

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS**

**IMPRESSÃO 3D DO PLA PARA APLICAÇÕES
BIOMÉDICAS**

FERNANDO BIANCARDI DUARTE

**SÃO CARLOS -SP
2022**

IMPRESSÃO 3D DO PLA PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de São Carlos, como requisito para obtenção do título de bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Juliano Marini

São Carlos-SP
2022



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

NOME: Fernando Biancardi Duarte

RA: 627437

TÍTULO: Impressão 3D do PLA para aplicações biomédicas

ORIENTADOR(A): Prof. Dr. Juliano Marini

CO-ORIENTADOR(A):

DATA/HORÁRIO: 20/04/2022, 14h

BANCA – NOTAS:

	Monografia	Defesa
Prof. Dr. Juliano Marini	6,0	7,0
Profa. Dra. Silvia Helena Prado Bettini	6,0	7,0
Média	6,0	7,0

Certifico que a defesa de monografia de TCC realizou-se com a participação a distância dos membros Prof. Dr. Juliano Marini e Profa. Dra. Silvia Helena Prado Bettini e depois das arguições e deliberações realizadas, os participantes à distância estão de acordo com as informações redigidas nesta ata de defesa.

Prof. Dr. Juliano Marini

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que me deram todo suporte para chegar até aqui e sempre acreditaram em mim, e aos meus irmãos, que mesmo longe sempre estiveram do meu lado.

AGRADECIMENTO

Primeiramente, ao prof. Dr. Juliano Marini, por ter aceitado me orientar neste trabalho, um dos mais importantes da minha caminhada até aqui. Também à prof(a). Dr(a). Silvia Bettini, que sempre se mostrou uma excelente pessoa e construí uma ótima relação, por ter aceitado o convite de compor a banca do meu TCC.

Enorme agradecimento aos meus pais, Beto e Ana, por terem feito de tudo para que eu tivesse uma educação de qualidade e conseguisse cursar um curso tão qualificado quanto a Engenharia de Materiais na UFSCar. Tenho ciência de todo o esforço que fizeram para isso, e amo vocês incondicionalmente. Aos meus irmãos, que mesmo estando longe fisicamente na maior parte do tempo nos últimos anos, são os melhores parceiros de vida que alguém poderia ter, e que se mantêm ao meu lado independente do que houver.

À minha namorada Ana Beatriz, apaixonada pela ciência e pesquisadora de altíssimo nível, pessoa que tem toda minha admiração, tanto pessoal quanto profissionalmente, e que me deu todo o suporte necessário durante minha graduação, durante a realização deste trabalho, e durante todo o tempo em que compartilhamos a vida. Eu amo você e te agradeço por tudo.

Agradecimento especial ao meu grande amigo Alexandre Cruz, também do curso de Engenharia de Materiais, com o qual criei uma amizade desde o primeiro ano e até hoje é um dos meus melhores amigos. Quantas coisas vivemos, e se tornou uma das pessoas mais importantes dessa jornada. Além dele, também agradeço ao Lucas Boni, aluno de outro curso, mas que também nos acompanhou e está presente em cada dia de nossas vidas. Não posso deixar de citar meu “ex-chefe”, André Peccin, que foi meu primeiro gestor em minha vida profissional, com quem tive um aprendizado indescritível e que tem uma enorme importância em minha formação profissional. Hoje, considero um dos meus maiores amigos, e sou grato por tudo que me ensinou e pelos momentos vividos.

Além deles, também agradeço à Materiais Jr. Durante meu tempo como membro, conheci pessoas incríveis e o aprendizado foi enorme.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todo o corpo docente e aos profissionais que integram o DEMa, e também a todos os amigos e pessoas que conheci durante minha jornada na UFSCar. Construí amizades para toda a vida, e vivi momentos incríveis durante esses anos.

RESUMO

Atualmente, as máquinas de manufatura aditiva (AM), popularmente conhecidas como impressoras 3D, já podem ser encontradas nos mais diversos ambientes em todo o mundo, desde instalações industriais, casas, escritórios, prestadores de serviços, instituições acadêmicas até instituições governamentais e militares, incluindo a Estação Espacial Internacional (ISS). Nos últimos anos houve um aumento no número de plásticos sendo desenvolvidos para o uso na AM, abrindo espaço para o avanço de materiais a serem aplicados no setor médico e biotecnológico, mostrando-se como uma grande alternativa para o futuro. Uma das técnicas utilizadas na AM é a modelagem por deposição de fundido (FDM), onde um filamento de polímero é introduzido na impressora e então aquecido e fundido para posteriormente ser depositado em uma superfície de construção, permitindo a fabricação de objetos em 3 dimensões. Neste sentido, a utilização de biomateriais para aplicação médica construídos a partir de tecnologias de AM, se tornam uma alternativa. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais avanços e desafios nas áreas de engenharia de tecidos e medicina regenerativa, por meio da fabricação de dispositivos utilizando biopolímeros, através do processo de manufatura aditiva. Para isto, a metodologia foi baseada no protocolo de Revisão Bibliográfica Sistemática, por meio da definição da base de dados a ser explorada, dos temas da pesquisa, das *strings* utilizadas para a busca e da delimitação temporal da pesquisa. Como resultados, foi possível analisar o avanço do estudo sobre o tema, com o volume de publicações crescente a cada ano. Além disso, também foi possível constatar os polímeros mais promissores, considerando a relação entre suas propriedades e aplicações, bem como os principais desafios para a aplicação prática de maneira viável.

Palavras-chave: Engenharia de Tecidos; Impressão 3D; Biopolímeros; Polímeros Biocompatíveis; Poli (ácido lático); PLA; PLGA.

ABSTRACT

Currently, additive manufacturing (AM) machines, popularly known as 3D printers, can already be found in the most diverse environments around the world, from industrial facilities, homes, offices, service providers, academic institutions to government and military institutions, including the International Space Station (ISS). In recent years has been an increase in the number of plastics being developed for use in AM, opening space for the advancement of materials to be applied in the medical and biotechnological sector, proving to be a great alternative for the future. One of the techniques used in AM is Fused Deposition Modeling (FDM), where a polymer filament is introduced into the printer and then heated and melted to later be deposited on a construction surface, allowing the fabrication of objects in 3 dimensions. In this sense, the use of biomaterials for medical application built from AM technologies becomes an alternative. Therefore, the objective of this work was to carry out a literature review on the main advances and challenges in the areas of tissue engineering and regenerative medicine, through the manufacture of devices using biopolymers, through the additive manufacturing process. For this, the methodology was based on the Systematic Literature Review protocol, through the definition of the database to be explored, the research themes, the strings used for the search and the temporal delimitation of the research. As a result, it was possible to analyze the progress of the study on the subject, with the volume of publications increasing each year. In addition, it was also possible to verify the most promising polymers, considering the relations between their properties and applications, as well as the main challenges for practical application in a viable way.

Keywords: Tissue Engineering; 3D printing; Biopolymers; Biocompatible Polymers; Poly (lactic-acid); PGLA.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ilustração esquemática do processo de FDM.	4
Figura 2 - Resumo das etapas do procedimento de busca de artigos.	8
Gráfico 1 - Quantidade de artigos encontrados por tema e por ano.	12
Gráfico 2 - Comparação entre as quantidades de artigos encontradas para cada tema pesquisado.	13
Gráfico 3 - Comparação entre as quantidades de artigos publicados por diferentes países.	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - <i>Strings</i> utilizadas para a busca de artigos nos temas pesquisados.	8
Tabela 2 - Característica dos poli(α -hidróxi ácidos).	10

LISTA DE SIGLAS

3D – três dimensões

AM - *Additive Manufacturing*

ASTM - *American Society for Testing and Materials* (Sociedade Americana de Teste a Materiais)

FDM – Fused Deposition Modeling (Modelagem por deposição de fundido)

ISS- Estação Espacial Internacional (do inglês *International Space Station*)

PA – Poliamida

PCL – Policaprolactona

PDLLA – Poli (D,L-ácido lático)

PE – Polietileno

PET – Polietilenotereftalato

PGA – Ácido Poliglicólico

PGLA - Poli (ácido lático-co-glicólico)

PLA – Poliácido Lático

PLGA – Poli(ácido lático-co-ácido glicólico)

PLLA – Ácido Poli-L-lático

PMMA – Polimetilmetacrilato

PTFE – Politetrafluoretileno

PU – Poliuretano

PVC – Policloreto de vinila

RP – Prototipagem rápida (do inglês *Rapid Prototyping*)

Sumário

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	2
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
3.1 MODELAGEM POR DEPOSIÇÃO DE FUNDIDO (FDM)	3
3.2 BIOMATERIAIS	4
3.3 REQUISITOS PARA ÁREA MÉDICA	5
3.4 POLI (ÁCIDO LÁTICO) – PLA	6
4 METODOLOGIA	7
5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
7 CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	17

1 INTRODUÇÃO

As tecnologias utilizadas para prototipagem rápida foram desenvolvidas inicialmente na década de 1990. Desde então suas aplicações e suas tecnologias têm passado por um grande crescimento e diversificação. Com um número crescente de aplicações para obtenção de peças de uso final, o mercado global de produtos e serviços da manufatura aditiva (AM, *additive manufacturing*) cresceu de uma indústria de US \$ 1,325 bilhões (estimativa de 2010) para US \$6,063 bilhões em 2016. As máquinas de manufatura aditiva, popularmente conhecidas como impressoras 3D, já podem ser encontradas nos mais diversos ambientes em todo o mundo, desde instalações industriais, casas, escritórios, prestadores de serviços, instituições acadêmicas até instituições governamentais e militares, incluindo a Estação Espacial Internacional (ISS) [1,2]. Como consequência disso, os investimentos em pesquisa e desenvolvimento desta tecnologia cresceram rapidamente nos últimos anos, tanto em agências governamentais como no setor privado [1,3,4].

A AM tem adquirido um grande potencial de se tornar uma tecnologia tão disruptiva quanto o computador pessoal e a internet. A digitalização de artefatos físicos permite o compartilhamento e a distribuição global de soluções projetadas, favorecendo o projeto colaborativo e a fabricação individual de peças físicas, diminuindo as barreiras à manufatura e permitindo que todos se tornem empreendedores. Assim, a AM pode transformar o processo de manufatura de muitas maneiras e globalmente aproximará a produção ao consumidor, permitindo a impressão sob demanda sem a necessidade de estoques de produtos ou de peças de reposição [5].

Atualmente, com o desenvolvimento das tecnologias de prototipagem rápida (RP), a melhoria na qualidade dos produtos obtidos por meio das mesmas foi tão grande a ponto de que várias partes do produto final passaram a ser produzidas utilizando tais tecnologias, e um comitê técnico da ASTM optou por alterar o termo utilizado para se referir a esse novo rol de tecnologias desenvolvidas neste âmbito [6,7]. De acordo com a norma ASTM F2792-12a, a manufatura aditiva é determinada como um processo de junção de materiais para obtenção de objetos a partir de um modelo 3D, geralmente a partir da deposição de camadas, ao contrário das manufaturas subtrativas [8]. Assim, a AM consiste em um grupo de tecnologias

emergentes, cujo conceito é a criação de objetos de baixo para cima, adicionando material camada a camada, sendo por isso denominada como manufatura aditiva [5].

Na última década, um grande número de plásticos vem sendo desenvolvido para uso na AM. Como relatado por *S. Smith* [9], cada tecnologia da AM depende de um material ou uma combinação de materiais. O sucesso das tecnologias AM é altamente dependente dos materiais utilizados, uma vez que seu uso somente será possível se os materiais atenderem aos requisitos do processamento e da aplicação [10].

Com o avanço dessas tecnologias e o desenvolvimento de materiais que as viabilizam, surgiu uma excelente perspectiva de otimização em diversas áreas do setor médico e biotecnológico. Considerando o grande potencial de produção por esses processos e as proporções de alta exatidão viabilizadas pelos mesmos, a manufatura aditiva se mostra uma promissora solução para os déficits observados desde o processo ensino-aprendizagem da anatomia humana até a aplicação de fato em tratamentos e cirurgias.

Hoje, portanto, o estudo dos mais diversos tipos de tecidos e órgãos se tornou realidade, e juntamente com o desenvolvimento de novos materiais cada vez mais eficientes, os processos de manufatura aditiva vêm sendo utilizados de maneira ascendente na medicina e se mostram uma ótima alternativa para o futuro.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste Trabalho de Conclusão de Curso é realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais avanços e desafios na área de engenharia de tecidos, bem como a relação entre estrutura, propriedades e processamento do PLA e suas influências na aplicação.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Identificar e estudar os principais artigos e publicações sobre os temas definidos para o presente trabalho;
- Analisar os avanços e os desafios dos últimos cinco anos relacionados ao tema apresentado;
- Estudar os procedimentos e protocolos de Revisões Bibliográficas.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 MODELAGEM POR DEPOSIÇÃO DE FUNDIDO (FDM)

No presente trabalho, a tecnologia analisada será a FDM. De longe, esta é a tecnologia mais comum. Produzida e desenvolvida pela Stratasys, nos Estados Unidos em 1992, a FDM foi originalmente pensada para a fabricação de estruturas poliméricas em 3D. Neste processo, um filamento de polímero termoplástico é introduzido na impressora por meio de um mecanismo de rolos. O material passa então por uma câmara de aquecimento que funde o polímero. A parte sólida do filamento atua como um êmbolo que empurra a massa fundida através de um bocal de impressão (bico extrusor). Esse bocal de impressão se movimenta no plano x-y horizontal, depositando o material em uma superfície de construção, onde ele se solidifica. O próprio bocal, ou mesmo a superfície de construção (mesa ou plataforma), se movimenta na direção z vertical, permitindo a construção do objeto em 3 dimensões. Algumas impressoras 3D de tecnologia FDM possuem dois bocais de impressão, permitindo que diferentes materiais possam ser impressos em uma mesma peça, podendo inclusive um deles ser utilizado como material de suporte para a construção de parte da peça, sendo removido posteriormente do produto final [1,6,7,11].

Na Figura 1a há uma ilustração esquemática do processo FDM, evidenciando a construção da peça por meio da extrusão de materiais através dos bicos extrusores, os quais se movimentam nos eixos x-y, enquanto, neste caso, a mesa (ou plataforma) se movimenta no eixo z. Na Figura 1b é possível observar o cabeçote de extrusão em detalhes, mostrando o mecanismo de rolos que insere o filamento polimérico na impressora, as resistências elétricas responsáveis pela fusão do material e o bico extrusor por onde o material fundido sai.

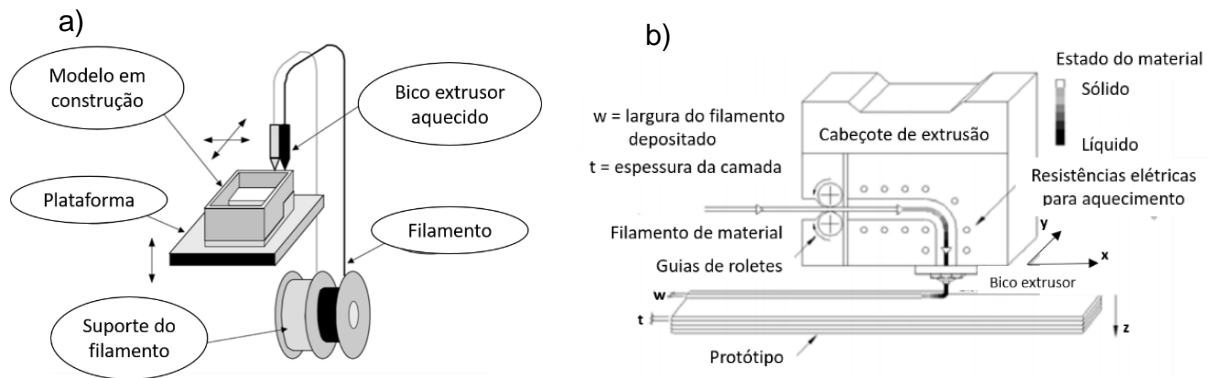


Figura 1 – Ilustração esquemática do processo de FDM a) evidenciando a construção da peça e; b) detalhando o cabeçote de extrusão [12].

É importante notar que a qualidade final das peças impressas por FDM é resultado da combinação de diversos parâmetros da máquina, processo e projeto da peça. As chaves do processo incluem a temperatura de amolecimento do material, a temperatura do ambiente de impressão e a taxa de alimentação do filamento [13].

No caso da tecnologia FDM, as principais vantagens deste processo estão na gama de materiais e nas propriedades mecânicas eficazes das peças feitas usando esta tecnologia. Peças feitas por meio da FDM estão entre as mais resistentes para qualquer processo de fabricação baseado na adição de polímero. Além disso, este processo não exige um pós-processamento químico ou a cura de resinas, além da impressora e os materiais terem um menor custo resultando em um processo mais rentável [7]. Porém, existem ainda limitações inerentes. Uma dessas limitações é a produtividade dos processos de AM, os quais são capazes de criar um cubo de 1,5 polegadas em cerca de uma hora, enquanto uma máquina de moldagem por injeção é capaz de fazer várias peças semelhantes em menos de um minuto [5].

3.2 BIOMATERIAIS

Ao longo da história, os biomateriais vêm sendo definidos de diferentes maneiras. Considerando a área biomédica, define-se um biomaterial como dispositivos que conseguem interagir com sistemas biológicos e, assim, ampliar ou substituir uma fração ou toda uma estrutura de tecidos e funções do corpo [14].

Para isso, é necessário que o material atenda alguns requisitos, sendo os principais a capacidade de crescimento e proliferação celular, a biocompatibilidade com o tecido em que ocorrerá a interação, a biodegradação às mesmas taxas de

crescimento do tecido original e propriedades mecânicas adequadas à aplicação [14].

Os biomateriais podem ser classificados de acordo com sua interação com os tecidos em que são aplicados, da seguinte forma [14]:

i) Bioinertes: Materiais que apresentam mínima ou nenhuma interação com o tecido original;

ii) Bioabsorvíveis: Materiais que são dissolvidos ou absorvidos quando em contato com os tecidos;

iii) Bioativos: Materiais que causam uma resposta biológica específica do tecido.

Dentro do âmbito médico, os biomateriais mais utilizados são os poliméricos, em decorrência da grande variedade de composições e propriedades, além da versatilidade de processamento e modificações de suas propriedades para a aplicação desejada [14].

Um dos primeiros registros acerca da possibilidade da aplicação de materiais poliméricos para tratamentos no corpo humano foi a utilização do PMMA para implantes oculares, no final da década de 1940. Na ocasião, o oftalmologista Harold Ridley examinou pilotos de caça da II Guerra Mundial com lesões nos olhos causadas pelo polímero em questão, em decorrência de estilhaços da cabine dos aviões. O médico observou que os machucados foram curados sem tratamento médico e sem reações adversas, e constatou que o PMMA poderia ser usado na substituição de lentes naturais [14].

Atualmente, a expansão do uso de biomateriais e da engenharia de tecidos já atingiu as mais variadas áreas da medicina, como a ortopedia, cardiologia, odontologia, oftalmologia, cirurgia plástica, tratamento de lesões, desordens neurológicas e até como sistemas de liberação de drogas [14].

3.3 REQUISITOS PARA ÁREA MÉDICA

Para atender as especificações e poder ser utilizado para soluções biomédicas, o material precisa apresentar uma série de propriedades biológicas, como a biocompatibilidade, alergenicidade, estimulação de adesão e proliferação celular,

propriedades mecânicas, como tensão de ruptura, alongamento e flexibilidade, além de propriedades físicas e químicas, como morfologia da superfície, energia superficial, encaixe anatômico, rugosidade, porosidade e permeabilidade, densidade, estabilidade e forma de degradação [15].

No entanto, essas propriedades não são suficientes para definir a eficiência do material de maneira generalizada, pois muitas outras características devem ser analisadas de acordo com a aplicação específica do dispositivo [15].

Portanto, a utilização de polímeros como biomateriais em união com as técnicas de manufatura aditiva, conhecidas como impressão 3D, surge como uma promissora alternativa na área médica, visto a grande variedade de composições, facilidade na modificação de propriedades e processamento, a viabilidade econômica da fabricação dos dispositivos e possibilidade de produção das mais variadas geometrias [15].

3.4 POLI (ÁCIDO LÁTICO) – PLA

O PLA é um poliéster alifático termoplástico, obtido a partir de fontes naturais, que possui diferentes formas estereoquímicas, cada uma com estruturas e propriedades específicas. Os isômeros existentes do PLA são os homopolímeros PLLA e o PDLA, bem como o copolímero PDLLA [16].

O PLLA representa a grande maioria dos grades comerciais da família do poli (ácido lático), e é também a forma mais comum de síntese deste polímero. Neste caso, a cristalinidade é na faixa de 30%-40% e a cadeia polimérica não apresenta simetria, o que leva à uma maior estabilidade energética [16].

Por ser um polímero que não apresenta toxicidade e possuir excelentes propriedades físicas, além de poder ter suas propriedades mecânicas ajustadas e alteradas de acordo com sua composição, o PLA e suas variações estruturais passaram a ser muito atrativos para a área médica. Além da baixa toxicidade em relação a outros polímeros sintéticos, testes *in vitro* e *in vivo* mostram que ele facilita o reparo e o crescimento de tecidos, bem como em processos regenerativos mais prolongados [16].

Outro fator biológico de extrema importância que o caracteriza como um ótimo biomaterial é o produto de sua degradação, o ácido lático, presente no metabolismo humano e facilmente eliminado na forma de CO₂ e água. A degradação do PLA ocorre por hidrólise, e sua velocidade de degradação dependerá de fatores como a

microestrutura e cristalinidade [16].

Além disso, o PLA possui grande diversidade de propriedades mecânicas possíveis de serem alcançadas, dependendo principalmente da proporção de seus isômeros, do peso molecular e da cristalinidade. Com isso, pode-se utilizá-lo para diversas aplicações no setor médico, sempre adequando aos requisitos necessários para cada paciente, função ou sistema biológico em que será introduzido.[16]

4 METODOLOGIA

A metodologia adotada para a realização das ações da Pesquisa foi do tipo Descritiva, que segundo Barros e Lehfeld [17], configura-se quando não há interferência do pesquisador, ou seja, ele descreve o objeto de pesquisa. Para a pesquisa bibliográfica é necessário que o pesquisador faça um levantamento dos temas e abordagens já trabalhados por outros pesquisadores, explorando aquilo que já foi publicado. Ainda, Cervo e Bervian [18] afirmam que esse tipo de pesquisa busca conhecer e analisar as contribuições científicas ou culturais do passado sobre um determinado assunto, tema ou problema.

Contudo, Barros e Lehfeld [17] trazem que esse tipo de pesquisa pode gerar a construção de trabalhos inéditos, em que se pretende rever, reanalisar, interpretar e criticar considerações teóricas, e ainda, pode criar novas proposições de compreensão de fenômenos das mais diversas áreas do conhecimento.

Nesta pesquisa, o protocolo de revisão bibliográfica se baseou na Revisão Sistemática, que segundo Biolchini et al. [19] é um instrumento capaz de mapear trabalhos publicados em um tema de pesquisa específico, de forma que o pesquisador seja capaz de elaborar uma síntese das informações existentes sobre o assunto.

Portanto, para alcançar os objetivos propostos, foi realizado um procedimento de busca de artigos baseado na Revisão Bibliográfica Sistemática, por meio da definição da base de dados, dos temas a serem explorados, assim como a definição de *strings* e finalmente o estudo dos artigos encontrados.

Para isto, foi definido que a base de dados utilizada seria Scopus, uma das bases indicadas no Periódicos CAPES como sendo da área de Engenharia de Materiais e também que a delimitação da pesquisa seria a busca de artigos dos

últimos cinco anos.

A partir de pesquisa prévia, foi observado que os termos mais utilizados para a área que se pretendia estudar eram “Engenharia de Tecidos” e “Medicina Regenerativa”. Portanto, as *strings* de busca foram definidas a partir da combinação dos termos relacionados à pesquisa, como pode-se observar na Tabela 1. Além disso, foram utilizados o operador lógico “AND” para realizar a busca juntando diferentes termos e as *strings* foram definidas em inglês para se alcançar um maior número de resultados.

É importante destacar que, segundo Conforto [20], a construção das *strings* é um processo de definição, teste e adaptação, uma vez que é necessário testar a combinação de palavras e termos juntamente com operadores lógicos de busca, os quais podem diferenciar de acordo com a base de dados em que se está trabalhando. Portanto, a definição das *strings* utilizadas nesta pesquisa foi obtida por meio de tentativas e erros.

Outro ponto importante é a utilização da busca cruzada de informações, o que significa buscar trabalhos e/ou autores a partir de citações encontradas nos trabalhos resultantes do procedimento de revisão sistemática [21]. Esta é uma ferramenta importante principalmente para a construção da fundamentação teórica, onde é possível observar definições e fundamentações de autores consolidados nas áreas estudadas.

Tabela 1 – *Strings* utilizadas para a busca de artigos nos temas pesquisados.

Base	Tema	<i>Strings</i>
Scopus	Medicina e impressão 3D	“3D printing” AND “Medicine” AND “polymer*”
	PGA	“3D printing” AND “Medicine” AND “polyglycolic acid”
	PLA	“3D printing” AND “Medicine” AND “poly(lactic acid)”
	PLGA	“poly(lactic-co-glycolic acid)” AND “medicine”

A Figura 2 resume as etapas realizadas para a realização da busca de artigos.

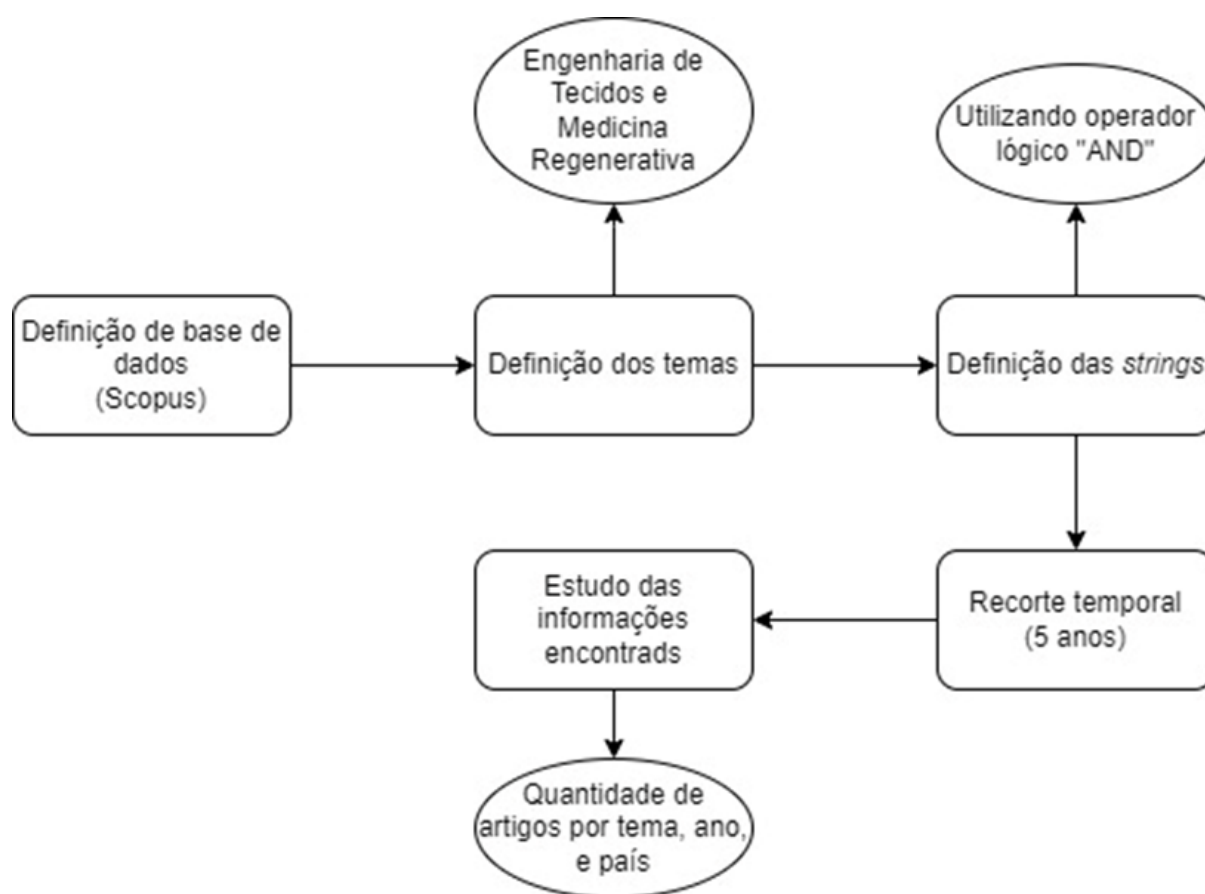


Figura 2 – Resumo das etapas do procedimento de busca de artigos.

5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O policloreto de vinila (PVC) plastificado foi um dos primeiros polímeros utilizados em aplicações biomédicas, para produção de cateteres. Atualmente, apesar de sua grande compatibilidade com diversos tipos de aditivos e grande flexibilidade de propriedades, seu uso é evitado devido à presença de plastificantes e outros elementos que podem ser nocivos à saúde [22].

À frente dessa situação, o volume de estudos acerca do tema aumentou de maneira expressiva nos últimos 30 anos, e vem-se notando consideráveis avanços na compreensão das interações entre os materiais e os tecidos do corpo humano. Hoje em dia, uma vasta variedade de polímeros podem ser utilizados em aplicações biomédicas, como polietileno (PE), poliuretano (PU), politetrafluoroetileno (PTFE),

poliacetato (PA), polimetilmetacrilato (PMMA), polietileno tereftalato (PET) e poli(ácido láctico) (PLA) [22].

Segundo Barbanti [3], uns dos polímeros com maior diversidade de aplicações na medicina atualmente são os poli(α -hidróxi ácidos), que representam uma classe de poliésteres alifáticos sintéticos biodegradáveis e bioreabsorvíveis, além de apresentarem outras propriedades que os tornam mais aplicáveis às demandas do setor. Entre os principais polímeros desta classe estão o poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), seus copolímeros e outros.

Na Tabela 2 são apresentadas algumas características dos poli(α -hidróxi ácidos), como fórmula estrutural, propriedades térmicas e mecânicas.

Tabela 2 – Características dos poli(α -hidróxi ácidos) [23].

Polímero	Sigla	Fórmula	Tg (°C)	Tm (°C)	Módulo de Elasticidade (GPa)	Tempo de Degradação (meses) ^b
Poli(ácido glicólico)	PGA		35 - 40	225 - 230	8,4	6-12
Poli(L-ácido láctico)	PLLA		60 - 65	173 - 178	2,7	> 24
Poli(D,L-ácido láctico)	PDLLA		55 - 60	Amorfo	1,9	12 - 16
Poli(D,L-ácido láctico-co-ácido glicólico)	PLGA		45 - 50 ^a	Amorfo	2,0	1 - 2
Poli(ϵ -caprolactona)	PCL		(-65) (-60)	58-63	0,4	24 - 36

^a Valores para o copolímero 50/50;

^b Até a completa bioreabsorção;

Tg = temperatura de transição vítrea;

Tm = temperatura de fusão

Dentre esses polímeros, destacam-se o PLA e suas variações estruturais, sendo os mais utilizados no setor médico, pois possui ótimas propriedades mecânicas para diversas aplicações e são altamente. Os principais são o poli(L-ácido láctico), PLLA, que possui alta resistência mecânica e degradação prolongada, e o poli(DL-

ácido láctico), PDLLA, que possui uma resistência mecânica menor e degradação mais rápida [24].

Em estudo de Santana [25], em que foram comparadas propriedades e características do PLA e do PETG, após o processamento por manufatura aditiva por FDM, observou-se uma maior resistência e rigidez do PLA, além de valores de tensão máxima mais próximos aos das peças injetadas.

Além disso, o PLA processado por manufatura aditiva apresenta uma morfologia compatível e favorável à aplicação, principalmente pelo fato de ser possível a criação de estruturas com geometrias de poros e porosidade controláveis e reproduzíveis. A porosidade de um biomaterial é um dos fatores mais importantes na regeneração e proliferação celular, pois possibilita a vascularização e o crescimento do tecido [26].

No mesmo estudo, foi estudada a possibilidade de toxicidade celular do material, devido à presença de aditivos na fabricação dos filamentos. Em experimentos *in vitro*, constatou-se que não houve indícios de toxicidade e comprovou-se a viabilidade celular no material. Já em experimentos *in vivo*, foi observado através de microscopia que o PLA foi envolvido pelo tecido e apresentou alta biocompatibilidade [26].

Devido às propriedades biológicas, físicas e mecânicas adequadas, o PLA, suas variações estruturais, blendas e compósitos são utilizados para diversas aplicações em tratamentos, cirurgias e medicina regenerativa. Entre as principais aplicações no setor, destaca-se a engenharia de tecidos, que consiste no desenvolvimento e manipulação de tecidos em laboratório.

Dentro da engenharia de tecidos, os materiais baseados no PLA podem ser utilizados de diversas formas. Considerando o processamento por Impressão 3D, suas maiores vantagens se mostram em aplicações no tecido ósseo, na regeneração da pele e em órgãos vascularizados [27].

O osso humano é um tecido duro com uma matriz interna de estrutura densa e partes esponjosas. Os dois principais fatores que devem ser levados em conta na escolha do material para tal finalidade são as habilidades de favorecer a regeneração do tecido e de reproduzir as condições normais do corpo humano [27].

Em relação a esses dois fatores, os polímeros e compósitos baseados no PLA e processados por Impressão 3D se destacam pela alta biocompatibilidade e pela ausência de toxicidade [26], além da possibilidade de se alcançar propriedades

mecânicas próximas às do tecido ósseo e da capacidade de favorecer a proliferação celular [16].

Segundo Chiulan et al. [28], é possível controlar as propriedades mecânicas através de otimizações nos parâmetros de impressão. Utilizando parâmetros como velocidade de impressão, temperatura, orientação da impressão, preenchimento e outros fatores, pode-se alterar as propriedades do material e adequá-los para a aplicação desejada. No mesmo estudo, constatou-se que com uma temperatura de impressão alta, em cerca de 225 °C, a cristalinidade da peça final foi de cerca de 22% e o módulo de elasticidade acima de 3 GPa, que se aproxima de diversos ossos do corpo humano.

Além disso, os parâmetros de impressão podem influenciar a rugosidade da superfície. Essa característica é de extrema importância para a adesão e proliferação celular. Além dos parâmetros adequados, a rugosidade da superfície pode ser controlada por tratamentos pós-processamento.

No caso de aplicação para regeneração de pele, o PLA processado por Impressão 3D também apresenta diversas vantagens. Além das propriedades mecânicas que podem ser alcançadas, uma característica muito importante desta técnica é o controle da porosidade [27].

A pele é o maior órgão do corpo humano e requer uma grande vascularização para que seja saudável ou para que haja regeneração nos casos necessários. A grande vantagem do uso da Impressão 3D nesse sentido é que através dela é possível controlar e alcançar grande precisão na geometria e tamanho dos poros, otimizando a vascularização e a proliferação celular [25].

Com o avanço da tecnologia e da pesquisa relacionada à engenharia de tecidos, surgiram muitos estudos focados em um copolímero de PLA com poli (ácido glicólico) (PGA), o PLGA (ácido poli-lático-glicólico). O PLGA é um polímero com alta biocompatibilidade e taxa de degradação lenta, mas que pode apresentar uma vasta gama de propriedades de acordo com a proporção de PGA e PLA em sua composição. Além disso, seus subprodutos não são tóxicos e a proliferação celular é alta [22].

Uma das maiores vantagens do uso deste copolímero se dá pela possibilidade de controlar e modificar a sua taxa de degradação, através de diferentes proporções entre PLA e PGA [29]. Segundo [16], em estudo comparativo entre *scaffolds* de PLA puro e PLGA com proporção de 50:50 de PLA e PGA, focado na análise do

crescimento de tecido ósseo, constatou-se que o PLGA apresentou uma degradação mais rápida e uma taxa de crescimento do tecido maior do que o PLA puro, mesmo produzidos com porosidade e características de superfície similares. No entanto, concluiu-se que para alguns casos de aplicações em tecidos ósseos, o PLA puro continua sendo mais viável.

Em estudo de Bahcecioglu et al. [30], foram analisados *scaffolds* de PLGA sintetizados com soluções poliméricas de diferentes concentrações, afim de entender a influência de sua microestrutura no comportamento de células ósseas. O estudo concluiu que, aumentando a concentração das soluções, ocorre uma diminuição na resistência à compressão do material e um aumento na resistência à tração. Com isso, constatou-se que a melhor adesão celular e maior proliferação ocorre nas formulações com menor concentração.

Por meio do processamento por manufatura aditiva, é possível uma combinação precisa e detalhada de cada componente, tornando tanto o material, PGLA, quanto o método de fabricação, a impressão 3D, muito promissores para o futuro da medicina e da engenharia de tecidos.

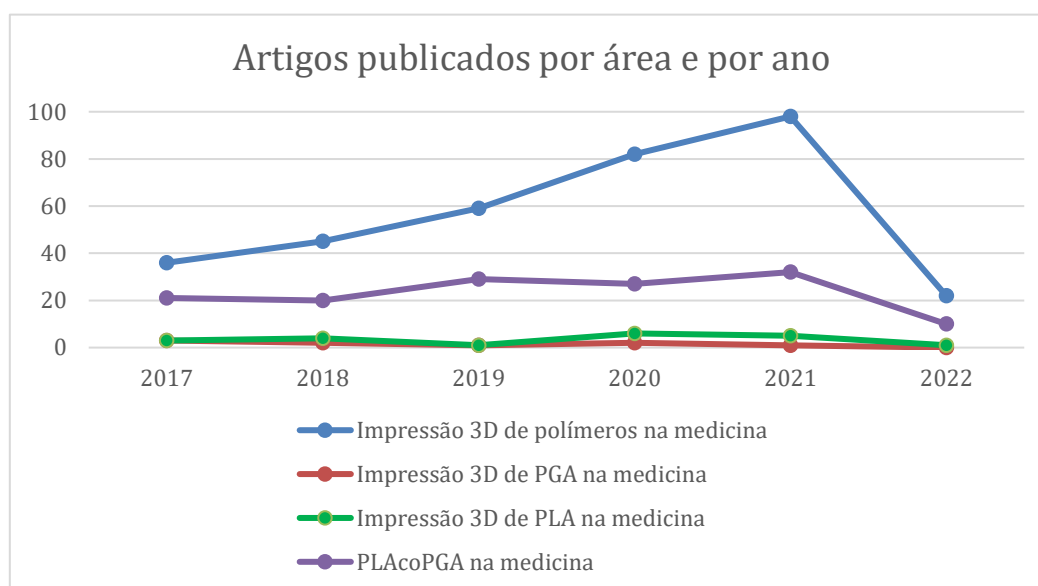
No entanto, apesar do futuro promissor, esta solução ainda apresenta algumas limitações. As combinações dos biomateriais e das técnicas de manufatura aditiva acabam tornando a engenharia de tecidos mais cara, sendo ainda inviáveis em larga escala [16]. Além disso, grande parte dos estudos foram realizados em animais, e necessita-se de uma maior compreensão dos mecanismos celulares e moleculares para que sejam aplicados na prática no corpo humano.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca de artigos nos temas definidos para a presente pesquisa, foi possível observar e analisar algumas informações que foram compiladas em gráficos para facilitar o entendimento, como poderá ser estudado a seguir.

O Gráfico 1 apresenta a quantidade de artigos encontrados por tema e por ano. O ponto mais interessante observado durante a pesquisa bibliográfica foi a ascensão do assunto em relação a estudos e publicações. Considerando o período de 2017 até o momento, observa-se que a quantidade de artigos publicados aumentou ano a ano, sendo 2021 o ano com maior volume de estudos. Vale ressaltar que no momento de desenvolvimento deste trabalho, o número de artigos em 2022 apresentou uma queda considerável em relação à 2021, mas foram contabilizados até o mês de março, restando ainda cerca de 8 meses para um número mais sólido.

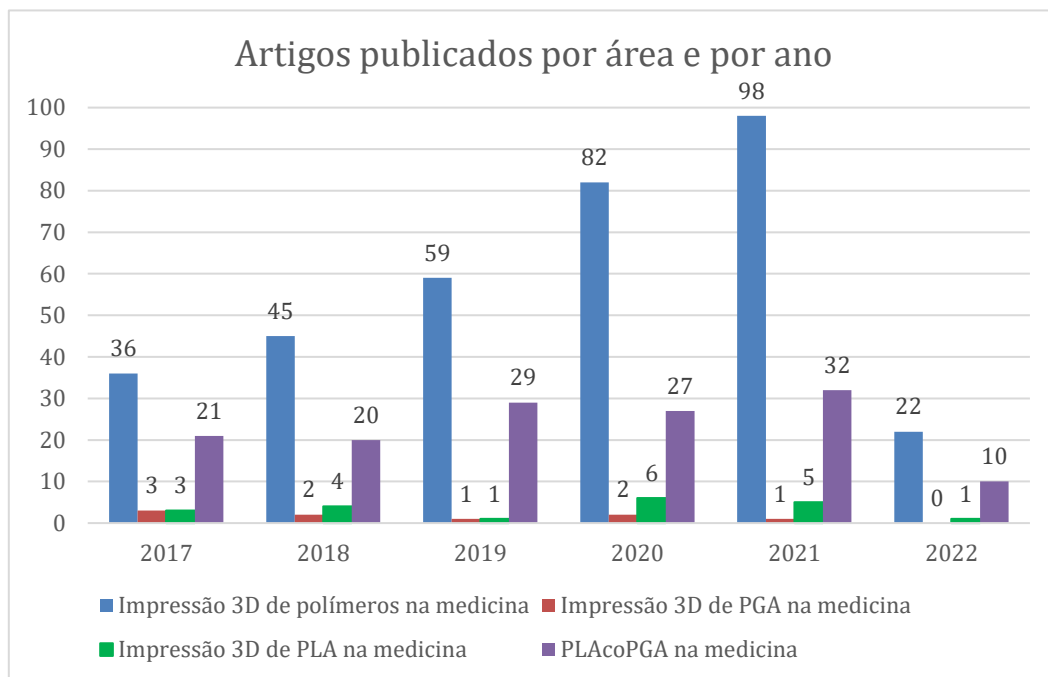
Gráfico 1 - Quantidade de artigos encontrados por tema e por ano.



Além disso, constatou-se também que o volume de publicações relacionadas à Impressão 3D de polímeros de uma forma geral é expressivamente maior do que as outras buscas. Isso se dá pelo fato de existir uma grande quantidade de outros polímeros que também vêm sendo estudados para aplicações médicas.

No caso dos polímeros baseados no PLA, o volume maior de pesquisas está relacionado ao PLGA, pois a forma mais comum para aplicações médicas e disponibilidade no mercado se dá ao copolímero e variações estruturais do PLA.

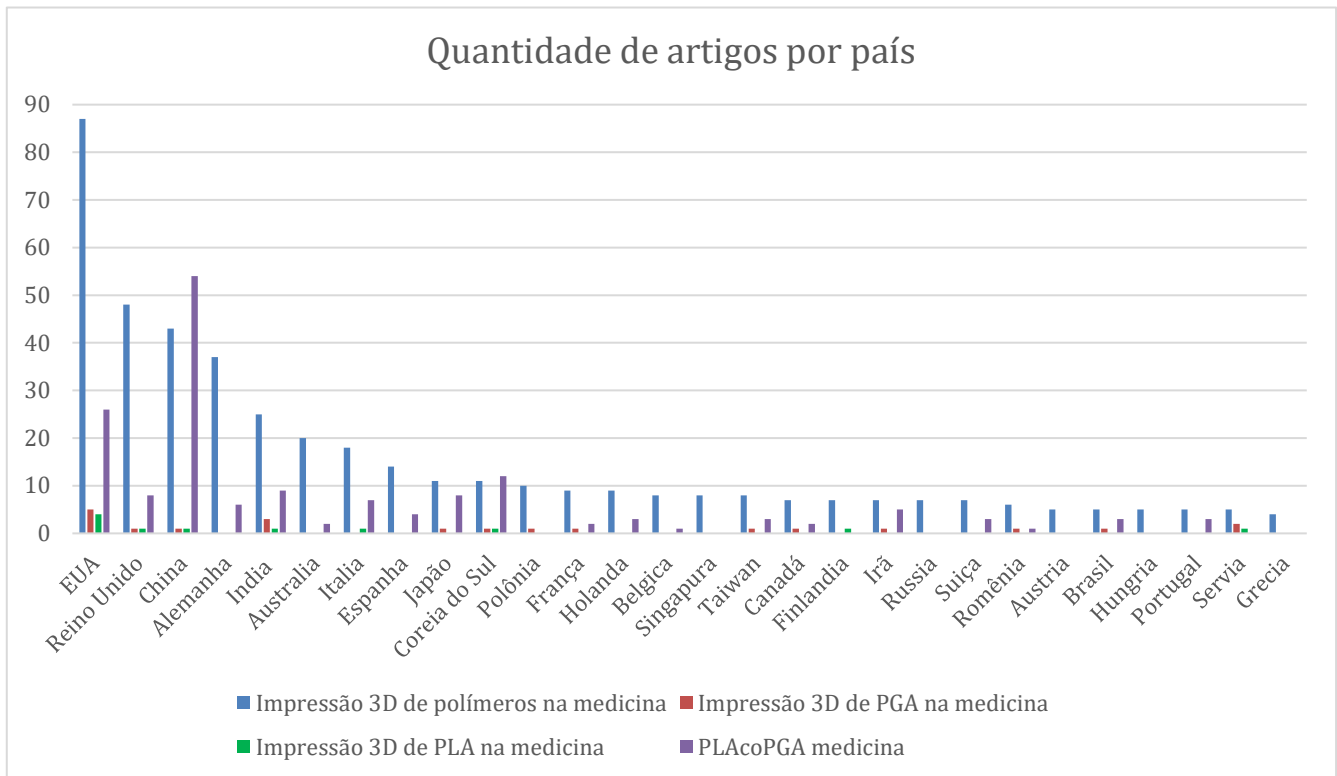
Gráfico 2 - Comparação entre as quantidades de artigos encontradas para cada tema pesquisado.



Analisando o volume de publicações por países, como ilustra o Gráfico 3, nota-se que a maior parte vem de países com grande poder em relação à pesquisa, como Estados Unidos, Reino Unido e China. No entanto, observa-se que estudos em relação ao assunto estão sendo desenvolvidos por todo o mundo.

No Brasil, observa-se um número pequeno de publicações, sendo o maior número de artigos relacionados à Impressão 3D de polímeros de um modo geral. Dentre os polímeros estudados, observa-se no gráfico que a maioria são relacionados ao PLGA.

Gráfico 3 - Comparação entre as quantidades de artigos publicados por diferentes países.



7 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de novos materiais e novas técnicas de processamento têm tornado a engenharia de tecidos uma grande revolução na área médica. Através dessas técnicas e dos materiais cada vez mais avançados, é possível obter biomateriais cada vez mais precisos e com propriedades mais próximas ao ideal para o uso no corpo humano.

O PLA, suas variações estruturais e copolímeros apresentam características fundamentais para tal aplicação, como biocompatibilidade, degradabilidade e viabilidade celular, porém cada um apresenta suas limitações para fins biomédicos.

A perspectiva futura mais promissora se torna o PLGA, que pode ter suas propriedades manuseadas de acordo com a proporção de cada componente, possibilitando a aplicação em diversos casos. Além disso, a viabilidade de produção por meio da manufatura aditiva eleva ainda mais seu potencial, alcançando cada

vez mais precisão e eficiência.

Dessa forma, faz-se necessário para o futuro estudos mais aprofundados acerca das melhores composições de PLGA para essas aplicações, levando em conta as proporções de PLA e PGA que alcancem resultados mais eficazes, bem como de novas técnicas e parâmetros de impressão que consigam promover maior precisão, maior agilidade na fabricação e que diminuam os custos, tornando uma prática acessível e viável para todo o sistema de saúde.

Nesse sentido, quanto à análise dos artigos encontrados, fica evidente que a quantidade de estudos e publicações sobre polímeros para aplicações médicas aumenta ano após ano, à medida que surjam novas tecnologias para otimizações em suas propriedades e processamento.

Além disso, observa-se que o estudo do assunto, atualmente, está presente em todo o mundo, tornando a tecnologia de Impressão 3D, unida ao desenvolvimento de polímeros cada vez mais eficientes e avançados, uma promissora solução no setor biomédico.

REFERÊNCIAS

1. GAO, W.; ZHANG, Y.; RAMANUJAN, D.; RAMANI, K.; CHEN, Y.; WILLIAMS, C. B.; WANG, C. C.; SHIN, Y. C.; ZHANG, S.; ZAVATTIERI, P. D. The status, challenges, and future of additive manufacturing in engineering. **Computer-Aided Design**, v. 69, p. 65–89, 2015. doi:10.1016/j.cad.2015.04.001.
2. GIBSON, I.; ROSEN, D.; STUCKER, B. (Ed.). **Additive Manufacturing Technologies: 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing**. 2. ed. New York, NY: Springer, 2015. Online-Ressource (XXI, 498. (SpringerLink : Bücher). ISBN 978-1-4939-2113-3.
3. PHAM, D. T.; GAULT, R. S. A comparison of rapid prototyping technologies. **International Journal of Machine Tools and Manufacture**, v. 38, n. 10, p. 1257–1287, 1998. doi:10.1016/S0890-6955(97)00137-5.

4. WONG, K. V.; HERNANDEZ, A. A Review of Additive Manufacturing. ISRN **Mechanical Engineering**, v. 2012, n. 4, p. 1–10, 2012. doi:10.5402/2012/208760.
5. ASTM F2792-12A. Terminology for Additive Manufacturing Technologies (Withdrawn 2015). West Conshohocken, PA: ASTM International, 2012. Disponível em: <www.astm.org>. Acesso em: 4 abr. 2017.
6. GIBSON, I.; ROSEN, D.; STUCKER, B. (Ed.). **Additive Manufacturing Technologies: 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing**. 2. ed. New York, NY: Springer, 2015. Online-Ressource (XXI, 498. (SpringerLink : Bücher). ISBN 978-1-4939-2113-3.
7. WONG, K. V.; HERNANDEZ, A. A Review of Additive Manufacturing. ISRN **Mechanical Engineering**, v. 2012, n. 4, p. 1–10, 2012. doi:10.5402/2012/208760.
8. ASTM F2792-12A. Terminology for Additive Manufacturing Technologies (Withdrawn 2015). West Conshohocken, PA: ASTM International, 2012. Disponível em: <www.astm.org>. Acesso em: 4 abr. 2017.
9. CAMPBELL, T.; WILLIAMS, C.; IVANOVA, O.; GARRET, B. Could 3D Printing Change the World?: Technologies, Potential, and Implications of Additive Manufacturing. 1101 15th Street, NW, Washington, DC 20005, Outubro de 2011. 16 p. Disponível em: <www.acus.org>. Acesso em: 4 abr. 2017.
10. KRUTH, J. P. Material Incess Manufacturing by Rapid Prototyping Techniques. CIRP Annals - **Manufacturing Technology**, v. 40, n. 2, p. 603–614, 1991. doi:10.1016/S0007-8506(07)61136-6
11. BANDYOPADHYAY, A.; VAHABZADEH, S.; SHIVARAM, A.; BOSE, S. Three-dimensional printing of biomaterials and soft materials. **MRS Bulletin**, v. 40, n. 12, p. 1162–1169, 2015. doi:10.1557/mrs.2015.274.
12. CASAGRANDE, M. V. S. Projeto de um Cabeçote de Extrusão de uma Máquina de Prototipagem Rápida FDM. Rio de Janeiro, 2013. 129 p.

13. TURNER, B. N.; GOLD, S. A. A review of melt extrusion additive manufacturing processes: II. Materials, dimensional accuracy, and surface roughness. **Rapid Prototyping Journal**, v. 21, n. 3, p. 250–261, 2015. doi:10.1108/RPJ-02-2013-0017.
14. BERNARDO, M. P. et al. Processamento e aplicação de biomateriais poliméricos: avanços recentes e perspectivas. **Química Nova**. v. 44, n. 10., 2021.
15. PIRES, A.L.R.; BIERHALZ, A.C.K.; MORAES, A.M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**. v.38, n.7, 2015.
16. CAPUANA, E. et al. Poly-L-lactic acid (PLLA)-Based biomaterials for regenerative medicine: a review on processing and applications. *Polymers*. V.14, 2022.
17. BARROS, A. J. S.; LEHFELD, N. A. S. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 3ª Edição. São Paulo: Editora Pearson Prentice Hall, 2007. 158p.
18. CERVO, A. L.; BERVIAN, P. A. **Metodologia Científica**. 4ª Edição. São Paulo: Editora Markon Books, 1996. p.209.
19. BIOLCHINI, J.C.A., et al. Scientific research ontology to support systematic review in software engineering. **Advanced Engineering Informatics**, v.21, n.2, p.133-151, 2007.
20. CONFORTO, C. E. et al. **Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos**. CBGDP 2011.
21. CONFORTO, E.C.; AMARAL, D.C.; SILVA, S.L. Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos. In Instituto de Gestão de Desenvolvimento do Produto, Congresso Brasileiro de Gestão de Desenvolvimento de Produto CBGDP (12 p.). Porto Alegre: IBGDP. Disponível em:

22. DUARTE, P. R. C. **Impressão 3D de Polímeros Biocompatíveis**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal, 2018.
23. BARBANTI, S.H.; ZAVAGLIA, C.A.C.; DUEK, E.A.R. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. **Polímeros, Ciência e Tecnologia**. v. 15, n. 1. 2005.
24. GUIMARÃES, N.D. **O uso da impressora 3D nas práticas médicas**. Trabalho de Conclusão de Curso - Biomedicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília 2016.
25. SANTANA, L. et al. Estudo comparativo entre PETG e PLA para Impressão 3D através de caracterização térmica, química e mecânica. **Revista Matéria (RJ)**. v. 23, n.4. 2018.
26. PINTO, M.O.C.M; MAIA, M.C; THIRÉ, R..N.S.M. Estudo da biocompatibilidade in vivo de arcabouço de poli(ácido lático) (PLA) fabricados por impressão 3D para aplicações em engenharia tecidual. Colaob, 2016, Foz do Iguaçu.
27. KALYAN, BG.P.; KUMAR, L. 3D Printing: applications in tissue engineering, medical devices and drug delivery. **PharmSciTech**. V.23, n.92, 2022.
28. CHIULAN, I. et al. Recent advances in 3D printing of aliphatic polyesters. **Bioengineering**. v. 5, n.2, 2018.
29. NAMINI, M.S et al. A comparison study on the behavior of human endometrial stem cell-derived osteoblast cells on PLGA/HA nanocomposite scaffolds fabricated by electrospinning and freeze-drying methods. **J. Orthop. Surg. Res**. V.13, n. 63, 2018.
30. BAHCECIOGLU, G.; HASIRCI, N.; HASIRCI, V. Effects of microarchitecture and mechanical properties of 3D microporous PLLA-PLGA scaffolds on fibrochondrocyte and L929 fibroblast behavior. **BioMa**. V.13, 2018.

31.NEVES, D.P.; SANTINONI, C.S.; MORI, G.G. Materiais sintéticos e impressão 3D na regeneração óssea alveolar. **Arch Health Invest.** v.11, n.2. 2022.