Enxertos, retalhos e implantes**. In: Franco T. *Princípios de cirurgia plástica*. São Paulo: Ateneu; 2002. p.87-106.

FREGNAN F, Ciglieri E, Tos P, Crosio A, Ciardelli G, Ruini F, et al. **Chitosan crosslinked flat scaffolds for peripheral nerve regeneration.** Biomed Mater 2016;11:045010.

GAO, A., LIU, F., & XUE, L. (2014). **Preparation and evaluation of heparinimmobilized poly (lactic acid) (PLA) membrane for hemodialysis.** Journal of Membrane Science, 452, 390–399

GAUDIN, Robert et al. **Approaches to Peripheral Nerve Repair : Generations of Biomaterial Conduits Yielding to Replacing Autologous Nerve Grafts in Craniomaxillofacial Surgery.** BioMed research international, v. 2016, p. 1–18, 2016.

GUO Q, Liu C, Hai B, Ma T, Zhang W, Tan J, et al. **Chitosan conduits filled with simvastatin/Pluronic F-127 hydrogel promote peripheral nerve regeneration in rats.** J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2018;106:787-99.

HAUSMAN, K. K; HORNE, R. **3D Printing For Dummies.** Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 384 p, 2014.

HORVATH, Joan. **Mastering 3D printing.** 1. ed. Berkeley, CA: Apress, 2014.

Hung LK, Cheng JCY, Eung PC. **Repair and rehabilitation of the severed peripheral nerve — new ideas and controversies.** J Hong Kong Med Assoc 1986;38(3):110-5.

Impressora 3D Ender 6. 3DLab, 2022. Disponível em: <<https://3dlab.com.br/produto/ender-6-kit/>>. . Acesso em: 20 de abril de 2023.

JUNIOR, S. **Solidworks 2016: modelagem 3D de peças, chapas metálicas e superfícies.** 1. ed. São Paulo: Senai. 2017.

KEHOE, S., ZHANG, X. F., & BOYD, D. (2012). **FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy.** Injury, 43(5).

KO CH, Shie MY, Lin JH, Chen YW, Yao CH, Chen YS. **Biodegradable bisvinyl sulfonemethyl-crosslinked gelatin conduit promotes regeneration after peripheral nerve injury in adult rats.** Sci Rep 2017;

LIN KM, Shea J, Gale BK, Sant H, Larrabee P, Agarwal J. **Nerve growth factor released from a novel PLGA nerve conduit can improve axon growth.** J Micromech Microeng 2016;26:045016.

LOKENS GARD, ERIK. **Plásticos industriais: teoria e aplicações.** 5. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2013.

LOPES, M. S., JARDINI, a. L., & Filho, R. M. (2012). **Poly (Lactic Acid) Production for Tissue Engineering Applications**. *Procedia Engineering*, 42(August), 1402–1413.

MARTINS, J.F.de R; **ESTUDO DO EFEITO DO TIPO DE PREENCHIMENTO NO COMPORTAMENTO MECÂNICO DE PEÇAS FABRICADAS POR FUSED DEPOSITION MODELLING USANDO O COMPÓSITO PLA-FIBRA DE CARBONO**. 2021. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção. Curitiba, 2021

MORAES. E. A. **Estudo da influência do teor de acetato de vinila na morfologia e biodegradabilidade de blendas poli(ácido láctico)/polietileno-co-acetato de vinila**. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Programa de Pós- Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2017.

NAZARETH, M. et al. **Commercial plastics claiming biodegradable status: Is this also accurate for marine environments?** *Journal of Hazardous Materials*, v. 366, p. 714– 722, mar. 2019.

NI HC, Tseng TC, Chen JR, Hsu SH, Chiu IM. **Fabrication of bioactive conduits containing the fibroblast growth factor 1 and neuralstem cells for peripheral nerve regeneration across a 15 mm critical gap**. *Biofabrication* 2013;5:035010.

OLIVEIRA CASTRO, Vanessa **Conduítes eletrofiados constituídos de fibras alinhadas de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) com nanopartículas condutoras para a regeneração de nervos periféricos**, Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2022.

PARK, J. D. Bronzino, **Biomaterials: Principles and applications**, CRC Press: Boca Raton, Florida, EUA, 2003.

PEARCE, Joshua M; BLAIS, CM; LACIAK, KJ; ANDREWS, R. **3-D printing of open source appropriate technologies for self-directed sustainable development**. *Journal of sustainable development*, v. 3, n. 4, p. 17, 2010.

PELEIAS JÚNIOR, F. S. **Desenvolvimento da metodologia de síntese e purificação dos dímeros L-lactideo e glicolideo para produção do poli(acido latico-co acido glicólico) para utilização na produção de fontes radioativas**. 2017. 144 f. Tese (Doutorado) - Curso de Tecnologia Nuclear - aplicações, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

POH, P. S. P. et al. **Polylactides in additive biomanufacturing**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [s.l.], v. 107, p.228-246, dez. 2016.

REDWOOD, Ben; SCHÖFFER, Filemon; GARRET, Brian. **The 3D Printing HandBook**. Amsterdam: Coers & Roest, 2017. 347 p.

RELVAS, CARLOS. **O mundo da impressão 3D e do fabrico digital**. 1. ed. Porto: Publindústria, Produção de Comunicação, Lda, 2018.

ROSÉN B, BALKENIUS C, LUNDBORG G. **Sensory re-education today and tomorrow: a review of evolving concepts**. Brit J Hand Ther 2003;8(2):48-56.

RUTWOLSKI, GE, Miller CA, Jeftinija S, Mallapragada SK. **Synergistic effects of micropatterned biodegradable conduits and Schwann cells on sciatic nerve regeneration**. J Neural Eng 2004;1:151-7.

SAEIDLOU, S., HUNEULT, M. a., LI, H., & PARK, C. B. (2012). **Poly(lactic acid) crystallization**. *Progress in Polymer Science*, 37(12), 1657–1677.

SANTOS, L et al. **Tipos de polímeros utilizados como matéria prima no método de manufatura aditiva por FDM: uma abordagem conceitual**. XXVII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. A engenharia de produção e suas contribuições para o desenvolvimento do Brasil. Maceió. p. 2 out. 2018.

SOUZA, A.F; ULBRICH, C.B.L. **Engenharia Integrada por Computador e Sistemas CAD/CAM/CNC: princípios e aplicações**. 2. ed. São Paulo: Artliber Editora Ltda. 2013.

SUN, Q. et al. **Effect of processing conditions on the bonding quality of FDM polymer filaments**. Rapid Prototyping Journal, Vol. 14. 2008.

TAN, Aaron; RAJADAS, Jayakumar; SEIFALIAN, Alexander M. **Biochemical engineering nerve conduits using peptide amphiphiles**. Journal of Controlled Release, Elsevier B.V., v. 163, n. 3, p. 342–352, 2012.

TUTUROV, Alexander O. **The role of peripheral nerve surgery in a tissue reinnervation**. Chinese Neurosurgical Journal, Chinese Neurosurgical Journal, p. 1–5, 2019.

TYMRAK, B. M.; KREIGER, M.; PEARCE, J. M. **Mechanical properties of 128 components fabricated with open-source 3-D printers under realistic environmental conditions**. Materials and Design, v. 58, n. June 2014, p. 242– 246, 2014.

VOLPATO, N. et al. **Prototipagem Rápida Tecnologias e Aplicações**. Ed. Blucher. São Paulo, Brasil, 2007. ISBN: 9788521203889.

WOHLERS ASSOCIATES. **Wohlers report 2015. 3D printing and additive manufacturing, state of the industry annual worldwide progress report**. Fort Collins, 2015.

XUE C, Zhu H, Tan D, Ren H, Gu X, Zhao Y, et al. **Electrospun silk fibroin-based neural scaffold for bridging a long sciatic nerve gap in dogs**. J Tissue Eng Regen Med 2018;12:e1143-53.

YAO Y, Cui Y, Zhao Y, Xiao Z, Li X, Han S, et al. **Effect of longitudinally oriented collagen conduit combined with nerve growth factor on nerve regeneration after dog sciatic nerve injury.** J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2018;106:2131-9.

.ZOCHODNE, Douglas W. **Neurobiology of Peripheral Nerve Regeneration.** [S.l.: s.n.], 2008. P. 27