

2ND EDITION

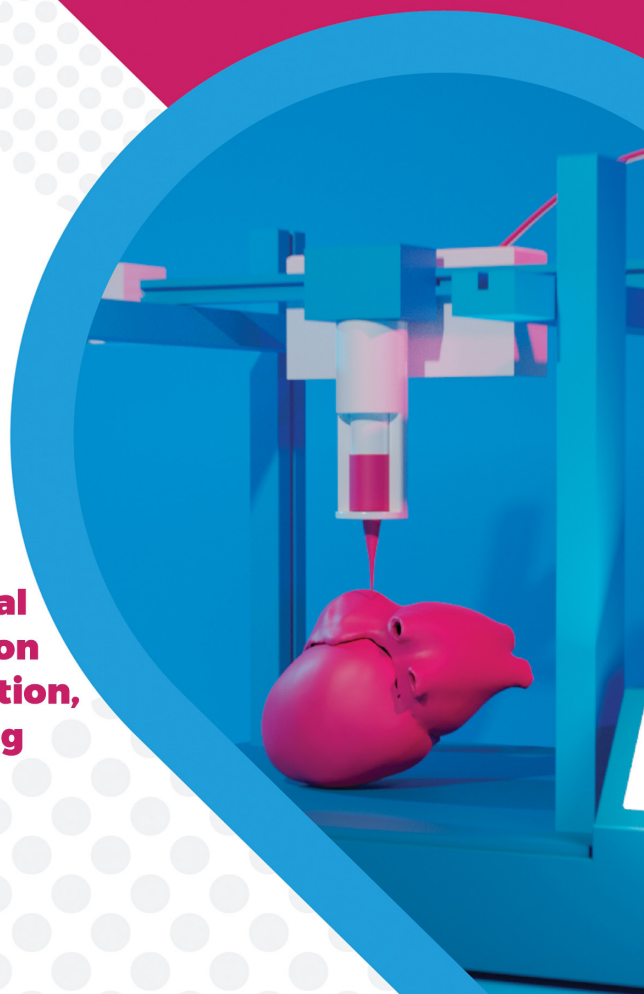
3DBB

2nd INTERNATIONAL DIGITAL CONGRESS
ON 3D BIOFABRICATION AND BIOPRINTING

**Proceedings of the 2nd International
Digital Congress on 3D Biofabrication
and Bioprinting (3DBB) - Biofabrication,
Bioprinting, Additive Manufacturing
applied to health**

Organizadores

AMANDA AMORIN NUNES
ANDRÉ CAPALDO AMARAL
EDUARDO JORGE VALADARES
GIULIA AUGUSTA MIQUELUTTI
HERNANE DA SILVA BARUD
JORGE VICENTE LOPES DA SILVA
JULIANO MARCELLO
KETINLLY YASMYNE NASCIMENTO MARTINS
LONETÁ LAURO LIMA
MACKSON HENRIQUE FERRARESI
RODOLFO RAMOS CASTELO BRANCO
RODRIGO ALVARENGA REZENDE



ISBN: 978-65-86901-56-6

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.000

Realização



Organização



2ND EDITION



2nd INTERNATIONAL DIGITAL CONGRESS
ON 3D BIOFABRICATION AND BIOPRINTING

**Proceedings of the 2nd International
Digital Congress on 3D Biofabrication
and Bioprinting (3DBB) - Biofabrication,
Bioprinting, Additive Manufacturing
applied to health**

ORGANIZADORES

AMANDA AMORIN NUNES
ANDRÉ CAPALDO AMARAL
EDUARDO JORGE VALADARES
GIULIA AUGUSTA MIQUELUTTI
HERNANE DA SILVA BARUD
JORGE VICENTE LOPES DA SILVA
JULIANO MARCELLO
KETINLLY YASMYNE NASCIMENTO MARTINS
LONETÁ LAURO LIMA
MACKSON HENRIQUE FERRARES
RODOLFO RAMOS CASTELO BRANCO
RODRIGO ALVARENGA REZENDE



realizeventos
Científicos & Editora

2ND EDITION



2nd INTERNATIONAL DIGITAL CONGRESS
ON 3D BIOFABRICATION AND BIOPRINTING

**Proceedings of the 2nd International
Digital Congress on 3D Biofabrication
and Bioprinting (3DBB) - Biofabrication,
Bioprinting, Additive Manufacturing
applied to health**

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

161 International Digital Congress on 3D Biofabrication and Bioprinting /
Congresso Internacional Digital em Biofabricação e Bioimpressão 3D
(2.: 2022 : Araraquara, SP).

Proceedings of the 2nd International Digital Congress on 3D
Biofabrication and Bioprinting (3DBB) / Organizadores, Rodrigo
Alvarenga Rezende... [et al.]. - Araraquara, SP: UNIARA; Campina
Grande, PB: Realize Editora, 2022.

133 p.: il.

ISBN 978-65-86901-56-6

DOI 10.46943//II.3DBB.2022.01.000

1. Bioprinting strategies. 2. Biofabrication. 3. Technologies
applied to health. 4. Assistive technological. 5. Sustainable biomaterials.

I. Título.

21. ed. CDD 370

Elaborada por Giulianne Monteiro Pereira

CRB 15/714



realizeeventos
Científicos & Editora

REALIZE EVENTOS CIENTÍFICOS & EDITORA LTDA.

Rua: Aristίδes Lobo, 331 - São José - Campina Grande-PB | CEP: 58400-384

E-mail: contato@portalrealize.com.br | Telefone: (83) 3322-3222



COMITÉ EDITORIAL

Alecsandra Ferreira Tomaz (UEPB, Brazil)
Alessandra Dametto (Biosmart Nanotechnology, Brazil)
André Capaldo Amaral (UNIARA, Brazil)
Bruna Manzini (UNICAMP, Brazil)
Carlos Alberto Costa (UCS, Brazil)
Daniela Steffens (UCS, Brazil)
Eduardo Jorge Valadares Oliveira (NUTES/UEPB, Brazil)
Gislaine Leonardi (UNICAMP, Brazil)
Guilherme Longhitano (UNICAMP, Brazil)
Gustavo Abraham (INTEMA / UNMDP-CONICET, Argentina)
Henrique de Amorim Almeida (IPLeiria, Portugal)
Hernane Barud (UNIARA, Brazil)
Jeffrey Leon (EAN, Colombia)
João Emídio (CERTBIO/UFCG, Brazil)
Jonas de Carvalho (USP, Brazil)
Jorge Vicente Lopes da Silva (CTI, Brazil)
José Aguiomar Foggiatto (UTFPR, Brazil)
José Luis Dávila (CTI, Brazil)
Juliana Daguano (UFABC/ CTI, Brazil)
Kátia Elizabete Galdino (UEPB, Brazil)
Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins (NUTES/UEPB, Brazil)
Laura Elena Sperling (UNISINOS, Brazil)
Leandra Baptista (UFRJ, Brazil)
Lonetá Lauro Lima (CTI, Brazil)
Luís Alberto Santos (UFRGS, Brazil)
Luís H. Montrezor (UNIARA, Brazil)
Marcele Fonseca (UFPA, Brazil)
Marcília Valéria Guimarães (CTI, Brazil)
Marcos Akira (UNICAMP, Brazil)

Marcos Antonio Sabino (USB, Venezuela)
Mayté Paredes Zaldivar (UNIARA, Brazil)
Miguel Angel Gonzales (USP, Brazil)
Misael Elias de Moraes (NUTES/UEPB, Brazil)
Mônica Duailibi (UNIFESP, Brazil)
Monica Rosas da Costa Iemma (UNIARA, Brazil)
Muhammad Ali (PIEAS, Pakistan)
Natasha Maurmann (UFRGS, Brazil)
Neri Volpato (UTFPR, Brazil)
Patrícia Pranke (UFRGS, Brazil)
Paulo Bártolo (NUT, Singapore)
Pedro Noritomi (CTI, Brazil)
Rodolfo Ramos Castelo Branco (NUTES/UEPB, Brazil)
Rodrigo Alvarenga Rezende (UNIARA, Brazil)
Rossana Thiré (UFRJ, Brazil)
Rúben Pereira (ICBAS, Portugal)
Rubens Maciel Filho (UNICAMP, Brazil)
Sara Squella (CTI, Brazil)
Viktor Cardenas (UNIFESP, Brazil)
Vivian Moraes Valadares (CERTBIO/UFCC-NUTES/UEPB, Brazil)
Wladymyr Sousa (CERTBIO/UFCC, Brazil)

FOREWORD

The 2nd International Digital Congress on 3D Biofabrication and Bioprinting (3DBB) is a Scientific Event of Research and Technological Innovation, this edition being carried out by an initiative of the Postgraduate Program in Biotechnology at the University of Araraquara - Uniara, with the co-organization of the Center for Strategic Health Technologies at the State University of Paraíba (NUTES/UEPB) and the Center for Information Technology Renato Archer Center (CTI). This second edition, also held online due to the current sanitary conditions of the COVID-19 pandemic, on March 23rd to 25th, 2022, had as main themes Biofabrication and 3D Bioprinting, this time with the expansion of themes focused on the application of additive manufacturing to the health area, being divided into 10 thematic areas, among them: Clinical and Industrial Applications, Bioprinting, Biomaterials, Cell culture, Scaffolds, Devices and processes, Information Technology, Assistive Technology devices and Processes and Materials study in Additive Manufacturing.

The arrangement between Uniara, UEPB and CTI Renato Archer had the collaboration and participation of other renowned organizations that helped to enhance this 2nd Edition of the 3DBB even more. Among these, Wake Forest University (EUA), Maastricht University (Netherlands), Nanyang Technological University (Singapore), Tissue Labs (Brazil/Switzerland), Saga University (Japan), University of Pisa (Italy) besides the Brazilian institutions such as the Federal University of São Paulo (Unifesp), Restoration Hospital (Brazil), Federal University of Uberlândia (UFU), Federal University of Piauí (UFPI), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), State University of Campinas (Unicamp) and the Federal University of Campina Grande (UFCG).

Two mini-courses were offered, one in the area of Tissue Engineering and the other in the area of software for the development of medical devices, in addition to the opportunity for audio-visual video-shows from public laboratories that work with Bioprinting. We had the participation of delegates from South

America, North America, Asia and Europe, with the presentation of the complete articles presented and published in this e-book.

The apogee of the congress was represented by the scientific community of high standard and diversity, when discussing relevant topics of a social nature applied to the current need for expansion, recognition, regulation, and standardization of biotechnology, bio-printing and Additive Manufacturing in general in Brazil and in the world. Additionally, the panel “Mothers in Science” was presented, relevant to highlight statements by scientists who became mothers during the development of their research, exposing their experiences with motherhood in this scenario.

In the expectation of a great use of the material presented, we look forward to the entire scientific community in the next edition of 3DBB.

Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

PREFÁCIO

O *2nd International Digital Congress on 3D Biofabrication and Bioprinting (3DBB)* é um evento Científico de Pesquisa e Inovação Tecnológica, sendo esta edição realizada por uma iniciativa do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade de Araraquara – Uniara, com coorganização do Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba (NUTES/UEPB) e do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer (CTI). Esta segunda edição, realizada ainda de forma online devido as condições sanitárias atuais da pandemia do COVID-19, nos dias 23, 24 e 25 de março de 2022, teve como temas principais a Biofabricação e a Bioimpressão 3D, desta vez com a expansão dos temas voltados à aplicação da manufatura aditiva à área de saúde, sendo divididas em 10 áreas temáticas, dentre elas: Aplicação Clínica e Industrial, Bioimpressão, Biomateriais, Culturas celulares, Scaffolds, Dispositivos e Processos, Tecnologia da Informação, Dispositivos de Tecnologia Assistiva, Processos e estudos de materiais em Manufatura Aditiva e Normalização em Manufatura Aditiva.

O arranjo entre a Uniara, UEPB e o CTI Renato Archer contou com a colaboração e participação de outras organizações de renome que ajudaram a brilhar ainda mais esta 2ª Edição do 3DBB. Dentre estas, a Universidade de Wake Forest (EUA), a Universidade Maastricht (Holanda), a Universidade Tecnológica de Nanyang (Malásia), a Tissue Labs (Brasil/), a Universidade de Saga (Japão), a Universidade de Pisa (Itália), a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), o Hospital da Restauração de Pernambuco – HR (Brasil), a Universidade Federal de Uberlândia (UFU), a Universidade Federal do Piauí (UFPI), a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e a Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

Foram oferecidos dois minicursos, um na área de Engenharia de tecidos e outro na área de softwares para desenvolvimento de dispositivos médicos, além da oportunidade de mostras de áudio visuais de laboratórios públicos que trabalham com Bioimpressão. Tivemos a participação de congressistas de quatro continentes, América do

Sul, América do Norte, Ásia e Europa, com a apresentação dos artigos completos apresentados e publicados neste e-book.

A culminância do congresso foi representada pela comunidade científica de alto padrão e diversidade, ao discutir tópicos relevantes e de cunho social aplicados a necessidade atual de expansão, reconhecimento, regulação e normalização da biotecnologia, bioimpressão e Manufatura Aditiva em geral no Brasil e no mundo. Adicionalmente, foi apresentado o painel “Mães na Ciência”, relevante para destacar falas de cientistas que se tornaram mães durante o desenvolvimento de suas pesquisas, expondo suas experiências com a maternidade neste cenário. Na expectativa de um ótimo aproveitamento do material apresentado, esperamos toda comunidade científica na próxima edição do 3DBB.

Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

Sumário

ENSINO MÉDIO, TÉCNICO E GRADUAÇÃO

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.010

DESENVOLVIMENTO DE GUIA CIRÚRGICO PARA CASO DE MACRODACTILIA ISOLADA DO PÉ UTILIZANDO TECNOLOGIAS TRIDIMENSIONAIS 16

Carlos Alberto Marques dos Santos Filho

Lucas Vinícius Araújo Sales

Júlia Moraes Rodrigues da Costa

Isabela Diniz Gallardo

Anna Kellssya Leite Filgueira

Bruno Souza Virgolino Nobrega

Rodolfo Ramos Castelo Branco

Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.011

DESENVOLVIMENTO DE ÓRTESE SUROPODÁLICA INFANTIL PRODUZIDA ATRAVÉS DA MANUFATURA ADITIVA 23

Lucas Vinícius Araújo Sales

Carlos Alberto Marques dos Santos Filho

Júlia Moraes Rodrigues da Costa

Isabella Diniz Gallardo

Anna Kellssya Leite Filgueira

Kátia Elizabete Galdino

Rodolfo Ramos Castelo Branco

Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.017

**O USO DE BIOMODELOS 3D COMPARADO AOS
MÉTODOS TRADICIONAIS NO ENSINO DE ANATOMIA
PARA ESTUDANTES DE MEDICINA 29**

Júlia Moraes Rodrigues da Costa
Isabella Diniz Gallardo
Carlos Alberto Marques dos Santos Filhos
Lucas Vinícius Araújo Sales
Anna Kellssya Leite Filgueira
Rodolfo Ramos Castelo Branco
Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.018

**PRODUCTION OF DECELLULARIZED RAT SKIN AS A
SUBSTITUTE FOR SKIN LESION TREATMENT 36**

Gabriele Gulielmin Didó
Fernanda Stapenhorst França
Marcelo Garrido dos Santos
Laura-Elena Sperling
Patricia Pranke

PÓS GRADUAÇÃO

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.001

3D PRINTING OF NANOCOMPOSITE HYDROGELS INK 40

Jéssica Heline Lopes da Fonsêca
Ingri Julieth Mancilla Corzo
Marcos Akira d'Ávila

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.004

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE DIFERENTES BIOMATERIAIS
NA VIABILIDADE DE CÉLULAS-TRONCO 46**

Thallyson Medeiros
Luiza Oliveira
Natasha Maurmann
Marina Trevelin Souza
Patricia Pranke

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.005

CARACTERIZAÇÃO REOLÓGICA DE PECTINA EXTRAÍDA DE RESÍDUOS DE FRUTA PARA A COMPOSIÇÃO DE BIOTINTA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO TRAQUEAL 51

Mackson Henrique Ferraresi

Giulia Augusta Miquelutti

Giulia Stella Di Michele

Matheus Felipe Celestino

Alessandra Cristina Dametto

Luiz Antônio Dutra

Isabel Duarte Coutinho

Hernane da Silva Barud

Rodrigo Alvarenga Rezende

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.007

COMPORTAMENTO REOLÓGICO DE HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS DE NANOCELULOSE E PECTINA COM FOCO EM IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL 57

Rafael Abboud Azoubel

Marcos Akira d'Ávila

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.009

DESENVOLVIMENTO DE FILTRO DE AR POR IMPRESSÃO 3D ATRAVÉS DE MODELAGEM POR DEPOSIÇÃO DE MATERIAL FUNDIDO (FDM) 65

Camila Colombari Bomfim

Eduardo José Nassar

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.012

DESENVOLVIMENTO DE UM MÓDULO DE EXTENSÃO (PLUGIN) PARA O SOFTWARE INVESALIUS VISANDO À INTEGRAÇÃO DE ETAPAS DA BIOMIMPRESSÃO 3D 73

Juliano Marcello

André Capaldo Amaral

Rodrigo Alvarenga Rezende

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.013

**DEVELOPMENT OF NANOCAPSULES FOR THE
TREATMENT OF SPINAL CORD INJURY..... 81**

Rafaela Zimmermann
Daikelly Iglesias Braghirolli
Patricia Pranke

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.014

**DEVELOPMENT OF Y CONNECTOR FOR MECHANICAL
FAN FROM ADDITIVE MANUFACTURING DURING THE
COVID 19 PANDEMIC..... 87**

Isabella Diniz Gallardo
Carlos Alberto Marques dos Santos Filho
Lucas Vinícius Araújo Sales
Júlia Moraes Rodrigues da Costa
Anna Kellssya Leite Filgueira
Eduardo Jorge Valadares Oliveira
Misaél Elias de Moraes
Rodolfo Ramos Castelo Branco
Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.015

**FABRICAÇÃO DE MEMBROS ARTIFICIAIS POR MEIO DA
IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL: VANTAGENS, IMPACTOS
E PERSPECTIVAS FUTURAS..... 94**

Anna Kellssya Leite Filgueira
Kátia Elizabete Galdino
Eduardo Jorge Valadares Oliveira
Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins
Rodolfo Ramos Castelo Branco

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.016

**IN VIVO EVALUATION OF A BILAYER SCAFFOLD FROM
PLGA/FIBRIN AND FIBRIN HYDROGEL FOR SKIN
REGENERATION..... 102**

Juliana Girón Bastidas
Natasha Maurmann
Luiza Oliveira
Fabíola Meyer
Bruno Alcantara
Maikel Oliveira
Paula Rígon
Patricia Pranke

PROFESSORES DE ENSINO SUPERIOR

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.003

ANÁLISE DE FRATURA DE ESTRUTURAS CELULARES DE TI-6AL-4V PRODUZIDAS POR MANUFATURA ADITIVA 109

Guilherme Arthur Longhitano
Leonardo Mendes Ribeiro Machado
André Luiz Jardini Munhoz
Estela Kerstner Baldin
Pedro Bell Santos
Rubens Maciel Filho
Célia de Fraga Malfatti
Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.006

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS ENTRE SECRETOMAS DE CULTURAS 2D E 3D DE CÉLULAS- TRONCO DO TECIDO ADIPOSE (CTA) EM MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES TIPO 1 118

Isabelle dos Santos Xavier Dias
Daphne Pinheiro da Silva
Karina Ribeiro Silva
Ana Carolina Stumbo
Alessandra Thole
Erika Cortez
Laís de Carvalho
Simone Nunes de Carvalho

DOI: 10.46943/II.3DBB.2022.01.008

DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE ENXERTOS VASCULARES A PARTIR DA TÉCNICA DE ELETROFIAÇÃO 126

Geovany Candido
Karen Galvão
Hamilton Angelo Oriente
Pedro Xavier Rodriguez Massaguer
Marcelo Napimoga
Ana Luiza Garcia Massaguer Millás

ENSINO MÉDIO, TÉCNICO E GRADUAÇÃO

DESENVOLVIMENTO DE GUIA CIRÚRGICO PARA CASO DE MACRODACTILIA ISOLADA DO PÉ UTILIZANDO TECNOLOGIAS TRIDIMENSIONAIS

Carlos Alberto Marques dos Santos Filho

NUTES/UFCG, BRAZIL, karlosalberto98@gmail.com

Lucas Vinícius Araújo Sales

NUTES/UFCG, BRAZIL, lucasvinicius-sales@hotmail.com

Júlia Moraes Rodrigues da Costa

UEPB/NUTES, BRAZIL, juliamrc7@gmail.com

Isabela Diniz Gallardo

NUTES/UEPB, BRAZIL, isabelladgallardo@gmail.com

Anna Kellssya Leite Filgueira

UEPB/NUTES, BRAZIL, annakellssya21@gmail.com

Bruno Souza Virgolino Nobrega

NUTES, BRAZIL, dr_brunno@yahoo.com.br

Rodolfo Ramos Castelo Branco

UEPB/NUTES, BRAZIL, rodolfo.ramos@nutes.uepb.edu.br

Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

UEPB/NUTES, BRAZIL, yasmyne.martins@nutes.uepb.edu.br

INTRODUÇÃO

A macrodactilia é uma anomalia rara caracterizada pelo aumento do volume dos dedos da mão ou do pé associando-se, em alguns casos, ao membro inteiro (EZAKI, 2019). Por apresentar diversas variações anatômicas e fisiológicas é extremamente difícil de tratar e os casos cirúrgicos têm se demonstrado pouco satisfatórios resultando, muitas vezes, na amputação da região (FITOUSSI, 2009).

Com o advento das tecnologias tridimensionais (3D), tornou-se viável a realização de diagnósticos, planejamentos e intervenções cirúrgicas mais detalhadas (MARTELLI, 2016). No caso de planejamentos pré-operatórios, essa tecnologia viabiliza a visualização 3D da anatomia do paciente, possibilitando aos cirurgiões obter um panorama mais específico do caso, principalmente quando se refere a deformidades graves que exigem uma intervenção mais complexa (WONG, 2016).

Além disso, ultrapassando os limites de visualização digital, as tecnologias 3D, podem possibilitar a obtenção de um modelo físico com a reprodução das características morfológicas do indivíduo, ou seja, o biomodelo, auxiliando na compreensão da deformidade estudada e assim, otimizando o planejamento cirúrgico (HELITO, 2021). Em casos como a macrodactilia, a possibilidade de realizar um planejamento pré-operatório cuidadoso com uma referência intraoperatória do plano ajuda a minimizar as chances de perfuração não planejada do componente. Atrelado a isso, as tecnologias 3D, possibilitam o desenvolvimento de guias de cirurgias utilizando softwares CAD (Computer Aided Design), o que irá permitir ao usuário o dimensionamento preciso de toda a anatomia do paciente, atingindo a customização. (EJNISMAN, 2021).

A guia de cirurgia trata-se de um dispositivo físico, desenvolvido e calculado virtualmente, que objetiva localizar os pontos exatos onde irão passar os fios guias da cirurgia (fios de Kirschner) preservando todas as distâncias e inclinações pré-determinadas para gerar o plano da osteotomia (SHEN et. al., 2020). Todos os detalhes na anatomia do paciente irão servir de referência para o cirurgião realizar o posicionamento da guia na hora do procedimento, assim, durante o planejamento a guia deve ser elaborada em uma superfície plana

do paciente para que haja o encaixe ideal entre o dispositivo e a anatomia.

Nessa perspectiva, o objetivo desta pesquisa é o desenvolvimento de um guia de cirurgia customizada para o tratamento cirúrgico de um caso de macrodactalia isolada na região do pé, utilizando as tecnologias 3D, desde a fase inicial de aquisição de imagens, até a manufatura do dispositivo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Tecnologias Tridimensionais - LT3D, pertencente ao Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde - NUTES, da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, sob a aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa através do parecer 3.240.444 (CAAE 10308819.5.0000.5187).

Trata-se de uma pesquisa de natureza aplicada e abordagem qualitativa marcada por seis etapas metodológicas distintas:

Etapa 1: Captação de imagens e representação tridimensional. As imagens 2D da anatomia do paciente foram obtidas através de tomografia computadorizada. Neste exame as imagens correspondem a fatias do corpo do paciente gerando o arquivo DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). O software Invesalius ® foi utilizado para converter as imagens 2D e formar o objeto 3D, gerando a malha da anatomia do paciente em STL (Stereolithography).

Etapa 2: Tratamento e secção das imagens. Esta etapa foi marcada pela suavização da malha do arquivo virtual 3D e pela secção da área de interesse cirúrgico.

Etapa 3: Planejamento e estudo do caso. Nesta fase, a equipe multidisciplinar discutiu o caso e estabeleceu os princípios para a continuação da elaboração do planejamento cirúrgico, junto ao médico responsável pelo procedimento.

Etapa 4: Elaboração dos modelos digitais. Para realização completa do planejamento cirúrgico, foram elaborados modelos físicos dos pés do indivíduo, um referente ao pé saudável do paciente para espelhamento do caso e outro do pé patológico com as características da intervenção cirúrgica.

Etapa 5: Desenvolvimento da guia de cirurgia. Nesta etapa, foram utilizados dois softwares distintos. O arquivo STL, resultado

da etapa anterior, foi manipulado no software Autodesk Meshmixer ® gerando o corpo 3D da guia de cirurgia, logo em seguida, o arquivo STL foi exportado para o ambiente CAD do software Autodesk Inventor ®, onde foi realizado o planejamento cirúrgico junto a uma equipe multidisciplinar, adicionando os pontos de passagem dos fios de Kirschner e ajustando todo os detalhes precisos.

Etapa 6: Manufatura do dispositivo. Esta etapa foi desenvolvida através da tecnologia FDM (Fusão e Deposição de Material), utilizando o material ABS (Acrilonitrila Butadieno Estireno).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa caracterizou-se pelo desenvolvimento de uma guia de cirurgia customizada para o tratamento de um caso de macrodactalia isolada na região do pé. O paciente referido era do sexo masculino, de 33 anos de idade, apresentando a anomalia no pé esquerdo.

Mediante os objetivos especificados para esta pesquisa e com o levantamento bibliográfico realizado, foi possível dar início ao desenvolvimento da guia de cirurgia. Todo o processo foi executado por uma equipe multidisciplinar, contando com engenheiros, médicos ortopedistas e fisioterapeutas, sempre visando o desenvolvimento do dispositivo de forma consciente e embasada nos conhecimentos de todas áreas envolvidas no estudo.

Inicialmente foram obtidas as imagens da anatomia do paciente, através da tomografia computadorizada (TC), que resultou no arquivo DICOM. A partir desse arquivo e com o auxílio do software Invesalius ® as imagens 2D foram empilhadas, formando um objeto 3D, que é a representação fiel da anatomia do paciente.

Logo em seguida o arquivo 3D foi tratado, de forma a realizar cortes para restringir a área de interesse, neste caso, os pés. Posteriormente, foi dado um tratamento superficial no objeto 3D para que se obtenha uma superfície ainda mais realista da anatomia do paciente.

O arquivo virtual 3D do paciente pronto permitiu iniciar o planejamento cirúrgico do caso, sempre tomando como base o pé saudável. Após o estudo e o entendimento do procedimento e requisitos médicos desejados, percebeu-se que o alvo cirúrgico seria a desarticulação das falanges do segundo e do terceiro dedo do pé esquerdo

do paciente. Assim, elaborou-se os modelos digitais dos dois biomodelos necessários para cirurgia: O biomodelo do pé direito, que é o pé saudável, para ser a base de espelhamento no planejamento cirúrgico; E o biomodelo do pé esquerdo, alvo da intervenção cirúrgica, já com as desarticulações necessárias realizadas.

Com as regiões de interesse totalmente segmentadas, a imagem 3D foi exportada no formato STL, para o software Meshmixer®, onde foi dado início ao desenvolvimento da guia de cirurgia. Primeiramente foi delimitada a área onde a guia deveria encaixar, levando em consideração os detalhes presentes na anatomia do osso do paciente, para que, no momento da cirurgia, se obtenha o encaixe perfeito entre a guia e a anatomia da região..

Após isso, foi realizada uma extrusão de dois milímetros (mm) da área de contato, obtendo-se o corpo da guia de cirurgia com dois mm de espessura, e garantindo que a face da guia de cirurgia tenha exatamente a mesma geometria da anatomia do paciente.

Com o corpo principal da guia de cirurgia pronto, foi realizada a exportação em STL para o software CAD Autodesk Inventor®, onde foram definidos os planos de osteotomia. Dessa forma foi possível adicionar faces laterais a guia de cirurgia que irão servir de suporte para a ferramenta de corte utilizada pelo cirurgião. A partir disso, definiu-se as posições exatas de onde iriam passar os fios de Kirschner, que fixam a guia de cirurgia na anatomia do osso, dando estabilidade para a ferramenta de corte e foram adicionados furos com 2,25 mm de diâmetro em cada demarcação.

A versão final da guia de cirurgia que possui dimensões aproximadas de (38,230 x 14,554 x 21,381) mm, foi exportada no formato STL para que seja manufaturada. Ademais contém geometrias destinadas à pega do cirurgião, para que quando a mesma seja encaixada na anatomia do osso do paciente, o cirurgião tenha um local exato para realizar pressão com os dedos e evitar que a guia saia do lugar durante a cirurgia. Além disso, a guia também possui alguns espaços vazios, para que ao fim da cirurgia, o cirurgião quebre a guia com auxílio da ferramenta de corte e possa removê-la com facilidade.

Para contemplar todo o planejamento cirúrgico, três dispositivos foram manufaturados: A guia de cirurgia, o biomodelo para espelhamento e o biomodelo alvo da intervenção. Foi utilizado o material ABS da tiertime da marca UP3D® e as configurações de impressão

foram as mesmas para os três dispositivos, das quais se destacam: altura de camada de 0,2 mm; taxa de preenchimento de 100%; estrutura de preenchimento do tipo giroide; temperatura de bico de impressão de 250°C; temperatura da mesa de impressão de 110°C; velocidade de impressão de 25 mm/s e 3 perímetros de parede.

Antes de serem utilizados na cirurgia os dispositivos passaram por um processo de esterilização a gás utilizando peróxido de hidrogênio, e, assim, garantindo a não presença de agentes que possam causar complicações ao indivíduo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço das tecnologias 3D vêm abrindo novas oportunidades em aplicações específicas da ortopedia, devido principalmente a forma de processamento das imagens da anatomia do paciente, que possibilita a geração de um modelo 3D virtual e físico com um alto grau de customização do dispositivo, atrelada a um baixo custo e reduzido tempo de fabricação.

Na aplicação específica de um guia de cirurgia, percebeu-se que o planejamento cirúrgico se tornou mais simples devido a facilidade de interpretação do caso com auxílio das imagens 3D. Presume-se que, devido às características obtidas para a guia final quando atreladas ao biomodelo do caso clínico, haja uma diminuição do tempo de duração do procedimento cirúrgico, uma precisão maior para o cirurgião e uma redução dos riscos de erros.

Como podemos constatar em bibliografias a cerca do assunto, o tempo da cirurgia deverá ser reduzido significativamente quando utilizados guias de cirurgia customizadas, entretanto, umas das limitações da aplicação dessa metodologia em mais casos é o tempo necessário para a execução de todo o processo, desde a obtenção da imagem DICOM até a manufatura do guia, onde em casos mais emergenciais, esse fator limita a aplicação desta metodologia. Como propostas futuras, pode-se analisar a utilização de outros materiais, sendo eles poliméricos ou não, desde que esses sejam passíveis de esterilização.

Palavras-chave: Impressão tridimensional; Pé; Anormalidades congênitas; Procedimentos cirúrgicos operatórios.

REFERÊNCIAS

EJNISMAN, L. et al. Three-dimensional printing in orthopedics: From the Basics to Surgical Applications, **Curr Rev Musculoskelet Med**. 2021.

EZAKI, M. et al. Macroductyly: Decision-making and Surgery Timing. **Sage Journals**, 2019. FITOUSSI, F. et al. **Chirurgie de la Main: Macroductylie**. V. 28. P. 129-137. 2009.

HELITO, C. P. et al. Three-dimensional Printing in Orthopedics: Where we Stand and Where we are Heading, **Acta Ortopédia Brasileira**, 2021.

MARTELLI, N. et al. Advantages and Disadvantages of 3-dimensional Printing in Surgery: a Systematic Review. **Surgery**, 2016.

SHEN, S. et al. Pre-operative Simulation Using a Three-dimensional Printing Model for Surgical Treatment of Old and Complex Tibial Plateau Fractures, **Sci Rep**. 2020.

WONG, K. C.. 3D-printed Patient-specific Applications in Orthopedics. Dovepress, V.8, P. 57-66, 2016.

DESENVOLVIMENTO DE ÓRTESE SUROPODÁLICA INFANTIL PRODUZIDA ATRAVÉS DA MANUFATURA ADITIVA

Lucas Vinícius Araújo Sales

NUTES/UFCG, BRAZIL, lucasvinicius-sales@hotmail.com

Carlos Alberto Marques dos Santos Filho

NUTES/UFCG, BRAZIL, karlosalberto98@gmail.com

Júlia Moraes Rodrigues da Costa

UEPB/NUTES, BRAZIL, juliamrc7@gmail.com

Isabella Diniz Gallardo

UEPB/NUTES, BRAZIL, isabelladgallardo@gmail.com

Anna Kellssya Leite Filgueira

UEPB/NUTES, BRAZIL, annakellssya21@gmail.com

Kátia Elizabete Galdino

UEPB/NUTES, BRAZIL, katiaelizabete@gmail.com

Rodolfo Ramos Castelo Branco

UEPB/NUTES, BRAZIL, rodolfo.ramos@nutes.uepb.edu.br

Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

UEPB/NUTES, BRAZIL, yasmyne.martins@nutes.uepb.edu.br

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de Tecnologia Assistiva (TA) possui expressiva importância para a reabilitação e integração da pessoa com deficiência, seja ela de caráter definitivo ou transitório, permitindo ao indivíduo exercer seus direitos e suas atividades, bem como possibilitando o aperfeiçoamento de tarefas para os indivíduos sem qualquer tipo de deficiência.

De forma geral, a TA engloba o grupo de Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção (OPM), ocupando expressivo papel na saúde e demonstrando-se como ampla área para o desenvolvimento de novas tecnologias, aplicações e metodologias. Dentro das categorias de TA, uma das possibilidades de aplicação é a órtese suropodálica. Conhecida como órtese AFO, resultado de sua nomenclatura no inglês ankle-footorthosis (órteses tornozelo-pé), é utilizada para substituir a perda da função fisiológica de movimentação ativa e estabilização do tornozelo pelos músculos da perna (BRASIL,2019).

O processo produtivo convencional das órteses AFO apresentam características como molde gessado, retificação manual, dependência do profissional e dificuldade de ajuste mais fino e paramétrico, sendo amplamente produzidas em termoplásticos como o polipropileno (BRASIL, 2019). No entanto, a busca para garantir uma marcha cada vez mais funcional e um bom ajuste anatômico tem demandado atualizações nesse processo de produção e, nessas perspectivas, a manufatura aditiva (MA) tem se sobressaído pela capacidade de trabalhar com geometrias complexas e torná-las cada vez mais acessíveis.

A MA, surgida desde a década de oitenta, baseia-se na sobreposição camada a camada de material até que seja construído o modelo sólido, interpretado pelo equipamento como uma série de camadas devidamente empilhadas (VOLPATO,2017). Dentro do processo produtivo de OPM, devido proporcionar a fabricação de modelos físicos através de arquivos virtuais, a MA tem possibilitado o desenvolvimento de dispositivos customizados, anatomicamente ajustáveis, com menor custo e maior economia de tempo (GARCIA, 2010).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo desenvolver uma órtese AFO infantil com articulação simples, sem presença de distrator, por meio da manufatura aditiva.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenvolvido na unidade I do Laboratório de Tecnologias Tridimensionais (LT3D), alocado no Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde (NUTES), localizado na Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), este estudo refere-se a uma pesquisa científica de natureza aplicada, aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa sob o número de parecer 4226192 (CAEE 36304820.0.0000.5187).

O processo de desenvolvimento do dispositivo subdividiu-se em quatro etapas: Aquisição de imagens; Suavização e Correção de Malha; Modelagem da Órtese e, por fim, a manufatura do dispositivo. A aquisição das imagens, foi obtida através de escaneamento tridimensional da perna do paciente numa posição ereta utilizando um scanner portátil, com os dados devidamente processados pelo software do equipamento (3D Systems Sense®). A partir desta representação, a imagem é exportada para que, assim, seja importada no software Autodesk Meshmixer® e a segunda etapa do processo seja realizada, corrigindo as eventuais falhas na malha, bem como suavizando-as.

A terceira etapa do processo é realizada por meio do software CAD (Computer Aided Design) Autodesk Inventor® 2021 no qual, através plugins dentro do próprio software, é possível realizar a conversão do arquivo STL (Standard Triangle Language) para um sólido, permitindo melhor visualização do modelo digital. A modelagem da órtese, desta forma, segue-se com o desenvolvimento de planos que permitem a visualização de maneira transversal do modelo, semelhante as superfícies de nível, traçando o contorno da órtese e ajustando pontos de pressão e posicionamento da articulação, conforme o profissional de saúde recomendar.

Com o modelo da órtese devidamente concluído, um novo arquivo STL é gerado e direcionado para o software CAM (Computer Aided Manufacturing), que trata-se do software responsável por dar as instruções de construção para a máquina do modelo a ser construído. Para a realização desta etapa do processo, a tecnologia de fabricação escolhida foi o FDM e, em virtude das propriedades mecânicas necessárias para compor a órtese, selecionou-se o material ABS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A órtese foi desenvolvida para uma criança de três anos de idade que apresenta instabilidade durante a marcha. O escaneamento tri-dimensional permitiu realizar uma representação digital da perna do paciente, respeitando todos os contornos na anatomia do indivíduo. Com a aquisição da imagem virtual, obteve-se um arquivo STL que foi direcionado ao software CAD Meshmixer, para que as malhas geométricas fossem corrigidas e suavizadas.

Após esta etapa um segundo software CAD, o Autodesk Inventor, foi utilizado para modelar a órtese. Na realização desta fase do processo considerou-se a patologia, a idade e a aplicabilidade do dispositivo, além disso, os detalhes de pressão e posicionamento foram feitos em conformidade ao profissional que prescreveu a órtese. Após modelada e aprovada, um novo arquivo STL foi construído para ser importado e exportado no software CAM, iniciando-se a etapa da MA do dispositivo.

A MA apresenta diversas tecnologias para o processo de fabricação possibilitando fornecer ao dispositivo características particulares, conforme escolha. Optou-se, dessa forma, para essa aplicabilidade o FDM - processo consolidado e com custo inicial inferior a outras tecnologias, fornecendo boa precisão dimensional e características mecânicas dimensionáveis (VOLPATO, 2017).

Para completar o processo produtivo, a escolha do ABS como material foi essencial, pois trata-se de um polímero que, quando utilizado na MA, proporciona, leveza, boa qualidade de acabamento e resistência ao impacto (MAIS POLÍMEROS, 2018), características importantes para a construção de uma órtese AFO.

O desenvolvimento de dispositivos médicos através da MA, em geral, não possui uma regulamentação estabelecida no Brasil como em outros países como os Estados Unidos (JAKUS, 2019), estando em processo de desenvolvimento. No entanto, em situações como esta, é comum realizarmos considerações e análises de acordo com o que já se pratica em outras regiões. Rybicki (2017) ao destacar as classes definidas pelo FDA (Food and Drug Administration), demonstra as órteses mais direcionadas a classe I, que não oferecem grandes riscos aos pacientes, mas demandam um registro, garantindo assim aspectos como o controle de qualidade.

O processo aplicado para o desenvolvimento da órtese AFO por MA se mostrou eficiente minimizando não só o contato do paciente como também o tempo de produção, quando estabelecido devidamente um fluxo de trabalho integrado entre profissional de saúde e os profissionais responsáveis pela manufatura da órtese.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de uma órtese AFO, produzida através das tecnologias tridimensionais de escaneamento e MA, permitiu uma abertura das inúmeras possibilidades a serem desenvolvidas para as órteses de membros inferiores ainda pouco exploradas, proporcionando também a constatação da viabilidade técnica, de modo que podem surgir alternativas semelhantes utilizando softwares e equipamentos equivalentes aos aqui utilizados.

Quando comparada com as órteses já existentes, que passam pelo processo de desenvolvimento de um molde em gesso da anatomia do paciente e a posterior moldagem do termoplástico, constata-se que a utilização da MA, através do material ABS, proporciona uma órtese de resistência semelhante, com o benefício de ajustes mais específicos e paramétricos pelo emprego do software CAD. Essa precisão torna-se um aspecto de grande valia principalmente quando se considera um tratamento continuado e progressivo que busque a estabilização ou adequação anatômica utilizando pequenos avanços através de correções realizadas de maneira gradativa pelas órteses.

Quando são abordados novos meios de fabricação naturalmente exige uma série de adaptações para tornar o processo devidamente viável, dessa forma observamos que no presente trabalho as limitações para a devida aplicação dos métodos discutidos encontram-se principalmente associadas a malha geométrica capturada, que pode ser influenciada por aspectos anatômicos e comportamentais do paciente; além dos equipamentos necessários como scanners e impressoras tridimensionais, que irão demandar um custo inicial e pessoal devidamente capacitado, para trabalhar de maneira conjunta aos responsáveis clínicos pelo paciente.

Palavras-chave: Órtese, Impressão Tridimensional, Tecnologia Assistiva.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Guia para Prescrição, Concessão, Adaptação e Manutenção de Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

GARCIA, L.H.T. **Desenvolvimento e fabricação de uma mini-impressora 3D para cerâmica**. Dissertação (Mestrado). Escola de Engenharia de São Carlos, USP, 2010.

JAKUS, A. E. **3D Printing in Orthopaedic Surgery**. St. Louis, Missouri 63043. Elsevier, 2019.

VOLPATO, N. **Manufatura aditiva: tecnologias e aplicações da impressão 3D**. São Paulo: Blucher, 2017. 400 p.: il. ISBN 978-85-212-1150-1.

Filho, E.G. **Desenvolvimento e fabricação de moldes flexíveis (tpu) de baixo custo por manufatura aditiva para produção de próteses cranianas de PMMA**. Dissertação (Mestrado). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Curitiba, 2019.

Plástico ABS e suas principais características e aplicações, 2021. **Mais Polímeros**. Acesso em: 23 de dez. 2021. <https://maispolimeros.com.br/2018/09/24/plastico-abs-e-suas-principais-caracteristicas-e-aplicacoes/>RYBICKI, F. J.; GRANT, G. T. **3D Printing In Medicine: A Practical Guide for Medical Professionals**. Springer, 2017.

O USO DE BIOMODELOS 3D COMPARADO AOS MÉTODOS TRADICIONAIS NO ENSINO DE ANATOMIA PARA ESTUDANTES DE MEDICINA

Júlia Moraes Rodrigues da Costa

UEPB/NUTES, BRAZIL, juliamrc7@gmail.com

Isabella Diniz Gallardo

UEPB/NUTES, BRAZIL, isabelladgallardo@gmail.com

Carlos Alberto Marques dos Santos Filhos

NUTES/UFCG, BRAZIL, karlosalberto98@gmail

Lucas Vinícius Araújo Sales

NUTES/UFCG, BRAZIL, lucasvinicius-sales@hotmail

Anna Kellssya Leite Filgueira

UEPB/NUTES, BRAZIL, annakellssya21@gmail

Rodolfo Ramos Castelo Branco

UEPB/NUTES, BRAZIL, rodolfo.ramos@nutes.uepb.edu.br

Ketinnly Yasmyne Nascimento Martins

UEPB/NUTES, BRAZIL, yasmyne.martins@nutes.uepb.edu.br

INTRODUÇÃO

A Manufatura Aditiva (MA), popularmente conhecida como impressão tridimensional (3D), é uma técnica segura e acessível capaz de produzir modelos físicos 3D de objetos existentes ou projetos únicos e customizados. Tais modelos 3D são representações realistas de profundidade, forma e textura, produzindo uma cópia nítida e precisa dos objetos desejados. Na área de saúde, os modelos 3D ou biomodelos, foram incorporados na prática clínica em medicina, engenharia biomédica e pesquisas clínicas. (MAHMOUD; BENNETT, 2015)

Modelos 3D [biomodelos] baseados em imagens anatômicas podem ser usados para ensino em níveis de graduação e pós-graduação, no treinamento de residentes facilitando o planejamento cirúrgico; correlação clínico-patológica em reuniões de equipe multidisciplinar, auxiliando na tomada de decisões, utilizados em várias especialidades cirúrgicas e médicas; pode permitir a exposição expandida de estagiários em outras profissões da saúde como cientistas biomédicos, radiologistas e enfermeiros, que atualmente raramente, ou nunca, encontram espécimes de patologia anatômica em seu treinamento (POWERS; LEE; SILBERSTEIN, 2016).

Convencionalmente, no estudo de anatomia, componente fundamental na medicina moderna, a prática da dissecação é um método eficaz para melhorar a compreensão das estruturas anatômicas, como cérebro e coração. No entanto, há uma crescente escassez em doadores de cadáveres, impossibilitando muitos estudantes de medicina de terem a oportunidade de aprender anatomia por esse método. Além disso, estudando espécimes e imagens bidimensionais (2D) em um atlas, podem ser insuficientes para estudos de estruturas anatômicas complexas (YI et al., 2019).

Diversos estudos apontam a aplicação dos biomodelos no campo do ensino de anatomia nos últimos anos (THAWANI et al., 2017; BIZZOTTO et al., 2015; KNOEDLER et al., 2015). Desta forma, o objetivo do trabalho é saber se o uso de biomodelos é superior ao uso de métodos tradicionais no ensino de anatomia para estudantes de medicina.

METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)

A presente revisão foi realizada entre os meses de Setembro de 2021 e Janeiro de 2022, a fim de compilar as evidências atuais acerca do uso de biomodelos 3D no ensino de estudantes de medicina. Esta revisão procedeu de acordo com as seguintes etapas:

1. Identificação do tema e definição da questão norteadora;
2. Definição dos critérios de elegibilidade dos estudos a serem incluídos e estratégia de busca;
3. Coleta de dados;
4. Análise dos dados;
5. Interpretação dos resultados e
6. Dissertação da revisão.

A pesquisa foi baseada na estratégia PICO (População-Intervenção-Comparação- Outcome), sendo norteadora pela seguinte questão “O uso de biomodelos 3D (i) é superior aos métodos convencionais (c) na aprendizagem de anatomia (o) de estudantes da área da saúde (p)?”.

A partir disto, foram selecionados os descritores correspondentes no Mesh e Decs, em inglês e português, para “Modelos Anatômicos”, “Estudantes de medicina”, “Educação médica”, “Anatomia” e “Impressão tridimensional”. Os termos correspondentes foram unidos utilizando o operador booleano “OR”, em seguida os descritores foram associados pelo operador “AND”. A busca foi realizada em 3 bases de dados diferentes: Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane, respectivamente, utilizando estratégias de buscas específicas para cada base.

Posteriormente, os artigos ofertados pela busca foram exportados para a plataforma RAYYAN, a fim de facilitar a triagem por títulos e resumos. Em seguida, foi feita a leitura do texto completo para definir a elegibilidade dos artigos.

Os critérios de inclusão foram: texto completo disponível gratuitamente; publicações dos últimos 5 anos; estudos controlados randomizados; que houvesse comparação com outro método de ensino tradicional. Foram excluídos os artigos fora da área de abrangência do tema a ser discutido, artigos de revisão, amostra pequena (<30 pessoas) e estudos realizados com profissionais não-médicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa ofertou um somatório de 159 artigos, sendo 116 da Pubmed, 30 da BVS e 13 da Cochrane. Ao serem direcionados para leitura de títulos e resumos na plataforma

Rayyan, foram detectadas 37 duplicatas, restando 122 artigos para serem analisados. Destes, 107 artigos foram excluídos por não corresponderem aos critérios de elegibilidade, apenas 15 artigos foram selecionados para leitura do texto completo.

A maioria dos artigos solicitava pagamento ou acesso privado ao texto completo, portanto, acessamos as bases de dados pelo Acesso CAFe (Comunidade Acadêmica Federada), do Periódicos Capes. Apenas dois artigos foram excluídos por não disponibilizarem o texto completo, mesmo com o acesso institucional. Por não ter um comparador ou ter um comparador incompatível com um método de ensino convencional, foram excluídos três artigos. Por não terem um desfecho focado no ensino de anatomia, três artigos foram excluídos. Além disso, um artigo foi excluído por ter uma amostra muito pequena e um artigo foi excluído porque os participantes foram expostos aos 2 métodos de intervenção (atlas 2D e biomodelos), mesmo tendo sido avaliados antes e depois de cada intervenção, pode ter gerado um viés no resultado do segundo método de ensino, pois eles já traziam o conteúdo adquirido da aula do primeiro método a que foram expostos. Finalmente, apenas cinco artigos se encaixaram nos critérios desta revisão.

Dois estudos utilizaram biomodelos cardíacos para avaliar a utilização da MA como método de ensino. Um estudo incorporou os biomodelos ao ensino do tronco gástrico, outro estudo incluiu o método no ensino do sistema ventricular, e por fim, o último estudo utilizou um biomodelo para o ensino de anatomia funcional da articulação do joelho.

Os artigos incluídos neste trabalho utilizaram como método de ensino tradicional: palestras (CAI et al., 2019; CHEN et al., 2020; KARSENTY et al., 2021; SU et al., 2018; YI et al., 2019), imagens bidimensionais (CHEN et al., 2020; KARSENTY et al., 2021; SU et al., 2018; YI et al., 2019), material textual (CAI et al., 2019), vídeo (CHEN et al., 2020) ou imagens 3D computadorizadas (YI et al., 2019).

Destes, três estudos foram desenvolvidos na China (CHEN et al., 2020; SU et al., 2018; YI et al., 2019), um na França (KARSENTY et al., 2021) e um em Singapura (CAI et al., 2019). Em relação aos biomodelos utilizados, três estudos relataram o tipo de material utilizado (CHEN et al., 2020; KARSENTY et al., 2021; YI et al., 2019), dois estudos relataram o tempo de produção (KARSENTY et al., 2021; YI et al., 2019) e dois estudos relataram o custo médio de cada biomodelo (CAI et al., 2019; YI et al., 2019). Apenas Su et al. (2018) não especificou o tipo de material, tempo e custo de produção.

Em relação aos materiais utilizados para impressão dos biomodelos, encontramos: PLA (KARSENTY et al., 2021; YI et al., 2019), uretano termoplástico, gel de sílica (CHEN et al., 2020) e resina líquida fotocurável (CHEN et al., 2020; YI et al., 2019).

Observamos neste estudo o uso de biomodelos em MA em diferentes áreas da medicina, como Cardiologia (KARSENTY et al., 2021; SU et al., 2018), Angiologia/Cirurgia geral (CHEN et al., 2020), Neurologia (YI et al., 2019) e Ortopedia (CAI et al., 2019). As demais especialidades da medicina e outras áreas da saúde serão beneficiadas se optarem por inserir esta tecnologia em seu contexto de ensino de estudantes.

Quatro dos cinco estudos incluídos nesta revisão aplicaram questionários para avaliar o nível de satisfação dos estudantes com o método de ensino que foram expostos, os alunos dos grupos 3D se mostraram mais satisfeitos do que os alunos dos grupos de ensino tradicional (CHEN et al., 2020; KARSENTY et al., 2021; SU et al., 2018; YI et al., 2019).

Os cinco estudos incluídos nesta revisão apoiam o uso de biomodelos como ferramenta de ensino, além de apontarem uma superioridade deste método em relação à outros modelos tradicionais (CAI et al., 2019; CHEN et al., 2020; KARSENTY et al., 2021; SU et al., 2018; YI et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados nesta revisão, o uso de biomodelos a partir da tecnologia de Manufatura Aditiva como ferramenta de ensino de anatomia para estudantes de medicina, mostrou-se superior quando

comparado a métodos tradicionais de ensino como palestras, imagens 2D ou materiais textuais.

Os biomodelos facilitam a compreensão e o reconhecimento de estruturas anatômicas, garantindo um maior índice de satisfação entre os estudantes dos grupos 3D em comparação com os outros métodos de ensino utilizados.

Sugere-se ainda, estudos sobre o uso desta tecnologia na formação de outros profissionais da saúde e em relação ao tipo de material mais adequado para desenvolver biomodelos mais complexos voltados para saúde.

Palavras-chave: Biomodelos; Impressão 3D, Manufatura Aditiva, Ensino de Anatomia, Ferramenta Educacional.

REFERÊNCIAS

BIZZOTTO, N. et al. Three-dimensional printing of bone fractures: a new tangible realistic way for preoperative planning and education. **Surg Innov**, v. 22:548-551, 2015.

CAI, B. et al. The Effects of a Functional Three-dimensional (3D) Printed Knee Joint Simulator in Improving Anatomical Spatial Knowledge. **Anatomical Sciences Education**, v. 12, n. 6, p. 610–618, 1 nov. 2019.

CHEN, Y. et al. 3D Printing Technology Improves Medical Interns' Understanding of Anatomy of Gastrocolic Trunk. **Journal of Surgical Education**, v. 77, n. 5, p. 1279–1284, 1 set. 2020.

KARSENTY, C. et al. The usefulness of 3D printed heart models for medical student education in congenital heart disease. **BMC Medical Education**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

KNOEDLER, M. et al. Individualized physical 3-dimensional kidney tumor models constructed from 3-dimensional printers result in improved trainee anatomic understanding. **Urology**, v. 85, p. 1257-1261, 2015.

MAHMOUD, A.; BENNETT, M. Introducing 3-dimensional printing of a human anatomic pathology specimen: potential benefits for

undergraduate and postgraduate education and anatomic pathology practice. **Arch Pathol Lab Med.** v. 139, p. 1048-1051, 2015;

POWERS, M. K.; LEE, B. R.; SILBERSTEIN, J. Three-dimensional printing of surgical anatomy, **Current Opinion in Urology:** Volume 26 - Issue 3 - p 283-288, 2016. doi: 10.1097/MOU.0000000000000274

SU, W. et al. Three-dimensional printing models in congenital heart disease education for medical students: A controlled comparative study. **BMC Medical Education**, v. 18, n. 1, 2 ago. 2018.

THAWANI, J.P. et al. Three Dimensional printed modeling of diffuse low-grade gliomas and associated white matter tract anatomy. *Neurosurgery*, v. 80, p. 635-645, 2017.

YI, X. et al. Three-Dimensional Printed Models in Anatomy Education of the Ventricular System: A Randomized Controlled Study. **World Neurosurgery**, v. 125, p. e891–e901, 1 maio 2019.

PRODUCTION OF DECELLULARIZED RAT SKIN AS A SUBSTITUTE FOR SKIN LESION TREATMENT

Gabriele Gulielmin Didó

UFRGS, gabrielegdido@gmail.com

Fernanda Stapenhorst França

Faculdade de Odontologia de Araraquara, fernanda.stapenhorst@gmail.com;

Marcelo Garrido dos Santos

UFCSPA, marcelogs_1999@hotmail.com

Laura-Elena Sperling

UNISINOS, laura.sperling@gmail.com

Patricia Pranke

UFRGS, patriciapranke@ufrgs.br

INTRODUCTION

One of the goals of bioengineering is to produce biomaterials that can replace damaged tissue. Many dermal substitutes are currently available but their high cost makes them less affordable for the general population. Decellularized skin presents a great potential as a skin substitute. The aim of this study has been to develop a protocol for decellularization of murine skin and to analyze its structure to produce a dermal substitute.

METHODOLOGY (OR MATERIALS METHODS)

Discarded rat skin (CEUA 32510) was decellularized by incubation in hypertonic solutions, Triton X-100 and trypsin under continuous agitation; three different incubation times were tested. The genomic DNA was quantified and compared with non-decellularized skin. In order to verify the efficiency, histological analyses were performed. The samples were sectioned on microtome OF 5µm thickness and stained with DAPI, Masson's Trichrome and haematoxylin and eosin (HE).

RESULTS AND DISCUSSION

The DNA quantification analysis showed that the decellularized samples presented a much lower DNA content compared to the control skin (3.026 ± 1.06 and 111.8 ± 7.02 mg gDNA/mg tissue, respectively). The histological sections stained with DAPI presented normal nuclear distribution of the control skin but cell nuclei were not detected on the decellularized samples. The HE staining of the decellularized samples exhibited a conserved matrix structure, with the maintenance of the dermis extracellular matrix. The samples stained with Masson's Trichrome showed a structure consisting predominantly of collagen.

FINAL CONSIDERATIONS

It was possible to establish an efficient decellularization protocol of the rat skin, which conserved the skin extracellular matrix and

collagen content, thereby offering a promising technique for the production of dermal substitutes in regenerative medicine.

Key words: Biomaterials; Decellularization, Skin, Skin substitute.

PÓS GRADUAÇÃO

3D PRINTING OF NANOCOMPOSITE HYDROGELS INK

Jéssica Heline Lopes da Fonsêca
UNICAMP, BRAZIL, jhelinelopes@gmail.com

Ingri Julieth Mancilla Corzo
UNICAMP, BRAZIL, injulimaco@gmail.com

Marcos Akira d'Ávila
UNICAMP, BRAZIL, madavila@fem.unicamp.br

INTRODUCTION

Recent trends show the increase in scientific research to incorporate different nanoparticles into the conventional hydrogel aiming to combine the advantageous characteristics of the nanoparticles with the biological properties of hydrogels. Nanocomposite hydrogels are defined as polymeric networks and nanoparticles or nanostructures with each other crosslinked (GAHARWAR; PEPPAS; KHADEMHOSEINI, 2014). The crosslinking can be covalently or physically, depending on the type of application.

Nanocomposite hydrogels can be engineered to present superior physical, chemical, electrical, and biological properties, opening possibilities in developing advanced biomaterials for applications that would not be possible with conventional hydrogels (LEE et al., 2020). An extensive range of nanoparticles can be used with natural or synthetic polymers to take nanocomposite hydrogels as cellulose nanocrystals and Laponite.

Cellulose nanocrystals (CNC), a rod-like nanoparticle with a 5-10 nm width and length up to 300 nm, attract attention, considering they are biocompatible and have high attractive mechanical properties for the mechanical strengthening of hydrogels with potential biomedical applications (TRACHE et al., 2017).

Laponite is a trioctahedral smectite nanoparticle with disk-shaped geometry and size of 30-50 nm in diameter and 1-2 nm in thickness (RUZICKA; ZACCARELLI, 2011; XAVIER et al., 2015; GAHARWAR et al., 2019). Laponite is widely used as a rheological modifier in various products. Depending on Laponite concentration, the internal arrangements of the structure can result in low viscosity dispersions, colloidal gels, or Wigner glasses during the hydration process (RUZICKA; ZACCARELLI, 2011).

The main objective of this work is to combine the use of CNC and Laponite nanoparticles with carboxymethylcellulose (CMC). CMC is a biodegradable polysaccharide widely used as superabsorbent hydrogels with smart behavior in response to the physiological environment (SANNINO; DEMITRI; MADAGHIELE, 2009).

The combination of CNC and Laponite nanoparticles with the CMC polymeric matrix can result in nanocomposite hydrogels with

physiochemical and enhanced rheological properties, which enable their use for the 3D extrusion-based printing process.

MATERIALS AND METHODS

Materials: CMC with $M_w = 250,000 \text{ g.mol}^{-1}$ and $DS = 0.70$ was purchased by Sigma-Aldrich (Saint Louis, MA, USA). The nanoparticles CNC and Laponite XLG in spray-dried powder form were purchased by CelluForce (Montreal, QC, Canadá) and Southern Clay Products, Inc. (USA).

Ink preparation: Two CMC/CNC inks were prepared by adding 6 (I1) and 8 wt.% (I2) of CNC in 1 wt.% of CMC dissolved in deionized (DI) water for 30 min using a vortex agitator at room temperature (23°C). The powders were added to DI in small amounts to avoid clusters.

CMC and Laponite mixtures were prepared by adding 1 wt.% of CMC concentrations in 3 (I3) and 4.0 wt.% (I4) of Laponite. Both powders mixtures were dissolved in DI water under magnetic stirring followed by vortex mixing until reaching a homogeneous dispersion.

Rheological characterizations: Rheological properties were measured using a Modular Compact Rheometer (MCR-102, Anton Paar, Graz, Austria) equipped with parallel plate geometry of a 50 mm diameter and 1 mm gap. Steady shear viscosity was obtained in the range of 0.01 to 800 s^{-1} . Viscosity curves were fitted to the Ostwald-de Waele viscosity model (Morrison 2001), as follows:

$$\eta(\dot{\gamma}) = m\dot{\gamma}^{n-1} \quad (1)$$

Where m is the consistency index associated with the magnitude of the viscosity and n is the power-law index defines the viscosity behavior.

Frequency sweep tests were performed inside the linear viscoelasticity region ($\gamma_0 = 1\%$) in the frequency range of 0.1 to 240 s^{-1} . Finally, three-interval thixotropy tests (3ITT) were performed to evaluate viscosity recovery's ability after the shear application. A low shear rate of 1 s^{-1} was applied for 25 s, followed by a constant shear rate (100 – 700 s^{-1}) applied for 50 s and back to 1 s^{-1} for 250 s. Viscosity recovery percentage was calculated by:

$$\eta_{rec} = \frac{\eta_{trec}}{\eta_i} \times 100$$

Where η_{trec} is the viscosity at a recovery time and η_i is the viscosity at rest interval.

3D Printing tests: All printing analyses were performed on the Educational Starter bioprinter (3D Biotechnologies Solutions, Brazil) using a 22G general-purpose needle tip of 12.22 mm in metal length with a 0.41 mm inner diameter (Nordson EFD, USA).

RESULTS AND DISCUSSION

Rheological studies allowed the analysis of the interaction mechanisms between Laponite platelets, CNC rods, and CMC polymer chains. An increase in viscosity and pronounced pseudoplastic behavior was observed when adding CMC in aqueous dispersions of Laponite and CNC. CMC solutions exhibited shifts from a near-Newtonian behavior to a substantial increase in viscosity and shear-thinning after adding CNC and Laponite particles. Moreover, the presence of CMC inhibited the aging of Laponite and induced physical gelation and thixotropy in the system with CNC and Laponite.

In the CMC/Laponite system, the changes in rheological properties can be associated with hydrogen bonds and electrostatic interactions between polymeric chains and Laponite platelets. The presence of hydroxyl groups (-OH) in CMC and silanol groups (Si-O) in Laponite induce physical interactions that strengthen the network, leading to changes in the viscous, viscoelastic and thixotropic rheological behavior, even adding small amounts of CMC. In the CMC/CNC system polymer-particle interactions can be associated with phase changes due to strong electrostatic repulsion between CNC rod-like and CMC chains, promoting the depletion interactions.

The accentuated shear behavior, rapid viscosity recovery, and solid-like viscoelastic behavior ensured that the inks could be dispensed and subsequently retain the shape of the printed object. Three printing parameters were analyzed: printing speed, extrusion multiplier, and printing distance. Each had different relevance in print depending on the nanoparticle used. Finally, aiming at tissue engineering applications, the cytotoxicity of the printed scaffolds was

evaluated, showing that none of the two crosslinkers showed cellular toxicity.

FINAL CONSIDERATIONS

This work showed that rheological properties and printability studies are essential in developing inks for 3D extrusion printing. The different analyzes carried out to evaluate the printability of the inks showed that CMC is a versatile polymer that shows good printability when mixed with other nanoparticles. Rheological tests and filament formation, melting, and collapse tests allowed defining an ideal ink. The compositions of the ideal inks in the printing processes presented adequate properties to obtain printed objects with structural consistency, similar to those drawn in the CAD model. Finally, we believe CMC systems have great potential for biomedical applications that require such rheological behavior in highly hydrated systems, such as injection drug delivery systems and extrusion bioprinting.

Future works can complement the studies of crosslinking mechanisms and swelling properties in CMC/Laponite hydrogels and evaluate the printing parameters defined in this research in the fabrication of structures with complex shapes. In addition, the research can focus on printing cell-loaded inks (bioinks) using the CMC and the two different nanoparticles and evaluating cell viability and possible use in tissue engineering.

Keywords: Carboxymethylcellulose, Laponite, Nanocrystal Cellulose, Rheology, Printability.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the São Paulo Research Foundation (FAPESP) grant #2017/23776-5, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-Brazil, scholarship N°88882.435260/2019-01) and the (CNPq-Brazil), Proj. N°308569/2018-0, Proj. N°308660/2015-3 and 157769/2019-4.

REFERENCES

GAHARWAR, A. K. et al. 2D Nanoclay for Biomedical Applications: Regenerative Medicine, Therapeutic Delivery, and Additive Manufacturing. v. 1900332, p. 1–28, 2019.

GAHARWAR, A. K.; PEPPAS, N. A.; KHADEMHOSEINI, A. Nanocomposite Hydrogels for Biomedical Applications. **Biotechnology and bioengineering**, v. 111, n. 3, p. 441–53, Mar. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264728>>. Acesso em: 29 may. 2018.

LEE, S. C. et al. Physical and Chemical Factors Influencing the Printability of Hydrogel-Based Extrusion Bioinks. 2020.

RUZICKA, B.; ZACCARELLI, E. REVIEW A Fresh Look at the Laponite Phase Diagram. p. 1268–1286, 2011.

SANNINO, A.; DEMITRI, C.; MADAGHIELE, M. Biodegradable Cellulose-Based Hydrogels: Design and Applications. **Materials**, v. 2, n. 2, p. 353–373, 16 Apr. 2009. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1996-1944/2/2/353>>. Acesso em: 1 apr. 2019.

TRACHE, D. et al. Recent Progress in Cellulose Nanocrystals: Sources and Production. **Nanoscale**, v. 9, n. 5, p. 1763–1786, 2017. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/7549/ec7e385b698eee7a92c0132e16b4921621b1.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2019.

XAVIER, J. R. et al. Bioactive Nanoengineered Hydrogels for Bone Tissue Engineering: A Growth-Factor-Free Approach. **ACS Nano**, v. 9, n. 3, p. 3109–3118, 24 Mar. 2015. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/nn507488s>>. Acesso em: 19 mar. 2019.

AVALIAÇÃO DO EFEITO DE DIFERENTES BIOMATERIAIS NA VIABILIDADE DE CÉLULAS- TRONCO

Thallyson Medeiros

UFRGS, BRAZIL, thallysonpedro@icloud.com

Luiza Oliveira

UFRGS, BRAZIL, luizaoliveira@hotmail.com

Natasha Maurmann

UFRGS, BRAZIL, pesquisa.natasha@gmail.com

Marina Trevelin Souza

UFSCAR, BRAZIL, marina@vetrabrasil.com

Patricia Pranke

UFRGS, BRAZIL, patriciapranke@ufrgs.br

INTRODUÇÃO

Segundo Langer, biomateriais são substâncias (ou combinação de substâncias) de origem natural ou sintética, que podem ser utilizadas no tratamento, substituição e amplificação de qualquer tecido (LANGER, 1995). São chamados de biomateriais todos os materiais utilizados para fins biomédicos, como ligas metálicas, cerâmicas, polímeros e compósitos (LOS et al., 2018).

Biocerâmicas (BC) são materiais biocompatíveis sintéticos que incluem uma gama vasta de biomateriais, como os biovidros (como Bioglass 45S5), vitro-cerâmicas (como Biosilicato®), fosfatos de cálcio, hidroxiapatita (HAp), entre outros.

O biovidro 45S5 foi o primeiro material bioativo reportado, sendo desenvolvido por Hench et al. no fim da década de 60, e apresenta uma composição relativamente simples com apenas 4 componentes (SiO_2 , Na_2O , CaO e P_2O_5), possuindo alta bioatividade. Esse material apresenta uma composição aproximada em peso de 45% SiO_2 , 24,5% Na_2O , 24,5% CaO e 6% P_2O_5 (HENCH, 1993). Essa composição, quando implantada no corpo, é capaz de se ligar quimicamente com os tecidos ósseos e tecidos moles (VÄLIMÄKI e ARO, 2006).

O Biosilicato® é uma vitrocerâmica bioativa desenvolvida no Laboratório de Materiais Vítreos (LaMaV) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar-BR). O Biosilicato® também apresenta alta bioatividade, sendo, neste quesito, superior às cerâmicas disponíveis no mercado. Os desenvolvedores do Biosilicato declaram que:

O Biosilicato® é tão bioativo quanto os melhores biovidros comerciais, mas apresenta claras vantagens, tais como, ausência de arestas cortantes na forma particulada e, na forma monolítica, resistência superior à fratura e razoável usinabilidade (SIQUEIRA e ZANOTTO, 2011).

HAp é um dos principais constituintes do esmalte dentário e do tecido ósseo. A síntese de HAp na forma de pó pode ser realizada por precipitação química úmida. Nessa reação, o hidróxido de cálcio (Ca(OH)_2) serve como fonte de cálcio e o ácido orto-fosfórico (H_3PO_4 na água) é utilizado como fonte de fósforo. HAp é um dos biomateriais mais utilizados na engenharia de tecido ósseo.

METODOLOGIA

Para a realização dos experimentos, foram utilizadas células-tronco mesenquimais (CTM) provenientes da polpa de dentes deciduos exfoliados humanos. As CTM foram cultivadas em meio de cultura de Eagle modificado por Dulbecco de baixa glicose (DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina) e incubadas a 37°C e 5% de CO₂. As células foram tripsinizadas e semeadas na densidade de 10.000/poço na quinta passagem em placa de cultivo de 96 poços. Após 24 horas, foi adicionado o tratamento de biovidro 45S5 e Biosilicato nas concentrações de 0 (controle), 0,25, 0,5, 1 e 2 mg/mL. HAp foi utilizada como controle (positivo) nas mesmas concentrações. Foi utilizado 200µL de meio com as diferentes concentrações nos respectivos poços. Após 48 horas, os biomateriais foram removidos, sendo adicionado 75 µL de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Após 3 horas, foi realizada a remoção do MTT e adicionado 275 µL de Dimetil Sulfóxido P.A (DMSO) para dissolver os cristais formados pelo MTT e posterior leitura da absorbância de 200 µL em fotômetro de microplaca Multiskan™ FC nos comprimentos de onda 570 nm e 630 nm. Os resultados foram organizados em Excel e avaliados por ANOVA seguida pelo teste de Tukey.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados indicaram diferenças estatísticas entre os tratamentos ($p < 0,0001$). Os valores de média e desvio padrão (DP) foram de $0,26 \pm 0,03$ para controle de células cultivadas na placa de cultura (PC), $0,22 \pm 0,05$ para 0,25 mg/mL de HAp, $0,23 \pm 0,05$ para 0,5 mg/mL de HAp, $0,21 \pm 0,04$ para 1 mg/mL de HAp e $0,27 \pm 0,03$ para 2 mg/mL de HAp. No caso do Biosilicato, a média e DP foram de $0,24 \pm 0,02$; $0,24 \pm 0,02$; $0,23 \pm 0,02$ e $0,22 \pm 0,01$, respectivamente, para 0,25 mg/mL, 0,5 mg/mL, 1 mg/mL e 2 mg/mL. Para o Biovidro 45S5, esses valores foram de $0,23 \pm 0,01$ para 0,25 mg/mL; $0,19 \pm 0,05$ ($p < 0,01$ em comparação com o controle PC) para 0,5 mg/mL; $0,20 \pm 0,04$ para 1 mg/mL, e $0,18 \pm 0,02$ ($p < 0,01$ em comparação com PC) para 2 mg/mL.

As concentrações de 0,5 e 2 mg/mL de 45S5 apresentaram diferença estatística em relação ao controle PC ($p < 0,01$), mostrando

uma diminuição na viabilidade das células tratadas com essas concentrações. Isto pode ter ocorrido devido ao aumento de pH do meio decorrente da lixiviação rápida dos íons do biovidro ou bio-vitroceraâmica para o meio. Este fenômeno é vastamente conhecido e descrito na literatura (HENCH, 1993). O estudo de Rodrigues et al., de 2019 mostrou que as células estromais mesenquimais apresentaram padrões de compatibilidade satisfatórios com o Biovidro 45S5 por citotoxicidade indireta nas concentrações de 0,01, 0,1 e 1 mg/mL por 24 e 72 horas e ao crescer em contato em período de 7, 30 e 90 dias.

El-Gendy et al. em 2013 demonstraram o potencial do uso combinado das células estromais da polpa dental humana e o biovidro 45S5 na forma de *scaffolds* para a formação de um tecido semelhante ao osso tanto em análises *in vitro* quanto *in vivo*. Nesse estudo, para que houvesse um controle mais adequado do pH do meio, os *scaffolds* de biovidro 45S5 foram cultivados juntamente às células por 5 dias em incubação dinâmica, para posterior incubação estática pelo período de 2 a 4 semanas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo, Biovidro 45S5 diminuiu a viabilidade das células-tronco nas concentrações de 0,5 e 2 mg/mL, entretanto, nenhuma concentração analisada diminuiu a viabilidade celular em mais de 30%, o que demonstra boa compatibilidade de todos os materiais testados, conforme preconiza a norma ISO 10993-5. Os biovidros são biomateriais consagrados na enxertia óssea pois apresentam alta biocompatibilidade e bioatividade, sendo utilizados clinicamente por mais de 35 anos. Estudos que envolvem a análise de sua interação com células-tronco são de suma importância, já que trazem consigo novos entendimentos sobre a ação destes biomateriais e possibilitam a criação de novas tecnologias para área médica.

Palavras-chave: Biovidros, Biovitroceraâmicas, Células-tronco, Viabilidade celular.

REFERÊNCIAS

EL-GENDY R, YANG XB, NEWBY PJ, BOCCACCINI AR, KIRKHAM J. Osteogenic differentiation of human dental pulp stromal cells on 45S5

Bioglass® based scaffolds in vitro and in vivo. **Tissue Eng Part A**. 2013 Mar;19(5-6):707-15. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0112.

HENCH, L. L. **An introduction to bioceramics**. World scientific, 1993.

LANGER, R. Biomaterials and biomedical engineering. **Chemical Engineering Science**, v. 50, n. 24, p. 4109-4121, 1995.

LOS, M. J.; HUDECKI, A; WIECHEC, E (Ed.). **Stem cells and biomaterials for regenerative medicine**. Academic Press, 2018.

RODRIGUES, C. et al. Bioglass 45S5: Structural characterization of short range order and analysis of biocompatibility with adipose-derived mesenchymal stromal cells in vitro and in vivo. **Materials Science and Engineering: C**, v. 103, p. 109781, 2019.

SIQUEIRA, R. L.; ZANOTTO, E. D. Biosilicato®: histórico de uma vitrocerâmica brasileira de elevada bioatividade. **Química nova**, v. 34, p. 1231-1241, 2011.

SOUZA, M. T. Desenvolvimento de Manta Flexível Altamente Bioativa. 2011. 150 p. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Departamento de Engenharia de Materiais, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011.

VÄLIMÄKI, V.-V.; ARO, H. T. Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. **Scandinavian journal of surgery**, v. 95, n. 2, p. 95-102, 2006.

CARACTERIZAÇÃO REOLÓGICA DE PECTINA EXTRAÍDA DE RESÍDUOS DE FRUTA PARA A COMPOSIÇÃO DE BIOTINTA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO TRAQUEAL

Mackson Henrique Ferraresi

UNIARA, BRAZIL, maxferraresi@yahoo.com.br

Giulia Augusta Miquelutti

UNIARA, BRAZIL, giulia_miquelutti@hotmail.com

Giulia Stella Di Michele

UNIARA, BRAZIL, gsmiguel@uniara.edu.br

Matheus Felipe Celestino

UNIARA, BRAZIL, matheus.celestino@uniara.edu.br

Alessandra Cristina Dametto

BioSmartNanotechnology, BRAZIL, alessandradametto@gmail.com

Luiz Antônio Dutra

UNESP, BRAZIL, luizdutra.qf@gmail.com

Isabel Duarte Coutinho

Natcrom, BRAZIL, isadcoutinho@gmail.com

Hernane da Silva Barud

UNIARA, BRAZIL, hsbarud@uniara.edu.br

Rodrigo Alvarenga Rezende

UNIARA, BRAZIL, rarezende@uniara.edu.br

INTRODUÇÃO

O sistema respiratório humano é composto por laringe, faringe, traqueia, brônquios e pulmões. A traqueia, em particular, é um órgão cilíndrico responsável pela condução do ar inspiado até os pulmões. As lesões mais comuns de traqueia são divididas entre benignas - aquelas que são controladas e tratáveis como: traqueomalácia, estenose traqueal, obstruções por corpos estranhos - e as alterações malignas classificadas por tumores, sendo as mais complexas a serem tratadas, podendo levar o indivíduo à morte. (Dongxu Ke *et al.*, 2019).

Os tratamentos descritos na literatura para desordens traqueais consistem em controle da lesão através de inserção de stents ou próteses, além de cirurgias para ressecção parcial do fragmento danificado, ou seja, não há um tratamento padrão que cura o problema, submetendo os pacientes a várias intervenções médicas, ocasionando transtornos físicos e psicológicos para a vida desses pacientes (Schlosser *et al.*, 2012).

Neste sentido, a engenharia de tecidos vem emergindo gradativamente com a aplicação da manufatura aditiva (ou impressão 3D) criando construções tridimensionais chamadas de *scaffolds* que são capazes de receber células, favorecer sua adesão e proliferação e o crescimento de um novo tecido ou órgão (Pinheiro, 2019).

Para a construção dos *scaffolds*, na maioria das vezes, são utilizados polímeros, naturais ou sintéticos, como matérias-primas. Esses polímeros devem conter propriedades compatíveis com o organismo receptor, como por exemplo, ser biodegradável e biocompatível, além de conter propriedades mecânicas favoráveis para tal aplicação como a pectina (Evaristo, 2015; Acuña, 2021).

Considerada como um polissacarídeo extraído da parede celular das plantas ou das cascas de frutas cítricas, a pectina é essencialmente linear e facilmente ajustada à sua aplicação. Sua classificação varia de acordo com o grau de esterificação com metanol (metoxilação), isso representa o poder de gelificação em meio ácido (PAM) acima de 50% e gelificação na presença de íon multivalentes (PBM) como o cálcio. Deste modo, a pectina possui propriedades físico-químicas favoráveis, alta permeabilidade líquida e facilidade em carregar proteínas, fármacos e células (Souza *et al.*, 2018).

Por sua vez, a biotecnologia vem evoluindo e se destacando desde os anos 90 com o surgimento da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa, agregando conhecimentos principalmente nas áreas médicas com técnicas para regeneração de tecidos e futuramente a criação de órgãos mais complexos por bioimpressão influenciando diretamente sob a escassez de órgãos para transplantes (Moreno, 2014).

Para que haja a regeneração dos tecidos ou o desenvolvimento de órgãos é indispensável a utilização de células em suportes que mimetizam uma matriz extracelular. Existem três tipos de células utilizadas para esta finalidade, as chamadas células embrionárias, células adultas e as já utilizadas células mesenquimais, que são oriundas, por exemplo, do cordão umbilical de recém-nascidos. Somado a isso, a engenharia de tecidos tem recorrido à aplicação de estruturas de suporte para estas células, chamadas de *scaffolds*, as quais são tridimensionais, porosas, interconectadas, de diferentes topologias, fabricadas por (bio)impressão 3D e com a finalidade de receber e manter as células que serão semeadas e mantidas em condições adequadas para a formação do novo tecido. Essas estruturas geralmente são geradas por impressoras 3D, construídas camada por camada, utilizando polímeros naturais ou sintéticos viabilizando o desenvolvimento destas células. Assim, para que haja sucesso neste processo, é preciso que essas estruturas sejam principalmente biodegradáveis, biocompatíveis, porosas e atóxicas (Moreno, 2014; Pinheiro, 2019).

Em termos da bioimpressão, três tecnologias são as mais utilizadas: bioimpressão por extrusão, por jato de tinta e a laser. A impressão por extrusão, definida para este trabalho, é a mais aplicada, sendo realizada por meio da deposição do material sob taxa de compressão conduzida por seringas. A escolha do polímero é de suma importância para a combinação com determinadas células, na composição da chamada biotinta. (Oliveira *et al.*, 2017)

Neste sentido, o objetivo geral deste trabalho é desenvolver um novo *scaffold* bioimpresso análogo a uma traqueia utilizando biopolímeros naturais, como a pectina e a nanocelulose da manga, para a regeneração de lesões traqueais.

Desta forma, e como objetivo mais específico, foram realizados ensaios para caracterização da pectina em diferentes proporções analisando as propriedades elásticas e viscosas desses biomateriais,

a fim de produzir hidrogéis viáveis para a printabilidade de *scaffolds* para traqueias.

METODOLOGIA

Os hidrogéis foram preparados usando proporções de pectina(P) a 1%, 2%, 10%, 15% e 20%, com ou sem espessante. Foi identificada visualmente baixa viscosidade das amostras com 1% e 2% de pectina, sendo inviável a submissão destas amostras no reômetro. Somente as amostras com concentrações a 10%, 15% e 20% foram submetidos às análises de reologia para determinar a viscosidade e as componentes elástica e viscosa das amostras. Utilizou-se nas análises reômetro modelo AR1500 EX (TA Instruments). As medidas foram realizadas baseadas no modelo proposto por Dávila & D'ávila (2019) com modificações. Utilizou-se para os testes uma geometria placa-placa jateada de 40 mm de diâmetro com gap de 5,5 mm.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Amostras de pectinas secas foram colocadas em moedor de bolas Kinematica Polymix PX-IG 2000 durante cinco minutos cada ciclo de moagem e separadas para preparação do hidrogel. Inicialmente o hidrogel de pectina foi produzido com a proporção de 1% de pectina adicionada a solução de água destilada para produção de 20 g de gel. Observou-se durante o início da mistura que as propriedades de viscosidade seriam mais líquidas, desta forma, a pesquisa se continuou testando uma amostra em proporção de 2% de pectina para a mesma quantidade de gel resultando na mesma propriedade líquida e não viscosa da reologia. Seguindo assim, iniciou-se o teste com a proporção de 10% de pectina adicionada a uma solução de água destilada para produção de 20 g de gel, demonstrando uma grande melhora na viscosidade da amostra, sendo observada a necessidade dos testes de reologia para confirmar a propriedade menos líquida do hidrogel. Utilizando-se o reômetro AR1500 EX, ainda foi possível identificar que a amostra detinha mais propriedade líquida do que viscosa. Desta forma, preparamos amostras de hidrogel com concentrações de pectina a 15% e 20% adicionada à solução de água utilizando a mesma metodologia irá avolumar a viscosidade dessas

amostras, além disso, realizamos testes com combinações de pectina e água destilada (teste A), pectina e espessante (teste B), deste modo, verifica-se qual amostra obteve maiores propriedades reométricas ideal para um hidrogel viável para aplicação e testes de printabilidade do scaffold.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inicialmente foi verificada a inviabilidade na produção do hidrogel com proporções baixas de pectina pura adicionada com água destilada. Espera-se que, aumentando a proporção de pectina com adição de agente reticulador e posteriormente, nanocristais de celulose, o hidrogel terá propriedades reológicas mais adequadas para ser utilizado como hidrogel para biotinta para reconstrução de cartilagem de traqueia.

Palavras-chave: Scaffolds, Bioimpressão, Traqueia, Engenharia de tecidos.

REFERÊNCIAS

CRUZ, Alisson Costa da et al. Síntese e caracterização de partículas de acetato de celulose, a partir do caroço de manga, para produção de matrizes de liberação controlada de drogas. 2010.

EVARISTO, Thaiane Cristine. Avaliação histológica e funcional do enxerto de neotraqueia de coelho desenvolvido por bioengenharia. 2015.

KE, Dongxu et al. Bioprinted trachea constructs with patient-matched design, mechanical and biological properties. *Biofabrication*, v. 12, n. 1, p. 015022, 2019.

MANSANO-SCHLOSSER, Thalyta Cristina; CEOLIM, Maria Filomena. Qualidade de vida de pacientes com câncer no período de quimioterapia. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 21, n. 3, p. 600-607, 2012

MORENO, Mónica Sofia Moreira da Silva. Engenharia de Tecidos na substituição de tecido ósseo. 2014. Tese de Doutorado.

OLIVEIRA, Naila A. et al. Bioimpressão e produção de mini-órgãos com células tronco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 37, n. 9, p. 1032-1039, 2017.

PINHEIRO, Ana Paula Ferreira Santos. Estudo de Cartilagem Impressa em 3D para Próteses. 2019. Tese de Doutorado.

SAUCEDO ACUÑA, Rosa Alicia. Obtención y Caracterización de Materiales con Fines Biomédicos etapa 2020-2021. **Instituto de Ciencias Biomédicas**, 2021.

SOUZA, Fernanda Carla Bombaldi de et al. Estruturas tridimensionais obtidas pela complexação de quitosana com outros polissacarídeos para aplicação na engenharia de tecidos vasculares: Three-dimensional structures obtained by complexation of chitosan with other polysaccharides for application in vascular tissue engineering. 2018

COMPORTAMENTO REOLÓGICO DE HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS DE NANOCELULOSE E PECTINA COM FOCO EM IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL

Rafael Abboud Azoubel

UNICAMP, BRAZIL, rafaazoubel@gmail.com

Marcos Akira d'Ávila

UNICAMP, BRAZIL, madavila@fem.unicamp.br

INTRODUÇÃO

Hidrogéis são estruturas tridimensionais formados por polímeros hidrofílicos, reticulados ou não, e que são capazes de absorver uma grande quantidade de água em sua estrutura. A capacidade da celulose de formar hidrogel, sua alta disponibilidade na natureza e possibilidade de utilização em medicina regenerativa fizeram com que esse polímero recebesse bastante atenção nos últimos anos. A pectina, que já era um polímero natural muito usado na indústria alimentícia, se mostrou uma ótima alternativa para uso em hidrogéis com foco em medicina regenerativa, já que é um material proveniente de plantas. No presente trabalho, hidrogéis nanocompósitos de cristais de nanocelulose (CNC) e pectina foram formulados, estudados quanto seu comportamento reológico e printabilidade em uma impressora tridimensional visando aplicação em engenharia tecidual e medicina regenerativa. Primeiramente, os comportamentos reológicos das soluções separadas de pectina e CNC foram analisados para que se pudesse, posteriormente, ver as mudanças ocorridas pela combinação dos dois materiais como um hidrogel. Os hidrogéis de CNC com pectina foram preparados em água com diferentes concentrações, tanto de pectina quanto de CNC, caracterizados reologicamente e, após análise do comportamento reológico, foram definidas as tintas mais promissoras. Elas foram submetidas a testes de impressão tridimensional para definir a printabilidade de cada uma. Os testes reológicos das tintas mostraram comportamento pseudoplástico (*shear thinning*) na varredura de viscosidade e, também, apresentaram comportamento predominantemente elástico ($G' > G''$), comportamento desejável para impressão tridimensional. A capacidade da tinta de gerar filamentos foi avaliada e fotos tiradas com a ajuda de um microscópio acoplado à impressora. As tintas ideais foram testadas a partir da formação de *scaffolds* com 10, 20 e 50 camadas. Ao final a tinta 3:10 wt.% pectina/CNC foi definida como a tinta ideal, comprovando os valores numéricos obtidos experimentalmente. Após a definição da tinta ideal, a reticulação do material foi testada quanto ao tempo de reticulação e propriedades reológicas usando uma tinta não reticulada como controle. O tempo de reticulação não mostrou influência significativa nos testes reológicos. A estrutura impressa da tinta ideal se mostrou com boa

resolução, até com 50 camadas, o que confirma a printabilidade da tinta de pectina/CNC.

METODOLOGIA

Os polímeros utilizados foram a pectina de baixa esterificação (Sigma-Aldrich, Lote SLBS8828, GA 83%, DE 7.7%) e nanocristais de celulose (CNC) (CelluForce, Lote C1A20003). Além disso, foi usada uma solução de CaCl_2 2% wt.% para reticulação pós impressão e uma solução de NaOH 1M para ajuste do pH da solução de pectina.

Pectina em diferentes concentrações, 1, 3 e 5 wt% e nanocristais de celulose 5, 10 e 15 wt% foram colocados, separadamente, para agitar usando agitadores magnéticos até completa dissolução em água deionizada. No caso da nanocelulose, um vortex foi utilizado para realizar a completa dissolução do pó. NaOH 1M é usado para regular o pH da solução de pectina até chegar em aproximadamente 7. Após ambos estarem completamente homogêneos, a solução de pectina é adicionada à de nanocelulose e a mistura é feita por meio do vortex e, também, manualmente, até completa homogeneização.

As caracterizações reológicas das tintas formuladas foram realizadas utilizando um Reômetro Compacto Modular Anton-Paar MCR-102 (Figura 3.2), usando a geometria cone-placa (CP50-1) com 50mm de diâmetro, ângulo de 0.9815 e truncamento de $97 \mu\text{m}$. Os ensaios de viscosidade foram realizados com taxas de cisalhamento variando de 0.1 a 10.000 s^{-1} . Os testes de amplitude foram realizados a uma frequência angular de 10 rad.s^{-1} com uma tensão de cisalhamento de 0.01 a 100% para obtenção da faixa de viscosidade linear (LVE), tendo um resultado de $\gamma_0 = 1\%$ para todas as amostras. A varredura de frequência foi realizada com uma faixa de frequência angular de 0.1 a 1.000 rad.s^{-1} para amostras sem a reticulação, e de 0.1 a 100 rad.s^{-1} para as amostras reticuladas. Como último teste, a tixotropia de três intervalos (3ITT) foi realizada a fim de analisar a recuperação da viscosidade da tinta, durante o intervalo de descanso inicial, uma baixa taxa de cisalhamento de 1 s^{-1} foi aplicada por um período de 25 s, seguido por um súbito aumento da taxa para 100 s^{-1} por 50 s e, por fim, de volta a 1 rad.s^{-1} por 200 s. Todos os ensaios foram feitos em triplicata para assegurar que os dados obtidos eram

confiáveis. Não foi necessário pré-cisalhamento para a realização dos testes mencionados acima.

Os testes de impressão da tinta foram realizados usando a impressora 3DCloner Lab. Para os parâmetros de impressão, foi usado o software Repetier-Host V2.1.3. Foram feitos filamentos em diferentes velocidades de impressão e diferentes fatores de extrusão, bem como altura de camadas e tamanho dos *scaffolds*, para que assim se pudesse chegar nos parâmetros ideais para a tinta. A formação de filamentos foi analisada usando um microscópio óptico acoplado à impressora. Os filamentos foram produzidos através de uma agulha de precisão cônica 20G com tamanho da ponta da agulha de 0,61mm, adquiridas pela Nordson EFD, acoplada a uma seringa descartável de 10 mL. Antes de realizar a impressão, a seringa é centrifugada a 4000 rpm por um período de 5 minutos em uma centrífuga Kasvi K14-4000 para eliminar bolhas que possam atrapalhar durante o percurso da agulha. Após o acoplamento da seringa ao cabeçote, é feita uma extrusão prévia para garantir a presença de material na ponta da agulha.

REFERENCIAL TEÓRICO

Atualmente, a manufatura aditiva vem obtendo grande destaque devido à sua extensa gama de possibilidades, inclusive na engenharia de tecidos. Dentre as técnicas de impressão 3D aplicadas em engenharia de tecidos e bioimpressão, destaca-se a impressão por extrusão. Na bioimpressão por extrusão, tintas são colocadas em seringas plásticas descartáveis e, então, administradas pneumática ou mecanicamente em substratos estéreis. Ao aplicar pressão, biotintas viscosas saem como filamentos cilíndricos com diâmetros dependentes da agulha (MATAI et al., 2020). Para que sejam aptos à impressão por extrusão, os hidrogéis devem ter propriedades reológicas específicas para garantir o processo de deposição do material e garantir a integridade do *scaffold* após a impressão. Especificamente, esses devem apresentar comportamento viscoso altamente pseudoplástico e características viscoelásticas semissólidas, para que possam manter a estrutura tridimensional durante e após a impressão (MARKSTEDT et al., 2015). Hidrogéis nanocompósitos são estruturas poliméricas tridimensionais incorporadas com

nanopartículas ou nanoestruturas que ajudam a reforçar a estrutura do hidrogel e fornecer funções bioativas desejáveis (YUAN et al., 2020). Na impressão por extrusão, a associação de polímeros com nanopartículas permite o desenvolvimento de formulações de tintas com propriedades reológicas adequadas para impressão.

Em termos gerais, a nanocelulose é definida como material celulósico que possua pelo menos uma de suas dimensões (diâmetro, largura ou comprimento) na escala nanométrica. Nanocristais de celulose (CNCs) são considerados materiais em potencial para solucionar múltiplos problemas de materiais já existentes (ZHOU et al., 2019). Se derivadas de fontes de biomassa, possuem um comprimento de 100-200 nm e seções transversais de 5-10 nm (AZIZI SAMIR; ALLOIN; DUFRESNE, 2005). O termo pectina engloba um número de polímeros que variam de acordo com as respectivas massas molares, configurações químicas e teor de açúcares neutros. Ela, juntamente com a celulose, são os principais polissacarídeos estruturais que compõem células de plantas, sendo que a pectina é o fator determinante na flexibilidade da parede celular, uma vez que pode ser altamente hidratada. Além da biodegradabilidade e citocompatibilidade, ela possui uma capacidade de reticulação relativamente fácil, a depender do grau de esterificação. Hidrogéis de pectinas com baixo grau de esterificação (abaixo de 50%) possuem um mecanismo de reticulação similar ao do alginato, formando hidrogéis iônicos na presença de cátions bivalentes ou multivalentes quem podem ter aplicação na engenharia de tecidos (BANKS et al., 2017; RADHAKRISHNAN et al., 2017; WILLATS; KNOX; MIKKELSEN, 2006).

Nesse trabalho, hidrogéis compostos de pectina e CNC serão fabricados, testados reologicamente, impressos tridimensionalmente e reticulados para avaliação de suas propriedades pré e pós impressão e reticulação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do presente trabalho foram promissores. As curvas de viscosidade obtidas no reômetro foram modeladas de acordo com o modelo de viscosidade de Ostwald-de Waele (lei de potência) e, assim, os ajustes numéricos nos deram uma prévia de quais seriam as tintas ideais para usar na impressão. Nos testes de frequência,

todas as amostras mostraram comportamento do tipo sólido ($G' > G''$). Por fim, o último ensaio reológico, a tixotropia em 3 intervalos, mostrou que há recuperação do gel após uma alta taxa de cisalhamento, mas que essa recuperação não é de 100%. As impressões das tintas afirmou como ideal a tinta contendo 3% de pectina e 10% de CNC, que já era esperado pelo cálculo da lei de potência. Sua impressão se mostrou com uma ótima definição e não houve colapso nem com a impressão de 50 camadas de tinta. A reticulação do material mostrou melhoria nas propriedades do material e o processo de reticulação se mostrou independente do tempo, tendo o mesmo resultado com 30s de reticulação e com 10 minutos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de todas as análises reológicas e de impressão tridimensional, tanto das soluções de pectina/CNC separadas quanto das tintas, permitiu uma análise interessante sobre como há interação entre os dois materiais. A pectina sozinha se comporta de um modo diferente de quando está junto com o CNC e, na mesma linha, o CNC junto com a pectina mostra comportamentos um pouco distintos do que quando está em solução. A pectina em solução, quando falamos em viscosidade, possui, claramente, um *plateau* Newtoniano considerável, o que não é visto nas análises reológicas das tintas. Além disso, nas varreduras de frequência, a tinta se mostra totalmente no aspecto de comportamento tipo sólido ($G' > G''$), resultado desejado para a impressão tridimensional. Quanto à reticulação da tinta, foi identificada uma independência dos resultados obtidos em relação ao tempo de reticulação, um ponto positivo para o caso de uso de células na tinta.

No quesito de printabilidade, os testes mostraram que há a formação de filamento nas tintas testadas porém, nem todas conseguem ter uma fidelidade de impressão durante todo o procedimento, sendo assim, a tinta P3C10 foi definida como a tinta ideal, comprovando os valores obtidos experimentalmente. Conforme os testes de impressão foram sendo realizados, as velocidades de impressão de extrusão mostraram ter grande influência em todo o processo e na fidelidade de impressão. As estruturas impressas, *scaffolds*, mantiveram sua estrutura, quando imersas em PBS, por mais de 7 dias,

mesmo com grande número de camadas confirmando, portanto, a printabilidade das tintas de pectina e CNC.

Para trabalhos futuros, recomenda-se a inclusão de células na tinta, formando uma biotinta para testar os parâmetros de impressão e viabilidade celular. Além disso, fazer os estudos com PBS ao invés de água é uma mudança interessante, uma vez que o PBS é usado para as células.

Palavras-chave: Hidrogéis nanocompósitos, biopolímeros, impressão tridimensional, reologia, nanocristais de celulose, pectina.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Faculdade de Engenharia Mecânica da UNICAMP, ao meu orientador Marcos Akira d'Ávila, às minhas companheiras de laboratório e grandes amigas Jéssica e Ingri e à CAPES pelo financiamento dessa pesquisa e possibilidade de contribuir com a ciência do país.

REFERÊNCIAS

AZIZI SAMIR, M. A. S.; ALLOIN, F.; DUFRESNE, A. Review of recent research into cellulosic whiskers, their properties and their application in nanocomposite field. **Biomacromolecules**, v. 6, n. 2, p. 612–626, 2005.

BANKS, A. et al. Novel bioprinting method using a pectin based bioink. **Technology and Health Care**, v. 25, n. 4, p. 651–655, 2017.

MARKSTEDT, K. et al. 3D bioprinting human chondrocytes with nanocellulose-alginate bioink for cartilage tissue engineering applications. **Biomacromolecules**, v. 16, n. 5, p. 1489–1496, 2015.

MATAI, I. et al. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. **Biomaterials**, v. 226, n. June 2019, p. 119536, 2020.

RADHAKRISHNAN, J. et al. Injectable and 3D Bioprinted Polysaccharide Hydrogels: From Cartilage to Osteochondral Tissue Engineering. **Biomacromolecules**, v. 18, n. 1, p. 1–26, 2017.

WILLATS, W. G. T.; KNOX, J. P.; MIKKELSEN, J. D. Pectin: New insights into an old polymer are starting to gel. **Trends in Food Science and Technology**, v. 17, n. 3, p. 97–104, 2006.

YUAN, W. et al. Bisphosphonate-based nanocomposite hydrogels for biomedical applications. **Bioactive Materials**, v. 5, n. 4, p. 819–831, 2020.

ZHOU, S. et al. Decahedral nanocrystals of noble metals: Synthesis, characterization, and applications. **Materials Today**, v. 22, n. February, p. 108–131, 2019.

DESENVOLVIMENTO DE FILTRO DE AR POR IMPRESSÃO 3D ATRAVÉS DE MODELAGEM POR DEPOSIÇÃO DE MATERIAL FUNDIDO (FDM)

Camila Colombari Bomfim

UNIFRAN, BRAZIL, colombari.camila@gmail.com

Eduardo José Nassar

UNIFRAN, BRAZIL, ejnassar@gmail.com

INTRODUÇÃO

A prototipagem rápida é um processo que foi concebido para a produção rápida de peças, visando a concepção de protótipos e a materialização de projetos tridimensionais. Essa tecnologia vem provendo redução de tempo e custo em suas aplicações, e possui como principal recurso a possibilidade de construir estruturas geométricas e formas físicas complexas, que não podem ser construídas pelas tecnologias convencionais de fabricação (VOLPATO, 2007).

Considerando a possibilidade de construir formas geométricas complexas, os objetivos deste trabalho são: modelar um protótipo de filtro de ar em um *software* CAD 3D; construir o filtro através impressão 3D FDM, utilizando uma impressora modelo *Ender 3* e filamentos de ácido polilático (PLA) como matéria prima; estudar possíveis estruturas de preenchimento interno do filtro através dos parâmetros de densidade, geometria e entrelaçamento das camadas de preenchimento; por fim, estudar a influência da espessura do filtro no fluxo de ar.

A construção dos filtros indica que a passagem de ar é possível através dos orifícios do protótipo. Para validar a passagem de ar através do filtro, foi realizado um teste de fluxo de ar.

REFERENCIAL TEÓRICO

Mello et. al. (2006) divide as tecnologias de prototipagem rápida em duas categorias: métodos com remoção de material e métodos com adição de material. No primeiro caso, o material é removido de um bloco de matéria prima, que é gradualmente reduzido, para gerar uma réplica do modelo 3D. No segundo caso, camadas de pequena espessura são construídas umas sobre as outras para a formação de uma peça sólida, que é uma cópia do modelo tridimensional.

A fabricação de objetos a partir de adição de material em forma de camadas planas e sucessivas é executada por tecnologias de manufatura aditiva, que têm em comum a possibilidade de construção de geometrias complexas, sem a necessidade de utilização de qualquer outro tipo de ferramenta de construção (VOLPATO, 2007).

Nos processos de manufatura aditiva, a concepção do modelo tridimensional é feita utilizando um *software* de desenho assistido

por computador (CAD). O modelo tridimensional projetado é convertido pelo *software* CAD em um formato padrão, denominado STL (*Standard Tecelation Language*), que aproxima as superfícies do modelo a ser construído para faces triangulares, criando uma representação facetada da geometria da peça (JACOB, 1999).

O modelo convertido em STL é, então, decomposto em várias camadas bidimensionais, paralelas à plataforma de construção, com o auxílio de um *software* fatiador, que emula o ambiente de construção da máquina de prototipagem rápida. A informação é transferida para o equipamento de prototipagem responsável pela construção do objeto, onde as camadas são reproduzidas até o objeto ser completamente construído (PANDEY et al., 2003).

Dentre as técnicas de manufatura aditiva, o método de modelagem por deposição fundida (FDM) utiliza filamentos de polímeros como matéria-prima, e consiste em adicioná-los em camadas na forma de um filamento extrudado e aquecido, em estado semilíquido. A construção é realizada através do cabeçote de extrusão, que se move no plano x-y sobre uma plataforma. Finalizada a deposição de uma camada, a plataforma ou o cabeçote de extrusão move-se no eixo z a uma distância equivalente à espessura da camada (VOLPATO, 2007).

A impressão 3D FDM é considerada sustentável devido à possibilidade de utilização de matérias primas biodegradáveis (como o PLA) e à redução de material desperdiçado na construção do objeto. Essa tecnologia teve sua utilização ampliada nos últimos anos, não somente como método de prototipagem, mas também como método de fabricação de objetos para uso imediato, possibilitando a personalização de artigos de acordo com a necessidade do indivíduo, pois viabiliza uma enormidade de densidades e estruturas internas de preenchimento dos objetos quando comparados a peças fundidas ou moldadas (HAUSMAN; HORNE, 2014).

METODOLOGIA

Os modelos tridimensionais dos elementos filtrantes a serem utilizados durante os testes foram desenhados e dimensionados utilizando a ferramenta CAD *online* e gratuita *Tinkercad*®, pertencente

à *Autodesk®*. Para encaixe no sistema de teste de fluxo de ar, os elementos filtrantes possuem diâmetro de sessenta milímetros.

Após a modelagem no *Tinkercad®*, o objeto 3D foi convertido para o formato STL para inserção no *software* fatiador *Ultimaker Cura®*, versão 4.8.0, de acesso gratuito, onde foram inseridos os parâmetros utilizados na construção dos protótipos. Nove configurações distintas foram elaboradas, variando a quantidade de camadas internas, as geometrias de preenchimento da estrutura interna e as suas densidades de preenchimento, em porcentagem.

Na primeira configuração, o filtro foi dividido em três camadas de mesma espessura, todas utilizando geometria de preenchimento triangular; as camadas externas possuem densidade de preenchimento de trinta por cento, e a camada interna de sessenta por cento.

A segunda configuração elaborada possui três camadas de mesma espessura, todas utilizando geometria de preenchimento triangular; as camadas externas possuem densidade de preenchimento de sessenta por cento, e a camada interna de oitenta por cento.

Na terceira configuração, o filtro foi dividido em três camadas de mesma espessura, todas utilizando geometria de preenchimento triangular; as camadas externas possuem densidade de preenchimento de oitenta por cento, e a camada interna de 95 por cento.

A quarta configuração de estudo possui três camadas de mesma espessura, sendo uma camada externa construída com a geometria quarto cubico e densidade de quinze por cento, a camada central com geometria de preenchimento triangular e densidade de cinquenta por cento e a última camada com geometria de preenchimento linear e densidade de 65 por cento.

Na quinta configuração, o filtro foi dividido em quatro camadas. A primeira e a terceira camada possuem a mesma espessura, geometria triangular de preenchimento interno e densidade de preenchimento de oitenta por cento. A segunda e a quarta camada possuem mesma espessura e geometria de preenchimento linear, sendo as densidades de 65 e setenta por cento.

A sexta configuração possui quatro camadas. A primeira e a terceira camada possuem mesma espessura, geometria de preenchimento interno triangular e densidade de preenchimento de quarenta por cento. A segunda e a quarta camada possuem a mesma

espessura e geometria de preenchimento linear, sendo as densidades de 65 e setenta por cento, respectivamente.

Na sétima configuração, o filtro foi dividido em três camadas de mesma espessura, sendo que a primeira e a terceira iguais possuem geometria de preenchimento interno triangular e densidade de preenchimento de 75 por cento. A camada central possui geometria de preenchimento interno linear e densidade de sessenta por cento.

A oitava configuração de preenchimento elaborada para o filtro possui três camadas de mesma espessura, sendo que a primeira e a terceira possuem geometria de preenchimento interno triangular e densidade de preenchimento de 80 por cento, enquanto a camada central possui geometria de preenchimento interno linear e densidade de 75 por cento.

Na nona configuração, o filtro foi dividido em três camadas de mesma espessura, todas utilizando geometria de preenchimento linear; as camadas externas possuem densidade de preenchimento de 75 por cento, e a camada interna de 85 por cento.

Para o estudo da influência da espessura do filtro no fluxo de ar, foram dimensionados três filtros com espessuras diferentes: 1,5 milímetros, três milímetros e cinco milímetros. Cada configuração foi construída nas três espessuras de estudo, totalizando 27 protótipos para teste.

Após a seleção dos parâmetros de impressão no *software* fatiador, tem-se como resultado o arquivo de impressão 3D, no formato GCODE, que é decodificado pelo equipamento de manufatura aditiva, já com o número de camadas de impressão delimitado pelo processo de fatiamento e percursos a serem percorridos pelo cabeçote de impressão.

A construção foi feita em impressora 3D FDM, modelo *Ender 3*. Para cada configuração, foi construído um protótipo em PLA HT na cor branca. A temperatura do bico extrusor e da base aquecida da impressora foram ajustadas para, respectivamente, 235°C e 80°C.

Para a realização dos testes de fluxo de ar, foi construído um sistema que gera um fluxo de ar contínuo, de acordo com a NBR 13698, contendo uma fonte de ar comprimido (compressor), um fluxímetro para aferição da vazão de entrada no sistema, um suporte para o filtro, um manômetro diferencial (digital) e um segundo fluxímetro

para aferição da vazão de saída do sistema. Os itens descritos foram conectados por mangueiras flexíveis.

O teste de fluxo de ar foi realizado utilizando vazão constante de catorze litros por minuto, e os dados obtidos foram coletados após três minutos do início da realização do ensaio com cada elemento filtrante. Foram realizados vinte e oito testes: um teste em vazio para ser utilizado como referência inicial, e um teste para cada um dos vinte e sete elementos filtrantes construídos. A área útil de realização do ensaio possui diâmetro de 32,22 milímetros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O teste em vazio realizado no início do experimento foi utilizado como referencial para realização dos demais testes: as leituras nos fluxímetros de entrada e saída foram iguais a catorze litros por minuto, indicando a ausência de vazamentos de ar no sistema. A leitura indicada no manômetro diferencial foi de 0,01 kPa.

Não houve diferença de leitura relevante entre as diferentes espessuras de uma mesma configuração de filtro, portanto, conclui-se que as espessuras estudadas não influenciam na passagem do fluxo de ar através do elemento filtrante, apenas as configurações de preenchimento interno.

Os ensaios realizados com os filtros que possuem configurações nomeadas de um a oito indicaram vazão de catorze litros por minuto em ambos os fluxímetros, apontando a passagem do ar através destes protótipos. O teste com a configuração número nove indicou vazão de catorze litros por minuto no fluxímetro de entrada, e zero litros por minuto no fluxímetro de saída, ou seja, a nona configuração não permite a passagem do fluxo de ar e, portanto, não deve ser utilizada como elemento filtrante.

O manômetro diferencial mede a diferença entre a pressão de entrada no filtro e de saída no filtro. As médias das leituras obtidas no manômetro diferencial são: 0,25 kPa para primeira configuração; 0,26 kPa para a segunda configuração; 0,46 kPa para terceira configuração; 0,25 kPa para a quarta configuração; 0,36 kPa para a quinta configuração; 0,27 kPa para a sexta configuração; 0,27 kPa para a sétima configuração e, por fim, 0,27 kPa para a oitava configuração de preenchimento interno.

Os valores encontrados nas leituras dos manômetros deverão ser utilizados como referência para a determinação da vida útil do filtro e do tempo de troca, a depender da sua aplicação. Tendo em vista que o tamanho dos poros de cada filtro também é variável, a escolha de qual configuração ser utilizada também depende diretamente da aplicação desejada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização dos testes de fluxo de ar indica que a passagem de ar é possível através dos orifícios do elemento filtrante construído. Ou seja, os procedimentos experimentais realizados indicam a possibilidade de desenvolvimento e construção de um filtro de ar utilizando manufatura aditiva, visto que a sistematização das configurações possíveis de impressão 3D dos filtros, através da superposição de camadas de preenchimento interno, criará as barreiras físicas para as partículas.

Para esta finalidade, é possível controlar os seguintes parâmetros de impressão: geometria de preenchimento interno, posicionamento das estruturas de preenchimento interno a partir de um referencial, densidade de preenchimento interno, altura das camadas, espessura do filamento de impressão, espessura das paredes e suportes do objeto.

Sendo assim, o projeto está em consonância com a utilização das impressoras 3D não somente como método de prototipagem, mas também como método de fabricação de objetos para uso imediato. A construção de filtros de ar com a impressora 3D possibilita a personalização dos filtros de acordo com a necessidade do indivíduo, principalmente em relação às dimensões finais do filtro a ser utilizado.

Por conseguinte, o desenvolvimento deste trabalho abre precedentes para que o protótipo desenvolvido seja também empregado em estudos para utilização como elemento filtrante de água, bem como em outros tipos de aplicações pertinentes. Ademais, oportuniza o estudo de outros tipos de filtros construídos através da impressão 3D, como filtros para diversos tipos de líquidos ou filtros de ar específicos para ambientes contaminados.

Palavras-chave: ácido polilático; filtro de ar; manufatura aditiva, prototipagem rápida

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), código de financiamento 001.

Esta pesquisa possui o apoio da empresa Nanoboost Ciência e Tecnologia, com sede na cidade de Franca-SP, com o fornecimento de infraestrutura e materiais para a construção dos protótipos, e também da Faculdade Metropolitana de Franca, com o fornecimento de equipamentos necessários para realização dos testes de fluxo de ar.

REFERÊNCIAS

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

JACOB, G. G. K., Development of a new Rapid Prototyping Interface. **Computers in Industry**. v.3 n.39, p.61 – 70, 1999.

MELLO, C. H. P. et al. **Comparação de três diferentes tecnologias de prototipagem rápida em relação a critérios de custo e tempo**. In: ENEGEP, 26, 2006, Fortaleza. Anais. Fortaleza, 2006.

PANDEY, P. M., REDDY, N. V., DHANDE, S. G., Slicing procedures in layered manufacturing: A review, **Rapid Prototyping Journal**. v.9, n.5, p.274-288, 2003.

VOLPATO, Neri. **Prototipagem rápida: tecnologias e aplicações**. São Paulo. Edgar Blucher. 2007.

DESENVOLVIMENTO DE UM MÓDULO DE EXTENSÃO (PLUGIN) PARA O SOFTWARE INVESALIUS VISANDO À INTEGRAÇÃO DE ETAPAS DA BIOIMPRESSÃO 3D

Juliano Marcello

UNIARA, BRAZIL, jmarcello@uniara.com.br

André Capaldo Amaral

UNIARA, BRAZIL, acamaral@uniara.edu.br

Rodrigo Alvarenga Rezende

UNIARA, BRAZIL, rarezende@uniara.edu.br

INTRODUÇÃO

A biofabricação é definida como a construção automatizada de produtos biologicamente funcionais, com organização estrutural de células vivas, biomoléculas, agregados celulares como esferoides e organoides utilizando várias estratégias, sendo uma delas a bioimpressão 3D (Groll *et al.*, 2016). A biofabricação surgiu de uma integração entre a engenharia de tecidos e a manufatura aditiva.

O conceito de engenharia de tecidos foi introduzido em 1987 e redefinido em 1993 como “um campo interdisciplinar que aplica os princípios da engenharia e ciências biológicas para o desenvolvimento de substitutos biológicos que restauram, mantêm ou melhoram a função biológica do tecido ou de um órgão inteiro” (Langer e Vacanti, 1993).

A manufatura aditiva (MA) ou Impressão 3D, por sua vez, é um processo de fabricação por meio da adição sucessiva de material na forma de camadas, com informações obtidas diretamente de uma representação geométrica computacional (Volpato, 2017).

A bioimpressão 3D, uma ramificação da biofabricação, pode ser definida como a padronização espacial de células vivas e outros produtos biológicos, empilhando-os e montando-os usando uma abordagem de deposição camada a camada auxiliada por computador para desenvolver tecidos vivos e análogos de órgãos para engenharia de tecidos, medicina regenerativa, farmacocinética e outros produtos biológicos estudos (Guillemot *et al.*, 2010).

O maior objetivo da bioimpressão é a fabricação de órgãos humanos funcionais para atender aqueles pacientes lotados em longas filas de espera por um órgão doado e compatível. Os órgãos serão fabricados por bioimpressoras com células do próprio paciente, o que reduzirá o risco de rejeição pelo organismo e reduzirá o uso de imunossupressores.

No entanto, para se atingir esse objetivo de longo prazo, muitos desafios precisarão ser superados, de ordem tecnológica (biológicas, de materiais e de Tecnologia da Informação (TI)), de legislação e regulamentação, de ética, além de outros. Em termos de TI, escopo deste trabalho, um grande desafio é a concepção do *blueprint*, que é o projeto complexo e dinâmico da anatomia a ser impressa considerando fatores temporais, como a evolução da estrutura biofabricada,

já que as células estarão em dinâmica de amadurecimento (Rezende *et al.*, 2015).

Este trabalho objetiva o desenvolvimento de uma solução computacional para a integração e interoperabilidade de diversos *softwares* utilizados no processo da bioimpressão (de *softwares* para tratamento de imagens médicas à materialização) trazendo benefícios aos usuários como a abreviação de determinadas etapas, economia no tempo do processo, facilitação de uso aos diferentes perfis de usuários que utilizarão a tecnologia e que, muitas vezes, não possuem conhecimento e intimidade com uso de *softwares* específicos, facilitação na gestão de dados experimentais e criação de modelos.

METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)

Software InVesalius: para a obtenção do modelo em 3D utilizou-se o *software* InVesalius que é um *software* com código aberto desenvolvido pelo CTI Renato Archer (CTI), que utiliza imagens médicas para reconstrução de anatomias ou partes em 3D (CTI,2020).

Python: é uma linguagem de programação de alto nível. A linguagem *python* foi escolhida para esse projeto, pois além de possuir uma vasta biblioteca que facilita a implementação de vários recursos é a linguagem utilizada no desenvolvimento do InVesalius, o que viabiliza a compatibilidade do InVesalius com a aplicação desenvolvida nesse projeto.

Bibliotecas do python: **math:** o módulo *math* é um módulo padrão em *Python*. **wx:** módulo que permite criar uma interface gráfica de usuário altamente funcional; **vtk:** o *Visualization Toolkit* (VTK) é uma biblioteca de código aberto para manipulação e exibição de dados científicos; **sys:** este módulo fornece acesso a algumas variáveis usadas ou mantidas pelo interpretador e a funções que interagem fortemente com o interpretador; **os:** o módulo OS em *Python* fornece funções para interagir com o sistema operacional. OS vem sob os módulos utilitários padrão do *Python*; **pySerial:** encapsula o acesso para a porta serial. Ele fornece *backends* para *Python* rodando em *Windows*, *OSX*, *Linux*, *BSD* e *IronPython*.

Aplicativo wxFormBuilder: usado para construir a interface do *software*.

Impressoras 3D Up Plus 2 e 3D Clonner: para realizar os testes de comunicação.

REFERENCIAL TEÓRICO

Dentre os obstáculos da bioimpressão relacionados a TI, um dos grandes desafios é o desenvolvimento do chamado *blueprint* ou projeto da anatomia a ser produzida. O *blueprint* deve conter detalhes relacionados às características de material e de equipamentos, por exemplo. Além disso, considerando que a bioimpressão refere-se a um processo de manipulação de material vivo – células – as quais, após depositadas por uma bioimpressora em condições altamente controladas, até o seu amadurecimento completo, estarão sujeitas a uma evolução biológica dinâmica, cujas condições precisam ser previstas em um complexo *blueprint*.

Atualmente, um projeto para impressão 3D e bioimpressão é sustentado pela criação de um *design* assistido por computador (CAD), do qual se gera um arquivo no formato padrão STL, o qual é importado por um *software* fatiador que gerará um código G, como uma espécie de rota de máquina, para a (bio)impressora executar a impressão tridimensional.

O *blueprint* é basicamente um programa de computador que fornece instruções detalhadas para a deposição camada por camada de biocomponentes específicos usando um dispositivo dispensador de acordo com o *design* original assistido por computador (CAD) (Mironov *et al.*, 2008).

A partir do CAD, o objeto digitalmente projetado ou digitalizado é dividido em várias camadas, às quais podem ser ajustados parâmetros específicos relativos, por exemplo, ao número de camadas ou sua espessura, a porcentagem de preenchimento, a temperatura do filamento, extremidade quente e leito, ou velocidade de impressão.

A próxima etapa inclui a conversão desse arquivo em um gCode (linguagem de programação padrão para a maioria das impressoras 3D), o que permitirá que uma impressora 3D o leia, interprete e imprima o objeto desejado (Kosinska, 2017).

O InVesalius permite a importação de arquivos no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) ou *Analyze*. Após a importação do arquivo no formato DICOM é possível selecionar o

tecido o qual se deseja imprimir e exportar no formato STL, porém, o InVesalius não faz o fatiamento da imagem, não gera o gCode e não possui opção de enviar o gCode diretamente para a bioimpressora.

O processo de fatiamento consiste em interseccionar a superfície do modelo 3D em camadas em diferentes alturas. Para aprimorar o processo de fatiamento pode-se variar características como a variação da altura entre as camadas, fatiamento em diferentes representações e o ajuste de pontos de intersecção.

O algoritmo de fatiamento utilizado neste trabalho foi desenvolvido por Aaron Schaer and Michelle Ross, com colaboração de Steven Hernandez, e está disponível gratuitamente em https://github.com/Nehri/slicing_algorithm. O algoritmo foi escrito em *python* e utiliza as bibliotecas *math*, *sys*, *string* e *copy* para percorrer os vértices do arquivo STL, fatiar o modelo e gerar o código G para então ser enviado para a impressora.

Um arquivo STL é a conversão do modelo 3D em uma infinidade de triângulos para possibilitar a impressão do modelo por impressoras 3D. O gCode é uma linguagem de programação controlada numericamente composta de uma série de comandos. O *software* de fatiamento irá então configurar um código com base nas especificidades do *design* de sua impressão 3D. O código é então enviado para a impressora 3D para a construção física do arquivo digital (BCN3D, 2020).

A partir desta fundamentação, surgem a oportunidade e conveniência de se pensar um sistema que integre os vários *softwares* utilizados nas várias etapas da bioimpressão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reprodução de estruturas anatômicas exige conhecimento da morfologia da estrutura biológica a ser projetada de modo a projetá-las e integrá-las nas etapas da biofabricação, que compreendem a criação do projeto digital (*blueprint*), materialização por bioimpressoras e a fase de maturação por biorreatores. A extração da arquitetura anatômica e a geração de *designs* de alta resolução são tarefas desafiadoras neste contexto. Assim, propõe-se simplificar a rota convencional da bioimpressão 3D, integrando o InVesalius diretamente à bioimpressora.

Como resultado geral, ter-se-á ao final uma aplicação que interage com o InVesalius que, a partir de imagens médicas no formato DICOM, contribuirá na preparação do *blueprint* da imagem e com um simples botão na interface do InVesalius cria o *preview* do objeto a ser impresso e permite ajustar parâmetros como preenchimento, fazer o fatiamento do objeto, gerar o gCode e enviar para impressora, permitindo que o usuário que está imprimindo o novo tecido não precise efetuar nenhum outro procedimento mais complexo.

Desse modo utiliza-se o InVesalius para carregar imagens no formato DICOM e selecionar o tecido a ser impresso. Após a seleção, o InVesalius gera o arquivo STL do modelo selecionado e o envia para a aplicação, via passagem de parâmetros, para que seja feito o *preview* da imagem, o fatiamento a criação do gCode e o envio do código G para a impressora.

O algoritmo que envia o gCode para a impressora desenvolvido neste trabalho foi escrito em *python* e utiliza a biblioteca serial para fazer a comunicação via interface serial (USB) do computador com a impressora. Basicamente é estabelecida a conexão com a porta através do comando `ser = serial.Serial('/dev/ttyUSB0', 115200)` onde o primeiro parâmetro é o caminho da porta no sistema operacional Linux e o segundo é o *baudrate* que é a taxa transmissão em bits/s.

Em seguida, utilizou-se o comando `ser.write()` para enviar os comando gcodes gerados na etapa anterior para a porta da impressora. O gCode deve ser enviado linha a linha e aguardar a resposta positiva ("ok") da impressora.

Para a construção da interface foi utilizado o wxFormBuilder que é um aplicativo de *designer de Graphical User Interface* - GUI (Interface Gráfica do Usuário) de código aberto para o kit de ferramentas wxWidgets, que permite a criação de aplicativos multiplataforma. Uma interface simplificada para uso permite um desenvolvimento mais rápido e uma manutenção mais facilitada do *software* (WXWIDGETS.ORG, 2021).

Para realizar os testes de comunicação com a impressora foram utilizadas as impressoras UP Plus 2 e 3D Clonner. A impressora da UP não apresentou um resultado satisfatório, pois não foi possível enviar o código gerado pelo fatiamento devido à arquitetura proprietária da impressora que impediu a comunicação correta da aplicação com a impressora. Já a impressora

3D Cloner utiliza o *firmware* Marlin, criado em 2011 para RepRap e Ultimaker por Erik van der Zalm *et al.* (2011), e hoje o Marlin dirige a maioria das impressoras 3D do mundo (MARLINFW.ORG, 2022). O Marlin é de código aberto, o que facilita a comunicação bem como a obtenção do padrão do gCode que ela utiliza.

Para já, estão prontos o protótipo da interface da aplicação, o carregamento do STL para a exibição do *preview* do objeto a ser impresso o fatiamento do objeto, a geração do gCode e o envio do código G para a impressora 3D com *firmware* Marlin. Os testes realizados foram realizados com a impressora *3D Cloner* que é uma impressora 3D FDM (*Fused Deposition Modeling* ou Modelagem por Fusão e Deposição) e não com bioimpressoras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho procurou resolver uma etapa relacionada à interoperacionalidade dos *softwares* de análise de imagens médicas com o controle da bioimpressora, para possibilitar uma simplificação do processo, a fim, por exemplo, de favorecer profissionais e estudantes cujo o objetivo é conduzir ensaios na bioimpressão sem a necessidade de se aprofundarem no conhecimento computacional ou no uso de *softwares* especializados.

O projeto mais amplo encontra-se em fase inicial, sendo que muito ainda deve ser estudado. É preciso estudar as diferenças entre os comandos da linguagem G de uma impressora FDM e uma bioimpressora, como, por exemplo, o comando M104 que na impressora FDM começa a aquecer a extrusora e na bioimpressora esse comando perde a função, haja visto que as biotintas possuem células vivas e o aquecimento poderá comprometer as células. Também será preciso estudar a arquitetura das bioimpressoras para verificar a compatibilidade com o código G gerado e módulo serial do *Python*. Os estudos citados anteriormente devem ser realizados persistentemente até que seja possível reproduzir um tecido inteiro a partir de uma bioimpressora por meio de um processo computacional mais simplificado.

Palavras-chave: Biotecnologia; Bioimpressão 3D; Medicina Regenerativa; Tecnologia da Informação; Software InVesalius; Blueprint.

REFERÊNCIAS

BCN3D. Folha de referências do gCode para impressão 3D: demandas básicas. Disponível em: < <https://www.bcn3d.com/3d-printer-g-code-demands-basic-guide/>> Acesso em: 24 out. 2020.

CTI. InVesalius 3. Disponível em: < <https://www.gov.br/mcti/pt-br/rede-mcti/cti/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/invesalius>> Acesso em: 28 fev. 2022.

Groll *et al.*. Biofabrication: reappraising the definition of an evolving field. *Biofabrication*. 2016 Jan 8;8(1):013001. doi: 10.1088/1758-5090/8/1/013001, 2016.

Guillemot *et al.*. Bioprinting is coming of age: report from the International Conference on Bioprinting and Biofabrication in Bordeaux (3B'09). *Biofabrication* 2, 2010.

Kosinska, K. From Blueprints to Functional Organs: Legal Regulation of 3D Bioprinting in the European Union. LL.M. Law and Technology Thesis, Tilburg University, April 2017. Langer R and Vacanti J P. *Tissue engineering Science* 260 920–6, 1993. MARLINFV.ORG. Disponível em: <https://marlinfv.org/> . Acesso em: 07 fev. 2022.

Mironov *et al.*. Organ printing: promises and challenges. *Regen Med*. Jan;3(1), 93-103, 2018. Rezende *et al.*. Organ Printing as an Information Technology. *Proc. Engineering* 110, 2015.

Volpato, R. *Manufatura Aditiva Tecnologias e aplicações da impressão 3D*, Editora Bluncher, São Paulo, 2017.

WXWIDGETS.ORG. Disponível em: <https://wxwidgets.org/> . Acesso em: 07 fev. 2021.

DEVELOPMENT OF NANOCAPSULES FOR THE TREATMENT OF SPINAL CORD INJURY

Rafaela Zimmermann

UFRGS, BRAZIL, rafaela.zimm@gmail.com

Daikelly Iglesias Braghirolli

UFRGS, BRAZIL, daikellyib@gmail.com

Patricia Pranke

UFRGS, BRAZIL, patriciapranke@ufrgs.br

INTRODUCTION

Spinal cord injury (SCI) is a serious condition that leads to sudden loss of motor, autonomic and sensory function. The tissue injury associated with SCI is determined by a cascade of pathophysiological events that cause cell death, axonal loss, myelin degradation, infiltration and activation of immune cells, disruption of the spinal cord blood barrier, and glial scar formation. Vascular changes also occur and subsequent edema, ischemia, and hypoxia, production of cytokines, free radicals and lipid peroxidation, disruption of ionic balance, and excitotoxicity. These events impair neural regeneration and restoration of motor function (ANWAR, 2016, p. 98; PRÜSS, 2017, p.1549; KRONER, 2019, p. 134370; ZIMMERMANN, 2021, p. 353).

Thus, SCI is considered a multifactorial disease that seriously reduces the patient's quality of life, and there is currently no treatment with the potential for rehabilitation. Therefore, it is extremely important to develop new therapeutic strategies in this area that prevent the increase of severity of tissue damage.

Recently, many techniques based on nanotechnology have been proposed to improve tissue regeneration. Above all, nanoparticles, have interesting properties in the field of regenerative medicine, such as an ability to increase drug bioavailability. Furthermore, they potentiate drug penetration, exhibit excellent biocompatibility and reproducible microscopic structure (NEJATI-KOSHKI, 2017, p.85; NICOLA, 2017, p.95; FIROUZI-AMANDI, 2018, p.773; REIS, 2018, p.785; NICOLA, 2019, p.748).

Several studies have provided clear evidence that nicotine, an alkaloid that constitutes the active principle of tobacco, has powerful pathophysiological effects on the body, through anti-inflammatory properties. Studies suggest that nicotine improves tissue healing, increasing vascularization by stimulating angiogenesis, decreasing inflammation around the injury site, and accelerating fibrogenesis (HOU, 2008, p. 983; KENNETH, 2011, p. 349; PONS, 2011, p. 3842; KIM, 2017, p. e0179982).

In this work, different oils have been used in the preparation of nanocapsules (NCs), and the objective is to encapsulate the nicotine for the treatment of SCI and to compare in terms of diameter,

polydispersity index (Pdl), zeta potential, and encapsulation efficiency (EE).

METHODOLOGY

The nanocapsules (NCs) were prepared using poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) through the technique of interfacial polymer deposition, where the emulsions were formed by deposition of an oil phase (OP) on an aqueous phase (AP), under vigorous magnetic stirring for 10 min at 40°C. Following this, the excess solvent and water were evaporated in a rotary evaporator at 40°C.

The group I was composed of PLGA, grape seed oil, acetone, Span 80, and nicotine in OP and distilled water and Triton X100 in AP. Group II was formed by PLGA, castor oil, acetone, Span 80, and nicotine in OP and distilled water and Triton X100 in AP. Group III was formed by PLGA, copaiba oil, acetone, Span 80, and nicotine in OP and distilled water and Triton X100 in AP. Group IV was composed of PLGA, açai oil, acetone, Span 80, and nicotine in OP and distilled water and Triton X100 in AP.

The average size of the nanocapsules and the respective polydispersity index (Pdl) were determined by the dynamic light scattering method (ZetaSizer Nano ZS, Malvern Instruments, Worcestershire, UK).

The encapsulation efficiency of nicotine in the nanocapsules was determined by the Liquid Chromatograph - Mass Spectrometer (LC-2040C Plus, Nexera-i, Shimadzu, Europe, equipped with the Shimadzu Shim-pack 100 C18 column). The following parameters were used: temperature 50°C, injected volume 0,5 µL, mobile faze A water and 0,1% acid formic, mobile faze B acetonitrile and 0,1% acid formic, and a flux 0.3 mL/min.

The sample was diluted in 0,5 mL of methanol, filtered, and injected into the LC-MS system. For determining the encapsulation efficiency, the samples were filtered in microfiltration tubes composed of 0.1 µm pore membranes (MilliPore) by centrifugation

(Thermo Scientific, SL8R, São Paulo, Brazil) for 10 min at 6000 rpm, and the supernatants were collected. Nicotine content in the supernatants (free nicotine) was also determined by LC-MS. The encapsulation efficiency was calculated as follows:

Encapsulation efficiency = (total nicotine content in formulation - free nicotine) × 100/total nicotine content in formulation

RESULTS AND DISCUSSION

The NCs of Group I exhibited an average diameter of 214.9 nm, Pdl of 0.351, zeta potential of -47.5 mv, and EE of 15.88%. Group II presented the average values: diameter of 207.7 nm, Pdl of 0.271 and zeta potential of -27.2 mv, and EE of 91.27%. The NCs of Group III exhibited the average values: diameter of 190.2 nm, Pdl of 0.421, zeta potential of -35.5 mv, and EE of 37.3%. Group IV presented the average values: diameter of 121.4 nm, Pdl of 0.418, zeta potential of -22.3 mv, and EE of 32.45%.

These results reveal that the nanocapsules of all the groups have a suitable size and polydispersion, and also present values of zeta potential that reveal that the charges present on the surface of the nanocapsules prevent coalescence between them, avoiding the agglutination, attesting to their stability (SCHAFFAZICK, 2003, p. 726; MORAES, 2010, p. 995).

The encapsulation efficiency is highly dependent on the composition of the capsule core. The characteristics of the drug encapsulated, the oil used, and the presence of surfactants may facilitate drug solubilization (SCHAFFAZICK, 2003, p. 726). In this study, the NCs of Group II showed high encapsulation efficiency (91.27% of the total added), which means that this is the amount of drug stored in the nanocapsule core.

FINAL CONSIDERATIONS

In this study, it was possible to produce PLGA nanocapsules containing nicotine that were satisfactorily characterized about to their zeta potential, diameter, polydispersity index. It was also possible to verify that the nanocapsules of Group II presented excellent encapsulation efficiency concerning the other groups. The next phase will be the evaluation of the NC release profile.

Keywords: spinal cord injury; nanocapsules; poly (lactic-co-glycolic acid); nicotine

REFERENCES

ANWAR, M. A.; AL SHEHABI, T. S.; EID, A. H. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 10, p. 98, 2016.

FIROUZI-AMANDI, A.; DADASHPOUR, M.; NOURI, M. et al. Chrysin-nanoencapsulated PLGA-PEG for macrophage repolarization: Possible application in tissue regeneration. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 105, p. 773-780, 2018.

HOU, H. Y.; WANG, Y. S.; XU, J.F.; WANG, B. R. Nicotine promotes contribution of bone marrow-derived cells to experimental choroidal neovascularization in mice. **Experimental eye research**, v. 86, n. 6, p. 983-990, 2008.

KENNETH, K. N. G.; NEVEN, A.; MICHAEL, A. B.; ALISON, C. H.; HEATHER, S. Local delivery of nicotine does not mitigate fibrosis but may lead to angiogenesis. **Journal of biomaterials applications**, v. 26, n. 3, p. 349-358, 2011.

KIM, J. W.; LIM, C. W.; KIM, B. Effects of nicotine on corneal wound healing following acute alkali burn. **PloS one**, v. 12, n. 6, p. e0179982, 2017

KRONER, A.; ALMANZA, J. R. Role of microglia in spinal cord injury. **Neuroscience Letters**, v. 709, 134370, 2019.

MORAES, C. M.; DE PAULA, E.; ROSA, A. H.; FRACETO, L. F. Physicochemical Stability of Poly(lactide-co-glycolide) Nanocapsules Containing the Local Anesthetic Bupivacaine. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 6, p. 995-1000, 2010.

NEJATI-KOSHKI, K.; MORTAZAVI, Y.; PILEHVAR-SOLTANAHMADI, Y.; SHEORAN, S.; ZARGHAMI, N. An update on application of nanotechnology and stem cells in spinal cord injury regeneration. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 90, p. 85-92, 2017.

NICOLA, F. C. et al. Neuroprotector effect of stem cells from human exfoliated deciduous teeth transplanted after traumatic spinal cord injury

involves inhibition of early neuronal apoptosis. **Brain research**, v. 1663, p. 95-105, 2017.

NICOLA, F. C. et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth modulate early astrocyte response after spinal cord contusion. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 1, p. 748-760, 2019.

PONS, M.; MARIN-CASTANO, M. E. Nicotine increases the VEGF/PEDF ratio in retinal pigment epithelium: a possible mechanism for CNV in passive smokers with AMD. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 6, p. 3842-3853, 2011.

PRÜSS, H.; TEDESCHI, A.; THIRIOT, A.; LYNCH, L.; LOUGHHEAD, S. M. et al. Spinal cord injury-induced immunodeficiency is mediated by a sympathetic-neuroendocrine adrenal reflex. **Nature neuroscience**, v. 20, n. 11, p. 1549-1559, 2017.

REIS, K. P. et al. Application of PLGA/FGF-2 coaxial microfibers in spinal cord tissue engineering: an in vitro and in vivo investigation. **Regenerative medicine**, v. 13, n. 7, p. 785-801, 2018.

SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.; FREITAS, L.D.L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, 726-737, 2003.

ZIMMERMANN, R.; ALVES, Y. V.; SPERLING, L. E.; PRANKE, P. Nanotechnology for the treatment of spinal cord injury. **Tissue Engineering: Part B**, v. 27, n. 4, p. 353-365, 2021.

DEVELOPMENT OF Y CONNECTOR FOR MECHANICAL FAN FROM ADDITIVE MANUFACTURING DURING THE COVID 19 PANDEMIC

Isabella Diniz Gallardo

UEPB/NUTES, BRAZIL, isabelladgallardo@gmail.com

Carlos Alberto Marques dos Santos Filho

NUTES/UFCG, BRAZIL, karlosalberto98@gmail.com

Lucas Vinícius Araújo Sales

NUTES/UFCG, BRAZIL, lucasvinicius-sales@hotmail.com

Júlia Moraes Rodrigues da Costa

UEPB/NUTES, BRAZIL, juliamrc7@gmail.com

Anna Kellssya Leite Filgueira

UEPB/NUTES, BRAZIL, annakellssya21@gmail.com

Eduardo Jorge Valadares Oliveira

UEPB/NUTES, BRAZIL, edujvo@gmail.com

Misael Elias de Moraes

UEPB/NUTES, BRAZIL, moraiscg@gmail.com

Rodolfo Ramos Castelo Branco

UEPB/NUTES, BRAZIL, rodolfo.ramos@nutes.uepb.edu.br

Ketinlly Yasmyne Nascimento Martins

UEPB/NUTES, BRAZIL, yasmyne.martins@nutes.uepb.edu.br

INTRODUCTION

The severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) pandemic has increased the global burden of patients requiring mechanical ventilation. According to studies, 5% to 20% of patients hospitalized for coronavirus (COVID-19) require ICU-level care, and many of these need mechanical ventilation (GRASSELLI; PESENTI; CECCONI, 2020; WU; MCGOOGAN, 2020; WUNSCH, 2020).

In addition to the lack of understanding of the mechanisms of lung injury caused by the virus, and the divergences in the forms of treatment due to numerous complications associated with the disease (ACKERMANN et al., 2020; GATTINONI et al., 2020), there was concern about the lack of personal protective equipment (PPE) and procedures, including mechanical ventilation devices, their parts and circuits (WHO, 2021).

Mechanical ventilators allow patients to breathe in different ways, patterns and breathing modes, requiring indispensable parts, for individual use and/or disposable, to connect the equipment to the user/patient interface (BIYOVENT, 2016).

This set of parts constitutes the mechanical ventilation circuit, a pipe that is connected to the ventilatory support device, although there is a division between non-invasive and invasive mechanical ventilation circuits, every basic circuit is composed of: silicone trachea, drain for circuit, straight connector and Y connector (CPAPS, 2021).

A strategy used during the COVID-19 pandemic in an attempt to address the great demand for lung ventilators was to adapt the valve system through Y-connectors in order to function as 'ventilator splitters', to allow a single ventilator to support the two or more patients during the crisis (NEYMAN, IRVIN, 2006). Even so, the availability of these connectors in the market proved to be insufficient and, converging with the growing influence of the use of three-dimensional technologies (3D) in health, Additive Manufacturing (AM) rose as an important ally in the manufacturing process.

The AM processes allow, in most cases, the realization of objects of any complexity, with greater speed and lower cost (GARCIA, 2010), through the successive addition of material in flat and overlapping layers (VOLPATO, 2017). The viability of AM as an expressive technology applied to this global scenario was further strengthened due

to the emergency measures adopted during the pandemic by the National Health Surveillance Agency (ANVISA), through Resolution nº 356, where the standards for the manufacture and acquisition of medical devices such as valves, circuits and connectors, necessary for the operation of artificial respirators, were made more flexible (COSTA et al, 2021).

Therefore, the aim of the present study is to present AM as a viable manufacturing process for a Y-connector for mechanical ventilators due to the demand of covid-19 for hospital in the city of Campina Grande.

METHODOLOGY

The present study is a scientific research of an applied nature and a qualitative approach submitted and approved by the Ethics and Research Committee under CAAE 10308819.5.0000.5187, with opinion number 3,240,444.

The part of the mechanical ventilator, known as Connector Y, used as an intermediary in double branch breathing circuits, was developed in the first half of 2020 in unit I of the Laboratory of Three-Dimensional Technologies - LT3D, located at the Center for Strategic Technologies in Health - NUTES, located at the State University of Paraíba (UEPB).

The Y Connector development process involves five methodological steps: Step 1: Original part dimensioning; Step 2: Virtual development of the part; Step 3: Print Parameters and Adjustment; Step 4: Additive Manufacturing; Step 5: Post Processing.

The Step 1 refers to sizing the original part. This was done using a measuring instrument, a caliper.

Step 2 comprises the virtual development of the part using the CAD (Computer-Aid Design) software, where a three-dimensional modeling of the Y connector is performed. In this phase, the digital file is obtained in .IPT format and later exported to .STL (Standard Triangle Language), which refers to a standard language of triangles for forming a surface mesh.

The Step 3 corresponds to the parameters and settings for 3D printing the connector. At this stage, the digital file is exported again, this time to the CAM (Computer Aided Manufacturing) software

Objet Studio®, already embedded in the printer used, responsible for generating the G-code (Geometric Code), where the printing parameters are stored for manufacturing .

Step 4 concerns the creation of the Y connector. To perform this step, the 3D printer Connex 350 with PolyJet technology was used, using Vero White resin as material. The choice of material was based on the mechanical properties that were desired to be achieved in the connector.

In step 5, the post-processing of additive manufacturing takes place, where all the support material is removed using a high-pressure water washer, giving the final finish to the part.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The original piece used as a basis for measurements was provided by the Hospital de Emergencia e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes of Campina Grande/PB, which requested the demand. An operator with preparation and mastery of the digital caliper performed the collection of measurements from all sides of the original object and, thus, it was possible to precisely determine the dimension of the conector.

After the study and recognition of the original part, a virtual three-dimensional model was developed through Autodesk Inventor CAD software, generating an STL file. With the file imported into the CAM software Objet Studio, the third stage began. The determination of printing parameters and adjustments was influenced by the need for specification, detailing and smoothing required for part applicability.

The AM technology adopted was PolyJet, which uses the blasting process of different materials for manufacturing, with one of the resins directed to printing the part and another directed to generating the supports (VOLPATO, 2017). For this type of technology, a photosensitive material in the form of a gel is used which, after sandblasting on the platform, immediately polymerizes by means of a UV light source (STRATASYS, 2021). Furthermore, this material allows the devices to later face dataless sterilization processes.

PolyJet technology is capable of obtaining objects with complex shapes, intricate details, smooth characteristics, in addition to having

a high degree of surface finish and greater dimensional accuracy, when compared to other processes such as FDM (Fused Deposition Modeling) (MA et al., 2018).

The printing step was performed using the Connex 350 printer. At the end, the support material is removed manually with the aid of a water jet, thus completing the last step of the process. For the complete manufacture and cleaning of the Y connector, the process took about three hours.

The final piece obtained comprises an original Y-connector replica. It has a massive structure, does not allow leaks, in addition to providing sterilization in several ways.

FINAL CONSIDERATIONS

The use of AM as a manufacturing process brought several advantages during the COVID-19 pandemic, such as speed in production and replacement of important supplies for the treatment of complications from the coronavirus. Furthermore, with the advent of parts shortages in the market, AM made it possible to manufacture custom medical devices.

This work, in particular, demonstrated the applicability of AM in the manufacture of a Y-connector for a mechanical respirator. The piece developed presents similarity with the original piece made available as a mold by the hospital. Thanks to the production process, as a final result, a Y connector was obtained with resistance, precision, good surface finish and, also, passive to face the sterilization processes.

In addition, from the important aspects achieved, it is worth mentioning that the study provides an alternative for the development of medical devices with time and cost savings, providing a relevant advance of AM in the health area.

Keywords: Pandemic, Ventilators Mechanical , Three-dimensional printing.

REFERENCES

ACKERMANN, M; VERLEDEN, S.E; KUEHNEL, M; HAVERICH, A; WELTE, T; LAENGER, F., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. **N Engl J Med**, vol. 383, p. 120–128, 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 356, de 23 de março de 2020. Forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e aquisição de dispositivos médicos. **Diário Oficial da União**. 23 mar 2020; Seção 1.

BIYOVENT. **Directiva relativa aos dispositivos médicos**CE. Arquivo Técnico Biyovent. Ventilador Mecânico Pulmonar Para Uso Em Terapia Intensiva / Manual do Operador. Número do Documento: WTK802-03 / TD.01/2.9 Data de Emissão: 01.11.2016 Número de Revisão: 03 Data de Revisão: 01.04.2020.

CPAPS, Blog. Disponível em: www.cpaps.com.br; 2021.

COSTA, J. M. R.; FILGUEIRA, A. K. L.; BRANCO, R. R. C; SALES, L. V. A.; GALLARDO, I.D.; SANTOS, C. A. M.; MARTINS, K. Y. N.. Aplicabilidade da Impressão 3D como Tecnologia em Saúde e Soluções Inovadoras Durante a Pandemia. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, p. 49120, 2021.

GARCIA, L.H.T. **Desenvolvimento e fabricação de uma mini-impressora 3D para cerâmica**. Dissertação (Mestrado). Escola de Engenharia de São Carlos, USP, 2010.

GATTINONI, L; COPPOLA, S; CRESSONI, M; BUSANA, M; ROSSI, S; CHIUMELLO, D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. **American Journal Respiratory Critical Care Med**, vol. 201, p. 1299–1300, 2020.

GRASSELLI, G; PESENTI, A; CECCONI, M. Critical care utilization for the COVID19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. **JAMA**. vol. 323, p. 1545–1546, 2020.

MA, Z., LI, S., WANG, H., CHENG, W., LI, Y., PAN, L., SHI, Y. Advanced Electronic Skin Devices for Healthcare Applications. **Journal of Materials Chemistry B**. 2018. doi:10.1039/c8tb02862a

NEYMAN & IRVIN. Single Ventilator for Multiple Simulated Patients. **Society for Academic Emergency Medicine**. November 2006, Vol. 13, No. 11. doi: 10.1197/j.aem.2006.05.009.

STRATASYS Ltd. 2021. Disponível em: <www.stratasys.com/polyjet-technology>. Acesso em: 19 de março de 2021.

VOLPATO, Neri (org.). **MANUFATURA ADITIVA: Tecnologias e aplicações da impressão 3D**. São Paulo: Blucher, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**: WHO, 2021. Disponível em <<https://covid19.who.int/>>.

WU, Z; McGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72-314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, vol. 323, p. 1239–1242, 2020.

WUNSCH, H. Mechanical ventilation in COVID-19: interpreting the current epidemiology. **American Journal Respiratory Critical Care Med**, vol. 202, p. 1–4, 2020.

FABRICAÇÃO DE MEMBROS ARTIFICIAIS POR MEIO DA IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL: VANTAGENS, IMPACTOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Anna Kellssya Leite Filgueira

NUTES/UEPB, BRAZIL, [annakellssya21@gmail](mailto:annakellssya21@gmail.com)

Kátia Elizabete Galdino

UEPB/NUTES, BRAZIL, [katiaelizabete@gmail](mailto:katiaelizabete@gmail.com)

Eduardo Jorge Valadares Oliveira

UEPB/NUTES, BRAZIL, [edujvo@gmail](mailto:edujvo@gmail.com)

Ketinly Yasmyne Nascimento Martins

UEPB/NUTES, BRAZIL, yasmyne.martins@nutes.uepb.edu.br

Rodolfo Ramos Castelo Branco

UEPB/NUTES, BRAZIL, rodolfo.ramos@nutes.uepb.edu.br

INTRODUÇÃO

Os membros artificiais são dispositivos, permanentes ou transitórios, que substituem total ou parcialmente um membro visando devolver a funcionalidade e independência ao indivíduo (BRASIL, 2019). No processo de fabricação desses dispositivos é importante equilibrar a necessidade individual de estabilidade, segurança, mobilidade, durabilidade e estética para causar maior aceitação do usuário (KORKMAZ et al., 2012) e a inovação tecnológica tem sido peça chave para aquisição da união dessas características.

De fato, o desenvolvimento de produtos médicos no geral através de processos de fabricação inovadores vem ganhando espaço e sendo cada vez mais legitimados, pois possibilitam particularidades específicas não alcançadas, muitas vezes, pelo processo convencional (MORIMOTO et. al., 2021). No cenário atual, um grande destaque é a manufatura aditiva (MA), convencionalmente denominada por impressão tridimensional, que possibilita a fabricação de produtos físicos por meio de tecnologia computadorizada e softwares específicos (MAIA, 2016).

As características da MA têm fornecido a fabricação de produtos médicos, principalmente os customizados, um novo panorama que incluem diversidade de materiais, rapidez de processo, barateamento de custo, facilidade de manutenção e de reprogramação (GARCIA, 2010; VOLPATO, 2017). Esses aspectos podem fornecer maior liberdade de produção e design de membros artificiais, principalmente com relação aos materiais e as formas variadas (MAIA, 2016).

Nessas perspectivas, o objetivo desse estudo é compreender o cenário atual da fabricação de membros artificiais por meio da impressão tridimensional e as vantagens em relação ao procedimento convencional de molde gessado.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A elaboração do estudo permeou por sete etapas metodológicas: 1) Elaboração da questão de pesquisa; 2) Determinação dos critérios de elegibilidade; 3) Identificação de estudos relevantes (Determinação das bases de dados de interesse e melhor estratégia de busca); 4) Seleção e

categorização dos estudos; 6) Extração dos dados; 7) Síntese e detalhamento das informações (DONATO; DONATO, 2019).

A questão norteadora foi baseada na estratégia PICO que representa um acrônimo para Problema (P), Intervenção (I), Comparação (C), “Outcomes” – desfecho (O) (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007) e instituiu-se como: “Quais as vantagens e perspectivas (O) da fabricação de membros artificiais (P) por meio da impressão tridimensional (I) quando comparado a fabricação por molde gessado (C)?”.

Para reduzir o risco de viés, os critérios de elegibilidade foram definidos anteriormente ao início da pesquisa. Como critérios de inclusão considerou-se: INC.01 – Área de interesse: O artigo deve abordar membros artificiais e impressão tridimensional simultaneamente; INC.02 – Idioma: O artigo deve estar escrito em inglês, português ou espanhol; INC.03 – Desenho do estudo: O artigo deve ser um estudo primário. Como critérios de exclusão foram estabelecidos os seguintes pontos: EXC.01 – Disponibilidade: O artigo completo deve estar disponível para acesso; EXC.02 – Execução do estudo: O artigo não deve aplicar metodologias em animais.

O levantamento literário foi realizado em três bases de dados eletrônicas distintas: Biblioteca Virtual em Saúde: BVS (BIREME); Cochrane Library; e MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine). Para montar a estratégia de busca, inicialmente houve a seleção dos termos e entretermos que, por sua vez, estavam devidamente registrados no Medical Subject Headings (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Após rodadas prévias de diferentes combinações, a equipe de pesquisa considerou como estratégia mais relevante visando aumentar a probabilidade de encontrar as respostas da questão norteadora, a associação, através dos operadores booleanos “OR” e “AND”, dos termos “Membros artificiais” e “Impressão Tridimensional” com seus respectivos entretermos. Para a composição da estratégia completa respeitou-se as particularidades de busca de cada base de dados.

A seleção e categorização dos estudos foi baseada no fluxograma da declaração PRISMA e realizada através da ferramenta para condução de revisão RAYYAN. Para tanto, foi realizado um compilado dos arquivos encontrados nas bases de dados eletrônicas e removido as duplicatas. Sequencialmente, os artigos foram submetidos a uma triagem de primeiro nível através da leitura de títulos e resumos,

conforme os critérios de elegibilidade anteriormente definidos. Os estudos selecionados foram encaminhados a um segundo nível de triagem por meio da leitura de texto completo, onde novamente foram analisados independentemente.

A extração de dados dos artigos incluídos foi realizada através de um formulário predefinido e desenvolvido diretamente para o estudo. Para contemplar as etapas de análise, interpretação e discussão foi elaborado um “quadro síntese” abordando os seguintes itens: Ano de publicação; Autor; Título; Objetivo do estudo; Metodologia; e Pontos chaves.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento literário com o uso das estratégias de busca resultou em 251 artigos, sendo 77 captados pela BVS(BIREME), dois captados pela Cochrane Library e 172 captados pela MEDLINE/PubMed. Os artigos encontrados separadamente, em cada base de dados eletrônica, foram compilados em pasta única e constatou-se a exigência de 76 duplicatas que foram removidas após análise específica.

Seguindo os passos metodológicos, através da plataforma RAYYAN, 175 títulos e resumos foram analisados conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos. Após a análise em primeiro nível, 54 artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra, no entanto, 16 desses não apresentaram disponibilidade de artigo completo e, adequando-se aos critérios de exclusão, foram retirados da pesquisa. Por fim, 38 artigos foram analisados em segundo nível e apenas 14 artigos foram considerados relevantes para o estudo.

Os artigos incluídos são de maioria publicados em datas superiores ao ano de 2019, evidenciando a atualidade do tema tratado neste estudo. De forma geral, os achados indicaram que a impressão tridimensional pode proporcionar mecanismos sem montagens, com procedimentos de ajuste à distância (CUELLAR et al., 2018, 2019), maior acessibilidade a dispositivos protéticos de forma econômica, personalizada e bem ajustada (XU et al., 2017), melhor adaptação e sensação de conforto aos encaixes (HERBERT et al., 2005), design colaborativo e diversificado (MANERO et al., 2019), e possibilidade

de reajuste por antecipação ao ganho/perda de volume sem necessidade de reproduzir o processo do zero (NICKEL et al., 2020).

No que se refere a detalhes estruturais, a produção de membros artificiais através da impressão tridimensional pode, inclusive, alcançar o desenvolvimento de dispositivos com recursos aprimorados, como uma mão robótica proposta por Wahit et. al. (2020), onde demonstrou uma similaridade de 70-98% entre o projeto 3D e a estrutura construída do robô, podendo suportar até 1,6 kg de carga tanto na simulação quanto teste real. Além disto, as soluções de design têm correspondido aos requisitos mecânicos/morfológicos, cinedinâmicos e de funcionalidade (MOHAMMADI et al., 2020).

Outrossim, a união de características, como o baixo custo e a personalização de acordo com o paciente, demonstra que esse processo de fabricação é uma excelente opção para prótese de transição, sendo um grande benefício para crianças que estão em constante mudanças físicas relacionadas ao crescimento (BHAT et.al., 2021). Anderson e Schanandore (2021) afirmam ainda que, no quesito transição, a relação de custo-benefício tem permitido modificação do dispositivo para adicionar resistência e durabilidade.

Um ponto chave proporcionado pela tecnologia tridimensional é a rapidez para entrega dos dispositivos, sendo possível fornecer a um paciente uma prótese completa e individualizada após 24 horas da digitalização 3D (GÓRSKI et al., 2021) assegurando, além disso, conservar e reutilizar as medições iniciais em caso de troca e reajuste ao mesmo tempo que mantêm um potencial significativo de impactar positivamente na qualidade de vida, inclusive dos indivíduos economicamente desfavorecidos (LEE et al., 2017).

Para além, a fabricação de peças leves e personalizáveis tem possibilitado um destaque em longa escala na área esportiva. Os membros artificiais impressos em 3D não demonstraram diferenças estatísticas em todos os parâmetros durante a corrida quando comparados a órteses tradicionais moldadas em gesso, sugerindo-se como uma alternativa viável (MO et al., 2019). Em ambiente aquático, a tecnologia tem proporcionado aos atletas menos gasto de energia para uso, sendo classificadas como mais alta, agradável e utilizável quando comparadas às convencionais (GOLDSTEIN et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da impressão tridimensional para fabricação de membros artificiais pode demonstrar um potencial aumento na acessibilidade, personalização e aquisição quando comparados a dispositivos de molde gessado. Além disso, este estudo fornece subsídios que fortalecem a ideia de que componentes protéticos impressos de 3D podem proporcionar um baixo custo, leveza, conforto, design diversificado e tornar as atualizações substancialmente mais acessíveis, seja para esportistas, crianças ou adultos.

Em contrapartida, percebe-se que apesar dos benefícios encontrados sobressair o tema abordado, nenhum material descreveu sobre as exigências técnicas do processo produtivo, restringindo, em parte, a explanação do panorama do estudo. De fato, para aprimorar e fortalecer os achados torna-se necessário a publicação de mais estudos primários com amostragem maior e abordagem técnica mais específica.

Palavras-chave: Membros Artificiais; Impressão Tridimensional; Adaptação.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, B.; SCHANANDORE, J. V. Using a 3D-Printed Prosthetic to Improve Participation in a Young Gymnast. **Pediatr Phys Ther**, v. 33, n. 1, p. E1–E6, 2021. BHAT, A. K. et. al. Relevance of 3D Prited Prosthesis in Children. **The Journal of Hand Surgery** (Asian-Pacific Volume), v. 26, n.4, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Guia para Prescrição, Concessão, Adaptação e Manutenção de Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção. **Brasília**: MS, 2019.

CUELLAR, J. S. et al. Ten guidelines for the design of non-assembly mechanisms: The case of 3D-printed prosthetic hands. **Proc Inst Mech Eng H**, v. 232, n. 9, p. 962–971, 2018. CUELLAR, J. S. et al. Functional evaluation of a non-assembly 3D-printed hand prosthesis. **Proc Inst Mech Eng H**, v. 233, n. 11, p. 1122–1131, 2019.

DONATO, H.; DONATO, M. Stages for undertaking a systematic review. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227–235, 2019.

GARCIA, Luiz Hilário Tobler. **Desenvolvimento e fabricação de uma mini-impressora 3D para cerâmica**. Dissertação (Mestrado). Escola de Engenharia de São Carlos, USP, 2010.

GOLDSTEIN, T. et al. A Pilot Study Testing a Novel 3D Printed Amphibious Lower Limb Prosthesis in a Recreational Pool Setting. **PM R**, v. 12, n. 8, p. 783–793, 2020.

GÓRSKI, F. et al. Study on properties of automatically designed 3d-printed customized prosthetic sockets. **Materials**, v. 14, n. 18, 2021.

HERBERT, N. et al. A preliminary investigation into the development of 3-D printing of prosthetic sockets. **Journal of rehabilitation research and development**, v. 42, n. 2, p. 141–146, 2005.

KORKMAZ, M. et. al. Evaluation of functionality in acquired and congenital upper extremity child amputees. **Acta orthopaedica et traumatologica turcica**, v. 46, n. 4, p. 262–268, 2012.

LEE, K. H. et al. Hand Functions of Myoelectric and 3D-Printed Pressure-Sensored Prosthetics: A Comparative Study. **Annals of rehabilitation medicine**, v. 41, n. 5, p. 875–880, out. 2017.

MAIA, B. A. **Parametrização dimensional, por modelo de regressão, de próteses de mão para crianças, confeccionadas por manufatura aditiva** (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Goiás, Catalão, 2016.

MANERO, A. et al. Implementation of 3D Printing Technology in the Field of Prosthetics: Past, Present, and Future. **Int. j. environ. res. public health (Online)**, v. 16, n. 9, 2019.

MO, S. et al. The biomechanical difference between running with traditional and 3D printed orthoses. **J Sports Sci**, v. 37, n. 19, p. 2191–2197, 2019.

MOHAMMADI, A. et al. A practical 3D-printed soft robotic prosthetic hand with multi- articulating capabilities. **PLoS One**, v. 15, n. 5, p. e0232766–e0232766, 2020.

MORIMOTO , S. Y. U. et. al. Órteses e próteses de membro superior impressas em 3D: uma revisão integrativa. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, 2021.

NICKEL, E. et al. Three-dimensional printing in prosthetics: Method for managing rapid limb volume change. **Prosthet Orthot Int**, v. 44, n. 5, p. 355–358, 2020.

SANTOS, C. M. da C; PIMENTA, C. A. de M; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 1-4, 2007.

VOLPATO, Neri. Manufatura aditiva: tecnologias e aplicações da impressão 3D. São Paulo: Blucher, 2017.

WAHIT, M. A. A. et al. 3D Printed Robot Hand Structure Using Four-Bar Linkage Mechanism for Prosthetic Application. **Sensors (Switzerland)**, v. 20, n. 15, p. 1–22, 2020.

XU, G. et al. Three-dimensional-printed upper limb prosthesis for a child with traumatic amputation of right wrist: A case report. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 52, p. e9426–e9426, 2017.

IN VIVO EVALUATION OF A BILAYER SCAFFOLD FROM PLGA/ FIBRIN AND FIBRIN HYDROGEL FOR SKIN REGENERATION

Juliana Girón Bastidas

UFRGS, BRAZIL, julianagironb@gmail.com

Natasha Maurmann

UFRGS, BRAZIL, pesquisa.natasha@gmail.com

Luiza Oliveira

UFRGS, BRAZIL, luizaoliveira@hotmail.com

Fabiola Meyer

UFRGS, BRAZIL, fabiola.meyer@ufrgs.br

Bruno Alcantara

UFRGS, BRAZIL, brunojcalcantaramd@gmail.com

Maikel Oliveira

UFRGS, BRAZIL, maikel.oliveirabio@gmail.com

Paula Rigon

UFRGS, BRAZIL, paula.rigon@ufrgs.br

Patricia Pranke

UFRGS, BRAZIL, patriciapranke@ufrgs.br

INTRODUCTION

Skin is the largest organ and its function is to protect the body from physical and chemical attacks (CAO et al., 2017). The incidence of skin wounds requiring clinical treatment represents a public health problem worldwide (VOS & ALLEN, 2016). Scientific literature shows various alternatives from the field of tissue engineering for contributing to the formation of a functional tissue. The present work aims to develop a bilayer scaffold of poly (lactide- co- glycolide) (PLGA)/fibrin electrospun membrane and fibrin hydrogel layer to be tested in vivo as skin substitutes. Fibroblasts were cultivated in the fibrin hydrogel and keratinocytes through electrospun to generate a skin substitute using an air/liquid system. Scaffolds were tested in a full-thickness wound model in 3 month old Wistar Kyoto rats (WKY). Three groups were analyzed macroscopically and microscopically: 1 (bilayer scaffold without cells), 2 (heterotypic skin substitutes), 3 (negative control). Partial results showed a scab formation at day 14 in all animals from groups 1, 2, and 3. No signs of wound infection were presented. On day 14, all wounds were re-epithelialized and granulation tissue was thicker in group 2. It could be concluded that the bilayer scaffold is thus a promising matrix to be used as a skin substitute. However, it will be necessary to complete the sample size for each group and realize histological and immunoenzymatic assays to better understand the tissue regeneration process.

THEORETICAL REFERENCE

Electrospinning is a promising method for the rapid and cost-effective production of nanofibers, with high surface area to volume ratios, having the potential for promoting scar-free wound healing (MULHOLLAND et al., 2020). This method allows for the incorporation of both synthetic and natural polymers to take advantage of their mechanical and biological properties.

Fibrin polymer has been widely used in tissue engineering due to its good biocompatibility and biodegradability, with the advantage of being autologously derived. In addition, this natural polymer is an important signaling molecule, which actively participates in wound healing (SHPICHKA et al., 2020).

On the other hand, PLGA is a synthetic polymer with good mechanical properties, and spun membranes from this biomaterial have been demonstrated to provide good keratinocyte adhesion and viability, being a good option for epithelial support (AR et al., 2016) (BASTIDAS et al., 2020). Thus, in this study, the spun sheet of the bilayer scaffold will provide an adequate matrix for epithelial formation and the fibrin hydrogel layer will provide an appropriate matrix for dermis formation.

METHODOLOGY

All animal experiments were approved by the Ethical Committee from Universidade Federal do Rio Grande do Sul (number 36484).

Primary cultures of fibroblasts and keratinocytes, and blood samples were obtained from isogenic WKY rats. Fibrin was isolated from rat blood plasma, and for the bilayer scaffold fabrication, a PLGA/fibrin electrospun membrane was produced, as previously reported (BASTIDAS et al., 2020). The electrospinning was carried out with 1% fibrin dissolved in formic acid and 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol at the proportion of 1:1. PLGA was used at a concentration of 40% and PEG at 3%. The electrospinning parameters were high-voltage of 18kV at the positive and 1kV at the negative, with a flow rate of 0.48ml/h and a tip-collector distance of 20cm. The scaffolds were sterilized with UV light for 1 hour at each site in a laminar flow hood.

A plastic ring with 1.2mm internal diameter was then covered with the membrane, and the membrane adhered to the ring edges with the same polymeric solution used for the production of the scaffold in order to avoid contraction of the spun membrane during cell culture. The membranes with the ring were placed in 24-well plates.

For group 1, blood plasma was added to the spun membrane and its coagulation was induced with CaCl₂. For group 2, fibroblasts were mixed with the plasma to later induce coagulation. The fibroblasts remained in culture for 1 day, after which, the bilayer scaffold was rotated by placing the spun membrane on the top, where keratinocytes were seeded and cultivated for 14 days in a liquid-air interface.

The scaffolds were tested in a full-thickness wound model in 3 month old WKY rats. The animals were randomly divided into three groups: 1 (bilayer scaffold without cells), 2 (heterotypic skin

substitutes), 3 (negative control). After an adequate degree of anesthesia was reached, a full-thickness 1,2 mm diameter excisional wound was produced in the animals' dorsum. In groups 1 and 2, the bilayer scaffold was sutured, and a transparent film (Suprasorb® F) was used to dress the wounds. In group 3, the wound without treatment was also covered with the transparent film dressing. For the positive control, samples of normal skin were collected from the same animals. At days 14 and 21 post-treatment, the wounds were photographed, and the animals euthanized.

For histopathological analysis, the wound tissue samples were collected and fixed with formaldehyde. The samples were embedded in paraffin and sectioned (5µm) for Mallory Trichrome staining. In the images taken from the tissue slides, the depth of the neo-epithelia and granulation tissue at three different spots (left, right, and the middle of the wound) were measured using ImageJ software to analyze epithelial thickness and granulation tissue thickness.

The data were expressed as the mean \pm standard deviation of epithelial thickness and granulation tissue thickness. Statistical analyses were performed using the Bioestat 5.0 software using the ANOVA method, followed by Tukey; statistical significance was considered at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The results showed a scab formation at day 14 in all the animals. No signs of wound infection were presented. Histopathological analysis showed re-epithelization in all the animal wounds at day 14. There was a significant difference at day 14 in epithelial thickness between group 1 and 3 ($p < 0.01$), while no significant difference was seen at day 21 between the groups when compared to the positive control. Additionally, granulation tissue at day 14 was markedly thicker ($p < 0.01$) in group 2 when compared with group 1 or group 3 (negative control), suggesting that the incorporation of cells contributed to the granulation tissue formation of proliferative phase, indicating higher cell proliferation and extracellular matrix deposition. Groups 1 and 2 presented cutaneous appendages at day 21, while no appendages were seen in group 3.

FINAL CONSIDERATIONS

These partial results suggest that treatment could contribute to the early establishment of the skin barrier function, and the incorporation of cells into the bilayer scaffold could improve the healing process. These results are promising; however, it will be necessary to analyze a greater number of tissue sections as only one section per animal was analyzed until now. The next analyses to be carried out will be the collagen fibers accumulation level, the granulation tissue thickness, blood vessels density, inflammatory cell infiltration and laminin expression. Lipid peroxidation and immunoenzymatic assays for VEGF, EGF, TGF β and IL-10 will be realized to better understand the tissue regeneration process.

Keywords: Scaffold, Tissue Engineering, Skin, Fibrin, PLGA.

ACKNOWLEDGMENT

MCTIC, FINEP, CAPES, CNPq, FAPERGS and Stem Cell Research Institute (IPCT).

REFERENCES

AR, S., S, N., AM, M., M, K.-G., H, N.-M. & A, M. (2016). Surface modification of electrospun PLGA scaffold with collagen for bioengineered skin substitutes. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*, 66, 130–137. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2016.04.073>

BASTIDAS, J. G., MAURMANN, N., SILVEIRA, M. R. DA, FERREIRA, C. A. & PRANKE, P. (2020). Development of fibrous PLGA/fibrin scaffolds as a potential skin substitute. *Biomedical Materials*, 15(5), 055014. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ABA086>

CAO, X. P., CHEN, Y. F., ZHANG, J. L., YOU, M. M., WANG, K. & HU, F. L. (2017). Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant

activity. *Phytomedicine*, 34, 76–84. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2017.06.001>

MULHOLLAND, E. J. (2020). Electrospun Biomaterials in the Treatment and Prevention of Scars in Skin Wound Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 481. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2020.00481>

SHPICHKA, A., OSIPOVA, D., EFREMOV, Y., BIKMULINA, P., KOSHELEVA, N., LIPINA, M., BEZRUKOV, E. A., SUKHANOV, R. B., SOLOVIEVA, A. B., VOSOUGH, M.

& TIMASHEV, P. (2020). Fibrin-based Bioinks: New Tricks from an Old Dog. *International Journal of Bioprinting*, 6(3), 1–14. <https://doi.org/10.18063/IJB.V6I3.269>

VOS, T. & ALLEN, C. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

PROFESSORES DE ENSINO SUPERIOR

ANÁLISE DE FRATURA DE ESTRUTURAS CELULARES DE TI-6AL-4V PRODUZIDAS POR MANUFATURA ADITIVA

Guilherme Arthur Longhitano

UNICAMP, BRAZIL, guilonghita@gmail.com

Leonardo Mendes Ribeiro Machado

CTI Renato Archer, BRAZIL, leonardo.machado@cti.gov.br

André Luiz Jardini Munhoz

UNICAMP, BRAZIL, ajardini@unicamp.br

Estela Kerstner Baldin

UFRGS, BRAZIL, estelakerstner@gmail.com

Pedro Bell Santos

UFRGS, BRAZIL, pedro.bell@acad.pucrs.br

Rubens Maciel Filho

UNICAMP, BRAZIL, maciel@feq.unicamp.br

Célia de Fraga Malfatti

UFRGS, BRAZIL, celia.malfatti@ufrgs.br

Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia

FEM/UNICAMP, BRAZIL, zavagl@fem.unicamp.br

INTRODUÇÃO

Sólidos celulares são materiais porosos com uma rede de estruturas mecânicas interconectadas (ASHBY, 1997). Essas estruturas podem apresentar porosidade aberta ou fechada e distribuição de poros estocástica (randômica) ou não-estocástica (ordenadas, reticuladas (MAHMOUD; ELBESTAWI, 2017). Dentre os sólidos celulares, as estruturas que apresentam porosidade aberta e distribuição de poros ordenada são chamadas de *lattice structures*, ou estruturas de treliças (MAHMOUD; ELBESTAWI, 2017; TAN et al., 2017). Essas estruturas são formadas por células unitárias, definidas pela unidade mínima que, ao ser replicada em três dimensões, gera geometrias maiores (VAN HOOREWEDER et al., 2017; ZADPOOR; HEDAYATI, 2016). Na área biomédica, sólidos celulares são comumente chamados de *scaffolds* (ARABNEJAD et al., 2016; TAN et al., 2017).

Neste contexto, a manufatura aditiva pode ser utilizada para se otimizar e customizar as propriedades mecânicas e a resposta celular de sólidos celulares de materiais metálicos. Na ortopedia, para promover proliferação celular e crescimento ósseo, mantendo a rigidez próxima do osso humano para evitar o fenômeno de reabsorção óssea, poros entre 100 e 1200 μm e porosidades entre 50 e 80% mostraram-se adequados (LI et al., 2015; WIEDING et al., 2015). Dessa forma, as propriedades mecânicas de estruturas celulares metálicas são fundamentais para uma boa utilização como materiais de implantes ortopédicos.

Embora a literatura para ensaios de compressão em estruturas celulares metálicas seja rica (AMIN YAVARI et al., 2013; HEDAYATI et al., 2017; KADKHODAPOUR et al., 2015), ainda há poucos estudos à respeito de mecanismos de fratura.

Neste trabalho, estruturas celulares metálicas foram produzidas por manufatura aditiva visando a aplicação em implantes ortopédicos. Três tipos de células unitárias foram projetados e replicados para a produção de estruturas celulares. As estruturas foram produzidas em Ti-6Al-4V ELI pela técnica de Sinterização Direta de Metais por Laser (DMLS). As amostras foram fraturadas em ensaios de compressão e análise de fratura foi conduzida. Por fim, análises por elementos finitos (FEA) foram conduzidas.

METODOLOGIA

Três modelos distintos de células unitárias – cúbico, octaédrico e hexagonal – foram projetados via Desenho Assistido por Computador (CAD). Os modelos foram desenhados de maneira a se obterem distintas respostas mecânicas para cada um. Após a replicação das células unitárias, estruturas celulares cilíndricas de 5 mm de diâmetro por 10 mm de altura foram obtidas e salvas em formato .STL.

As amostras cilíndricas foram produzidas por DMLS utilizando-se pó comercial da liga Ti-6Al-4V ELI (EOS GmbH) e uma máquina EOS GmbH EOSINT M270. Após produção, as amostras foram submetidas ao tratamento térmico de alívio de tensões a 650 °C por 3 h em atmosfera protegida de gás argônio, com resfriamento em forno. Por fim, para remoção de partículas de pó aderidas às superfícies das amostras, uma etapa de polimento químico foi adotada, submergindo as amostras por 2 minutos em uma solução de 1:4:5 em volume de HF (40%), HNO₃ (68%) e H₂O, respectivamente.

Ensaio de compressão foram realizados em uma máquina universal de ensaios mecânicos com uma pré-carga de 50 N e em modo de controle de deslocamento (1 mm/min). A tensão de escoamento foi calculada utilizando-se um deslocamento de 0,2%.

Análise microestrutural foi realizada após preparação metalográfica e ataque químico com reagente Kroll (5% HNO₃ e 10% HF em água) por 45 segundos. Microestrutura e fraturas foram observadas nos microscópios eletrônicos de varredura (MEV) FEI Inspect F50 e TESCAN MIRA 3 XMU.

Por fim, a FEA foi conduzida utilizando-se o software HyperMesh® da Altair®. Foram conduzidas análises estáticas lineares não-transientes nas geometrias criadas em CAD simulando-se os esforços mecânicos do ensaio mecânico de compressão. As propriedades mecânicas foram baseadas na literatura (LONGHITANO et al., 2017).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estruturas celulares foram produzidas com sucesso, gerando amostras com porosidade interconectada e boa fidelidade com relação ao projeto em CAD. A etapa de polimento químico teve como efeito a remoção das partículas remanescentes do processo de

DMLS. Em processos de fusão em leito de pó, processo ao qual a DMLS se enquadra (ISO/ASTM, 2015), partículas da matéria prima em pó ficam remanescentes na superfície das amostras devido à falta de fusão ou fusão incompleta (DAMBORENEA et al., 2017; SALLICALEVA; JARDINI; FOGAGNOLO, 2013). Para o uso em implantes, essas partículas podem se desprender e serem liberadas na corrente sanguínea, gerando efeitos sistêmicos (ASTM, 2020; LONGHITANO et al., 2019). Dessa forma, a remoção dessas partículas se faz mandatória. Entretanto, como resultado secundário, o polimento químico reduz a espessura das paredes das estruturas (LONGHITANO et al., 2015; PYKA et al., 2012), causando aumento da porosidade projetada e redução na resistência mecânica. Dessa forma, se faz necessário realizar estudos prévios dos efeitos no polimento químico quando valores de porosidade e espessura de parede específicas são desejadas, de maneira a se projetar as estruturas com sobremetal que será removido durante a etapa de polimento químico.

A microestrutura obtida para as amostras foi a de grãos primários de fase β com martensita hexagonal (α') e nanocristais de fase β entre as placas de martensita. Essa microestrutura é resultante do processo de fusão por laser da DMLS. Durante o processamento do material, um laser de alta energia varre o leito de pó de material metálico, criando uma poça de fusão da ordem de 100 μm . Devido ao pequeno tamanho da poça de fusão, rápida interação do laser com o material e à grande quantidade de material na vizinhança para remoção de calor, ocorrem altas taxas de resfriamento no material fundido, resultando em estruturas metaestáveis (LONGHITANO et al., 2017).

Para os ensaios de compressão, foram obtidos valores de rigidez de $2,6 \pm 0,4$, $2,2 \pm 0,3$ e $2,4 \pm 0,2$ GPa para as células unitárias cúbica, octaédrica e hexagonal, respectivamente. Os valores encontram-se compatíveis com a rigidez do osso trabecular, possibilitando contornar o fenômeno de reabsorção óssea (DABROWSKI et al., 2010; DALLAGO et al., 2018). Os valores de tensão de escoamento e deformação na fratura foram, respectivamente, de $54,6 \pm 1,4$ MPa e $4,7 \pm 0,3\%$ para a célula unitária cúbica, $59,0 \pm 7,7$ MPa e $8,9 \pm 1,1\%$ para a octaédrica, e de $101,9 \pm 7,0$ MPa e $10,8 \pm 1,5\%$ para a hexagonal. Os resultados sugerem que as células unitárias apresentam grande influência no comportamento mecânico das estruturas celulares.

A análise de fratura das amostras falhadas nos ensaios de compressão mostra diferentes mecanismos de fratura para as células unitárias. As estruturas celulares de célula cúbica tiveram falhas nas paredes verticais de um mesmo plano perpendicular à direção da carregamento. As falhas obtidas apresentaram ângulos de fratura de 45°, com bandas de cisalhamento e alvéolos nas superfícies de fratura, resultantes de tensões de cisalhamento máximas geradas em um ângulo de 45° (DA SILVA; RAMESH, 1997; KAILAS; PRASAD; BISWAS, 1994; LONGHITANO et al., 2017). Por outro lado, as estruturas de célula octaédrica apresentaram uma morfologia de alvéolos distinta da anterior. Neste caso, a superfície de fratura se assemelha a superfície de fratura de ensaios de tração (FACCHINI et al., 2010; LONGHITANO et al., 2017). Por fim, as estruturas de célula hexagonal falharam de maneira similar às de célula cúbica.

Neste contexto, análises de tensão de Von Mises e de 1ª e 3ª tensões principais por FEA foram realizadas para se entender a distribuição de tensões e os mecanismos de falha na geometria complexa das amostras de estrutura celular. A estrutura de célula cúbica mostrou concentração de tensão nas paredes verticais, constituída praticamente apenas por tensões de compressão, sendo as tensões de tração irrelevantes. Desta forma, a falha por cisalhamento a 45° nas estruturas verticais está de acordo com o observado nos ensaios mecânicos. A estrutura de célula octaédrica, com estruturas diagonais em relação à aplicação de carga, apresentou tensões de compressão e tração nas extremidades opostas de cada parede, indicando a presença de flexão, e gerando uma superfície de fratura por cisalhamento em tração. Por fim, a estrutura de célula hexagonal apresentou concentração de tensões de compressão nas paredes verticais e tensões mistas em estruturas diagonais com relação à aplicação de carga. Neste caso, a melhor distribuição de tensões acarretou valores de ductilidade e resistência mecânica superiores às demais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, três tipos de estruturas celulares – cúbica, octaédrica e hexagonal - de Ti-6Al-4V ELI foram produzidas pela técnica de DMLS. A técnica de polimento químico removeu partículas de pó

aderidas à superfície das amostras, evitando a sua possível liberação na corrente sanguínea. A microestrutura da liga é composta de martensita hexagonal com nanocristais de fase β . Todas as estruturas celulares apresentam rigidez compatível ao osso trabecular humano. Diferentes mecanismos de fratura foram observados para as estruturas, acarretando propriedades mecânicas variadas. estrutura celular de célula hexagonal apresenta a maior ductilidade e resistência mecânica devido à sua arquitetura que permite uma melhor distribuição de tensões. Os resultados sugerem que a utilização da ferramenta de FEA na fabricação de estruturas celulares é fundamental para a otimização de propriedades mecânicas e predição de mecanismos de fratura.

Palavras-chave: Estruturas celulares; Manufatura aditiva; Ti-6Al-4V; Ensaios mecânicos; Análise de fratura.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer os processos 2019/15441-9 e 2020/05612-8, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); ao LME do Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano), CNPEM, pelo apoio ao uso do FEI Inspect F50 FEG- SEM (proposta SEM-C1-25109); e ao Laboratório aberto de impressão 3D (LApri) e ao Laboratório aberto de impressão 3D (LAimage) do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer pelo apoio com o uso de recurso computacional e do MEV TESCAN MIRA 3 XMU.

REFERÊNCIAS

AMIN YAVARI, S. et al. Fatigue behavior of porous biomaterials manufactured using selective laser melting. **Materials Science and Engineering C**, v. 33, n. 8, p. 4849–4858, 2013.

ARABNEJAD, S. et al. High-strength porous biomaterials for bone replacement: A strategy to assess the interplay between cell morphology, mechanical properties, bone ingrowth and manufacturing constraints. **Acta Biomaterialia**, v. 30, p. 345–356, 2016.

ASHBY, G. AND. **Cellular Solids**. [s.l.: s.n.].

ASTM. ASTM F3335 Standard Guide for Assessing the Removal of Additive Manufacturing Residues in Medical Devices Fabricated by Powder Bed Fusion. v. i, p. 1–7, 2020.

DA SILVA, M. G.; RAMESH, K. T. The rate-dependent deformation and localization of fully dense and porous Ti-6Al-4V. **Materials Science and Engineering: A**, v. 232, n. 1–2, p. 11–22, 1997.

DABROWSKI, B. et al. Highly porous titanium scaffolds for orthopaedic applications.

Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials, v. 95, n. 1, p. 53–61, 2010.

DALLAGO, M. et al. Fatigue and biological properties of Ti-6Al-4V ELI cellular structures with variously arranged cubic cells made by selective laser melting. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 78, n. December 2017, p. 381–394, 2018.

DAMBORENEA, J. J. et al. Corrosion of Ti6Al4V pins produced by direct metal laser sintering. **Applied Surface Science**, v. 393, p. 340–347, 2017.

FACCHINI, L. et al. Ductility of a Ti-6Al-4V alloy produced by selective laser melting of prealloyed powders. **Rapid Prototyping Journal**, v. 16, n. 6, p. 450–459, 2010.

HEDAYATI, R. et al. How does tissue regeneration influence the mechanical behavior of additively manufactured porous biomaterials? **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 65, n. May 2016, p. 831–841, 2017.

ISO/ASTM. INTERNATIONAL STANDARD ISO / ASTM 52900 Additive manufacturing — General principles — Terminology. **International Organization for Standardization**, v. 5, p. 1–26, 2015.

KADKHODAPOUR, J. et al. Failure mechanisms of additively manufactured porous biomaterials: Effects of porosity and type of unit cell. **Journal**

of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, v. 50, p. 180–191, 2015.

KAILAS, S. V.; PRASAD, Y. V. R. K.; BISWAS, S. K. Flow Instabilities and fracture in Ti-6Al-4V deformed in compression at 298 K to 673 K. **Metallurgical and Materials Transactions A**, v. 25, n. October, p. 2173–2179, 1994.

LI, F. et al. Fabrication, pore structure and compressive behavior of anisotropic porous titanium for human trabecular bone implant applications. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 46, p. 104–114, 2015.

LONGHITANO, G. A. et al. Surface Finishes for Ti-6Al-4V Alloy Produced by Direct Metal Laser Sintering. **Materials Research**, v. 18, n. 4, p. 838–842, ago. 2015.

LONGHITANO, G. A. et al. Correlation between microstructures and mechanical properties under tensile and compression tests of heat-treated Ti-6Al-4V ELI alloy produced by additive manufacturing for biomedical applications. **Journal of Materials Processing Technology**, v. 252, n. November 2016, p. 202–210, 2017.

LONGHITANO, G. A. et al. Influence of unit cell and geometry size on scaffolds electrochemical response. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 853, n. July, 2019.

MAHMOUD, D.; ELBESTAWI, M. Lattice Structures and Functionally Graded Materials Applications in Additive Manufacturing of Orthopedic Implants: A Review. **Journal of Manufacturing and Materials Processing**, v. 1, n. 2, p. 13, 2017.

PYKA, G. et al. Surface Modification of Ti6Al4V Open Porous Structures Produced by Additive Manufacturing. **Advanced Engineering Materials**, v. 14, n. 6, p. 363–370, 17 jun. 2012.

SALLICA-LEVA, E.; JARDINI, A. L.; FOGAGNOLO, J. B. Microstructure and mechanical behavior of porous Ti-6Al-4V parts obtained by selective laser

melting. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 26, p. 98–108, 2013.

TAN, X. P. et al. Metallic powder-bed based 3D printing of cellular scaffolds for orthopaedic implants: A state-of-the-art review on manufacturing, topological design, mechanical properties and biocompatibility. **Materials Science and Engineering C**, v. 76, p. 1328–1343, 2017.

VAN HOOREWEDER, B. et al. Improving the fatigue performance of porous metallic biomaterials produced by Selective Laser Melting. **Acta Biomaterialia**, v. 47, p. 193–202, 2017.

WIEDING, J. et al. Biomechanical stability of novel mechanically adapted open- porous titanium scaffolds in metatarsal bone defects of sheep. **Biomaterials**, v. 46, p. 35–47, 2015.

ZADPOOR, A. A.; HEDAYATI, R. Analytical relationships for prediction of the mechanical properties of additively manufactured porous biomaterials. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 104, n. 12, p. 3164–3174, 2016.

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS ENTRE SECRETOMAS DE CULTURAS 2D E 3D DE CÉLULAS- TRONCO DO TECIDO ADIPOSEO (CTA) EM MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES TIPO 1

Isabelle dos Santos Xavier Dias

UERJ, BRAZIL, isabellexdias@gmail.com

Daphne Pinheiro da Silva

UERJ, BRAZIL, daph.note@gmail.com

Karina Ribeiro Silva Pereira

UERJ, BRAZIL, ribeiro.ks@gmail.com

Ana Carolina Stumbo

UERJ, BRAZIL, stumbo.ac@gmail.com

Alessandra Thole Erika Cortez

UERJ, BRAZIL, aletrole@gmail.com

Laís de Carvalho

UERJ, BRAZIL, ldcarvalho29@gmail.com

Simone Nunes de Carvalho

UERJ, BRAZIL, simonendc@gmail.com

INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

A Diabetes Mellitus tipo 1 (DT1), é uma desordem na qual as células β pancreáticas são atacadas e destruídas pelo próprio organismo. A insulina, apesar de estender o prazo de vida, muitas vezes não é suficiente para prevenir complicações a longo prazo, como: degeneração vascular, cegueira e falência renal (GRUESSNER; GRUESSNER, 2016).

Recentemente, terapias com células-tronco mesenquimais (CTM) vêm sendo exploradas em estudos clínicos e experimentais no tratamento de doenças como injúrias isquêmicas, infarto do miocárdio, regeneração óssea, desordens imunes (doença de Crohn, esclerose múltipla, lúpus, artrite) entre outras. As células tronco mesenquimais do tecido

adiposo (CTA) apresentam um promissor potencial terapêutico devido à sua capacidade de diferenciação e secreção de uma ampla variedade de citocinas imunomodulatórias. Inicialmente, a regeneração tecidual observada após o transplante de CTM era atribuída, principalmente, à diferenciação dessas células, porém, estudos recentes indicam que o secretoma dessas células desempenha também um papel importante na melhora dos sintomas de doenças (SEVIVAS; TEIXEIRA; PORTUGAL; ARAÚJO *et al.*, 2017). Terapias com células tem algumas limitações, pois há necessidade de expansão *in vitro* para a obtenção de uma quantidade celular adequada, o que pode causar instabilidade genômica e senescência das células, além da possibilidade de ocorrer transformação maligna *in situ* e rejeição imunológica (BAGLIO; PEGTEL; BALDINI, 2012). Uma alternativa seria a utilização do secretoma das células em vez das células-tronco em si, visto que a secreção produzida pelas células é responsável pela maioria dos efeitos benéficos observados.

Um dos métodos estudados para estimular a secreção de fatores imunomodulatórios nas células-tronco é o sistema de cultura tridimensional (3D). Esse tipo de cultura aumentaria a secreção de citocinas anti-inflamatórias em comparação com culturas em monocamada (2D) (MADRIGAL; RAO; RIORDAN, 2014). Portanto, este estudo se propôs a caracterizar o efeito do secretoma das CTA em diferentes condições de cultura (2D e 3D) em modelo experimental de DT1 induzida por estreptozotocina. Foi investigada a capacidade

imunorregulatória dessas células através da análise de citocinas anti- e pró-inflamatórias presentes no secretoma, além do efeito *in vivo* da terapia com o meio condicionado sobre as células do pâncreas. Com isso, visamos contribuir para o esclarecimento sobre o potencial terapêutico das CTA e do seu secretoma em modelo experimental de DT1.

METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para o Cuidado e Uso de Animais Experimentais (CEUA) do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IBRAG/UERJ) conforme certificado nº CEUA/028/2017.

Para o isolamento das CTA, camundongos Swiss machos (média de 35 g) de 2 meses foram eutanasiados com uso de CO₂ em condições controladas. O tecido adiposo subcutâneo total foi digerido por ação mecânica e enzimática. A fração vascular estromal obtida após centrifugação, foi colocada em garrafas de cultura para crescimento e subcultivo (DIAS; SALVIANO; MENCALHA; DE CARVALHO *et al.*, 2018). Na terceira passagem, as CTA foram transferidas para placas de 96 poços com fundo redondo e previamente revestidas com agarose a 1%. Diferentes densidades de plaqueamento foram feitas (2,5 ou 5,0x10⁴ células) a fim de verificar qual seria o melhor tamanho a ser utilizado. As culturas foram mantidas com DMEM + 10% de soro fetal bovino e antibióticos. No 6º dia de cultivo, foi adicionado 200 µL de DMEM sem soro. Para investigar o melhor tempo de condicionamento, o secretoma foi coletado após 24 e 48 horas da troca do meio. Para obtenção de secretoma 2D, CTA foram transferidas para placas de 6 poços em uma densidade de 3,0x10⁵ células. No dia seguinte, foi adicionado 2,4 mL de DMEM. Após 24 ou 48 horas o secretoma seguiu para as análises posteriores. A morfologia das células foi analisada por fotografias em microscópio com câmera digital acoplada e o volume dos esferoides foi aferido utilizando software Spheroid Sizer. A viabilidade celular das culturas 2D e 3D foi verificada por citometria de fluxo, utilizando um kit de viabilidade celular (Anexina V e 7AAD) para verificar apoptose e necrose.

A indução da diabetes tipo 1 foi realizada em camundongos Swiss machos de 2 meses (média de 35 g) (FURMAN, 2015). Animais

receberam uma injeção intraperitoneal por dia de estreptozotocina (40mg/kg) ou somente veículo (animais controle) durante 4 dias consecutivos. Após 28 dias da primeira injeção de estreptozotocina, animais com glicemia ≥ 200 mg/dL foram subdivididos nos seguintes grupos: STZ (diabéticos), STZ+2D (diabéticos tratados com secretoma 2D) e STZ+3D (diabéticos tratados com secretoma 3D). Grupos STZ+2D e STZ+3D receberam duas injeções intraperitoneais (400 μ L) de meio condicionado 2D e 3D, respectivamente, nos dias 28 e 29. A glicemia dos animais foi aferida semanalmente durante o experimento. No dia 35, animais foram eutanasiados e os pâncreas coletados para análise. Pâncreas foram lisados para análise do perfil de citocinas Th1/Th17 (IL-10, IL-17 A, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-2 e IL-4) por citometria de fluxo. Também foi feito processamento histológico para marcação imunohistoquímica de insulina e PDX-1. Os níveis de citocinas e quantificação imunohistoquímica do pâncreas foram analisados por One-Way ANOVA com pós-teste de Tukey. A glicemia dos animais em jejum foi analisada por Two-way ANOVA com pós teste de Tukey. As demais análises foram determinadas pelo teste t de Student's não pareado. A diferença estatística significativa entre os grupos foi determinada com valores de $p < 0,05$. Todas as análises foram feitas no software GraphPad Prism 6.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A morfologia das culturas 2D e 3D foi observada e a cultura 2D mostrou-se com característica típica fibroblastoide de células-tronco mesenquimais após 24 ou 48 h de cultivo com meio condicionado. Na cultura 3D, esferoides menores tinham mais homogeneidade dentro de seu tamanho como demonstrado por menor desvio padrão. Esferoides com $2,5 \times 10^4$ células permaneceram menores do que esferoides com $5,0 \times 10^4$ células durante os oito dias de cultivo. Com o tempo, os esferoides tornaram-se mais compactos. O tamanho dos esferoides manteve sua uniformidade nas duas concentrações, mostrando a reprodutibilidade dos experimentos. Na literatura, existem diferentes resultados quanto à compactação dos esferoides ao longo do tempo de cultivo. No estudo de 2010 por Bartosh, esferoides cultivados pelo método de gota suspensa se compactaram entre 48 e 96 h (BARTOSH; YLÖSTALO; MOHAMMADIPOOR;

BAZHANOV *et al.*, 2010), mas outro estudo mostrou que os esferoides se tornaram maiores com o tempo de cultivo (LEE; HAN; LEE, 2016). Menores esferoides (com $2,5 \times 10^4$ células) cultivados sem soro por 48 h tiveram maior porcentagem de células viáveis. Estudos anteriores demonstram que a taxa de sobrevivência celular se correlaciona negativamente com o tamanho do esferoide (MURPHY; HUNG; BROWNE-BOURNE; ZHOU *et al.*, 2017). Alguns estudos sugerem que esta baixa viabilidade celular em esferoides maiores seria devido a um centro necrótico (LANGAN; DODD; OWEN; PURCELL *et al.*, 2016). A respeito do tempo de cultivo, o esferoide cultivado por 48 h apresentou maior viabilidade, enquanto na cultura 2D observou-se uma maior sobrevivência celular em 24 h.

O secretoma da cultura 3D com 48 horas de condicionamento e os níveis de IL-6 e IL-2 estavam aumentados, enquanto níveis de IL-4 estavam diminuídos comparados com a cultura 2D. Estudos mostraram que CTM cultivadas em 3D mostraram aumento da secreção de IL-6, e isso seria um fator indutor de angiogênese e melhoraria o potencial antifibrótico (PARK; LEE; BYEON; JEONG *et al.*, 2018). Especificamente em relação a DT1, estudos demonstraram que esta citocina não é citotóxica para células beta e ainda mostra um efeito protetor na linhagem de células beta e ilhotas de camundongos *in vivo*. Porém, alguns dados sugerem que IL-6 produzida pelas células beta poderia contribuir para a patogênese da doença (KRISTIANSEN; MANDRUP-POULSEN, 2005). A IL-2 tem sido avaliada como uma possível alternativa terapêutica para DT1. Ela age em células T efetoras e células T-reg que apresentam receptores de baixa e alta afinidade à citocina, respectivamente. As células T-reg necessitam dessa citocina para seu desenvolvimento e função imunorregulatória, por isso a IL-

2 poderia auxiliar contra o ataque autoimune das células beta. Porém, IL-2 em baixa concentração poderia ser prejudicial pois estimularia as células T efetoras potenciando autoimunidade (HULME; WASSERFALL; ATKINSON; BRUSKO, 2012). O secretoma da cultura 2D apresentou um aumento de IL-4. Estudos mostram que esta citocina tem um perfil protetor na patogênese da DT1 através de uma potencialização de células Th2 (LI; SHI; LIU; SHAO *et al.*, 2019). As demais citocinas (IL-10, IL-17 A, TNF- α , IFN- γ) não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

A glicemia dos animais do grupo STZ +2D foi menor do que a dos animais do grupo STZ+3D uma semana após a aplicação das injeções (dia 35). Apesar desse resultado, não houve diferença significativa da produção de insulina entre o grupo diabético e os grupos tratados com secretoma. Ao analisar a quantidade de PDX-1, houve uma maior expressão dessa molécula nos grupos tratados com secretoma da cultura 2D. Essa molécula age como um fator de transcrição que modula a regeneração e maturação de células beta pancreáticas. Ela se liga ao domínio TATA Box do gene da GLUT-2 (que transporta glicose para dentro da célula), participando assim de sua transcrição. A diminuição da glicemia no grupo STZ+2D pode estar relacionada ao aumento de PDX-1 no pâncreas, uma vez que o transportador GLUT-2 seria um dos genes alvo que são ativados pelo PDX-1, e consequentemente diminuiria os níveis de glicose. A não restauração dos níveis de insulina no grupo STZ+2D poderia ser explicada por um estágio inicial de diferenciação de células beta no qual elas não seriam maduras o suficiente para produzir insulina em níveis detectáveis (DIAS; PINHEIRO; RIBEIRO SILVA; STUMBO *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, os dados deste projeto demonstram que o secretoma obtido pelo método de cultivo 3D não diminuiu a glicemia de animais diabéticos. Por outro lado, após uma semana de injeções do secretoma obtido pelo método de cultivo 2D, a glicemia dos animais diabéticos diminuiu e o pâncreas apresentou maior expressão do fator de transcrição PDX-1, sugerindo uma regeneração pancreática. Portanto, essa pesquisa abre novos caminhos na busca de alternativas para o tratamento de DT1 e traz perspectivas em estudos translacionais, embora mais estudos precisem ser feitos para explorar os mecanismos moleculares de ação desta regeneração.

Palavras-chave: Secretoma, Cultura 3D, Células-tronco, Diabetes tipo 1.

REFERÊNCIAS

BAGLIO, S. R.; PEGTEL, D. M.; BALDINI, N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy. **Front Physiol**, 3, p. 359, 2012.

BARTOSH, T. J.; YLÖSTALO, J. H.; MOHAMMADIPOOR, A.; BAZHANOV, N. *et al.* Aggregation of human mesenchymal stromal cells (MSCs) into 3D spheroids enhances their antiinflammatory properties. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 107, n. 31, p. 13724-13729, Aug 2010.

DIAS, I.; PINHEIRO, D.; RIBEIRO SILVA, K.; STUMBO, A. C. *et al.* Secretome effect of adipose tissue- derived stem cells cultured two-dimensionally and three-dimensionally in mice with streptozocin induced type 1 diabetes. **Curr Res Pharmacol Drug Discov**, 2, p. 100069, 2021.

DIAS, I.; SALVIANO, Í.; MENCALHA, A.; DE CARVALHO, S. N. *et al.* Neonatal overfeeding impairs differentiation potential of mice subcutaneous adipose mesenchymal stem cells. **Stem Cell Rev Rep**, 14, n. 4, p. 535-545, Aug 2018.

FURMAN, B. L. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. **Curr Protoc Pharmacol**, 70, p. 5.47.41-20, Sep 2015.

GRUESSNER, A. C.; GRUESSNER, R. W. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. **Curr Opin Organ Transplant**, 21, n. 4, p. 377-385, Aug 2016.

HULME, M. A.; WASSERFALL, C. H.; ATKINSON, M. A.; BRUSKO, T. M. Central role for interleukin-2 in type 1 diabetes. **Diabetes**, 61, n. 1, p. 14-22, Jan 2012.

KRISTIANSEN, O. P.; MANDRUP-POULSEN, T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? **Diabetes**, 54 Suppl 2, p. S114-124, Dec 2005.

LANGAN, L. M.; DODD, N. J.; OWEN, S. F.; PURCELL, W. M. *et al.* Direct Measurements of Oxygen Gradients in Spheroid Culture System Using Electron Parametric Resonance Oximetry. **PLoS One**, 11, n. 2, p. e0149492, 2016.

LEE, J. H.; HAN, Y. S.; LEE, S. H. Long-Duration Three-Dimensional Spheroid Culture Promotes Angiogenic Activities of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. **Biomol Ther (Seoul)**, 24, n. 3, p. 260-267, May 2016.

LI, Z.; SHI, X.; LIU, J.; SHAO, F. *et al.* Artesunate prevents type 1 diabetes in NOD mice mainly by inducing protective IL-4-producing T cells and regulatory T cells. **FASEB J**, 33, n. 7, p. 8241-8248, 07 2019.

MADRIGAL, M.; RAO, K. S.; RIORDAN, N. H. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. **J Transl Med**, 12, p. 260, Oct 2014.

MURPHY, K. C.; HUNG, B. P.; BROWNE-BOURNE, S.; ZHOU, D. *et al.* Measurement of oxygen tension within mesenchymal stem cell spheroids. **J R Soc Interface**, 14, n. 127, 02 2017.

PARK, M. J.; LEE, J.; BYEON, J. S.; JEONG, D. U. *et al.* Effects of three-dimensional spheroid culture on equine mesenchymal stem cell plasticity. **Vet Res Commun**, 42, n. 3, p. 171-181, Sep 2018.

SEVIVAS, N.; TEIXEIRA, F. G.; PORTUGAL, R.; ARAÚJO, L. *et al.* Mesenchymal Stem Cell Secretome: A Potential Tool for the Prevention of Muscle Degenerative Changes Associated With Chronic Rotator Cuff Tears. **Am J Sports Med**, 45, n. 1, p. 179-188, 01 2017.

DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE ENXERTOS VASCULARES A PARTIR DA TÉCNICA DE ELETROFIAÇÃO

Geovany Candido Karen Galvão

3D Biotechnology Solutions – 3DBS, BRAZIL, ogeovanycandido@gmail.com

Hamilton Angelo Oriente

3D Biotechnology Solutions – 3DBS, BRAZIL, orienteha@gmail.com;

Pedro Xavier Rodriguez Massaguer

3D Biotechnology Solutions– 3DBS, BRAZIL, pedroxrm@gmail.com;

Marcelo Napimoga

Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas, BRAZIL, mgo@unicamp.br;

Ana Luiza Garcia Massaguer Millás

3D Biotechnology Solutions– 3DBS, BRAZIL, Bioanaluizamillas@gmail.com

INTRODUÇÃO

A biofabricação de estruturas tubulares, como alternativa aos enxertos autólogos, tem sido amplamente estudada pelo campo da engenharia de tecidos, que utiliza como ferramentas as tecnologias de eletrofição e de bioimpressão 3D. O objetivo desta pesquisa é fabricar e caracterizar estruturas tubulares eletrofiadas, visando a aplicação futura como enxertos vasculares celularizados associando a técnica de bioimpressão 3D.

As matrizes eletrofiadas com diferentes características estruturais, como diâmetro de filamento, espessura e grau de ordenamento das fibras, estão sendo utilizadas como base mecânica e estrutural receptora de células carregadas em biotintas e/ou meio de cultura, e depositadas a partir da tecnologia de bioimpressão 3D. Esse sistema híbrido associa dois equipamentos: o Electrospinning Starter™ e a bioimpressora Gênese™ - ambos desenvolvidos pela 3DBS. Os dois compartilham um mesmo eixo rotativo intercambiável.

Em relação às estruturas tubulares celularizadas, um dos maiores desafios é a infiltração e a proliferação celular nos scaffolds, sendo o diâmetro dos filamentos e o tamanho de poros, determinantes (Han et al., 2019). As malhas confeccionadas precisam ser compatíveis com os diferentes tipos celulares, comportamento, função e fisiologia celular (Millás, 2016, Xingmao et al., 2019). As estruturas tubulares bicamada (bilayers), com nanofibras aleatórias na camada interna (lúmen) e microfibras ordenadas/alinhadas na camada externa, tem sido uma abordagem interessante na fabricação de enxertos vasculares (Ju et al, 2017; Han et al., 2019). No campo da biomimética é interessante que a morfologia das camadas reconstruídas se assemelhe a morfologia in vivo dos vasos nativos, chegando mais próximo das suas funções e estética.

Muitos polímeros sintéticos, como a policaprolactona (PCL) e o poli(ácido Láctico-L- láctico) PLLA, possuem características hidrofóbicas (PIRES et al., 2015), o que dificulta a infiltração celular e a biointegração das biotintas aos scaffold fibrosos. Liu e colaboradores (2020) utilizaram fibras de PLLA funcionalizadas com gelatina, sobre as quais cultivavam EC's e SMC's para reconstrução uretral. O trabalho comparou a infiltração e a proliferação celulares em diferentes

concentrações de PLLA e gelatina. O melhor resultado foi obtido com a concentração de 3:1 (PLLA/gelatina).

Sendo assim o objetivo é fabricar um scaffold bilayer de PLLA/Gelatina (3:1), com uma camada interna de nanofibras aleatórias para o cultivo de células endoteliais (ECs), mimetizando a túnica íntima, e uma camada externa de microfibras alinhadas para o crescimento de células musculares lisas (SMCs), mimetizando a túnica média.

No entanto, a fabricação de *scaffolds bilayer* tubulares com diâmetros abaixo de 6 mm ainda é um desafio, tanto do ponto de vista dos parâmetros usados na tecnologia de eletrofiação, quanto da semeadura de células nessas estruturas.

METODOLOGIA

Materiais. Poli(ácido-L-lactico) (PLLA) (Purac/Corbion), Gelatin from bovin skin (Sigma-Aldrich - G9391) e Hexafluoroisopropanol (HFIP) (Sigma-Aldrich – 101991570).

Eletrofiação dos grupos amostrais. O experimento foi dividido em 4 grupos, sendo: (a) Membranas monocamada; (b) Membrana bicamada; (c) Tubos monocamada; e (d) Tubos bicamada.

Grupo (a). foram eletrofiadas quatro fibras, sendo: controles, PLLA 10% (p/p) (P10) e PLLA 20% (p/p) (P20) dissolvidos em HFIP; e funcionalizadas, PLLA/Gelatina (3:1) 10% (p/p) (P/G10) e PLLA/Gelatina(3:1) 20% (p/p) (P/G20) dissolvidos em HFIP. A tensão aplicada foi, respectivamente, de 16 kV, 18 kV, 13 kV e 22 kV. Todas as amostras foram fabricadas utilizando uma agulha 22G, a 14 cm do coletor, com um avanço de 5mm/h, em um coletor de 90mm de diâmetro, a 2K RPM. As soluções das amostras P/G10 e P/G20 foram mantidas a 50°C durante o processo de eletrofiação.

Grupo (b). Fibra bicamada de PLLA/Gelatina (3:1) (7,5% e 15%) HFIP. A camada interna foi fabricada utilizando uma agulha 25G, a 18 cm do coletor, com um avanço de 1mm/h, a 600 RPM, com uma tensão de 12,5 kV. Já na camada externa foi utilizada uma agulha 21G, a 16 cm do coletor, com um avanço de 2mm/h, a 2K RPM, com uma tensão de 13,8 kV. A fibra foi eletrofiada em um coletor de 90mm de diâmetro e as soluções para as camadas internas e externas foram mantidas durante o processo a, respectivamente, 50°C e 45°C.

Grupo (c). Foram eletrofiadas 3 fibras de PLLA/Gelatina(3:1) 7,5% HFIP (p/p) e 3 fibras de PLLA/Gelatina(3:1) 15% HFIP (p/p), que permaneceram em um agitador magnético, a 50°C, durante 3 dias. Para as fibras geradas da solução de 7,5% foi utilizado uma agulha 22G, a 18 cm do coletor e uma rotação de 1K RPM, enquanto que as fibras de 15% foram eletrofiadas com uma agulha 18G, a 16 cm do coletor e rotação de 5K RPM. Todas as fibras foram fabricadas em um coletor com 6 mm de diâmetro, com um avanço de 20mm/h, tensão de 13,3 kV e temperatura de 50°C durante o processo.

Grupo (d). Foram eletrofiadas 3 fibras bicamada de PLLA (7,5% e 15%) HFIP e 3 fibras bicamada de PLLA/Gelatina (3:1) (7,5% e 15%) HFIP. A camada interna dessas fibras (soluções de 7,5%) foi fabricada utilizando uma agulha 25G, a 18 cm do coletor, com um avanço de 3mm/h, a 1K RPM, com uma tensão de 12,5 kV. Já na camada externa (soluções de 15%) foi utilizada uma agulha 22G, a 16 cm do coletor, com um avanço de 6mm/h, a 6K RPM, com uma tensão de 13 kV. Todas as fibras foram fabricadas em um coletor com 6mm de diâmetro.

Caracterização morfológica das fibras. As amostras foram enviadas para análise em MEV no LRAC/UNICAMP (Laboratório de Recursos Analíticos e de Calibração). Os diâmetros das fibras e os diâmetros dos poros foram analisados utilizando o *software ImageJ*, selecionando 40 pontos (diâmetro ou poro) e duas fotos por amostra. A orientação das fibras foi analisada no mesmo software utilizando o plugin *Orientation J* (Connor, Cahill, & Mcguinness, 2021).

Caracterização Histológica. Foram semeadas EC's e SMC's nas amostras dos grupos (a) e (c) e, posteriormente, caracterizadas histologicamente com coloração e corte H&E. Na amostra (a) também foi realizada a técnica de imunofluorescência com DAPI.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização das fibras eletrofiadas indicou, não só a relação entre diâmetro de fibra e tamanho de poro, como também o quanto estas características são afetadas pela alteração de parâmetros de processo e solução, tanto em membranas quanto em estruturas tubulares, o que corrobora com os resultados obtidos na tese da pesquisadora Millás (2016).

Em relação ao diâmetro das fibras e tamanho dos poros, os *scaffolds* de PLLA/Gelatina com maior concentração de polímero (15% p/p e 20% p/p) obtiveram um desvio padrão significativamente maior em relação aos *scaffolds* com menor concentração (7,5% p/p e 10% p/p). Além disso, *scaffolds* fabricados com diferentes agulhas (18G, 21G e 22G) e com maior concentração de PLLA/Gelatina apresentaram valores próximos da média de diâmetro de fibra (13,18 μm , 11,93 μm e 13,96 μm). No entanto, a média do diâmetro das fibras na camada externa PLLA 15% p/p dos tubos bicamada foi de 1,03 μm , enquanto a mesma camada em tubos de PLLA/Gelatina 15% p/p obteve uma média de diâmetro de fibra de 13,96 μm . Os *scaffolds* de PLLA com menor concentração de polímero, fabricados com baixas velocidades de infusão (5mm/h (a) e 1mm/h (d)) tiveram a média do diâmetro da fibra abaixo de 1 μm (P10 = 0,7 μm ; P20 = 0,33 μm (a); e tubo bicamada = 0,68 μm (d)) independente da agulha utilizada (22G ou 25G, respectivamente). No entanto, a fibra de PLLA/Gelatina do grupo (b) (25G a 1mm/h) teve uma média de diâmetro de 1,02 μm . A incorporação de gelatina parece ter influência não só na variação do diâmetro das fibras, como também no diâmetro médio delas.

A análise de orientação revelou coerência acima de 50% para membranas fabricadas com velocidade de 2000 RPM (exceto para P/G20(a)) e para tubos fabricados com velocidade de 5000 RPM. Os tubos fabricados com velocidade de 6000 RPM apresentaram baixa coerência.

Foram realizados testes *in vitro* de citocompatibilidade com as fibras do grupo (a) e com os tubos do grupo (c), utilizando células endoteliais (EC's) e células musculares lisas (SMC's). As imagens panorâmicas com coloração de hematoxilina/eosina (HE) mostram a morfologia das células endoteliais e das células musculares lisas. Nota-se uma grande densidade de proliferação de EC's, tanto na fibra de PLLA, quanto na fibra funcionalizada (PLLA/Gelatina). Por outro lado, observa-se mais densidade de SMC's na fibra controle do que na fibra funcionalizada.

O ensaio de imunofluorescência com DAPI mostrou maior densidade celular nas duas fibras controle e menor, nas fibras funcionalizadas. Nos cortes histológicos, as fibras controle não foram coradas e suas células alojaram-se superficialmente; enquanto que

as fibras funcionalizadas foram coradas e as células tiveram infiltração na matriz, o que indica o sucesso na funcionalização da fibra.

Tratando-se dos tubos eletrofiados, a coloração panorâmica revelou células nas superfícies de duas das três amostras de 7,5% p/p, enquanto que os cortes HE indicaram ausência de células infiltradas em todos os tubos. Todavia, observou-se células nas biotintas, o que evidencia a sua permanência no hidrogel e não infiltração celular nas matrizes fibrosas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A técnica de eletrofiação é poderosa e possibilita criar membranas e tubos com diferentes arquiteturas para serem aplicadas na engenharia de tecidos. Pra isso é necessário tempo e dedicação para entender a influência de cada parâmetro de processo, solução e ambiente no resultado final. Fabricar um tubo bicamada, com a camada interna nano e aleatória e a externa micro e alinhada, em um coletor de 6 mm de diâmetro e com replicabilidade, ainda é um desafio.

Isto posto e considerando o objetivo exposto, relacionado a adesão de EC's na superfície do lúmen e a infiltração de SMC's a partir da superfície externa das estruturas tubulares, os objetivos foram parcialmente atingidos. De acordo com Han (2019) e colaboradores a infiltração celular é proporcional ao diâmetro da fibra, enquanto a proliferação é inversamente proporcional. Segundo esses autores, fibras com diâmetro entre 7 e 10 μm possibilitam boa infiltração e proliferação. Suspeitamos que as fibras do grupo (c), com diâmetro médio acima de 13 μm , possivelmente impediram a proliferação de SMC's, enquanto que as fibras do grupo (a), com diâmetros abaixo de 2 μm impossibilitaram uma boa infiltração. Além disso, a permanência de SMC's nas biotintas, nos leva a suspeitar que o sentido da infiltração perpendicular ao sentido de decantação, influenciou a não infiltração celular nas matrizes.

Os resultados dos grupos (a) mostraram que é possível fabricar fibras com diâmetros abaixo de 0,5 μm , enquanto que os resultados do grupo (c) mostraram que é possível alinhar fibras em coletores com 6mm de diâmetro. Sendo esses os dois maiores desafios relacionados a morfologia da fibra, fabricar fibras nano e fibras

alinhas em coletores de baixo diâmetro, a próxima etapa é refazer as membranas e tubos bicamada utilizando os parâmetros otimizados resultantes dessa pesquisa, mirando em fibras com diâmetro abaixo de 0,5 μm para a camada interna e entre 7 e 10 μm para a camada externa. Processos funcionalizados com Gelatina ainda são incertos e demandam maior aprofundamento na literatura.

AGRADECIMENTOS:

À FAPESP/PIPE-FASE-2. Ao Hub de Inovação em Saúde da Faculdade São Leopoldo Mandic de Campinas/SP onde a startup 3D Biotechnology Solutions está incubada.

Palavras-chave: *electrospinning*, estruturas tubulares,

REFERÊNCIAS

Han, D. G., Ahn, C. B., Lee, J., Hwang, Y., Kim, J. H., Park, K. Y., ... Son, K. H. (2019). Optimization of Electrospun Poly(caprolactone) Fiber Diameter for Vascular Scaffolds to Maximize Smooth Muscle Cell Infiltration and Phenotype Modulation. <https://doi.org/10.3390/polym11040643>

Ju, Y. M., Ahn, H., Arenas-herrera, J., Kim, C., Abolbashari, M., Atala, A., ... Lee, S. J. (2017). Acta Biomaterialia Electrospun vascular scaffold for cellularized small diameter blood vessels : A preclinical large animal study. *Acta Biomaterialia*, 59, 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.06.027>

Liu, G., Fu, M., Li, F., Fu, W., Zhao, Z., Xia, H., & Niu, Y. (2020). Materials Science & Engineering C Tissue-engineered PLLA / gelatine nano fibrous scaffold promoting the phenotypic expression of epithelial and smooth muscle cells for urethral reconstruction. *Materials Science & Engineering C*, 111(March), 110810. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110810>

MILLÁS, ANA LUIZA G. MASSAGUER. Tese de Doutorado: Avaliação de propriedades in vitro e in vivo de scaffolds de plga incorporados com óleo-resina de Copaíba preparada por eletrospinning. Faculdade de Engenharia Química, UNICAMP. 2016.

PIRES, Ana Luisa; MORAES, A.M. BIOMATERIAIS: TIPOS, APLICAÇÕES E MERCADO. Revisão. Quím. Nova 38 (7). Ago 2015. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>

Xingmao, L., Lin, H., Long, L., Ya, T., Qibin, L., Haibo, X., ... Geng, T. (2019). Ac ce us t. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 0(0), 000. <https://doi.org/10.1080/09205063.2019.1697171>

Connor, R. A. O., Cahill, P. A., & Mcguinness, G. B. (2021). Effect of electrospinning parameters on the mechanical and morphological characteristics of small diameter PCL tissue engineered blood vessel scaffolds having distinct micro and nano fibre populations – A DOE approach. *Polymer Testing*, 96(December 2020), 107119. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107119>