

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

**POLÍMEROS AUTOCICATRIZANTES PARA APLICAÇÕES
BIOMÉDICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

AUGUSTO DA VEIGA

SÃO CARLOS-SP
2024

POLÍMEROS AUTOCICATRIZANTES PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

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: Prof. Dr. Juliano Marini

São Carlos-SP

2024



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

NOME: Augusto da Veiga

RA: 727365

TÍTULO: Polímeros autocicatrizantes para aplicações biomédicas: uma revisão bibliográfica

ORIENTADOR(A): Prof. Dr. Juliano Marini

CO-ORIENTADOR(A):


DATA/HORÁRIO: 16/01/2024, 14h

BANCA – NOTAS:

	Monografia	Defesa
Prof. Dr. Juliano Marini	10,0	10,0
Profa. Dra. Lidiane Cristina Costa	10,0	10,0
Média	10,0	10,0

BANCA – ASSINATURAS:

Prof. Dr. Juliano Marini

Documento assinado digitalmente
 JULIANO MARINI
Data: 16/01/2024 17:28:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Lidiane Cristina Costa

Documento assinado digitalmente
 LIDIANE CRISTINA COSTA
Data: 24/01/2024 08:24:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTO

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família, em especial meus pais, Nice e Paulo, pela oportunidade de cursar uma universidade federal, pública e de excelência. Também minhas irmãs, Mariana e Clara, pelo apoio e meus tios e primos, Zé, Jamile, Tuca, Ana, Thaísa, Celi, Maurício, Fernando, Simone, Fernando, Maria Eugênia, Isabela, Augusto, Felipe, Helena, Lívia, Leonardo, Liz Pedro, Thiago, Bruno, Laura, Bruno e Eric, pelo carinho. Por fim, meus avós de sangue e coração, Alayr e Claudia, Adelina e João pelo acolhimento.

Também gostaria de agradecer aos professores Juliano Marini pela orientação ao longo deste trabalho, Lidiane Costa por aceitar participar da banca e Alessandra Lucas pela orientação durante 2 anos e meio de iniciação científica.

Gostaria de agradecer minha namorada, Maitê, pelo carinho e atenção e meus amigos de infância e da universidade, Iuri, Murilo, Marina, Francisco, Lucas, Matheus, Eduardo, Leonardo, Rodolfo, Lia, Nicoli, Júlia, Maria, Victória, Yan, Luisa, Beatriz, Matheus, André, Sofia e Felipe, pela presença incontestável. Por fim, não posso deixar de expressar minha gratidão ao Mestre Turci e à Juliana pela caminhada ao longo da vida no Taekwondo.

O apoio de todos foi essencial para a conclusão da minha graduação.

Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso ao meu avô de coração e “companheiro de sina e destino”, *James “Socaió” Bond*.

RESUMO

Materiais inteligentes, que mudam suas características conforme estímulos externos, vêm sendo cada vez mais pesquisados como alternativas para os materiais tradicionais. Dentre eles, os autocicatrizantes já tinham grande espaço em aplicações estruturais, adesivos e revestimentos, principalmente se pensando em cerâmicas e polímeros. Estes últimos apresentam vantagens em relação às outras classes de materiais, pensando em sua versatilidade de processamento e aplicações. Com a intensificação do apelo por uma medicina regenerativa e a busca por materiais com menor impacto ambiental, as aplicações biomédicas também se tornaram um grande foco de polímeros autocicatrizantes. Polímeros com memória de forma, hidrogéis, entre outros, são exemplos de materiais aplicados, principalmente nas áreas de engenharia de tecidos, biossensores, curativos inteligentes e *drug delivery*. Com isso, garante-se um tratamento mais eficiente e muito menos invasivo, principalmente pensando em tratamentos complexos, como contra câncer, problemas ósseos, cardíacos, entre outros. Ademais, os polímeros também permitem uma produção por manufatura aditiva, o que garante uma individualidade para cada paciente, além de um menor desperdício, o que pode trazer diversas vantagens. Estas são as razões pelas quais os materiais autocicatrizantes para aplicações biomédicas apresentam diversas possibilidades e vem sendo cada vez mais pesquisado. Nesse ínterim, o presente trabalho busca apontar o estado da arte da aplicação de polímeros autocicatrizantes para aplicação biomédica, focando na produção por impressões 3D e 4D.

Palavras-chave: Polímeros. Autocicatrização. Biomédica. Manufatura aditiva. Impressão 3D.

ABSTRACT

Intelligent materials, which change their characteristics according to external stimuli, have been increasingly researched as alternatives to traditional materials. Among them, self-healing materials already had great space in structural applications, adhesives, and coatings, particularly ceramics and polymers. The latter have advantages over other classes of materials, notably their versatility of processing and applications. With the increase of the necessity for regenerative medicine and the demand for materials with less environmental impact, biomedical applications have also become a major focus of self-healing polymers. Shape-memory effect polymers, hydrogels, among others, are examples of the applied materials, mainly in the areas of tissue engineering, biosensors, smart wound-dressings, and drug delivery. This ensures a more efficient, and much less invasive treatment, especially thinking about complicated treatments such as cancer, bone, heart problems, among others. In addition, polymers also allow production by additive manufacturing, which ensures individuality for each patient, in addition to less waste, which can bring several advantages. These are the reasons why this theme presents several possibilities and has been increasingly researched. In the meantime, the present work seeks to point out the state of the art of the application of self-healing polymers for biomedical application, focusing on the production by 3D and 4D prints.

Keywords: Polymers. Self-Healing. Biomedical. Additive manufacturing. 3D printing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2-1 – Quantidade de publicações por ano com os termos “Polymers AND Self Healing AND Biomedical” na base de dados Portal de Periódicos CAPES, em 05/09/2023.	3
Figura 3-1 – Estágios do desenvolvimento do nível de dano em função do tempo em um material autocicatrizante. Adaptada de (KHAN et al., 2019).	5
Figura 3-2 – Princípio básico de materiais autocicatrizantes. (HAGER et al., 2010).....	6
Figura 3-3 – Formação de calcita a partir de bactérias encapsuladas. Adaptada de (INAMUDDIN et al., 2021).....	11
Figura 3-4 – Diagrama esquemático de duas cadeias poliméricas em conformação de novelo durante os cinco estágios de autocicatrização. Adaptada de (WOOL; O’CONNOR, 1981).	13
Figura 3-5 – Design de polímeros autocicatrizantes (BINDER, 2013).....	14
Figura 3-6 – Representação esquemática de autocicatrização com incorporação de microcápsulas. Adaptada de (GHOSH, 2008).	18
Figura 3-7 – Imagens de MEV: A) Amostra reticulada; B) Amostra cortada com bisturi; Amostra termicamente tratada e autocicatrizada a 50°C por C) 12h e D) 24h. Adaptada de (LIU; HSIEH, 2006).	21
Figura 3-8 – Representação esquemática de autocicatrização fotoquímica. Adaptada de (CHUNG et al., 2004).....	22
Figura 3-9 – Esquema da pele artificial produzida. Adaptada de (SOHN; CHU, 2020).....	26
Figura 3-10 – Aplicação de um sensor eletrônico com capacidade autocicatrizante. Adaptada de (TEE et al., 2012).....	27
Figura 3-11 – Padrões criptografados demonstrados quando há o estiramento da matriz. Adaptada de (GUO et al., 2019).	28
Figura 3-12 – Ilustração de uma rede polianfóptica com ligações iônicas fortes e fracas. Adaptada de (SUN et al., 2013).....	30
Figura 3-13 – Ilustração esquemática da autocicatrização de uma superfície via graftização 3D. Adaptada de (KUROKI et al., 2013).....	33
Figura 3-14 – Evolução histomorfológica da regeneração do ferimento com o curativo comercial e os hidrogéis pesquisados ao longo de 5, 10 e 15 dias. Adaptada	

de (ZHAO et al., 2017).	34
Figura 3-15 – Esquema da estrutura porosa ou não-porosa dos hidrogéis, detalhando a interação do material com o medicamento a ser liberado. Adaptada de (LI; MOONEY, 2016).	36
Figura 3-16 – Formas de liberação da droga, biomolécula ou célula em função do tamanho de mesh da rede do hidrogel em relação ao tamanho do vetor de tratamento. Adaptada de (LI; MOONEY, 2016).	36
Figura 3-17 – Interações entre a droga e o hidrogel. Adaptada de (LI; MOONEY, 2016).	37
Figura 3-18 – (A) Formação do hidrogel via interação dinâmica e reversível entre MgSiO ₃ e biopolímero HA-BP e (B) liberação das nanopartículas de silicato de magnésio. Adaptada de (SHI et al., 2016).	38
Figura 3-19 – Esquema de produção de uma peça via manufatura aditiva. Adaptada de (SADASIVUNI; DESHMUKH; ALALI ALMAADEED, 2020).	39
Figura 3-20 – Representação esquemática das três principais tecnologias de impressão 3D. (A) Estereolitografia (SLA); (B) Deposição de filamento fundido (FDM). Adaptada de (SADASIVUNI; DESHMUKH; ALALI ALMAADEED, 2020).	40
Figura 3-21 – Foto e imagem de MEV do “scaffold” desenvolvido. Adaptada de (ELOMAA et al., 2011).	41
Figura 3-22 – Esquema da impressão 3D do hidrogel de polipeptídio-DNA. Adaptada de (LI et al., 2015a).	42
Figura 3-23 – Fotografias do tablete sólido e dos tabletes com estrutura “honeycomb” de diferentes tamanhos entre 0,20 e 1,83 mm. Adaptada de (KYOBULA et al., 2017).	43
Figura 3-24 – Processo de fabricação do “scaffold” por impressão 3D indireta. Adaptada de (HUN PARK et al., 2013).	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 3-1 – Fatores importantes para o desenvolvimento de materiais autocicatrizantes usando microcápsulas. Adaptada de (GHOSH, 2008).	18
Tabela 3-2 – Potenciais mecanismos para melhorar o comportamento autocicatrizante das diversas classes de materiais. O código de cor indica o nível de sucesso potencial ou demonstrado (cinza escuro – positivo; cinza claro – potencial; branco – negativo). Adaptada de (HAGER et al., 2010).....	23
Tabela 3-3 – Breve revisão de técnicas de impressão 3D comumente utilizadas para aplicações biomédicas. Adaptada de (SADASIVUNI; DESHMUKH; ALALI ALMAADEED, 2020).....	45

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 3-1 – Reações químicas de biomineralização.	11
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MOTIVAÇÃO	2
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
3.1	MATERIAIS AUTOCICATRIZANTES.....	4
3.1.1	Fratura em materiais	4
3.1.2	Motivações para a Autocicatrização	4
3.1.3	Conceitos Básicos	6
3.1.4	Bioinspiração	7
3.1.5	Autocicatrização e as Classes de Materiais	9
3.1.5.1	Metais e Ligas Metálicas.....	9
3.1.5.2	Cerâmicas e Concretos	9
3.2	POLÍMEROS AUTOCICATRIZANTES.....	12
3.2.1	Mecanismo de Autocicatrização em Polímeros	13
3.2.2	Fenômenos Físicos de Autocicatrização	15
3.2.2.1	Interdifusão Molecular	15
3.2.2.2	Baseado em Nanopartículas.....	16
3.2.3	Fenômenos Químicos de Autocicatrização	16
3.2.3.1	Formação de Ligações Cruzadas Irreversíveis Covalentes.....	17
3.2.3.1.1	<i>Incorporação de Microcápsulas</i>	17
3.2.3.1.2	<i>Incorporação de Fibras Ocas</i>	19
3.2.3.1.3	<i>Sistema Microvascular</i>	20
3.2.3.2	Formação de Ligações Cruzadas Reversíveis	20
3.2.3.2.1	<i>Reações Diels-Alder (DA) e Reações Retro-DA</i>	20
3.2.3.2.2	<i>Interações Eletrostáticas</i>	22
3.2.3.2.3	<i>Ligações Supramoleculares</i>	22
3.3	POLÍMEROS AUTOCICATRIZANTES COM APLICAÇÃO BIOMÉDICA	

3.3.1	Biossensores.....	24
3.3.2	Engenharia de Tecidos	28
3.3.3	Curativos inteligentes.....	33
3.3.4	<i>Drug, Cell e Gene Delivery</i>	34
3.4	POLÍMEROS AUTOCICATRIZANTES COM APLICAÇÃO BIOMÉDICA PRODUZIDOS POR IMPRESSÃO 3D OU 4D	39
3.4.1	Impressão 3D.....	39
3.4.1.1	Estereolitografia (SLA).....	40
3.4.1.2	Impressão 3D por Microextrusão	41
3.4.1.3	Impressão 3D por Jato de Tinta.....	42
3.4.1.4	Deposição de Filamento Fundido (FDM)	43
3.4.1.5	Outras Tecnologias de Impressão 3D	43
3.4.2	Impressão 4D.....	45
4	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho visa estudar sobre um tema pouco discutido durante o curso de Engenharia de Materiais (EMa), visto a recente difusão e apelos médicos. Nesse sentido, o presente texto visa se inspirar no Tetraedro da EMa, no sentido de estudar um tipo de material, com uma propriedade específica, se aprofundando em um processamento, sempre visando uma dada aplicação. Como uma revisão bibliográfica, este TCC tem como objetivo, portanto, estudar polímeros autocicatrizantes produzidos por manufatura aditiva para aplicações biomédicas.

No entanto, parte-se em etapas com o intuito de embasar o pensamento sobre o que são materiais autocicatrizantes. Explica-se, assim, as principais vantagens e desvantagens dos materiais com esta propriedade e as principais razões para eles serem usados ultimamente.

Em seguida, aprofunda-se em uma classe de materiais, justificando o interesse dos estudos atuais em polímeros autocicatrizantes. Ademais, estuda-se os diversos mecanismos de autocicatrização, bem como suas diversas aplicações (aeroespacial, estrutural, *coatings*, etc.), para além da área biomédica.

Área esta que é investigada com maior ênfase, devido ao crescente número de publicações ao longo dos anos. Também se justifica com a crescente procura por uma medicina regenerativa e a enorme versatilidade dos materiais poliméricos com *self healing* para serem usados como biomateriais.

Finalmente, de todas as formas de produção deste tipo de material, escolhe-se a manufatura aditiva para um estudo mais específico. Sua escolha é justificada pelos grandes potenciais ligados a essa tecnologia, assim como um caráter ambiental com a redução de desperdício de material e do uso de solventes.

Nesse sentido, sempre de forma embasada e justificada, este trabalho tem o intuito de trazer à luz uma revisão da literatura dos pontos-chaves que tangem um tema ainda incipiente, mas com grandes potencialidades de crescimento. Ademais, é uma forma de entrar em contato com um conteúdo visto mais superficialmente durante a graduação.

2 MOTIVAÇÃO

Questões importantes, como financeiras, ambientais, facilidade de manutenção, etc. ditam sempre os projetos de materiais. No caso de materiais inteligentes, busca-se alguma propriedade que não pode ser alcançada com materiais tradicionais.

No caso de materiais autocicatrizantes, é visado que se reduza as possibilidades de falha, descarte precoce, gastos com manutenção, além de possibilitar o uso em outras áreas para além de aplicações estruturais. Muito se pesquisa hoje em dia o uso de materiais autocicatrizantes na área biomédica, principalmente focado em engenharia de tecidos, medicina regenerativa e *drug delivery* (INAMUDDIN et al., 2021).

Principalmente no caso dos polímeros, por conta de suas particularidades estruturais e de processamento, houve um crescimento acentuado de publicações nos últimos anos. Para exemplificar a atualidade e potencialidade desse tipo de material, duas pesquisas pela quantidade de publicações foram feitas na base de dados do Portal de Periódicos CAPES (resultados obtidos em 05/09/2023).

A primeira busca pelos termos “POLYMERS AND SELF HEALING” em todos os campos das publicações aponta dois pontos importantes. O primeiro é a data a partir da qual o tema começa a apresentar publicações, em 1971. O segundo ponto é o crescimento notório do número de publicações de 80 entre 1971 e 2001 para mais de 10200 entre 2001 e 2023, sendo mais de 9500 só na última década.

Com a segunda busca, pelos termos “POLYMERS AND SELF HEALING AND BIOMEDICAL”, percebe-se que o ano em que se começou a publicar sobre as aplicações ligadas à biomedicina foi 2001. O gráfico na Figura 2-1 apresenta o crescimento do número de publicações.

Percebe-se um crescimento contínuo do número de publicações desde 2011 e que a tendência já foi atingida no ano de 2023, mesmo com os dados de 2023 ainda não totalmente consolidados. Ademais, o número total de publicações cresce de forma exponencial, indicando uma grande oportunidade e necessidade de informações sobre polímeros autocicatrizantes para aplicações biomédicas.

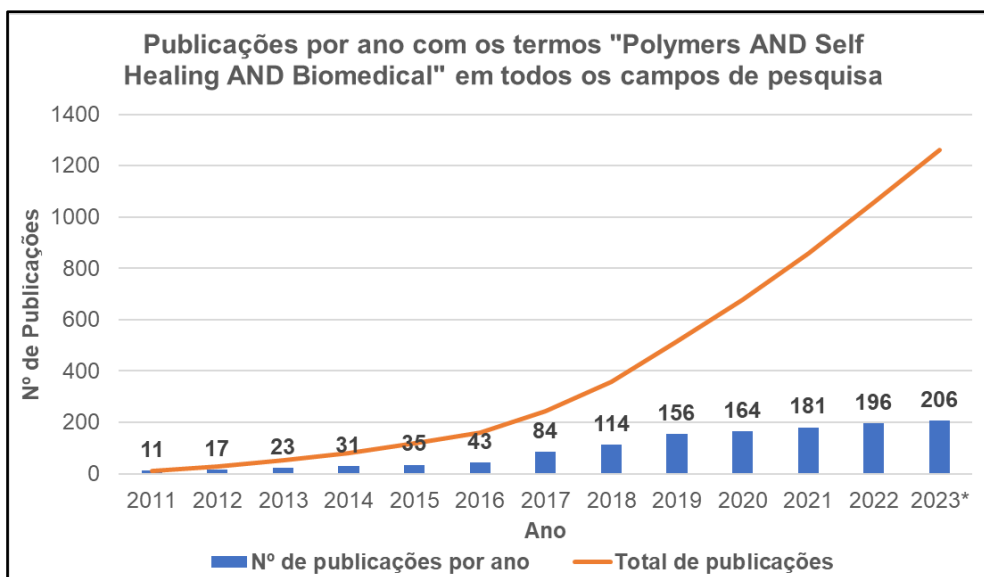


Figura 2-1 – Quantidade de publicações por ano com os termos “Polymers AND Self Healing AND Biomedical” na base de dados Portal de Periódicos CAPES, em 05/09/2023.

Dividindo a pesquisa por décadas, desde 1991, nota-se uma variação de outros termos associados. Isto é, no início as publicações traziam a autocicatrização ligada a aplicações estruturais, ganhando espaço na área biomédica em 2001, com engenharia de tecidos, principalmente a ossos. Depois deste ano, termos relacionados à condutividade elétrica e térmica (fatores importantes para *drug delivery*, por exemplo) começam a ter espaço. Finalmente, após 2011, novidades em relação ao uso de hidrogéis e impressão 3D e 4D mostram-se presentes, tecnologias cada vez mais atreladas à ciência dos materiais com aplicação biomédica.

Na mesma data, 05/09/2023, quando se pesquisou pelos termos “POLYMERS AND SELF HEALING AND BIOMEDICAL AND 3D PRINTING” obteve-se o número de 120 artigos. Como toda a tecnologia de manufatura aditiva ainda está no início, é natural que esta aplicação mais específica também esteja. No entanto, apresenta grandes potenciais em relação aos métodos tradicionais, pela versatilidade, baixo desperdício, grande quantidade de materiais disponíveis e facilidade de construção de estruturas complexas.

Este trabalho visa apresentar os mecanismos de autocicatrização em polímeros, aprofundando suas aplicações na área biomédica. Ademais, escolhe-se afunilar sobre a produção desses materiais via manufatura aditiva afim de inseri-lo em um tema muito atual e com grandes potencialidades.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 MATERIAIS AUTOCICATRIZANTES

Antes de explicar os conceitos em torno da autocicatrização, é importante entender os mecanismos de fratura em materiais, principalmente em polímeros. Assim, é possível criar paralelos para os mecanismos cicatrizantes e as tecnologias atreladas a eles.

3.1.1 Fratura em materiais

Todos os materiais são projetados para durar o tempo adequado, conforme a necessidade de sua vida útil. Independente da aplicação, a maioria dos materiais apresentará microtrincas ou microfissuras, as quais são controladas e, até, previstas durante a fase de *design* da peça. Tais trincas são oriundas das solicitações mecânicas, ambiente, ações externas, envelhecimento etc.

Um parâmetro importante a ser estudado é fator de intensificação de tensão (K), o qual é dependente da solicitação, da geometria da trinca e da geometria da amostra. Ele define o quanto a tensão aplicada na peça é intensificada localmente, na ponta de uma trinca. Quando tal tensão supera o limite elástico do material, a trinca aumenta de tamanho. Nesse sentido, o crescimento da trinca é ligado ao valor crítico K_{IC} , o fator de intensificação de tensão específico do material, o qual é um indicativo da tenacidade do material.

Quando as microtrincas ultrapassam um tamanho crítico, pode haver uma falha catastrófica no material, impossibilitando seu uso. Com isto, muitas são as maneiras de retardar essa falha, dentre elas: desvio da trinca, formação de vazios em torno da trinca, fechamento da trinca, endurecimento da trinca, entre outros (KHAN et al., 2019).

É neste ponto que a autocicatrização pode ser importante e será mais amplamente discutida.

3.1.2 Motivações para a Autocicatrização

Durante a Antiguidade e os grandes impérios, as grandes construções (aquedutos romanos, Pirâmides do Egito, templos gregos etc.) eram feitas para durar mais tempo do que a civilização em questão (BINDER, 2013). Com o passar do tempo, após as Revoluções Industriais e a ascensão do capitalismo, os produtos passaram a ser projetados para falhar cada vez mais precocemente. Assim, vende-se mais e

obtém-se mais lucro.

No entanto, nos últimos anos trata-se muito do apelo ambiental durante o *design*, produção, uso e pós-uso dos materiais. Essa é uma das razões pelas quais os materiais autocicatrizantes vêm ganhando espaço nas pesquisas.

Tais materiais apresentam a habilidade de cicatrização total ou parcial, restaurando sua funcionalidade original ou garantindo que a trinca fique abaixo do tamanho crítico. Muitos deles foram inspirados em mecanismos vivos, como na reparação de DNA, colagem de ossos ou coagulação sanguínea. Origina-se, assim, materiais inteligentes com resposta dinâmica (BINDER, 2013; GHOSH, 2008; HAGER et al., 2010).

O intuito no estudo desse tipo de material é ponderar a prevenção de fissura e o gerenciamento (*management*) da fissura. Isto é, evitar a trinca a qualquer custo ou lidar com a existência dela através de mecanismos específicos, sem comprometer as propriedades. Ademais, além de evitar o descarte precoce do material, deseja-se reduzir o custo com o reparo, o qual pode ser muito alto, dependendo do ambiente de aplicação (subaquáticos, grandes alturas, etc.)

Com o uso, é esperado que os materiais tenham seu nível de dano aumentado, por conta da formação de trincas e defeitos, por exemplo. No entanto, tais materiais inteligentes são capazes de reduzir o tamanho da trinca – ou até mesmo fechá-la – sem a ação humana. Assim, o nível de dano da peça é reduzido mesmo durante sua utilização, como mostra a Figura 3-1, por conta da atuação dos fenômenos de autocicatrização.

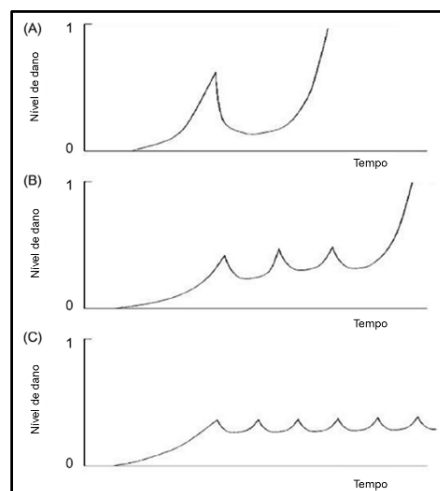


Figura 3-1 – Estágios do desenvolvimento do nível de dano em função do tempo em um material autocicatrizante. Adaptada de (KHAN et al., 2019).

Como todo material, os autocicatrizantes apresentam um limite para a sua

ação inteligente, fazendo com o que a falha seja apenas retardada, e não anulada.

Normalmente, os materiais autocicatrizantes são relacionados com a cicatrização por conta de falhas estruturais. No entanto, suas aplicações na área biomédica vêm crescendo fortemente, principalmente em *drug/cell delivery*, engenharia de tecidos e medicina regenerativa, entre outros. Como o enfoque deste trabalho é trazer uma revisão dos polímeros autocicatrizantes aplicados na área biomédica, ele será dividido em etapas. Antes deste ponto, conceitos importantes em relação aos materiais autocicatrizantes em geral serão apresentados nas seções seguintes.

3.1.3 Conceitos Básicos

Todas as classes de materiais podem ser projetadas para que apresentem uma autocicatrização. Nesse sentido, devido às particularidades de cada uma, o design pode variar. No entanto, há alguns conceitos que são gerais para todas.

Primeiramente, é necessário que haja a geração de uma fase móvel (seja ela a própria matriz, ou algum componente adicionado para esta finalidade). Tal fase móvel será responsável pelo transporte de massa até a trinca. Assim, o fechamento da fratura é feito com ligações químicas ou interações físicas que garantem a imobilização desta fase móvel, como observado na Figura 3-2.

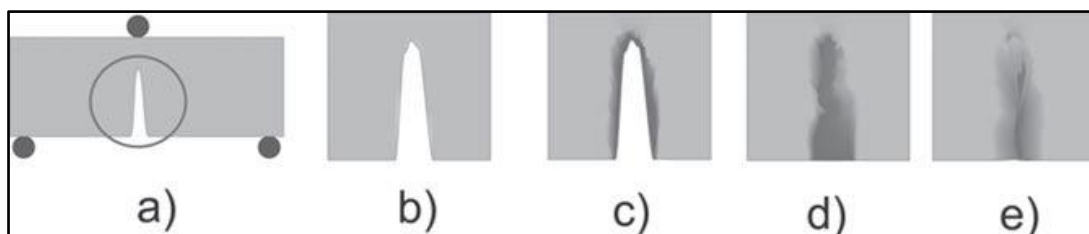


Figura 3-2 – Princípio básico de materiais autocicatrizantes. (HAGER et al., 2010).

Na imagem é possível observar a solitação mecânica que induz a formação de trincas (a), assim como a vista detalhada da trinca (b). Percebe-se, então a indução de uma fase móvel mais escura para diferenciação (c), a qual será responsável pelo fechamento da trinca (d). Finalmente, a fase móvel é imobilizada (e) para que as propriedades adequadas sejam atingidas (HAGER et al., 2010).

A natureza da fase móvel divide os materiais autocicatrizantes em dois grupos: intrínsecos e extrínsecos. No primeiro, a própria matriz – seja ela cerâmica, polimérica ou metálica – é a fase móvel. Neste caso, a mobilidade pode ser atingida com elevação de temperatura, quebra e formação de ligações químicas ou interações

físicas, etc. Já o segundo grupo abrange os materiais em que se adiciona componentes cicatrizantes. Normalmente esses componentes são colocados dentro de um reservatório (microcápsulas, fibras ocas, entre outros) e são liberados quando há a formação da trinca. Tal força motriz para a liberação desses componentes também é responsável por uma segunda categorização de materiais autocicatrizantes: autônomos ou não-autônomos. Os primeiros são aqueles em que a própria energia liberada quando da formação da trinca é a responsável por garantir a geração da fase móvel. Já os segundos precisam de um gatilho externo em decorrência da trinca, como o contato com a luz, umidade, radiação ultravioleta etc. De forma geral, as propriedades finais do material autocicatrizado variam com a eficiência do transporte de massa, profundidade da fissura, força das ligações, ambiente, dentre outros parâmetros. Assim, uma das limitações a serem superadas é o dano acumulado, quando o processo de autocicatrização ocorre mais de uma vez. Outros desafios são restaurar eficientemente a condutividade elétrica, cor, textura, etc. (HAGER et al., 2010).

Mesmo assim, a principal vantagem deste processo é garantir um aumento da vida-útil da peça, reduzindo custos de manutenção e o descarte precoce. Tanto é vantajoso o uso de tais materiais que já se encontram alguns itens no mercado, comercializados por grandes empresas. Exemplo é o Reverlink™, um elastômero autocicatrizante comercializado pela empresa francesa Arkema. Ele pode ser utilizado em correias transportadoras, juntas de vedação, camadas de isolamento e absorção de choque, revestimentos anticorrosivos para metais, entre outros (“Self-healing elastomer enters industrial production | Arkema Global”, 2009).

3.1.4 Bioinspiração

Como dito anteriormente, a abordagem de materiais autocicatrizantes tem seus conceitos baseados na inspiração de sistemas vivos. Propriedades autogeridas distinguem seres vivos de materiais feitos pelo ser humano e, por isso, materiais com essas características são chamados de materiais inteligentes.

Há dois tipos de abordagens possíveis, chamadas de “*bottom-up*” e “*top-down*”. Nesta, uma solução já existente é aprimorada ou adaptada para ser aplicada a um problema, enquanto naquela a solução é criada a partir de um estudo de base. Pensando em soluções bioinspiradas, um exemplo de solução “*bottom-up*” é quando há a descoberta de um novo mecanismo biológico e ele é aplicado em engenharia de

materiais. Enquanto isso, uma “*top-down*” é vista quando a indústria tem um problema e adapta uma solução bioinspirada,0 já existente para solucioná-lo.

Quando se estuda soluções bioinspiradas, é sempre importante garantir a compreensão da hierarquia dos processos, muito presente nas estruturas vivas. Cada parte da estrutura é responsável por uma função específica e essa compreensão é essencial para um bom *design* do projeto. Em seguida, dois exemplos de biomimetismo serão descritos a título de exemplificar esse estudo de soluções inspiradas em organismos vivos (BINDER, 2013).

O primeiro diz respeito a plantas com látex como inspiração para aplicações em elastômeros autocicatrizantes. Duas espécies reconhecidas, *Ficus benjamina* e *Havea brasiliensis*, produzem uma substância conhecida como látex. Ele é uma emulsão de alcaloides, fenóis, proteases, etc. utilizado pelas plantas para defesa, transporte, reservatório de água, nutrição, armazenamento de resíduos e, notadamente, autocicatrização. Quando a planta é ferida, o líquido com partículas borrachosas é secretado e coagulado em decorrência da perda de água e formação de ligações amida. Assim, há a formação de um material viscoso que impede a perda de mais nutrientes pela planta, assim como a instalação de pragas. Pode-se, então, pensar em um material elastomérico que possua uma fase móvel não reticulada. Quando do surgimento de uma trinca (ou um furo, no caso de um pneu), essa fase pode migrar e fazer ligações cruzadas em decorrência do contato com oxigênio ou radiação UV, por exemplo. Assim, o local da falha estará protegido (BINDER, 2013).

Outro mecanismo fonte de inspiração para esse tipo de material inteligente é a reparação de ossos machucados em seres humanos. Quando o osso se quebra, há um envio de células de coagulação sanguínea para a região. Gera-se, assim, uma fase inflamatória e a formação de um hematoma. Essas células se transformam em uma massa esponjosa fibrocartilaginosa, como um osso fibroso, chamada de calo ósseo. Só então este calo cresce e se transforma em um calo duro, com propriedades iguais ao osso antes da lesão (INAMUDDIN et al., 2021).

Esse processo é semelhante, por exemplo, à autocicatrização em elastômeros quando se coloca agentes de cura e catalisadores na matriz. Esses componentes podem estar dentro de microcápsulas e, ao ocorrer a fratura, eles são transportados para o local onde vai ocorrer uma reação de polimerização. Assim, cria-se uma fase intermediária antes de a reticulação ser completada e, ao decorrer do tempo, ela vai

adquirindo as propriedades da matriz original.

Para cada classe de materiais há algumas especificidades na autocicatrização. Em seguida, elas serão estudadas mais a fundo, com enfoque para os materiais poliméricos.

3.1.5 Autocicatrização e as Classes de Materiais

3.1.5.1 Metais e Ligas Metálicas

Normalmente, metais são muito tenazes, então é raro que uma fratura catastrófica aconteça sem que se perceba antes. No entanto, sob fadiga e fluência, as vacâncias e vazios criados durante o uso são, muitas vezes, pequenos demais para serem detectados e consertados.

Como dito anteriormente, a autocicatrização depende imprescindivelmente da geração de uma fase móvel. No caso dos metais, há alguns desafios a serem superados: altas temperaturas para haver difusão, ausência de direcionalidade nas ligações químicas e átomos pequenos. Como próximo a temperatura de fusão as propriedades mecânicas são muito reduzidas, criou-se soluções para tentar contornar esses problemas, dentre elas ligas com precipitados, ligas com memória de forma ou ligas de baixa temperatura de fusão (GHOSH, 2008; HAGER et al., 2010; KHAN et al., 2019).

Um exemplo é a liga de aço-fluência Fe-Cu estudada por (HE et al., 2010), na qual se observa a precipitação de cobre para fechar defeitos causados pelo uso sob fluência. É necessário que o tratamento térmico seja adaptado para garantir a mobilidade dos elementos de liga quando necessário, de forma inversa ao que se espera normalmente. Neste caso, em amostras temperadas sem recozimento, o soluto encontra-se supersaturado e a precipitação pode ocorrer. No entanto, em amostras recozidas, o soluto está em um estado de equilíbrio que impede a precipitação. Os autores concluem, ainda que a adição de boro e nitrogênio como elementos de liga acelera a precipitação, tornando a autocicatrização mais eficiente.

Como a autocicatrização em materiais cerâmicos é muito mais estudada e difundida, será dado um enfoque maior no item 3.1.5.2.

3.1.5.2 Cerâmicas e Concretos

No caso dos materiais cerâmicos, o problema da dificuldade de alcançar uma fase móvel com a temperatura é ainda mais intenso do que com os metais. Por conta

das ligações iônicas, a temperatura em que seria possível ocorrer uma maior difusão e transporte de massa pode chegar a mais de 1300°C. Sendo assim, normalmente, outras formas de autocicatrização são utilizadas (ANDO et al., 2002).

Mesmo assim, há estudos para reduzir essa energia de ativação, adicionando componentes com Tg mais baixa no contorno de grão (chamada de fase vítrea intergranular). Dessa forma, os processos de relaxação de tensões, fluxo viscoelástico e difusão podem ocorrer a menores temperaturas e a autocicatrização pode começar pelo contorno de grão e difusão na superfície dos pontos de contato das superfícies separadas (MITOMO; NISHIMURA; TSUTSUMI, 1996).

Ademais, a classe de materiais cerâmicos em que esse mecanismo é mais estudado é a dos concretos. Este material é o segundo mais utilizado na construção civil e pode frequentemente apresentar trincas oriundas de retração na secagem, mudanças de temperatura e sollicitação mecânica. Como ele tem uma função estrutural, é importante que haja um controle acentuado das trincas.

Soma-se a isso o fato de, muitas vezes, o ambiente em que o material é aplicado ser de difícil acesso para a reparação (submerso, grandes alturas, altas temperaturas, entre outros). Sendo assim, pequenas trincas podem ser responsáveis por problemas estruturais, por conta da penetração de água e íons contaminantes que promovem a degradação da estrutura (KHAN et al., 2019).

Como forma de opção ao reparo tradicional de concretos, feito normalmente com resina epóxi, o uso de compósitos cimentícios e concretos inteligentes vem sendo muito estudado. Os primeiros, ECC (Compósitos Cimentícios de Engenharia), apresentam um comportamento dúctil, semelhante a um metal, através do controle do tamanho da trinca.

Já os concretos inteligentes apresentam duas possibilidades: concretos hidráulicos autocicatrizantes autônomos e não-autônomos. Na primeira, a água penetra pelas trincas e garante a reação de cura para seu fechamento. Esse processo é dependente da pressão, pH, morfologia e profundidade da trinca (RAMM; BISCOPING, 1998). Já na segunda, os concretos autocicatrizantes mais comuns apresentam bactérias que fazem a precipitação de carbonato de cálcio para a oclusão da fissura (INAMUDDIN et al., 2021; KHAN et al., 2019), como demonstra a Figura 3-3.

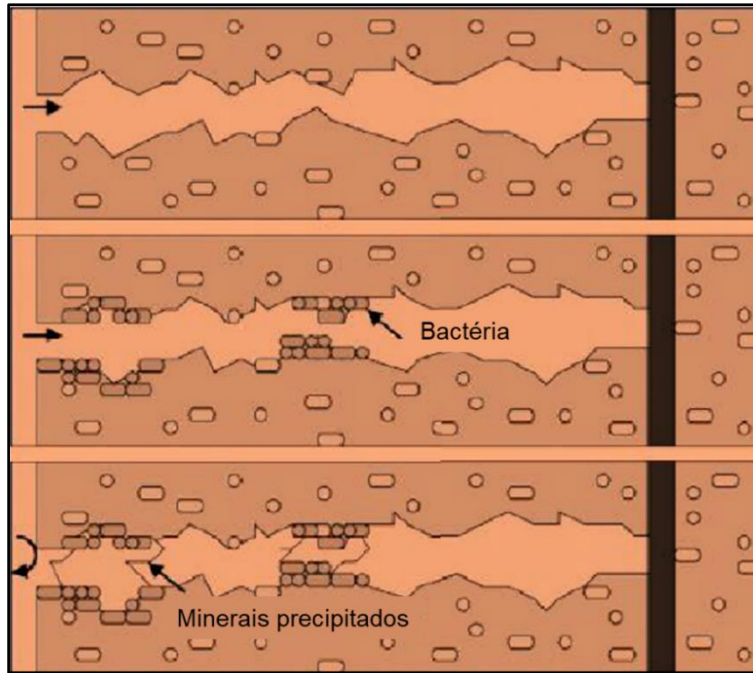
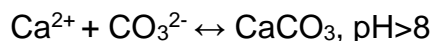
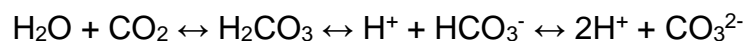


Figura 3-3 – Formação de calcita a partir de bactérias encapsuladas. Adaptada de (INAMUDDIN et al., 2021).

As bactérias são um bom agente biomineral por apresentar uma elevada razão de aspecto e uma superfície quimicamente carregada que permite a deposição de materiais. Ademais, quando utilizadas na forma de esporos, suportam um longo tempo inativas, resistem a pH elevados (a mistura de concreto é alcalina) e à falta de nutrientes, etc. Quando acontece uma fissura e os esporos entram em contato com a água, as bactérias são reativadas e podem fazer o processo de biomineralização.

Tal processo é a produção de minerais por organismos vivos através de produtos metabólicos e espécies presentes na atmosfera. Pode ser autotrófico, quando é oriundo da fotossíntese ou quimiossíntese, ou heterotrófico (a partir da hidrólise da ureia, gás carbônico, redução de íons sulfato ou nitrato, por exemplo). Tais processos geram íons carbonato, os quais se ligam aos íons de cálcio dissolvidos na água. As reações para ocorrer a deposição de calcário são demonstradas a seguir com a Equação 3-1 (INAMUDDIN et al., 2021; KHAN et al., 2019).



Equação 3-1 – Reações químicas de biomineralização.

A eficiência das reações depende da concentração de íons Ca^{2+} , pH, pontos de nucleação, concentração de carbono inorgânico dissolvido. Além disso, pode haver a geração de CaCO_3 mais puro e cristalino ou com maior quantidade de

impurezas e menor cristalinidade, dependendo da reação química. O ideal é que se gere cristais de calcita para que o fechamento da trinca seja otimizado em termos de eficiência e propriedades.

Alguns fatores afetam a autocicatrização por bactérias e suas influências podem ser medidas em ensaios específicos. São eles: concentração de nutrientes adequada para crescimento e precipitação ótimos (medido com o consumo de CO₂), viabilidade e atividade dos esporos encapsulados (medido por ação enzimática e pela precipitação de calcita), eficiência na cicatrização (medido por microscopia, absorção de água, propriedades mecânicas), entre outros (INAMUDDIN et al., 2021; KHAN et al., 2019).

Normalmente, os esporos de bactéria não são misturados diretamente na massa cimentícia. O cisalhamento da preparação poderia ser prejudicial, e a água poderia ativar as bactérias antes mesmo da cura do concreto. Sendo assim, eles são encapsulados com polímeros (WANG et al., 2014), argila expandida (WIKTOR; JONKERS, 2011), etc. Dessa forma, garante-se que haja a ativação e liberação dos esporos no momento adequado para que a autocicatrização ocorra.

Em suma, este mecanismo ainda apresenta algumas limitações, como a falta de normas, a grande variedade de performance de acordo com a geografia, e outros fatores. No entanto, garante uma maior durabilidade, uma reparação da trinca rápida e eficiente e é ecológico. Sendo assim, apresenta-se como uma opção para os tratamentos passivos com epóxi, os quais são caros, difíceis de detectar antecipadamente e necessitam de um tratamento contínuo.

Como o presente trabalho deseja focar em polímeros autocicatrizantes para aplicação biomédica, os próximos tópicos serão todos destinados a aprofundar nesses conceitos.

3.2 POLÍMEROS AUTOCICATRIZANTES

Assim como nas outras classes de materiais, o estudo de polímeros autocicatrizantes começou com aplicações estruturais e depois foi ramificado para a área biomédica. Sendo assim, neste tópico serão discutidos conceitos, vantagens e desvantagens e exemplos de aplicações de polímeros inteligentes em um contexto geral. No tópico 3.3 as aplicações biomédicas serão postas em evidência e no 3.4 o enfoque será para as aplicações produzidas com manufatura aditiva.

Os polímeros autocicatrizantes apresentam diversas aplicações, principalmente em adesivos estruturais, pneus, revestimentos, etc. Esta classe de materiais é a mais estudada pela facilidade de modificação/funcionalização, menor temperatura necessária para aumentar a mobilidade das cadeias, grande volume livre e facilidade de arquitetura (BINDER, 2013; GHOSH, 2008).

Dentre os vários polímeros, os termoplásticos normalmente não apresentam sucesso na autocicatrização, apesar de alguns resultados satisfatórios com PMMA (JUD; KAUSCH, 1979). Termofixos são os principais materiais utilizados com ou sem agentes de cicatrização, por conta da possibilidade de criar ligações cruzadas e, por isso o enfoque será dado para este tipo de polímero (GHOSH, 2008).

Mais especialmente, os hidrogéis serão estudados mais profundamente, por conta de sua vasta gama de aplicações (biossensores, *drug delivery*, engenharia de tecidos) e uso em impressão 3D (TAYLOR; IN HET PANHUIS, 2016). Tais materiais serão mais bem estudados nos próximos itens.

3.2.1 Mecanismo de Autocicatrização em Polímeros

Primeiramente, é importante entender o mecanismo em que gere a autocicatrização em polímeros. (WOOL; O'CONNOR, 1981) definiram tal processo em 5 etapas: (a) rearranjo de superfície, (b) aproximação de superfície, (c) molhamento, (d) difusão e (e) randomização. Cada uma pode ser observada na Figura 3-4, em que a linha tracejada representa o plano de fratura.

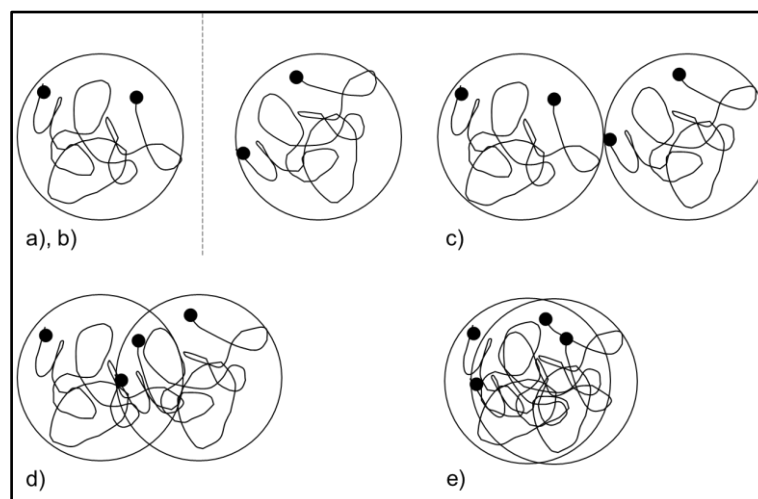


Figura 3-4 – Diagrama esquemático de duas cadeias poliméricas em conformação de novelo durante os cinco estágios de autocicatrização. Adaptada de (WOOL; O'CONNOR, 1981).

As duas primeiras consistem em duas etapas rápidas, mas muito importantes, uma vez que permitem que as cadeias poliméricas entrem em contato. Sendo assim,

ditam a eficiência e o tipo da cicatrização (pontual ou linear). Apenas após esta fase é possível que haja o molhamento das superfícies, o qual possibilita uma difusão de cadeias poliméricas, monômeros, agentes de cicatrização, entre outras espécies responsáveis pelo mecanismo de autocicatrização. Apenas após a difusão há o emaranhamento completo ou as reações químicas que resultam no fechamento da fissura, na fase denominada de randomização, em que as propriedades pré-fratura são readquiridas.

Sendo assim, todas as fases deste processo são importantes e necessárias, mas podem variar em alguns aspectos. Estes aspectos são o que definem a estratégia de design da autocicatrização. Os mecanismos podem, então, ser de uma cicatrização física ou química. O que as difere é a presença ou não de reações químicas durante o fechamento da fissura.

Ainda assim, uma cicatrização química pode apresentar uma cicatrização física parcial, a qual permite a aproximação e o contato molecular, por conta de interações físicas. Um esquema geral das possíveis estratégias de design é demonstrado na Figura 3-5.

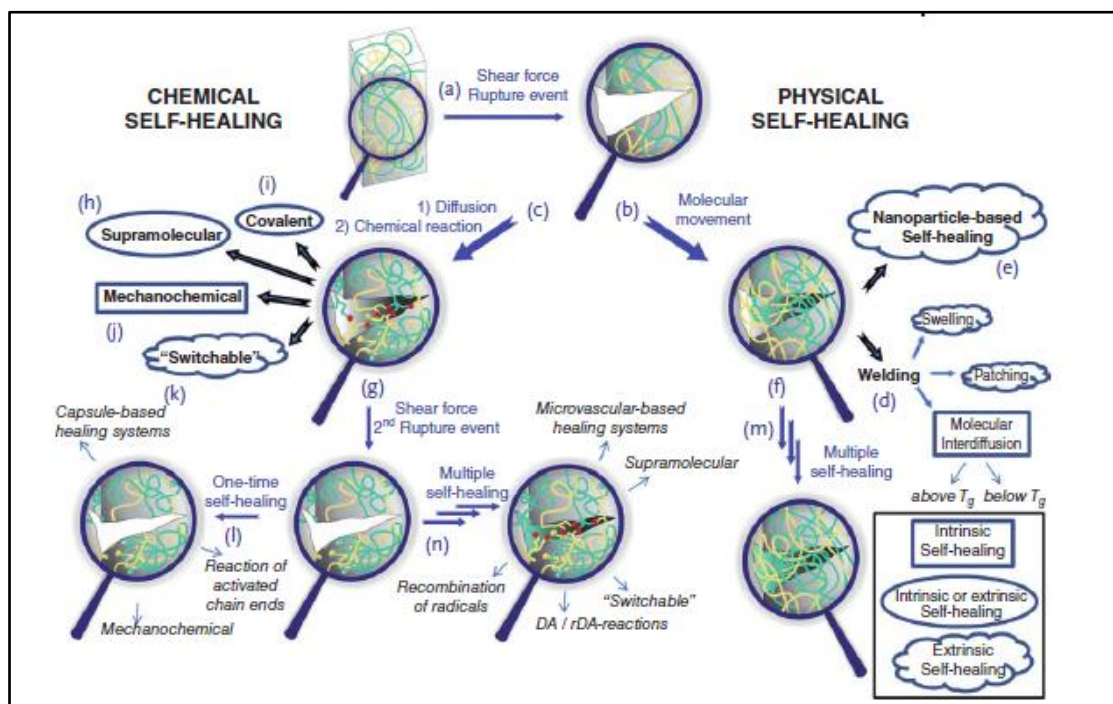


Figura 3-5 – Design de polímeros autocicatrizantes (BINDER, 2013).

Na figura acima, é possível identificar as várias estratégias de design após a força de cisalhamento transformada em fissura e sentida pelo polímero (a). Tais possibilidades são divididas em autocicatrização física após o movimento molecular

(b), o qual permite processos de difusão (f), gerando a solda, inchamento, remendo ou interdifusão molecular (d) e (e).

Ou, ainda, em autocicatrização química, no qual o movimento molecular (c) permite o contato de grupos funcionais, formando uma nova rede de ligações via ligações cruzadas (g), forças supramoleculares (h), ligações covalentes (i), mecanoquímica (j) ou reações comutáveis (k).

Em uma possível segunda ruptura no mesmo local, o número de ciclos de autocicatrização pode variar desde um processo único (l) até um processo múltiplo (m) e (n) (BINDER, 2013). Os principais mecanismos físicos e químicos serão mais bem explicados nos itens 3.2.2 e 3.2.3.

3.2.2 Fenômenos Físicos de Autocicatrização

Muito se fala sobre a formação de ligações químicas, no entanto as interações físicas também são de suma importância para a autocicatrização. Assim, elas podem ser o principal mecanismo de cicatrização, ou a força motriz para a aproximação das interfaces. Por isso foi o primeiro mecanismo a ser estudado, e apresenta como conceitos básicos a difusão e o emaranhamento.

A primeira é devido ao movimento Browniano, à segmentação de cadeia, ou, ainda, ao movimento entrópico. Ademais, é oposta ao segundo, uma vez que quanto mais emaranhada a cadeia se encontra, maior é a dificuldade de difusão. A recíproca é verdadeira para uma cadeia pequena, a qual tem sua difusão facilitada e se emaranha menos facilmente. São fatores importantes as interações intermoleculares, a natureza química, a massa molar e o tamanho das cadeias.

Todos os mecanismos dependem destes conceitos e são abordados nos itens seguintes.

3.2.2.1 Interdifusão Molecular

Este mecanismo pode ocorrer em polímeros termoplásticos ou termofixos e é extremamente dependente da T_g do material e da temperatura de utilização (T). Se $T \geq T_g$, as moléculas ganham mobilidade, o que permite o processo de acontecer. A temperaturas inferiores à de transição vítrea não se há um consenso entre pesquisa e aplicação quanto à ocorrência de interdifusão. Supostamente, é possível que o processo ocorra graças à redução da T_g do polímero na superfície (por conta de fins de cadeia, redução de emaranhados, acúmulo de cadeias com menor massa molar,

etc.), no entanto, na prática é muito difícil que se observe. Na interdifusão, cadeias não danificadas migram para regiões onde há uma trinca, recriando interações físicas ou emaranhamentos na região.

Outro método que, às vezes, é confundido com o anterior é a solda (*welding*). No entanto, pode ser tratado de forma separada, por conta de suas outras manifestações (remendo e inchamento). A solda consiste na formação de emaranhamentos das cadeias das duas superfícies e depende de parâmetros como temperatura, rugosidade, ligações químicas remanescentes, solventes etc.

Quando se tem a substituição ou adição de um material externo, o processo é chamado de remendo (*patching*). Finalmente, o inchamento (*swelling*) é realizado com a adição de solventes (BINDER, 2013; GHOSH, 2008). Uma classe de materiais frequentemente utilizada é a dos ionômeros. Nestes casos, a componente elástica é responsável pelo fenômeno de memória de forma, enquanto a componente viscosa garante o fechamento completo do dano. Nesse ínterim, em polímeros iônicos, os *clusters* iônicos garantem um gradiente de propriedades viscoelásticas, facilitando o fechamento de fissuras (“SURLYNTM 8940 Ionomer | Dow Inc.”, [s.d.]; VARLEY; VAN DER ZWAAG, 2008).

Todos esses mecanismos apresentados são baseados na autocicatrização feita pelas próprias cadeias poliméricas. No entanto, também é possível adicionar componentes externos.

3.2.2.2 Baseado em Nanopartículas

Neste método de autocicatrização não há reunião das cadeias poliméricas, mas a migração de agentes nanoparticulados, os quais garantirão a cicatrização da trinca sem reações químicas. Aqui, assume-se a necessidade de alta mobilidade das partículas e, por isso, normalmente feito acima de T_g . Assim, evita-se das partículas na superfície da trinca. Além disso, é importante uma modificação da superfície da matriz polimérica para garantir interações entrópicas e entálpicas entre as partículas e a matriz (BINDER, 2013; GHOSH, 2008).

Para além dos processos físicos, os mecanismos químicos também são muito importantes, uma vez que podem apresentar ligações mais fortes e mais versáteis.

3.2.3 Fenômenos Químicos de Autocicatrização

Diferente do caso anterior, desta vez há, além das interações físicas, a

formação ligações químicas. Essas ligações podem ser reversíveis ou irreversíveis, dependendo dos mecanismos. Cada uma apresenta vantagens e desvantagens, as quais serão abordadas nos próximos tópicos, juntamente com a apresentação dos principais mecanismos (BINDER, 2013; GHOSH, 2008).

3.2.3.1 Formação de Ligações Cruzadas Irreversíveis Covalentes

A maioria dos mecanismos de autocicatrização que levam à formação de ligações cruzadas necessita da liberação de agentes autocicatrizantes. Estas espécies são ativos líquidos (monômeros, corantes, catalisadores, agentes de reticulação) que promovem o fechamento da fissura.

Como são reativas, é imprescindível que os componentes não entrem em contato com a matriz antes da hora de realizar a cicatrização. Sendo assim, é comum que eles sejam protegidos por cápsulas, fibras ocas ou um sistema microvascular. A força-motriz para sua liberação é, então, a propagação da fissura, que rompe o reservatório e libera os agentes. Por conta da capilaridade e forças de atração se dispersam na fratura e, ao fim das reações, há a solidificação do material. As diversas estratégias são aprofundadas nos itens seguintes.

3.2.3.1.1 Incorporação de Microcápsulas

Uma das formas de aprisionamento de partículas sólidas micronizadas ou gotículas líquidas é em microcápsulas. A casca da cápsula deve ser inerte e é responsável por isolar e proteger os agentes autocicatrizantes, assim como deve se romper e promover sua liberação na hora da propagação da fratura.

Esses agentes cicatrizantes podem ser monômeros, catalisadores (ou ambos), agentes de cura, etc. e, por isso, são mais aplicados em polímeros termofixos. Um esquema de um dos mecanismos de cicatrização pode ser observado na Figura 3-6.

Na figura, é possível observar as microcápsulas contendo monômeros da matriz polimérica (rosa) e catalisadores dispersos diretamente na matriz (amarelo). Quando a fissura rompe uma cápsula, o monômero é liberado e, graças à capilaridade e baixa viscosidade, entra na fratura. Assim, ele entra em contato com o catalisador e o processo de polimerização acontece, restaurando as propriedades (preto). (SHANSKY, 2006) obteve 75% de recuperação de tenacidade à fratura, comparado com o original em um sistema com dicitlopentadieno e ciclo-octadieno encapsulados em uma matriz de epóxi com catalisador disperso.

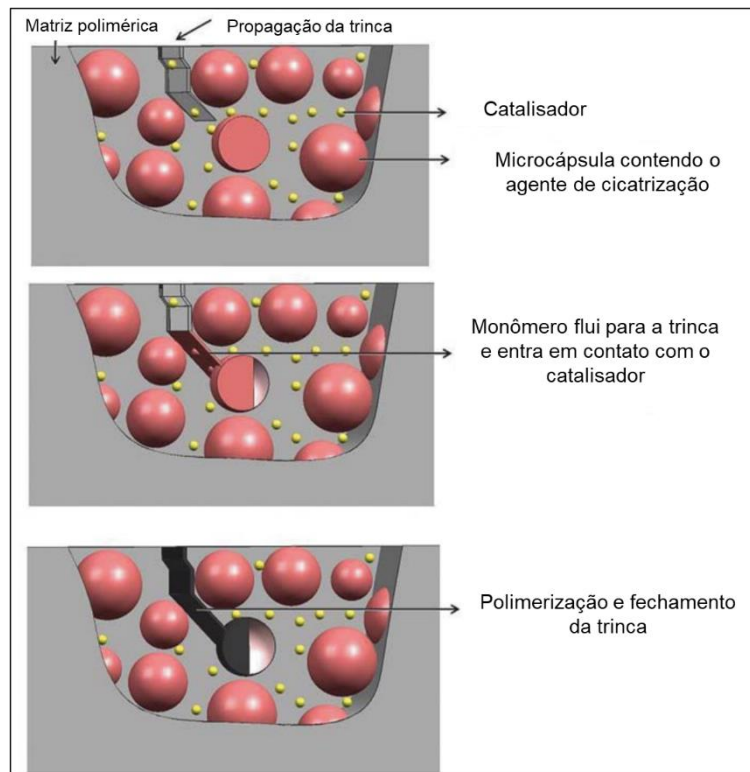


Figura 3-6 – Representação esquemática de autocicatrização com incorporação de microcápsulas. Adaptada de (GHOSH, 2008).

Muitos são os parâmetros que podem interferir na eficiência da autocicatrização e eles são resumidos na Tabela 3-1.

Tabela 3-1 – Fatores importantes para o desenvolvimento de materiais autocicatrizantes usando microcápsulas. Adaptada de (GHOSH, 2008).

Parâmetros	Fatores-chave
Microcápsula	Agente de cicatrização inerte à casca; Durabilidade; Média compatibilidade com a dispersão polimérica; Baixa força de ruptura; Proximidade com o catalisador; Elevada atração interfacial entre matriz polimérica e casca da cápsula
Monômero	Baixa viscosidade; Baixa volatilidade
Polimerização	Rápida e a T_{amb} ; Baixa relaxação e retração pós cura
Catalisadores	Solúveis no monômero; Boa dispersão na matriz polimérica
Coating	Baixa influência nas propriedades físico-químicas da matriz; Espessura do <i>coating</i> maior que a da microcápsula; Boa dispersão na matriz; Baixo custo
Cicatrização	Rápida; Múltipla

Dentre todos os parâmetros supracitados, alguns são mais importantes e devem ser comentados com maior profundidade. A microcápsula é um fator chave para este tipo de mecanismo, então, primeiramente, não deve alterar as propriedades da matriz. Ademais, deve ser inerte com o agente que engloba e com a matriz.

Finalmente, uma boa dispersão é imprescindível, assim aumenta-se a chance de se romper, não importando o local da fratura.

Outro fator importante é a polimerização, em termos de eficiência, cinética e termodinâmica. Primeiramente, exige-se uma alta taxa de conversão para que a trinca seja corretamente fechada. Depois, deseja-se uma reação rápida para que se garanta o conserto da fissura sem que ela se propague ainda mais. Finalmente, o ideal é que a reação ocorra a temperatura de uso, assim não é necessária nenhuma outra ação externa.

Alguns exemplos de autocicatrização com a adição de microcápsulas são vistos em (CHO et al., 2006) com a policondensação de monômeros dispersos na matriz depois da liberação de catalisadores a partir das microcápsulas. Em (KELLER et al., 2007) estuda-se os efeitos das propriedades de um elastômero autocicatrizado (polidimetilsilaxona) com dois tipos de cápsulas, uma contendo a resina e outra o iniciador. Normalmente, o encapsulamento de catalisadores é menos custoso que a adição de um terceiro agente, como visto anteriormente (BINDER, 2013).

Em suma, quando se respeita dos fatores importantes, as microcápsulas se mostram como uma excelente possibilidade. No entanto, uma desvantagem que apresentam é a quantidade limitada de agente cicatrizantes armazenada pelas microcápsulas. Com isso, surgem alternativas.

3.2.3.1.2 Incorporação de Fibras Ocas

Como forma de solucionar a principal desvantagem das microcápsulas, as fibras ocas apresentam um excesso de resina ou iniciadores. Neste caso, os agentes são colocados no interior oco das fibras e, além dessa vantagem, esse mecanismo possibilita que as fibras sejam incorporadas juntamente com as fibras já utilizadas em um processamento tradicional, o que diminui ainda mais os custos.

Por outro lado, há algumas dificuldades. Dentre elas, há a necessidade de uma fabricação em várias etapas, também pode haver quebra das fibras durante o processamento, a baixa viscosidade dos agentes pode dificultar a preparação e as fibras podem causar diminuição de propriedades mecânicas.

O mecanismo é muito semelhante ao anterior, no sentido que a fratura é a força-motriz para a quebra das fibras, as quais liberam o material que fechará a fissura. Há exemplos na literatura, nos quais chega-se a atingir uma recuperação de 97% da resistência à flexão (PANG; BOND, 2005; RODSIN et al., 2006).

3.2.3.1.3 Sistema Microvascular

Inspirado no sistema vascular biológico, é utilizado com o intuito de suprir a possível falta de agentes autocicatrizantes. Apresenta uma rede central e uma rede de distribuição de agentes cicatrizantes em um caminho contínuo.

Normalmente, este mecanismo é construído com a deposição de uma rede tridimensional de uma tinta orgânica, criando este *scaffold*. Após a reticulação da matriz, a tinta é removida e os agentes cicatrizantes são adicionados. Quando ocorre uma trinca, os agentes se direcionam ao local para que ocorra o autorreparo.

Apesar disso, é um método que demanda muitas etapas e possui algumas restrições, principalmente ligadas à complexidade de cada geometria (GHOSH, 2008). Outras formas de garantir a autocicatrização em polímeros se dão através de ligações reversíveis.

3.2.3.2 Formação de Ligações Cruzadas Reversíveis

Como dito, os polímeros capazes de fazer ligações cruzadas são os mais utilizados. Também é sabido que a reticulação contribui para propriedades como rigidez, resistência a solventes e resistência à fratura. No entanto, aportam maior fragilidade, e diminuem a capacidade de refabricação.

A construção de materiais com ligações cruzadas reversíveis permite, portanto, não só a reciclagem, mas também a autocicatrização. Neste caso, as reações dinâmicas de formação e quebra de ligações são dependentes de parâmetros externos (temperatura, pH, luz), o que garante o caráter não-autônomo a esse tipo de materiais.

Com isso, abre-se um leque de possibilidades de aplicações, principalmente na área biomédica. Várias são as possibilidades de garantir essas ligações reversíveis.

3.2.3.2.1 Reações Diels-Alder (DA) e Reações Retro-DA

Reações DA ocorrem entre uma molécula com ligações duplas conjugadas (dieno conjugado) e outra molécula insaturada. Esta reação é reversível conforme a temperatura. Sendo assim, pode contribuir para sua aplicação em polímeros autocicatrizantes.

Neste caso, é comum funcionalizar a cadeia principal com polímeros furânicos e maleimida por conta da baixa temperatura de fusão e boa processabilidade, para a

formação das ligações cruzadas a baixas temperaturas. Quando se aumenta a temperatura, essas ligações são desfeitas. Com isso, é possível garantir a autocicatrização múltipla de um material apenas variando a temperatura, sem a necessidade de outros agentes (catalisador, monômeros, etc.). Na literatura, reporta-se uma recuperação nas propriedades mecânicas de até 85% (CHEN et al., 2002).

Tal fenômeno foi observado por (LIU; HSIEH, 2006) através de imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) de uma matriz de epóxi com autocicatrização via reações DA, apresentadas na Figura 3-7.

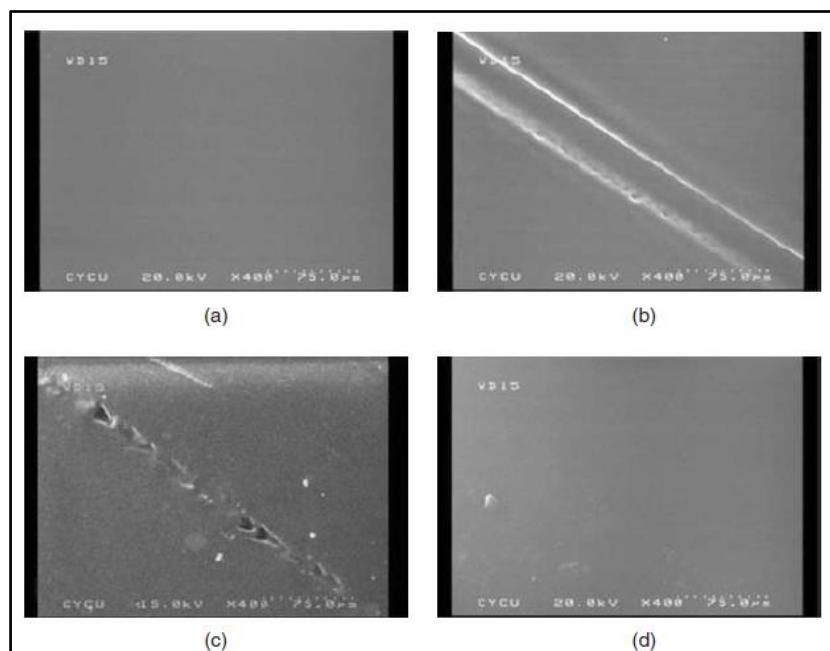


Figura 3-7 – Imagens de MEV: A) Amostra reticulada; B) Amostra cortada com bisturi; Amostra termicamente tratada e autocicatrizada a 50°C por C) 12h e D) 24h. Adaptada de (LIU; HSIEH, 2006).

A imagem (a) apresenta a superfície da amostra que é danificada com um bisturi, em (b). Após, a amostra é, então, aquecida a 120°C para que as ligações Diels-Alder sejam desfeitas e, em seguida, tratadas termicamente a 50°C por 12 e 24 horas, em (c) e (d), respectivamente. Com esta temperatura, as ligações cruzadas podem se refazer, garantindo uma cicatrização completa do corte depois de um dia.

Outras formas de induzir a formação e a quebra de ligações cruzadas são através da luz. (CHUNG et al., 2004) provaram medindo o módulo de resistência à flexão e através de ensaios de FTIR (Infravermelho com Transformada de Fourier) a formação de ligações cruzadas em ciclos com grupos cinamil.

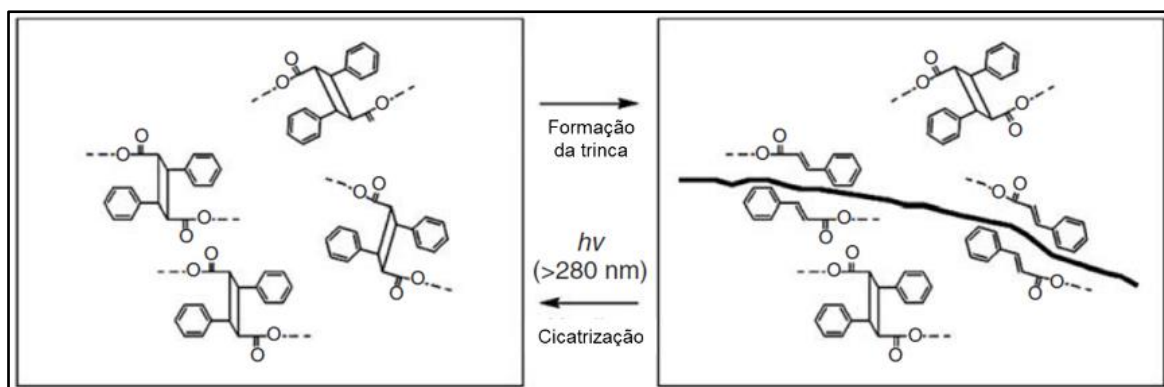


Figura 3-8 – Representação esquemática de autocicatrização fotoquímica. Adaptada de (CHUNG et al., 2004).

Outros exemplos de ligações reversíveis, além das apresentadas acima são pontes dissulfeto, as quais podem ser rompidas para a formação de tiol, ou policondensação.

3.2.3.2.2 Interações Eletrostáticas

Quando se tem cadeias hidrocarbônicas com grupos laterais ionizáveis (carboxilatos, sulfonato, cátions metálicos da família IA e IIA), pode-se formar agregados por eletrostática. Neste caso, são, portanto, termoplásticos com a capacidade de criação de interações físicas reversíveis, conhecidos como ionômeros.

Há dois tipos de obtenção desses tipos de polímeros: síntese direta ou pós-funcionalização de um polímero saturado. Na primeira há a polimerização de uma pequena quantidade de comonômeros funcionalizados com uma cadeia olefínica insaturada. Já na segunda, o polímero já sintetizado é funcionalizado com os grupos ionizáveis (GHOSH, 2008).

Este tipo de material pode ser usado, por exemplo, em impactos balísticos. Neste caso, o calor dissipado permite a recuperação viscoelástica, garantindo a autocicatrização (VARLEY; VAN DER ZWAAG, 2008).

3.2.3.2.3 Ligações Supramoleculares

Polímeros supramoleculares são obtidos a partir de monômeros de baixa massa molar unidos por ligações não covalentes e, portanto, reversíveis. Tais interações podem-se apresentar entre as cadeias principais ou entre os grupos laterais. São exemplos de interações: metal-ligante, interação π - π , eletrostática ou ligação de hidrogênio, sendo a última a mais estudada.

Com esse tipo de polímeros, garante-se uma boa processabilidade, além de ser positivo para o meio ambiente, pensando em reciclagem ou reprocessamento. Por

outro lado, deve-se alcançar uma razão entre as interações constantes e reversíveis adequada para que as propriedades sejam otimizadas. Quanto mais interações constantes, melhores são as propriedades mecânicas, mas menor será a capacidade de autocicatrização. Normalmente, a funcionalização é feita com poli-siloxonas, poli-éter, poli-éster, gerando borrachas autocicatrizantes ou o produto comercial SupraPolix BV, de uma *spin-off* da *Technical University of Eindhoven* (“Welcome - SupraPolix”, [s.d.]).

O interessante deste tipo de polímero é o caráter dinâmico da formação e quebra dessas interações, o que garante uma vasta gama de propriedades e possibilidades de autocicatrização. Há, também outros tipos de processos não covalentes, como mecanoquímico, eletro-hidrodinâmico, efeito de memória de forma, entre outros. Essas possibilidades não serão profundamente abordadas por serem menos utilizadas, principalmente na área biomédica, foco deste trabalho. Como forma de resumir os itens discutidos para as três classes de materiais, a Tabela 3-2 traz os potenciais mecanismos para os materiais autocicatrizantes.

Tabela 3-2 – Potenciais mecanismos para melhorar o comportamento autocicatrizante das diversas classes de materiais. O código de cor indica o nível de sucesso potencial ou demonstrado (cinza escuro – positivo; cinza claro – potencial; branco – negativo). Adaptada de (HAGER et al., 2010).

Mecanismo	Encapsulamento	Expansão de fases	Incremento de temperatura	Separação de fase	Reticulação reversível	Processos biológicos	Processos eletroquímicos
Polímeros e Compósitos							
Cerâmicas e Concreto							
Metais							

Através desta tabela, observa-se as limitações para os materiais metálicos, no quesito de autocicatrização, uma vez que o nível de sucesso é inferior aos polímeros e cerâmicas. Para esta última classe, há um bom nível potencial, mas é barrado pelas limitações de necessidade de temperaturas elevadíssimas para garantir a difusão, assim como a dificuldade de processamento.

Nesse íterim, como dito anteriormente, os polímeros são a classe de materiais que apresentam maiores potencialidades e são mais pesquisados. Sendo assim,

principalmente na área biomédica, são os eles que se mostram como grandes possibilidades. Os próximos itens irão, portanto, abordar como estes materiais são utilizados em uma aplicação nova e em total crescimento, bem como relacionar os mecanismos de autocicatrização presentes.

3.3 POLÍMEROS AUTOCICATRIZANTES COM APLICAÇÃO BIOMÉDICA

Como apresentado, muitas são as possibilidades de aplicações para polímeros autocicatrizantes. Eles surgiram como uma aplicação estrutural em adesivos, revestimentos, etc., mas vêm ganhando ampla diversificação. Dentre elas, graças à bioinspiração, vêm ganhando espaço dentro da área biomédica.

Hoje em dia, a medicina busca se aprofundar em um caráter regenerativo, aplicando terapias de regeneração de órgãos ou tecidos, em vez de simplesmente substituí-los. São exemplos de possíveis áreas de atuação a engenharia de tecidos, peles artificiais, *drug, cell* ou *gene delivery*, curativos, biossensores, entre outros.

Obviamente os materiais utilizados são muito específicos e exigem um alto grau de tecnologia. Além disso, deseja-se que eles sejam biocompatíveis, que não gerem inflamações, sejam facilmente implantados, ou que o tratamento seja o menos invasivo possível, e que mantenham suas propriedades por um longo tempo.

Nesse sentido, a característica autocicatrizante do material pode ser uma grande aliada. Tanto no quesito estrutural, de aumentar a vida útil, quanto no sentido de poder ser absorvido pelo corpo facilmente, liberar um medicamento em um local específico e outras aplicações que serão abordadas em seguida. Apesar da falta de normas de produção, caracterização e aplicação dificultar o desenvolvimento deste mercado, há grandes potenciais de aplicações, descritos a seguir (BINDER, 2013; GHOSH, 2008; INAMUDDIN et al., 2021; THOMAS; SURENDRAN, 2020)

3.3.1 Biossensores

Uma das possíveis aplicações de polímeros autocicatrizantes é em biossensores. Estes dispositivos detectam mudanças físicas ou mecânicas e convertem em sinais (na maioria das vezes elétricos), indicando a informação em equipamentos implantados ou vestíveis. Essas alterações podem ser de pressão arterial, temperatura, níveis de glicemia, frequência cardíaca, detecção de doença de Parkinson, entre muitas outras.

Nesse íterim, é importante que os materiais utilizados cumpram suas funções

por um longo período, evitando a troca rápida do dispositivo, intervenções cirúrgicas, etc. Por isso, os materiais autocicatrizantes são um grande avanço e garantem uma maior vida útil (INAMUDDIN et al., 2021; THOMAS; SURENDRAN, 2020).

Ademais, muitas vezes o polímero utilizado é condutivo eletricamente. Assim, a autocicatrização deve garantir um reestabelecimento também das propriedades elétricas. Para além das aplicações biomédicas, há a possibilidade de usar sensores piezorresistivos que detectam um dano mecânico na matriz. Através da variação de condutividade de uma matriz de poliuretano autocicatrizante com nanotubos de carbono, sabe-se quando há uma trinca e ela é rapidamente reparada (PU et al., 2018).

Já no foco das aplicações biomédicas, um dos exemplos são elastômeros autocicatrizantes condutivos com a adição de nanotubos de carbono, grafeno ou líquidos iônicos, como estudado por (HE et al., 2015). Neste caso, o líquido condutivo é suportado por uma matriz autocicatrizante supramolecular, o que impede a possibilidade de vazamentos, no caso de uma falha mecânica. Os autores concluem que o carácter termossensitivo do líquido iônico, somado ao comportamento autocicatrizante da matriz termoplástica transformam o material em uma opção importante na produção de sensores para o corpo humano.

Além disso, a pele artificial pode ser considerada uma potencial aplicação mais específica de biossensores. A pele é o maior órgão do corpo humano, protege o corpo, detecta toques, pressão e calor e pode até servir de camuflagem para animais. De forma geral, apresenta propriedades específicas, como elasticidade, flexibilidade, autocicatrização e detecção de toques. Sendo assim, uma pele artificial, em linhas gerais, é um grande biossensor complexo que deve mimetizar tais características para ser aplicada em sensores biomédicos, próteses robóticas ou interações entre humanos e máquinas (HAN et al., 2019).

Somado a este desafio, almeja-se sempre melhorar a condutividade, o que está diretamente ligado a melhorar a sensibilidade do dispositivo. Ademais, a biocompatibilidade também é um desafio que deve ser superado. Sendo assim, estuda-se diversas maneiras de garantir um material com as propriedades adequadas (INAMUDDIN et al., 2021; THOMAS; SURENDRAN, 2020).

A flexibilidade e a capacidade de autocicatrização foram estudadas por (SOHN; CHU, 2020). Uma camada de uma liga metálica no estado líquido (Galn eutético) foi

impressa sobre nanofios de prata (AgNW) sobre um filme polimérico de poliimida (PI). A liga eutética tinha a função de ligar dois eletrodos de cobre, como demonstrado na Figura 3-9.

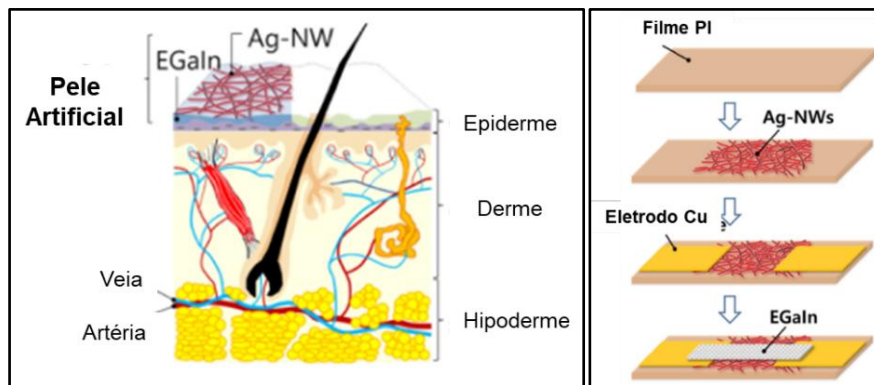


Figura 3-9 – Esquema da pele artificial produzida. Adaptada de (SOHN; CHU, 2020).

A função dos nanofios de prata é garantir a manutenção de caminhos elétricos rompidos após a oxidação da liga EGaln em decorrência da solicitação mecânica. Assim, foi possível testar a resistência à flexão e medir a variação da resistividade elétrica com a aplicação de deformação após os ciclos de solicitação. Os autores concluem que a autocicatrização é eficiente, uma vez que a resistividade do material aumenta em 270% com uma deformação de 100%. Sendo assim, garantindo-se a manutenção da condutividade e a flexibilidade, este material é um ótimo candidato para ser aplicado em uma pele eletrônica artificial.

Outro material com essas propriedades e, ainda, com boa adesão a diferentes substratos foi pesquisado por (HAN et al., 2019). Neste caso, álcool polivinílico (PVA) foi reforçado com nanocristais e nanofibras de celulose revestidos com polipirrol, tendo cloreto de ferro III (FeCl_3) como iniciador oxidante. As ligações de hidrogênio e o efeito quelato do Fe e garantem o caráter autocicatrizante após 30 minutos de cicatrização. Ademais, os componentes de celulose em várias razões de aspecto garantem um efeito de sinergia com o polipirrol, o que contribui para o caráter condutivo do compósito. Assim, conclui-se que este material pode ser utilizado em sensores de movimento e, graças à sua adesão, em pele artificial.

Um outro tipo de material muito utilizado são os hidrogéis. Estes materiais apresentam grande quantidade de água em sua composição e suas ligações dinâmicas permitem o caráter autocicatrizante. Eles serão mais aprofundados na seção 3.3.2., no entanto, como forma de exemplificar seu uso, (LEI et al., 2017) mostrou as versatilidades deste material. Os autores provaram que um hidrogel

composto de alginato e nanopartículas de carbonato de cálcio amorfo (ACC) formando ligações cruzadas com ácido poliacrílico (PAA) pode ser usado como sensor de pressão ou movimento.

Uma ilustração da aplicação de um detector de pressão e movimento com um sensor polimérico autocicatrizante pode ser observada na Figura 3-10.

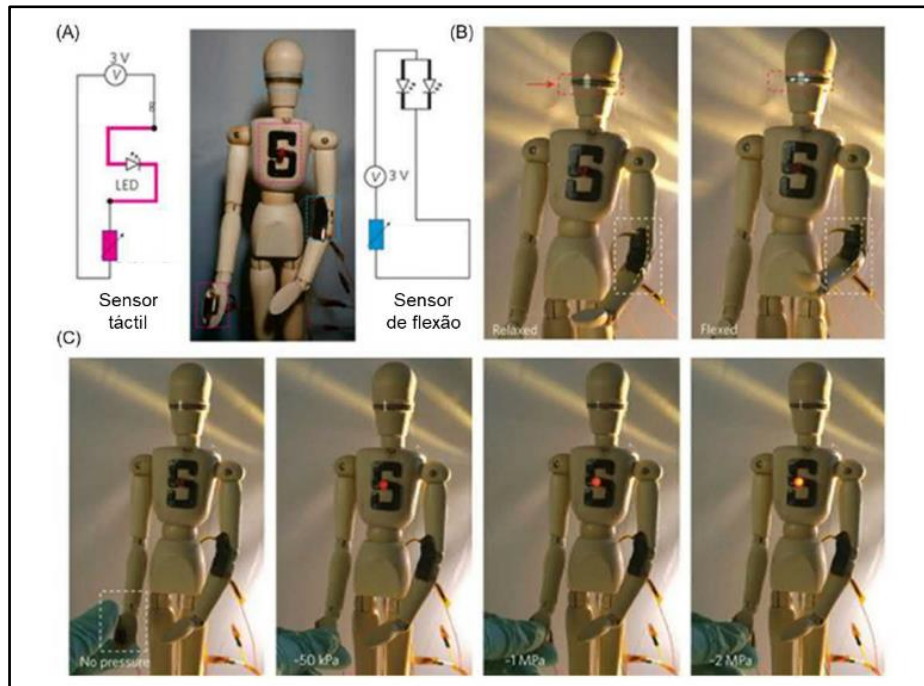


Figura 3-10 – Aplicação de um sensor eletrônico com capacidade autocicatrizante. Adaptada de (TEE et al., 2012).

Neste caso, a imagem demonstra o (a) esquema do circuito elétrico com os sensores tátil e de flexão, assim como as lâmpadas de LED e a imagem do manequim utilizado. Percebe-se, também a (b) demonstração do sensor de flexão, com acendimento dos LED nos olhos do manequim e (c) demonstração do sensor tátil, demonstrando o aumento da intensidade da pressão (sem pressão até 2 MPa) com o aumento da intensidade do LED. Esta é uma demonstração ilustrativa de um detector que pode ser usado diretamente em uma pele artificial.

Além da pele artificial, outra aplicação que vem ganhando espaço é a de músculos artificiais. (TERRY et al., 2018) estudaram termofixos autocicatrizantes baseados em reações DA que garante recuperação das propriedades dos músculos artificiais pneumáticos após danos micro ou macrométricos. Esses músculos são usados recorrentemente na robótica e sua capacidade de suportar uma pressão interna deve ser mantida, por isso a importância da autocicatrização. Os autores garantem a recuperação de 98% das propriedades após o tratamento térmico de

cicatrização, o que permite o uso deste material para tal aplicação.

Finalmente, esses materiais podem ser utilizados não só na mimetização de pele humana, como de outros animais. (GUO et al., 2019) propõem compósitos elastoméricos supramoleculares de borracha natural modificada com epóxi (S-ENR) com ácido 3-aminofenilborônico (APB), mimetizando pele cefalópodes para mecanoluminescência. Sob deformação, o material apresenta fluorescência e diferentes padrões, sem perder a sensibilidade ao toque e o caráter autocicatrizante, como pode ser observado na Figura 3-11.

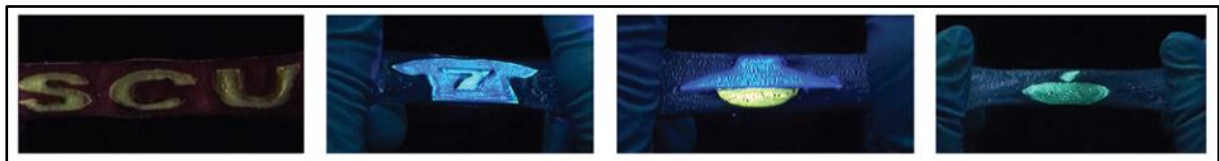


Figura 3-11 – Padrões criptografados demonstrados quando há o estiramento da matriz. Adaptada de (GUO et al., 2019).

Com isso, os autores concluem que, além de ser aplicado em sensores, podem ser utilizados em criptografia, por exemplo. Além dos sensores e pele artificial, outra área em grande desenvolvimento das aplicações biomédicas é a engenharia de tecidos, a qual será apresentada a seguir.

3.3.2 Engenharia de Tecidos

Esta vertente da medicina regenerativa busca promover a regeneração de tecidos como forma de tratamento. É a combinação de biologia celular, engenharia de biomateriais e medicina para restaurar, aumentar funções dos tecidos/órgãos, ou substituí-los quando infectados ou danificados. Ela surge como uma grande opção dada a limitação de doadores de órgãos e tecidos, dificuldades logísticas de transporte, armazenamento e implantação, entre outros. Ademais, os materiais são muito susceptíveis a falha por uso devido ao desgaste por conta do ambiente complexo *in vivo*, o qual também dificulta detectar a falha ou consertá-la (KHAN et al., 2019).

Dois dos principais desafios da engenharia de tecidos são criar uma rede vascular funcional e promover um processo de adesão do tecido no corpo. (TSENG et al., 2017) propuseram uma solução para o primeiro desafio, utilizando um hidrogel autocicatrizante com um grupo sensível a glicose, o que permite a ligação da rede vascular após 14 dias. O hidrogel é injetável no formato da rede desejada e apresenta boas propriedades após a injeção. Ao final, células endoteliais crescem e o hidrogel

pode facilmente ser removido com solubilização, garantindo uma rede vascularizada eficiente.

Já o desafio da adesão mostrou bons indícios de resolução com cimentos dentários que colam restaurações a dentes preparados. (WU et al., 2017) superaram os problemas normalmente causados pelas trincas nos cimentos, gerando problemas de adesão, com microcápsulas que continham agentes autocicatrizantes. Os resultados de resistência ao cisalhamento e à flexão, módulo elástico e tenacidade à fratura após autocicatrização se mostraram satisfatórios, podendo ser comparáveis até com o cimento comercial. Além disso, a eficiência da autocicatrização chega a até 70% após 6 meses submerso em água a 37°C.

Além de serem aplicados diretamente nos tecidos, pode-se utilizar esses materiais como *scaffolds*, isto é, uma base para crescimento/desenvolvimento celular. Neste caso, necessita-se de porosidade interconectada, biocompatibilidade, biodegradabilidade, adesão, propriedades mecânicas, entre outras propriedades. Para isso, alguns polímeros já são utilizados, como quitosana, fibrina, alginato dentre os naturais, ou PLA, PGA, PLGA, PCL dentre os sintéticos (THOMAS; SURENDRAN, 2020).

(BI et al., 2019) comprovaram que um hidrogel duplamente reticulado (com interações físicas e reações DA) pode garantir um ótimo crescimento celular. Essa dupla reticulação permite a mistura de drogas ou células antes que o material esteja completamente reticulado. Ademais, as propriedades mecânicas após a injeção foram aumentadas e sua biocompatibilidade foi garantida. Assim, estruturas tridimensionais podem ser construídas a partir deste material, atuando como *scaffolds* para aplicação em engenharia de tecidos.

Como apresentado, os hidrogéis são uma forma muito recorrente de utilização dos materiais. Eles são uma rede tridimensional interconectada com alta concentração de água e propriedades físicas e químicas ajustáveis e dinâmicas. Além disso, é um ótimo reprodutor para o ambiente extracelular, garante passagem de oxigênio e nutrientes, absorve exsudáveis, imita tecidos naturais, garante resposta a estímulos externos, são autocicatrizantes e podem ser injetados ou usados como biotinta para impressão 3D (THOMAS; SURENDRAN, 2020).

Antes de seguir com as aplicações em engenharia de tecidos, é importante introduzir os principais tipos de hidrogéis. Eles podem apresentar dois tipos de

ligações: não covalentes (chamados também de hidrogel supramolecular) ou ligações covalentes dinâmicas.

Primeiramente, os hidrogéis supramoleculares podem se apresentar através de interação eletrostática. Essas interações físicas são fortes e com boa reversibilidade. (SUN et al., 2013) é um dos exemplos de trabalhos que tratam dos chamados polianfólitos, isto é, polímeros com cargas catiônicas e aniônicas em diferentes unidades de repetição. As ligações cruzadas, sendo feitas através das interações físicas fortes e fracas, permitem uma elevada elasticidade, sem perder a capacidade de regeneração, como demonstrado na Figura 3-12.

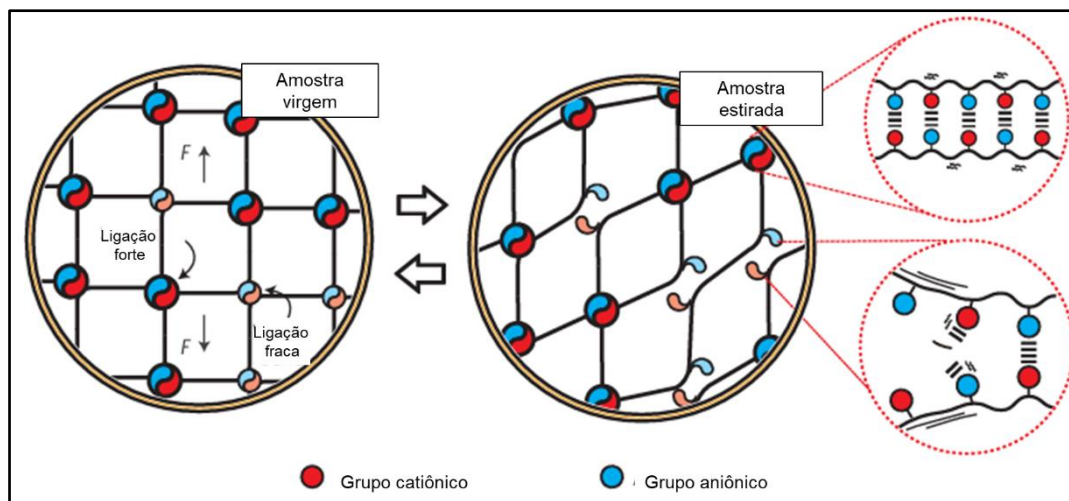


Figura 3-12 – Ilustração de uma rede polianfóptica com ligações iônicas fortes e fracas. Adaptada de (SUN et al., 2013).

As ligações fracas podem se quebrar e se regenerar, enquanto as fortes covalentes são responsáveis pela manutenção das propriedades mecânicas do hidrogel. Outra interação não covalente recorrente em hidrogéis é a ligação de hidrogênio. Graças à aleatoriedade de polimerização, esse tipo de interação permite a obtenção de propriedades ajustáveis (viscosidade, tamanho de cadeia, composição, etc.).

(SIJBESMA et al., 1997) demonstraram que a força, a quantidade e a direcionalidade das ligações definem o caráter reversível ou irreversível. Quando essas interações forem fracas e não direcionais, forma-se domínios ou géis, já quando são fortes e direcionais há o comportamento reversível. Neste caso, as ligações de hidrogênio garantem uma boa eficiência de reversibilidade.

Finalmente, as interações *host-guest* são formadas pela coordenação direcional entre 2 componentes (*host* e *guest*), induzida por interações hidrofóbicas e

empilhamento π - π . O *host* é um macrociclo, principalmente ciclodextrina (CD), com exterior hidrofílico (o qual permite a solubilização), e interior hidrofóbico (cavidade que recebe o *guest*, também hidrofóbico). Ademais, o caráter responsivo desses componentes garante a aplicação dos hidrogéis em sensores (PAL; BANERJEE, 2018). Exemplo disso é o desenvolvimento de um hidrogel multifuncional condutor elétrico e termossensitivo com capacidade de autocicatrização (DENG et al., 2018). Há, ainda outras interações não covalentes, como metal-ligante, entre outras, que são menos utilizadas e não serão abordadas.

De forma oposta às anteriores, as ligações covalentes dinâmicas se formam e se destroem simultânea e continuamente, em um equilíbrio. Como essa formação e destruição é dependente de fatores externos (pH, temperatura, grupo redox, etc.), elas garantem a resposta a estímulos, o que é imprescindível para aplicações em *drug delivery*, abordadas na seção 3.3.4.

Ademais, as propriedades mecânicas são superiores às anteriores, uma vez que são ligações mais fortes. As principais ligações são as já conhecidas reações Diels-Alder (cicloadição de espécies insaturadas entre um dieno conjugado e um dienófilo). (KOEHLER et al., 2013) utilizaram um hidrogel com as chamadas reações *click* (ou DA) para fazer a liberação localizada de uma droga que permite a diferenciação osteogênica de células-tronco. Por conta das especificidades das reações, é possível garantir uma liberação eficiente, dinâmica e específica. Há, também, outras ligações importantes estudadas em menor quantidade, como a troca tiol-sulfeto (CASUSO et al., 2015).

Há quatro grandes aplicações de hidrogéis em engenharia de tecidos: adesivos de tecidos, *scaffold* celular, filmes cicatrizantes e superfícies funcionais. A primeira, utilizada como cola ou remendo de tecido, precisa ser hemostático, aderente e ter capacidade de vedação, além de poder ser aplicado em diversos tecidos.

Nesse sentido, a capacidade autocicatrizante deve garantir a manutenção da adesão e das propriedades. Sendo assim, (PHADKE et al., 2012) desenvolveram um adesivo de tecido gástrico feito com hidrogel autocicatrizante por ligações de hidrogênio. Este material previne vazamento de suco gástrico e hemorragia, no caso de uma perfuração de estômago. Finalmente, sua aplicação através de injeção é fácil e garante bons resultados em ensaios com mucosa gástrica de coelhos.

Outra aplicação é em *scaffold* celular, uma plataforma bioativa onde células se

aderem e se proliferam, e pode ser transplantada para o corpo humano. Com isso, pode-se estudar as propriedades, reatividade, etc., além de modificar a superfície dos *scaffolds* 3D para favorecer a cultura celular. Esses materiais utilizados em terapia celular permitem um tratamento minimamente invasivo e reduz a perda de células, mesmo em regiões muito específicas. Ademais, fornecem um ambiente similar à matriz extracelular natural, apresentarem propriedades mecânicas adaptáveis ao tecido e rede 3D.

(CANCEDDA et al., 2003) estudaram diversas formas de desenvolver *scaffolds* gerando células específicas de cartilagens e ossos a partir de células-tronco embrionárias. Ademais, reuniram bons resultados de reparação desses tecidos, sem a necessidade de uma cirurgia muito invasiva, relatando a importância de uma escolha adequada das células e das matrizes para os *scaffolds*.

No mesmo caminho, (WU et al., 2016) provaram o sucesso da combinação de filmes biocompatíveis de diferentes características. O caráter duro e mole combinados é ótimo para a adesão em diversos tipos de tecidos, como a adesão de ligamento, tendão ou cartilagem no osso. Há, também, aplicações em filmes antibacterianos e anticâncer (REN et al., 2018) que demonstram a necessidade de materiais autocicatrizantes para atingir a máxima eficiência.

Finalmente, podem ser utilizados como superfícies funcionais, feitas para evitar adsorção de proteínas e infecção em biopolímeros (apresentando caráter antibacteriano e anti-incrustante). Um polímero super hidrofóbico é graftizado em uma superfície (semelhante a uma escova de cabelo), garantindo o caráter anti-incrustante e antibacteriano. Um exemplo é visto na Figura 3-13.

Com o uso, o caráter anti-incrustante do material é reduzido pela quebra das cadeias funcionalizadas. Assim, graças a um rearranjo interno de uma rede 3D de polímeros anti-incrustantes (PEO, poli-óxido de etileno), as cadeias se deslocam em direção à superfície, por conta do gradiente de concentração.

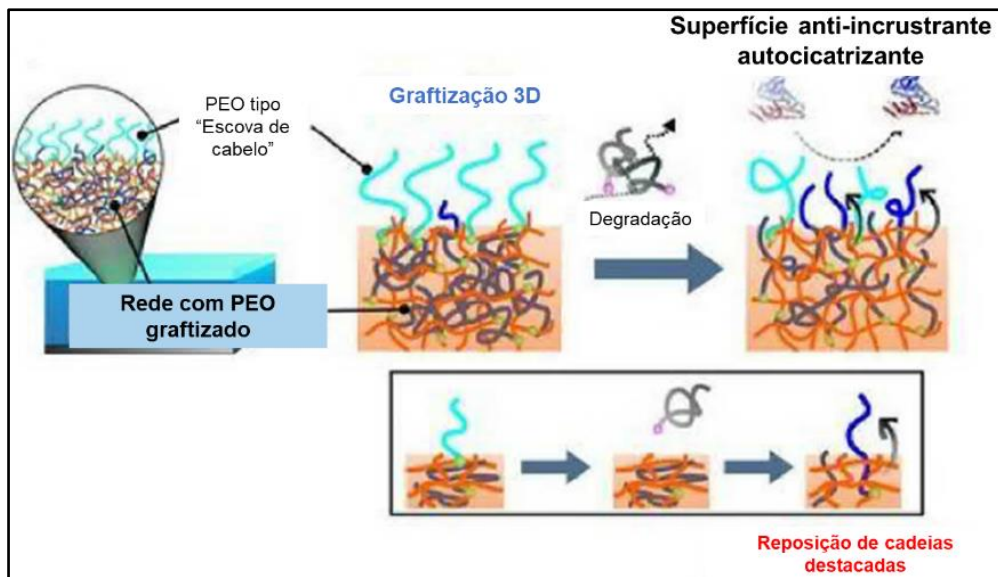


Figura 3-13 – Ilustração esquemática da autocatrização de uma superfície via graftização 3D. Adaptada de (KUROKI et al., 2013).

Assim, há uma substituição das cadeias removidas e as propriedades anteriores antibacterianas e anti-incrustantes são retomadas.

Ainda são vastas as possibilidades de aplicações em engenharia de tecidos, mas todas elas, de certa forma, visam um tratamento alternativo, menos invasivo e eficiente para doenças ou lesões. Apesar das dificuldades de normas, testes e inserção no mercado, é um campo no qual ainda há muito o que se pesquisar, assim, como os curativos inteligentes, tema do próximo tópico.

3.3.3 Curativos inteligentes

Normalmente, os curativos convencionais têm duas principais funções básicas: fechamento do ferimento e prevenção de infecção. No entanto, atualmente outros conceitos começam a se tornar importantes, como promover cicatrização eficiente, aderir no tecido, estancar o sangue, ser antibacteriano, adaptável em locais irregulares, garantir movimento do corpo, resistir a estímulos externos inesperados, entre outros.

Com isso, os hidrogéis também ganham muito espaço nesta área, uma vez que são capazes de manter a umidade, absorver exsudados e garantir a passagem de oxigênio e nutrientes. Deseja-se um caráter pseudoplástico para que possa ser injetado e a gelificação ocorra *in situ* e, assim, o ferimento seja completamente envolvido. O caráter autocicatrizante também é importante para que o curativo continue protegendo a ferida mesmo que ele se rompa mecanicamente. (ZHAO et al.,

2017) mostraram a importância de um curativo para pele antibacteriano, com capacidade de aprisionar radicais livres e eletroatividade, que pode ser observada na Figura 3-14.

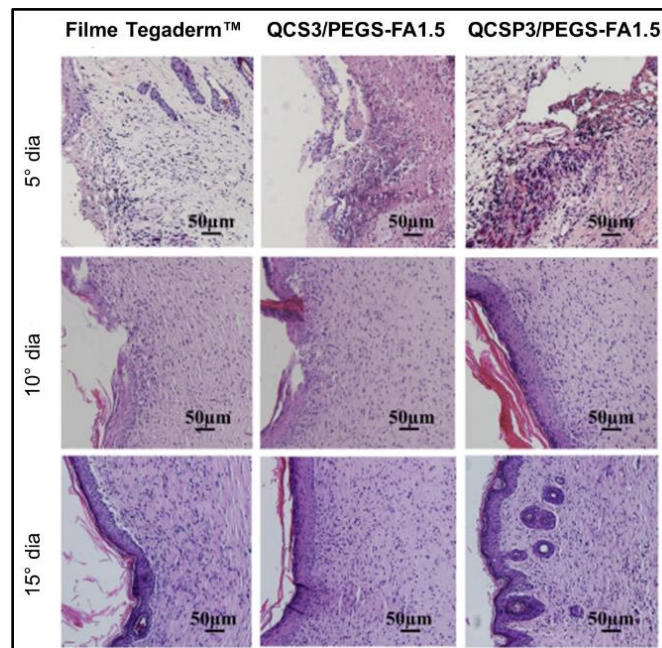


Figura 3-14 – Evolução histomorfológica da regeneração do ferimento com o curativo comercial e os hidrogéis pesquisados ao longo de 5, 10 e 15 dias. Adaptada de (ZHAO et al., 2017).

O fato de os dois tipos hidrogel de polianilina e quitosana quaternizada pesquisados serem injetáveis e altamente adesivos permite uma coagulação sanguínea adequada *in vivo*. Com isso, o crescimento celular é favorecido em um modelo de pele, como pode ser observado nas imagens do QCS3/PEGS-FA1.5 e QCSP3/PEGS-FA1.5, em comparação com o curativo tradicional Tegaderm™ ao longo dos dias.

Outro exemplo é demonstrado por (XU et al., 2017) em um hidrogel autocicatrizante supramolecular a base de alginato de sódio. Este curativo inteligente garante uma boa e rápida cicatrização, além de ser facilmente removido, por conta da natureza dinâmica das ligações supramoleculares, após sua solubilização. Há diversos exemplos que garantem uma promissora aplicação desse tipo de curativo, mas sua participação no mercado ainda é incipiente. Já outra aplicação que vem ganhando cada vez mais espaço é na medicina regenerativa ligada a *drug, cell* e *gene delivery*.

3.3.4 Drug, Cell e Gene Delivery

A medicina convencional normalmente utiliza medicamentos via oral ou venal

para o tratamento de doenças específicas, como câncer, infecções etc. Com isso, há grandes efeitos colaterais e um baixo foco do medicamento, uma vez que ele passa por toda a corrente sanguínea antes de chegar no local a ser tratado. Já na medicina regenerativa, há baixa toxicidade e a liberação específica e adequada.

Ademais, o tratamento pode ocorrer não só com a ajuda de medicamentos (*drug*) (QU et al., 2017), como com a utilização de genes específicos ou até com outros tipos de células, como de bactérias ou anticorpos (*gene* e *cell*, respectivamente) (HSIEH et al., 2018). Geralmente, este tipo de tratamento se dá com a introdução de um gene externo para estimular regeneração de tecido ou tratamento de doenças e pode ser viral (causando resposta imune, o que não é adequado) ou não-viral (apresenta um maior potencial de pesquisa) (KHAN et al., 2019).

Novamente os hidrogéis injetáveis entram com grande potencial, pois promovem um tratamento minimamente invasivo e o caráter autocicatrizante previne perda de medicamento e garante sua liberação no local específico. Somado a isso, há suas propriedades já discutidas de degradação adaptável, propriedades mecânicas adequadas, elevada concentração de água e liberação controlada pelos estímulos adequados (pH, temperatura, etc.).

A capacidade de autocicatrização também entra como uma variável importante, pois em materiais tradicionais, quando se tem uma gelificação lenta pode ocorrer perda de carregamento. Por outro lado, uma gelificação rápida gera solidificação prematura. Nesse ínterim, a autocicatrização permite um dinamismo nessa propriedade e gera maior versatilidade do material.

(HASAN et al., 2015; LI; MOONEY, 2016) demonstram exemplos da grande versatilidade de aplicações dos hidrogéis. Os primeiros obtiveram sucesso na reparação de tecidos cardíacos após infarto do miocárdio sem a necessidade de um tratamento convencional invasivo. Neste caso, os hidrogéis podem ser os portadores de células específicas ou de drogas para o tratamento localizado, sem a necessidade de uma intervenção cirúrgica. Já os segundos, trouxeram diversas possibilidades de aplicações em *drug delivery*, relacionando sempre com as propriedades ajustáveis deste tipo de material, como ilustra a Figura 3-15.

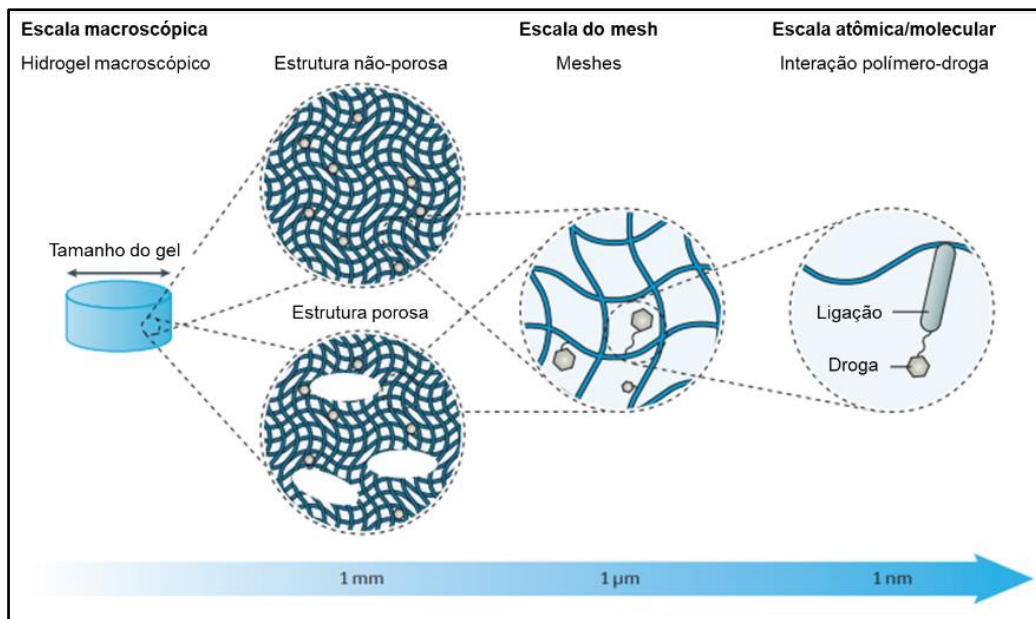


Figura 3-15 – Esquema da estrutura porosa ou não-porosa dos hidrogéis, detalhando a interação do material com o medicamento a ser liberado. Adaptada de (LI; MOONEY, 2016).

Várias são as formas de interação entre a droga e o hidrogel e isso é um ponto crucial para a liberação da quantidade certa, no local e tempo adequados. A Figura 3-16 indica diversas formas de liberação do vetor de tratamento, com base no tamanho da molécula da droga (ou outra forma de tratamento) e no tamanho de *mesh* da rede reticulada do hidrogel.

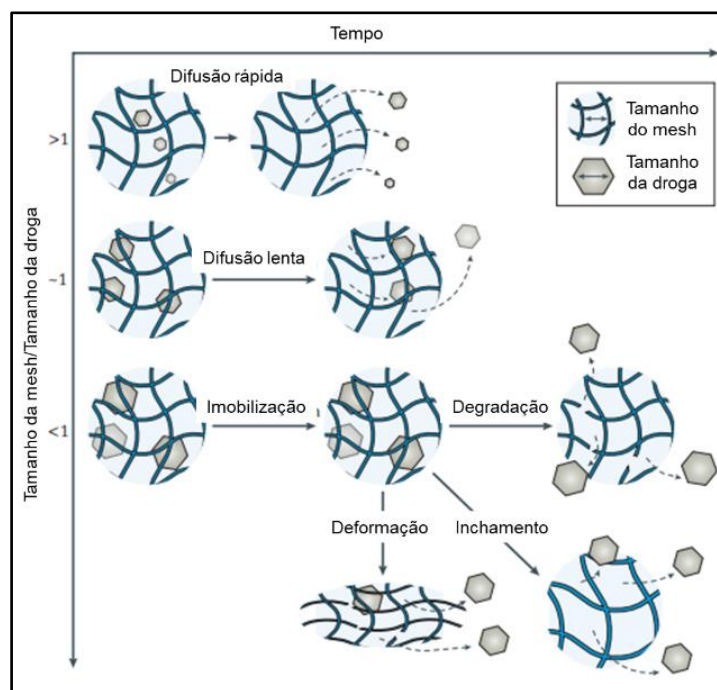


Figura 3-16 – Formas de liberação da droga, biomolécula ou célula em função do tamanho de mesh da rede do hidrogel em relação ao tamanho do vetor de tratamento. Adaptada de (LI; MOONEY, 2016).

O tempo e a forma de liberação da molécula de tratamento devem ser

adequados para o local, doença, tipo de tratamento, etc. Nesse ínterim, esses parâmetros devem ser ajustados para que o tratamento ocorra de forma eficiente. Quando o *mesh* da rede é muito maior que o tamanho da molécula, há uma liberação rápida da droga via difusão. Já quando os tamanhos se aproximam, a difusão ainda ocorre, mas de forma lenta. Finalmente, quando a molécula é muito maior do que o tamanho da rede, a liberação dificilmente ocorre pelo último mecanismo, por conta da dificuldade de movimentação. Normalmente, fatores externos influenciam na liberação, como a deformação, inchamento ou degradação da rede. Outro fator importante a ser observado é a interação entre a droga e o hidrogel. Diversas possibilidades de ligação são exemplificadas na Figura 3-17.

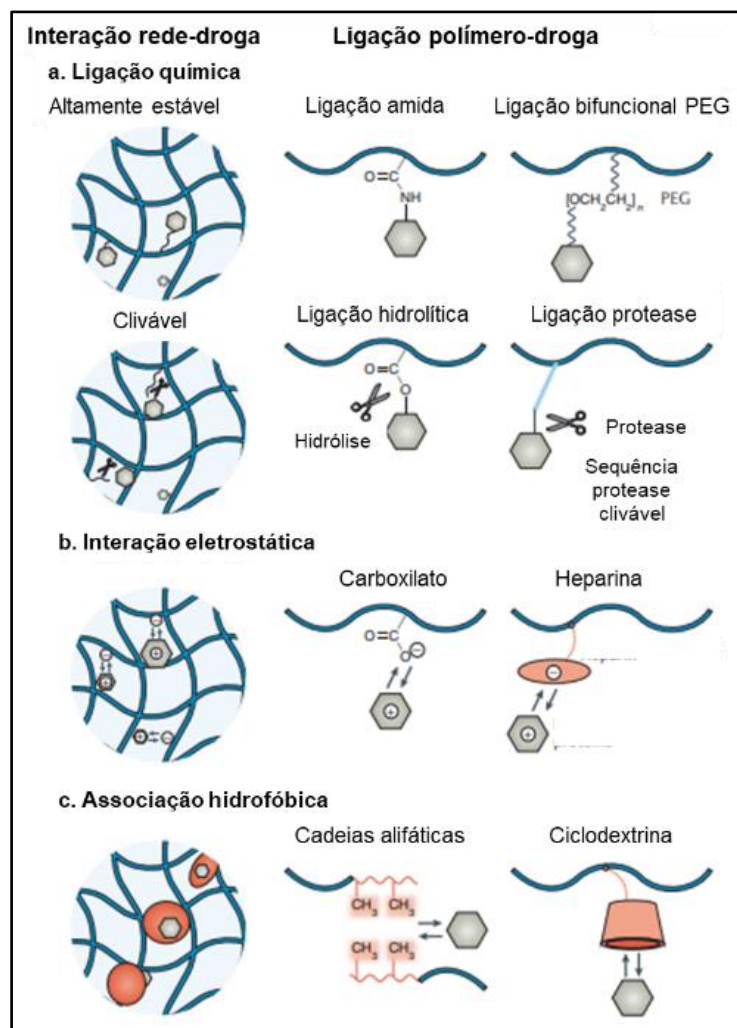


Figura 3-17 – Interações entre a droga e o hidrogel. Adaptada de (LI; MOONEY, 2016).

Esta ligação pode ocorrer de forma covalente estável, clivável, eletrostática, ou por uma associação hidrofóbica. Por exemplo, fases hidrofóbicas são inadequadas para drogas hidrofílicas, então usa-se moléculas com cavidades hidrofóbicas,

formando complexos com as drogas. Esses complexos devem ser adaptados para serem desfeitos no local adequado, respondendo corretamente aos estímulos externos.

(SHI et al., 2016) utilizaram uma matriz de ácido hialurônico (HA) modificado com bifosfonato (BP) com nanopartículas de silicato de magnésio ($MgSiO_3$) carregadas de drogas. Tais nanopartículas têm também a função de reticular o hidrogel autocicatrizante. Em pH específicos, a ligação cruzada é rompida e a droga é liberada, como demonstra a Figura 3-18.

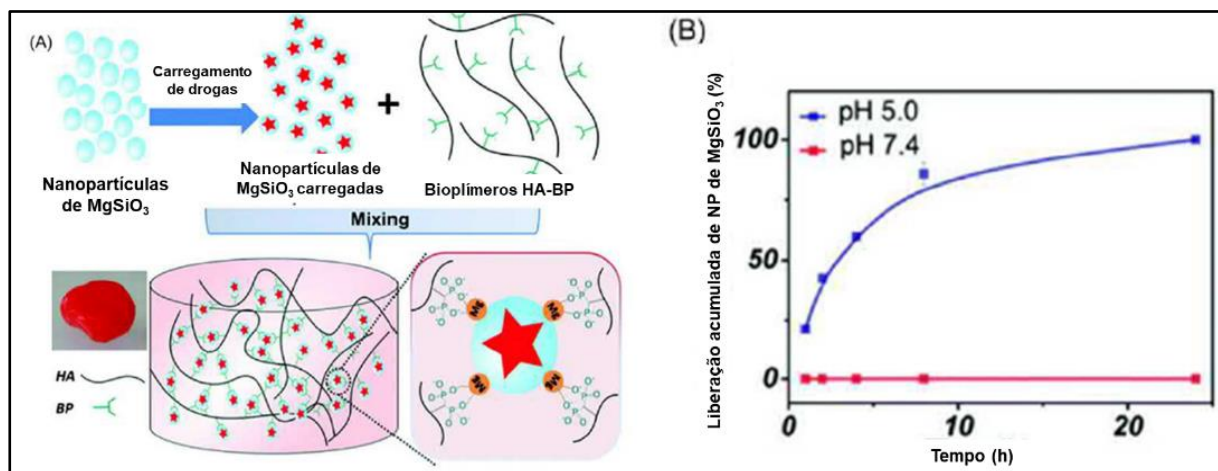


Figura 3-18 – (A) Formação do hidrogel via interação dinâmica e reversível entre $MgSiO_3$ e biopolímero HA-BP e (B) liberação das nanopartículas de silicato de magnésio. Adaptada de (SHI et al., 2016).

Neste caso, a especificidade do pH é utilizada para a liberação de drogas contra câncer em regiões próximas de tumores. Assim, há uma maior concentração da droga no local exato, aumentando sua eficiência e diminuindo seus efeitos colaterais.

As ligações tipo Diels-Alder são muito recorrentes pelo fato de serem dinâmicas e específicas. (GUARESTI et al., 2019) estudaram hidrogéis injetáveis autocicatrizantes via ligações DA, em função do pH do meio. Neste caso, as ligações dinâmicas reversíveis são responsáveis pela reticulação do material e se formam e se quebram dependendo do pH. Com base nisso, pode-se aplicar este tipo de hidrogel na liberação de agentes em locais específicos do corpo humano.

Há muitas outras formas de associar o tratamento regenerativo aos materiais inteligentes. Além das diferentes propriedades do corpo humano, estímulos externos podem promover a liberação do ativo. Por exemplo, pode-se fazer tratamento com micro-ondas, terapia magnética, ultrassom, etc., que causam a liberação da droga ou

molécula no local adequado.

Até agora, não se aprofundou quanto à forma de produção dos exemplos citados, pois o intuito é afunilar para um tipo de obtenção: a manufatura aditiva. Este processamento apresenta muitas vantagens e um grande potencial.

3.4 POLÍMEROS AUTOCICATRIZANTES COM APLICAÇÃO BIOMÉDICA PRODUZIDOS POR IMPRESSÃO 3D OU 4D

3.4.1 Impressão 3D

A impressão 3D consiste na construção de um objeto camada por camada (manufatura aditiva). Antes da sua criação, o objeto é criado em um *software* de computador e, em seguida, fracionado em pequenos elementos (*slicing*). Esse arquivo é lido pela impressora e o objeto é impresso segundo um caminho de impressão, de acordo com os parâmetros necessários. Um esquema do procedimento é demonstrado na Figura 3-19.

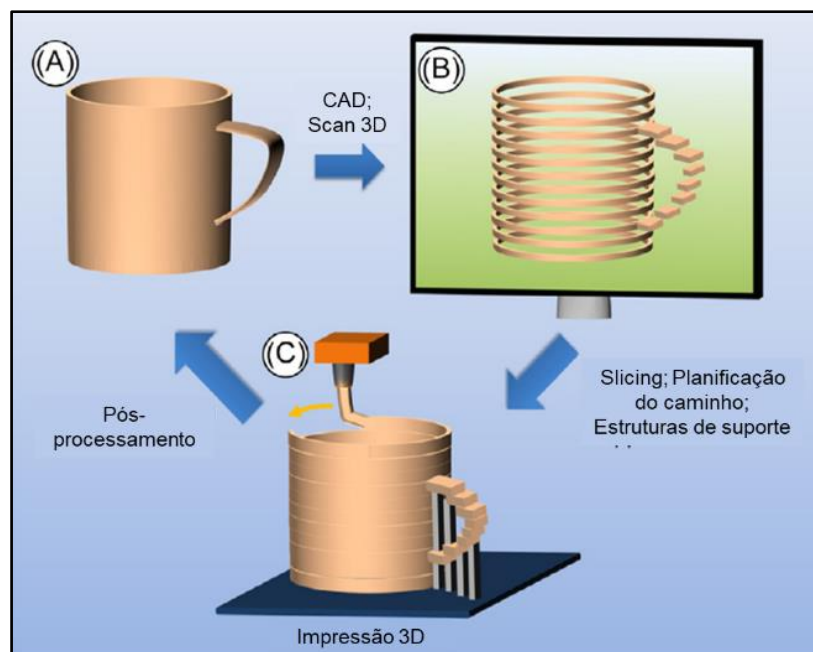


Figura 3-19 – Esquema de produção de uma peça via manufatura aditiva. Adaptada de (SADASIVUNI; DESHMUKH; ALALI ALMAADEED, 2020).

Com isso, abre-se um leque de possibilidades de estruturas complexas, possibilidade de criação de regiões ocas e maciças, alta resolução, entre outros. O processo é, portanto, eficiente, com menos desperdício, menor demanda de energia do maquinário. Por outro lado, apresenta menor custo-benefício, é menos conveniente em grande escala e é impossível para muitos objetos (SADASIVUNI; DESHMUKH; ALALI ALMAADEED, 2020).

Como dito, na última década, os estudos de medicina regenerativa (principalmente para tecidos, órgãos) aumentaram, muito por conta da dificuldade logística de doação e transplante de órgãos. Com isso, o uso de *scaffolds* se mostrou como uma necessidade para mimetizar o ambiente celular e, com isso, induzir a regeneração.

Para isso, é necessário que haja poros interconectados para promover o crescimento de células. Então, estes poros têm papel decisivo e diversos fatores (tamanho de poro, área superficial, relação volume/superfície) são otimizados para o crescimento celular.

Idealmente, o *scaffold* deve apresentar algumas características: biocompatibilidade, biodegradabilidade, propriedades mecânicas parecidas com o tecido a ser implantado, atoxicidade, capacidade de gerar as próprias células, etc. Em suma, não pode durar para sempre e deve estimular a regeneração do tecido.

Normalmente, os biopolímeros utilizados podem ser naturais (como o colágeno) ou sintéticos (poli L-ácido lático, PLLA; poliácido glicólico, PGA; poliácido lático-co-ácido glicólico, PLGA). Cada material pode, portanto, ser impresso de segundo diferentes formas, como demonstra a Figura 3-20.

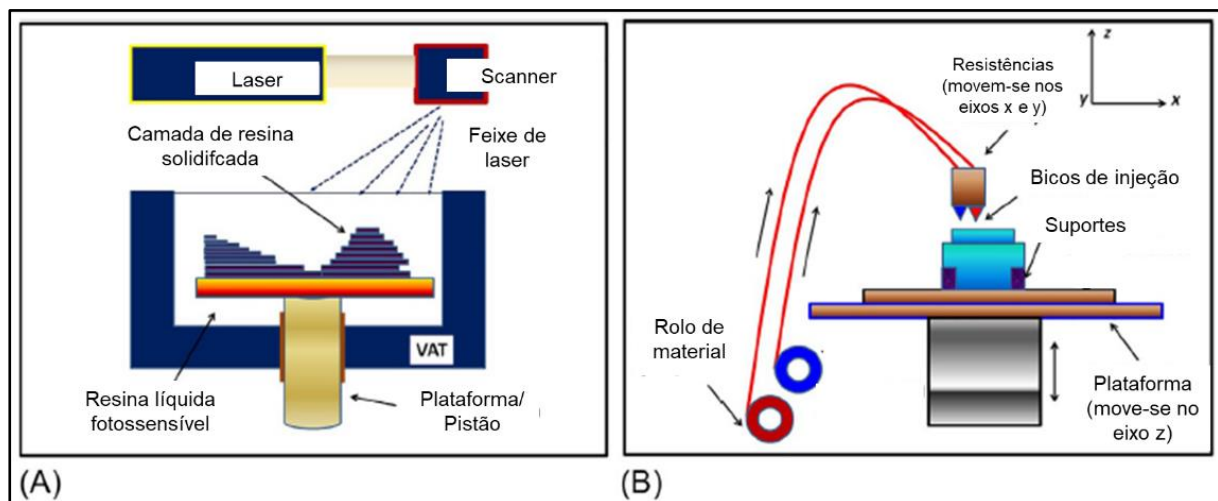


Figura 3-20 – Representação esquemática das três principais tecnologias de impressão 3D. (A) Estereolitografia (SLA); (B) Deposição de filamento fundido (FDM). Adaptada de (SADASIVUNI; DESHMUKH; ALALI ALMAADEED, 2020).

3.4.1.1 Estereolitografia (SLA)

Este é o primeiro método de impressão 3D utilizado e depende de polímeros fotossensíveis. A deposição é feita camada por camada e a polimerização ocorre em um padrão específico através de uma lâmpada UV. Ele garante uma elevada precisão para estruturas complexas com alta resolução (da ordem de micrômetros), além de

possibilita uma deposição heterogênea (mais de um material). No entanto, apresenta baixa taxa de produção, as resinas também são fotossensíveis na natureza (o que pode originar uma possível degradação precoce) e uso de UV pode prejudicar células usadas em tratamentos biomédicos.

(ELOMAA et al., 2011) estudaram a construção de um *scaffold* através deste método, utilizando poli(ϵ -caprolactona). Esta resina foi funcionalizada e fotopolimerizada sem a necessidade de solventes. O objeto obtido apresenta uma estrutura complexa, como observado na Figura 3-21.

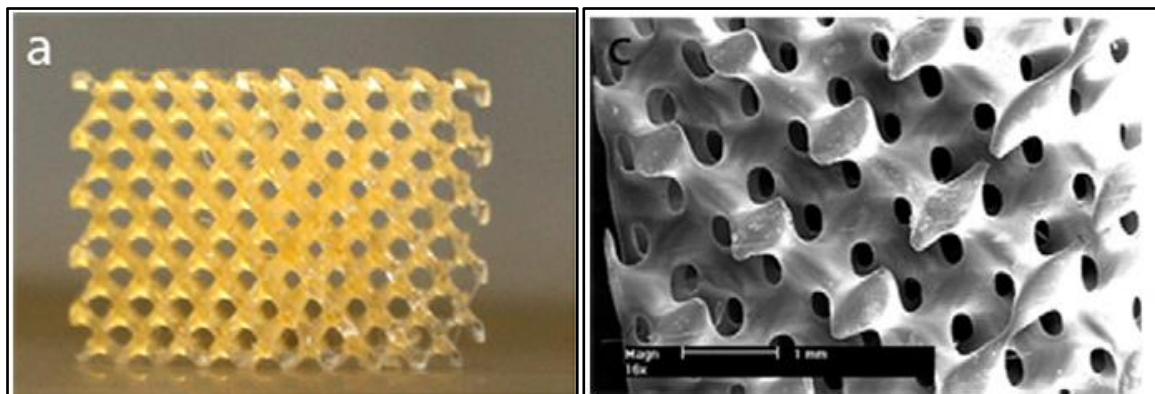


Figura 3-21 – Foto e imagem de MEV do “scaffold” desenvolvido. Adaptada de (ELOMAA et al., 2011).

Com isso, os autores conseguiram criar um *scaffold* compatível com células vivas e com porosidade interconectada. Isso permite a aplicação no corpo humano e possível implantação.

3.4.1.2 Impressão 3D por Microextrusão

Este processo ocorre com o suprimento de biotinta (na qual células podem ser misturadas) pelo bico de injeção, seguindo um *design* de computador. A viscoelasticidade da biotinta deve ser controlada para não danificar as células e deve apresentar um comportamento pseudoplástico e com gelificação rápida. A biotinta tem a função de imitar ou reproduzir o ambiente celular ou formar estruturas e pode ser usada em diversas aplicações.

(LI et al., 2015a) desenvolveram um hidrogel de polipeptídeo-DNA baseado em multicamadas para microextrusão 3D *in situ*. A Figura 3-22 representa um esquema da impressão heterogênea para a formação do hidrogel.

A mistura das duas biotintas (A e B) permite a formação de ligações cruzadas e, por consequência, formação do hidrogel. Fez-se, então, um estudo das propriedades curativas e propriedades mecânicas para possibilidade de aplicação

como novo material.

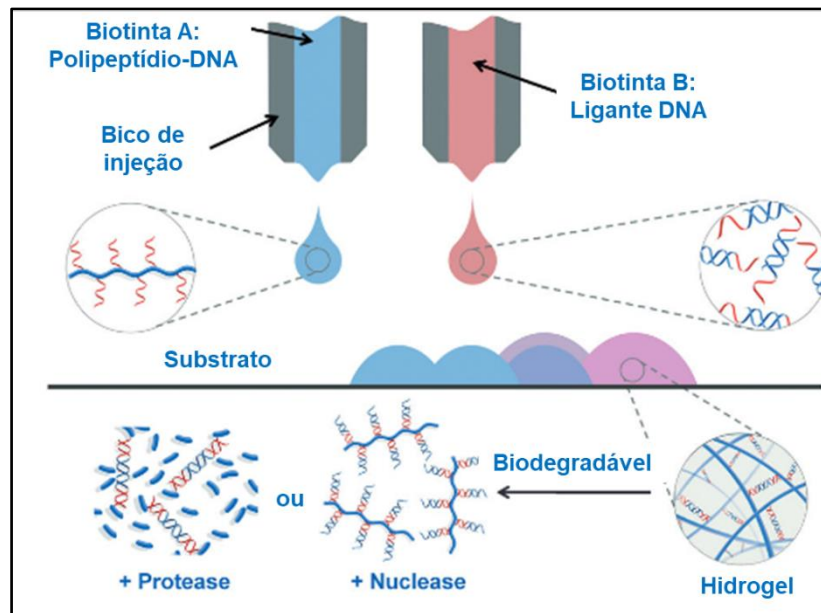


Figura 3-22 – Esquema da impressão 3D do hidrogel de polipeptídeo-DNA. Adaptada de (LI et al., 2015a).

Com isso, obteve-se um hidrogel supramolecular com excelentes propriedades autocicatrizantes, com células viáveis e com plenas capacidades de funções celulares.

3.4.1.3 Impressão 3D por Jato de Tinta

Se dá como uma alternativa para a SLA, na qual a cabeça de impressão se move para injetar um fluxo contínuo da solução a ser impressa. Assim, o processo garante uma organização em um espaço 3D dos componentes celulares. Esta tecnologia é uma grande possibilidade para aplicação em *drug delivery*, como visto por (KYOBULA et al., 2017).

Os autores produziram tabletes de cera de abelha com diferentes geometrias para possível aplicação em liberação controlada de drogas. Com isso, foi possível estudar a influência da geometria na liberação de drogas, demonstradas na Figura 3-23.

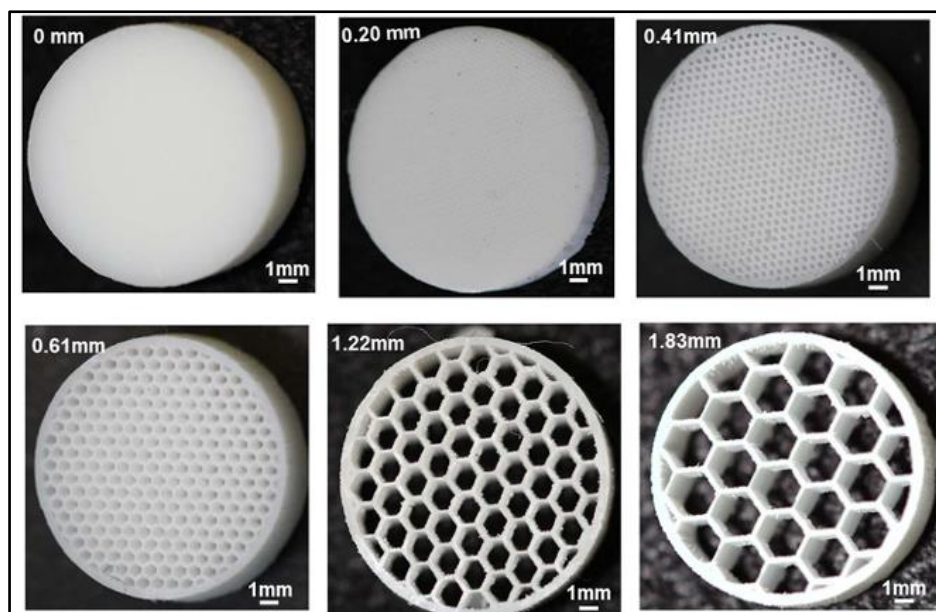


Figura 3-23 – Fotografias do tablete sólido e dos tabletes com estrutura “honeycomb” de diferentes tamanhos entre 0,20 e 1,83 mm. Adaptada de (KYOBULA et al., 2017).

Conclui-se que esta tecnologia de impressão é ideal para a obtenção de liberadores de droga (ou drogas), com geometrias complexas.

3.4.1.4 Deposição de Filamento Fundido (FDM)

Aqui, ocorre a extrusão de filamento fundido, em um processo mais simples comparado aos anteriores. No entanto, há um maior tempo de operação, uma menor resolução e a alta temperatura de transformação dos polímeros pode prejudicar células. Ademais, é limitado a uma certa gama de materiais (PLA, ABS, PCL, PLGA, geralmente combinados com biomateriais).

Exemplo disso é o trabalho de (OLADAPO; ZAHEDI; ADEOYE, 2019) que produziu *scaffolds* para reparação de ossos com PLA e partículas de ácido hialurônico carbonadas (cHA) em diferentes quantidades. Com isso, estudou-se as melhores composições para a aplicação na substituição de tecidos ósseos e concluiu-se que a composição 80/20 PLA/cHA apresentou os melhores resultados de compatibilidade com o tecido e propriedades mecânicas.

3.4.1.5 Outras Tecnologias de Impressão 3D

Há inúmeros outros processos que podem ser utilizados, como a sinterização seletiva a laser, porém demanda muita energia e o laser pode ser problemático quando se adiciona células do corpo humano. Outra opção são processos indiretos, através da criação de moldes sacrificiais (também chamados de negativos). Esses

últimos são baseados em solventes e geram um *scaffold* adaptável, que pode substituir o órgão afetado.

Um exemplo da aplicação de impressão indireta é estudado por (HUN PARK et al., 2013). Os autores produziram um negativo em partículas de gelatina e o *scaffold* final a partir do molde impresso. Com isso, foi possível criar moldes da cabeça da mandíbula específicos para cada paciente, através de exames de imagem. Todo o processo é descrito na Figura 3-24.

Os autores criam um negativo de gelatina, o qual foi infiltrado por PCL para obter os *scaffolds* deste material. Ademais, para os de quitosana, o produto anterior foi novamente infiltrado por este material.

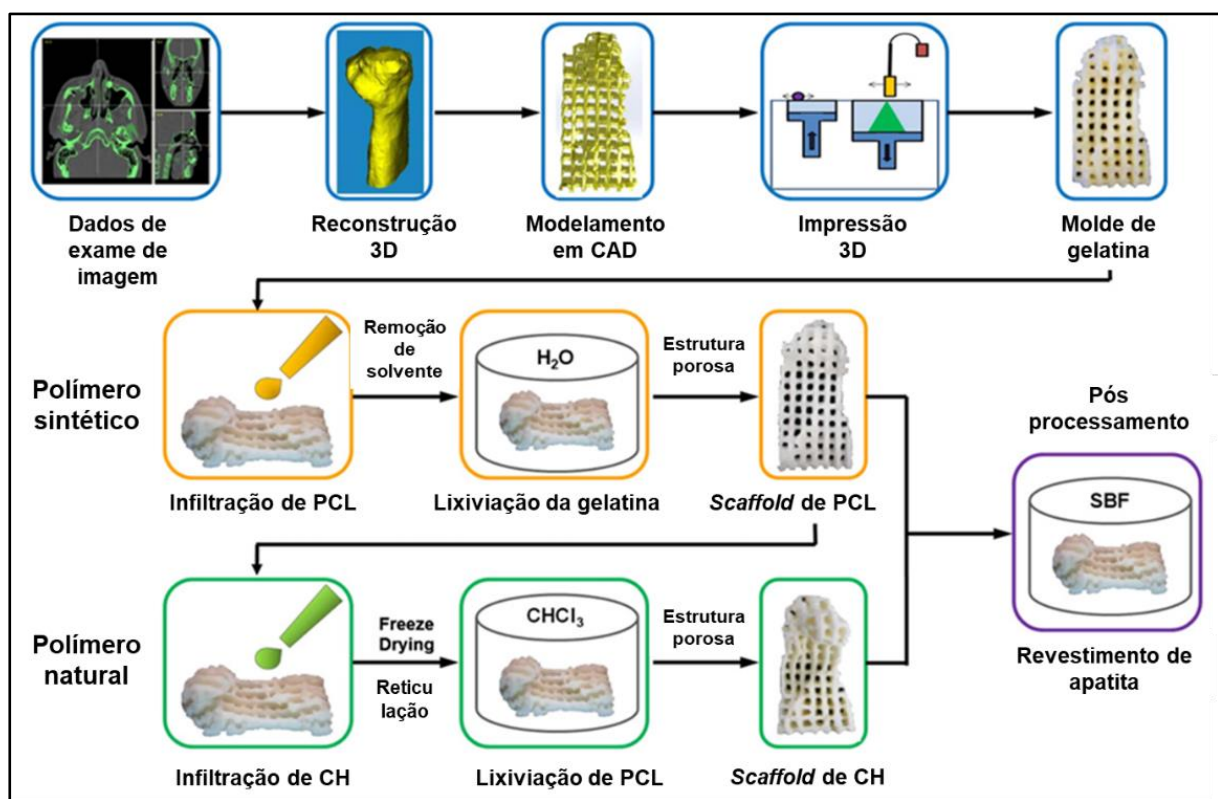


Figura 3-24 – Processo de fabricação do “scaffold” por impressão 3D indireta. Adaptada de (HUN PARK et al., 2013).

Ambos passaram por um processo de biocompatibilização para aumentar a citocompatibilidade e bioatividade. Apesar de não apresentar ensaios para diferenciação celular e regeneração de tecidos, a técnica é muito promissora.

A Tabela 3-3 sintetiza as principais técnicas de impressão 3D, juntamente com seus principais pontos positivos e negativos, focando em aplicações biomédicas.

Tabela 3-3 – Breve revisão de técnicas de impressão 3D comumente utilizadas para aplicações biomédicas. Adaptada de (SADASIVUNI; DESHMUKH; ALALI ALMAADEED, 2020).

Tecnologia	Vantagens	Desvantagens
Estereolitografia	Alta resolução Fabricação rápida Facilidade de impressão de geometrias complexas	Restrito a fotopolímeros Luz UV tóxica a células Processo caro
Microextrusão	Controle de condições de impressão Possível imprimir células	Processo lento Apenas viável para líquidos viscosos
Jato de Tinta	Vasta quantidade de materiais Impressão simultânea de componentes bioativos Relativamente barato	Potencialmente tóxico Processo lento
Deposição de Filamento Fundido	Baixa toxicidade Processo barato	Quantidade de materiais limitada Baixa resolução

3.4.2 Impressão 4D

Este tipo de tecnologia é semelhante ao anterior, somada a combinação com a propriedade de “automontagem” do objeto impresso 3D, após a exposição a estímulos externos (temperatura, pH, pressão, umidade, etc.). Nesse sentido, o tempo é tido como a quarta dimensão e os estímulos externos podem produzir retração, dobramento, expansão, etc. (SADASIVUNI; DESHMUKH; ALALI ALMAADEED, 2020).

Ainda mais que a anterior, esta é uma tecnologia emergente e apresenta diversos desafios, como características termomecânicas, anisotropia, porosidade, corrosão, estabilidade a longo prazo, rentabilidade. Busca-se, com isso, uma maior biocompatibilidade para aplicações em próteses ósseas, dentárias, *scaffolds*, engenharia de tecidos, com possibilidade de modificações para cada paciente, de acordo com cada anatomia específica. Para além de aplicações biomédicas, a impressão 4D pode, também, estar presente em embalagens inteligentes, metamateriais ou dispositivos inteligentes (KUANG et al., 2019).

São dois os principais tipos de materiais utilizados, os polímeros com memória de forma (SMP) e hidrogéis. Como visto, os primeiros apresentam uma recuperação da forma após impressão, por conta de estímulos externos. Assim, garante-se implantes menos invasivos, estruturas autoemaranhantes, *drug delivery* (HUANG et al., 2013). Os SMP são vantajosos em relação aos metais e às cerâmicas, por conta

de apresentar uma boa recuperação da forma, baixa densidade, processabilidade, alto controle de propriedades, mesmo apesar das menores propriedades mecânicas.

Os hidrogéis são baseados na integração de redes interligadas, mas são muito moles para serem transformados em estruturas rígidas e podem sofrer uma rápida degradação. Por outro lado, apresentam elevada tenacidade e possibilidade de mudança de volume. (LI et al., 2015b) desenvolveram um hidrogel autocicatrizante com propriedades anti-incrustantes, reduzindo a chance de infecções quando injetados no corpo humano e aumentando a chance curar tecidos danificados.

São dois os principais fatores importantes para a impressão 4D. O primeiro é a temperatura, pois muitos biopolímeros apresentam temperatura de transição próximas de temperaturas fisiológicas, se tornando o parâmetro mais frequente. (GANDHI et al., 2015) fez a integração de polímero termossensível com células-alvo, onde o polímero libera elementos para formar uma estrutura 3D no local adequado, através de uma mudança de fase. Assim, a liberação de drogas é altamente específica e localizada.

O segundo é o controle de água ou solventes. Eles reduzem a temperatura de transição quando são difundidos para o *bulk* do material, ocorrendo a transformação de forma em temperaturas mais baixas. No entanto, é mais difícil de ser utilizado e controlado.

Há muitas outras aplicações na área biomédica, apresentando o comportamento autocicatrizante do material como um ponto importante, como em peles artificiais (PARK et al., 2020). No entanto, as pesquisas ainda são incipientes e precisam de maiores aprofundamentos.

4 CONCLUSÃO

O intuito deste trabalho foi trazer um tema com grandes potencialidades e pouco visto durante o curso de Engenharia de Materiais. Ademais, ele foi organizado baseando-se no conceito do tetraedro da EMa, muitas vezes visto ao longo dos anos de graduação. Partiu-se do princípio de explicar a propriedade autocicatrizante dos materiais como um todo para se justificar as razões de os polímeros serem a classe mais estudada.

Toda a versatilidade e possibilidade de ajuste de configurações, funcionalizações, assim como suas propriedades físico-químicas fazem dos polímeros os grandes promissores para este tipo de aplicação. Com isto, soma-se o fato de uma vasta possibilidade de aplicações que demandem e justifiquem a propriedade autocicatrizante, como em revestimentos, indústria aeroespacial e, principalmente, na área biomédica.

Os polímeros, na forma de biopolímeros, já são estudados para a aplicação no corpo humano e esta área foi designada como ponto principal deste estudo por conta do apelo por uma medicina regenerativa. Com isso, há grandes possibilidades de utilização, principalmente ligados a *drug delivery*, engenharia de tecidos, biossensores, *scaffolds* e curativos inteligentes, mesmo com as limitações de normas na área.

Em todos os casos, os hidrogéis injetáveis sempre entram como grandes precursores. Suas propriedades mecânicas, a possibilidade de um tratamento pouco invasivo, elevada concentração de água, permeabilidade a oxigênio e resposta a estímulos específicos garantem uma grande vantagem. Com isso, é possível uma grande especificidade de liberação de drogas em locais específicos, favorecer o crescimento celular em *scaffolds* antes da implantação e diversas outras aplicações.

No entanto, tanto os hidrogéis, quanto polímeros com memória de forma e outros biopolímeros (naturais ou sintéticos), podem ser produzidos de diversas formas. Então, a manufatura aditiva (impressões 3D e 4D) traz muitos pontos positivos, como a diminuição de desperdícios, redução do uso de solvente e, principalmente, a possibilidade de criação de produtos específicos para cada paciente. Apesar disso, ainda são incipientes os estudos que permitem sua aplicação mais difundida, devido às suas especificidades.

Dentre todas as tecnologias de manufatura aditiva, ainda há vantagens e

desvantagens para cada uma, com base no que se deseja produzir. Todos os parâmetros de impressão (temperatura, necessidade de UV, cisalhamento, etc.) devem ser interpretados para que a técnica correta seja escolhida. Finalmente, a chamada impressão 4D abre portas para grandes possibilidades, uma vez que os estímulos externos podem ainda mudar a forma e a estrutura do produto impresso.

Nesse sentido, o presente trabalho buscou abordar diversos temas menos discutidos durante o curso, bem como incitar uma discussão embasada sobre vantagens e desvantagens de cada classe de materiais, tipo de processamento e as respectivas propriedades, visando a aplicação na área biomédica. A fim de aprofundar mais no estudo, seria interessante expandir para outros processamentos, assim como entender se é possível utilizar mais materiais naturais para incitar ainda mais o caráter ecológico. Finalmente, seria importante aumentar ainda mais a quantidade de estudos, para que se criasse normas que guiarium e facilitariam a implementação desses materiais no mercado.

REFERÊNCIAS

ANDO, K. et al. (Crack-healing+proof test): a new methodology to guarantee the structural integrity of a ceramics component. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 22, n. 1, p. 121–128, 1 jan. 2002.

BI, B. et al. In-situ forming thermosensitive hydroxypropyl chitin-based hydrogel crosslinked by Diels-Alder reaction for three dimensional cell culture. **Carbohydrate Polymers**, v. 212, p. 368–377, 15 maio 2019.

BINDER, W. H. **Self-healing polymers: From principles to applications**. 1. ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2013.

CANCEDDA, R. et al. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone. **Matrix Biology**, v. 22, n. 1, p. 81–91, 1 mar. 2003.

CASUSO, P. et al. Injectable and Self-Healing Dynamic Hydrogels Based on Metal(I)-Thiolate/Disulfide Exchange as Biomaterials with Tunable Mechanical Properties. **Biomacromolecules**, v. 16, n. 11, p. 3552–3561, 29 set. 2015.

CHEN, X. et al. A thermally re-mendable cross-linked polymeric material. **Science**, v. 295, n. 5560, p. 1698–1702, 1 mar. 2002.

CHO, S. H. et al. Polydimethylsiloxane-Based Self-Healing Materials. **Advanced Materials**, v. 18, n. 8, p. 997–1000, 18 abr. 2006.

CHUNG, C.-M. et al. Crack Healing in Polymeric Materials via Photochemical [2+2] Cycloaddition. **Chemistry of Materials**, v. 16, n. 21, p. 3982–3984, 1 out. 2004.

DENG, Z. et al. Multifunctional Stimuli-Responsive Hydrogels with Self-Healing, High Conductivity, and Rapid Recovery through Host-Guest Interactions. **Chemistry of Materials**, v. 30, n. 5, p. 1729–1742, 13 mar. 2018.

ELOMAA, L. et al. Preparation of poly(ϵ -caprolactone)-based tissue engineering scaffolds by stereolithography. **Acta Biomaterialia**, v. 7, n. 11, p. 3850–3856, 1 nov. 2011.

GANDHI, A. et al. Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 2, p. 99–107, 1 abr. 2015.

GHOSH, S. K. **Self-Healing Materials: Fundamentals, Design Strategies and Applications**. 1. ed. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.

GUARESTI, O. et al. Reversible swelling behaviour of Diels–Alder clicked chitosan hydrogels in response to pH changes. **Express Polymer Letters**, v. 13, n. 1,

p. 27–36, 2019.

GUO, Q. et al. A cephalopod-inspired mechanoluminescence material with skin-like self-healing and sensing properties. **Materials Horizons**, v. 6, n. 5, p. 996–1004, 1 jun. 2019.

HAGER, M. D. et al. Self-Healing Materials. **Advanced Materials**, v. 22, n. 47, p. 5424–5430, 14 dez. 2010.

HAN, L. et al. Self-Healable Conductive Nanocellulose Nanocomposites for Biocompatible Electronic Skin Sensor Systems. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 11, n. 47, p. 44642–44651, 27 nov. 2019.

HASAN, A. et al. Injectable Hydrogels for Cardiac Tissue Repair after Myocardial Infarction. **Advanced Science**, v. 2, n. 11, p. 1500122, 1 nov. 2015.

HE, S. M. et al. Thermally activated precipitation at deformation-induced defects in Fe-Cu and Fe-Cu-B-N alloys studied by positron annihilation spectroscopy. **Phys. Rev. B**, v. 81, n. 9, p. 94–103, 1 mar. 2010.

HE, Y. et al. A Self-Healing Electronic Sensor Based on Thermal-Sensitive Fluids. **Advanced Materials**, v. 27, n. 31, p. 4622–4627, 1 ago. 2015.

HSIEH, F. Y. et al. Non-viral delivery of an optogenetic tool into cells with self-healing hydrogel. **Biomaterials**, v. 174, p. 31–40, 1 ago. 2018.

HUANG, W. M. et al. Shaping tissue with shape memory materials. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 4, p. 515–535, 1 abr. 2013.

HUN PARK, J. et al. Customized biomimetic scaffolds created by indirect three-dimensional printing for tissue engineering. **Biofabrication**, v. 5, n. 4, p. 045003, 23 set. 2013.

INAMUDDIN et al. **Self-Healing Smart Materials and Allied Applications**. 1. ed. Beverly, MA: Wiley-Scrivener, 2021.

JUD, K.; KAUSCH, H. H. Load transfer through chain molecules after interpenetration at interfaces. **Polymer Bulletin**, v. 1, n. 10, p. 697–707, set. 1979.

KELLER, M. W. et al. Recent Advances in Self-Healing Materials Systems. **Adaptive Structures: Engineering Applications**, p. 247–260, 11 maio 2007.

KHAN, A. et al. **Self-Healing Composite Materials: From Design to Applications**. 1. ed. Chennai: Woodhead Publishing, 2019.

KOEHLER, K. C. et al. A Diels–Alder modulated approach to control and sustain the release of dexamethasone and induce osteogenic differentiation of human

mesenchymal stem cells. **Biomaterials**, v. 34, n. 16, p. 4150–4158, 1 maio 2013.

KUANG, X. et al. Advances in 4D Printing: Materials and Applications. **Advanced Functional Materials**, v. 29, n. 2, p. 1805290, 1 jan. 2019.

KUROKI, H. et al. Stimuli-Responsive Materials with Self-Healing Antifouling Surface via 3D Polymer Grafting. **Advanced Functional Materials**, v. 23, n. 36, p. 4593–4600, 25 set. 2013.

KYOBULA, M. et al. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release. **Journal of Controlled Release**, v. 261, p. 207–215, 10 set. 2017.

LEI, Z. et al. A Bioinspired Mineral Hydrogel as a Self-Healable, Mechanically Adaptable Ionic Skin for Highly Sensitive Pressure Sensing. **Advanced Materials**, v. 29, n. 22, p. 1700321, 1 jun. 2017.

LI, C. et al. Rapid Formation of a Supramolecular Polypeptide–DNA Hydrogel for In Situ Three-Dimensional Multilayer Bioprinting. **Angewandte Chemie**, v. 127, n. 13, p. 4029–4033, 23 mar. 2015a.

LI, J.; MOONEY, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. **Nature Reviews Materials**, v. 1, n. 12, p. 16071, 18 out. 2016.

LI, L. et al. Novel Mussel-Inspired Injectable Self-Healing Hydrogel with Anti-Biofouling Property. **Advanced Materials**, v. 27, n. 7, p. 1294–1299, 1 fev. 2015b.

LIU, Y. L.; HSIEH, C. Y. Crosslinked epoxy materials exhibiting thermal remendablility and removability from multifunctional maleimide and furan compounds. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 44, n. 2, p. 905–913, 15 jan. 2006.

MITOMO, M.; NISHIMURA, T.; TSUTSUMI, M. Crack healing in silicon nitride and alumina ceramics. **Journal of Materials Science Letters**, v. 15, n. 22, p. 1976–1978, 1996.

OLADAPO, B. I.; ZAHEDI, S. A.; ADEOYE, A. O. M. 3D printing of bone scaffolds with hybrid biomaterials. **Composites Part B: Engineering**, v. 158, p. 428–436, 1 fev. 2019.

PAL, K.; BANERJEE, I. **Polymeric Gels: Characterization, Properties and Biomedical Applications**. Duxford: Woodhead Publishing, 2018.

PANG, J. W. C.; BOND, I. P. ‘Bleeding composites’—damage detection and self-repair using a biomimetic approach. **Composites Part A: Applied Science and**

Manufacturing, v. 36, n. 2, p. 183–188, 1 fev. 2005.

PARK, S. et al. Three-Dimensional Self-Healable Touch Sensing Artificial Skin Device. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 12, n. 3, p. 3953–3960, 22 jan. 2020.

PHADKE, A. et al. Rapid self-healing hydrogels. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 12, p. 4383–4388, 20 mar. 2012.

PU, W. et al. Realizing Crack Diagnosing and Self-Healing by Electricity with a Dynamic Crosslinked Flexible Polyurethane Composite. **Advanced Science**, v. 5, n. 5, p. 1800101, 1 maio 2018.

QU, J. et al. pH-responsive self-healing injectable hydrogel based on N-carboxyethyl chitosan for hepatocellular carcinoma therapy. **Acta Biomaterialia**, v. 58, p. 168–180, 1 ago. 2017.

RAMM, W.; BISCOPING, M. Autogenous healing and reinforcement corrosion of water-penetrated separation cracks in reinforced concrete. **Nuclear Engineering and Design**, v. 179, n. 2, p. 191–200, 1 fev. 1998.

REN, J. et al. Double network self-healing film based on metal chelation and Schiff-base interaction and its biological activities. **Applied Surface Science**, v. 448, p. 609–617, 1 ago. 2018.

RODSIN, K. et al. Biomimetic self-healing of advanced composite structures using hollow glass fibres. **Smart Materials and Structures**, v. 15, n. 3, p. 704, 5 abr. 2006.

SADASIVUNI, K. K.; DESHMUKH, K.; ALALI ALMAADEED, M. **3D and 4D Printing of Polymer Nanocomposite Materials: Processes, Applications and Challenges**. 1. ed. [s.l.] Elsevier, 2020.

Self-healing elastomer enters industrial production | Arkema Global.
Disponível em:
<<https://www.arkema.com/global/en/media/newslist/news/global/innovation/2009/20090527-self-healing-elastomer>>. Acesso em: 30 out. 2023.

SHAN, M. et al. A pH, glucose, and dopamine triple-responsive, self-healable adhesive hydrogel formed by phenylborate-catechol complexation. **Polymer Chemistry**, v. 8, n. 19, p. 2997–3005, 21 maio 2017.

SHANSKY, E. **Synthesis and Characterization of Microcapsules for Self-**

Healing Materials. Bloomington: [s.n.].

SHI, L. et al. “Smart” drug loaded nanoparticle delivery from a self-healing hydrogel enabled by dynamic magnesium-biopolymer chemistry. **Chemical Communications**, v. 52, n. 74, p. 11151–11154, 25 set. 2016.

SIJBESMA, R. P. et al. Reversible polymers formed from self-complementary monomers using quadruple hydrogen bonding. **Science**, v. 278, n. 5343, p. 1601–1604, 28 nov. 1997.

SIM, H. J. et al. Self-Healing Electrode with High Electrical Conductivity and Mechanical Strength for Artificial Electronic Skin. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 11, n. 49, p. 46026–46033, 11 dez. 2019.

SOHN, Y.; CHU, K. Flexible hybrid conductor comprising eutectic Ga-In liquid metal and Ag nanowires for the application of electronic skin. **Materials Letters**, v. 265, p. 127223, 15 abr. 2020.

SUN, T. L. et al. Physical hydrogels composed of polyampholytes demonstrate high toughness and viscoelasticity. **Nature Materials** 2013 12:10, v. 12, n. 10, p. 932–937, 28 jul. 2013.

SURLYN™ 8940 Ionomer | Dow Inc. Disponível em: <<https://www.dow.com/pt-br/pdp.surlyn-8940-ionomer.1892363z.html?productCatalogFlag=1#overview>>. Acesso em: 16 dez. 2023.

TAYLOR, D. L.; IN HET PANHUIS, M. Self-Healing Hydrogels. **Advanced Materials**, v. 28, n. 41, p. 9060–9093, 1 nov. 2016.

TEE, B. C. K. et al. An electrically and mechanically self-healing composite with pressure- and flexion-sensitive properties for electronic skin applications. **Nature Nanotechnology** 2012 7:12, v. 7, n. 12, p. 825–832, 11 nov. 2012.

TERRYN, S. et al. A Pneumatic Artificial Muscle Manufactured out of Self-Healing Polymers That Can Repair Macroscopic Damages. **IEEE Robotics and Automation Letters**, v. 3, n. 1, p. 16–21, 1 jan. 2018.

THOMAS, S.; SURENDRAN, A. **Self-Healing Polymer-Based Systems.** [s.l.] Elsevier, 2020.

TSENG, T. C. et al. Glucose-sensitive self-healing hydrogel as sacrificial materials to fabricate vascularized constructs. **Biomaterials**, v. 133, p. 20–28, 1 jul. 2017.

VARLEY, R. J.; VAN DER ZWAAG, S. Towards an understanding of thermally

activated self-healing of an ionomer system during ballistic penetration. **Acta Materialia**, v. 56, n. 19, p. 5737–5750, 1 nov. 2008.

WANG, J. Y. et al. Application of hydrogel encapsulated carbonate precipitating bacteria for approaching a realistic self-healing in concrete. **Construction and Building Materials**, v. 68, p. 110–119, 15 out. 2014.

Welcome - SupraPolix. Disponível em: <<http://www.suprapolix.com/>>. Acesso em: 18 nov. 2023.

WIKTOR, V.; JONKERS, H. M. Quantification of crack-healing in novel bacteria-based self-healing concrete. **Cement and Concrete Composites**, v. 33, n. 7, p. 763–770, 1 ago. 2011.

WOOL, R. P.; O'CONNOR, K. M. A theory crack healing in polymers. **Journal of Applied Physics**, v. 52, n. 10, p. 5953–5963, 1 out. 1981.

WU, J. et al. Novel self-healing dental luting cements with microcapsules for indirect restorations. **Journal of Dentistry**, v. 66, p. 76–82, 1 nov. 2017.

WU, Y. et al. Self-healing supramolecular bioelastomers with shape memory property as a multifunctional platform for biomedical applications via modular assembly. **Biomaterials**, v. 104, p. 18–31, 1 out. 2016.

XU, W. et al. Supramolecular Hydrogels Fabricated from Supramonomers: A Novel Wound Dressing Material. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 9, n. 13, p. 11368–11372, 5 abr. 2017.

YANG, L. et al. Improving tumor chemotherapy effect using an injectable self-healing hydrogel as drug carrier. **Polymer Chemistry**, v. 8, n. 34, p. 5071–5076, 14 set. 2017.

ZHAO, X. et al. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing. **Biomaterials**, v. 122, p. 34–47, 1 abr. 2017.