

DESENVOLVIMENTO DE UM GRAMPO DE SUTURA METÁLICO, BIOMIMÉTICO E
RECOBERTO COM SUBSTÂNCIA ATIVA

Thays Obando Brito

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica e de Materiais, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Metalúrgica e de Materiais.

Orientador(es): Luiz Henrique de Almeida
Leonardo Sales Araújo

Rio de Janeiro
Julho de 2020

DESENVOLVIMENTO DE UM GRAMPO DE SUTURA METÁLICO, BIOMIMÉTICO E
RECOBERTO COM SUBSTÂNCIA ATIVA

Thays Obando Brito

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM
ENGENHARIA METALÚRGICA E DE MATERIAIS.

Orientador(es): Luiz Henrique de Almeida
Leonardo Sales Araújo

Aprovada por: Prof. Luiz Henrique de Almeida
Prof. Leonardo Sales Araújo
Prof. Sérgio Álvaro de Souza Camargo Jr.
Prof. Carlos Nelson Elias
Prof^a. Renata Nunes Oliveira
Prof. Brasil Silva Neto

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL
JULHO DE 2020

Brito, Thays Obando

Desenvolvimento de um grampo de sutura metálico, biomimético e recoberto com substância ativa / Thays Obando Brito. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2020.

X, 209 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Luiz Henrique de Almeida

Leonardo Sales Araújo

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Metalúrgica e de Materiais, 2020.

Referências Bibliográficas: p. 166-196.

1.Grampo de sutura. 2. Biomimético. 3. Metálico. 4. Recobrimentos. 5. Antimicrobianos naturais. I. Almeida, Luiz Henrique de *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Metalúrgica e de Materiais. III. Título.

AGRADECIMENTOS

A minha grande e amada família. Ao meu esposo Laércio Arndt, minha mãe Ivanilda Obando, minha irmã Ticiane Obando, minhas tias, tios, primas, primos, avós e avôs.

Aos meus orientadores Prof. Luiz Henrique de Almeida e Prof. Leonardo Sales Araújo pela orientação e apoio incondicional.

A FAPEAM pelo financiamento da pesquisa.

A COPPETEC pelo financiamento da pesquisa.

Ao INPA pela doação das amostras, principalmente ao Jorge Souza.

Aos amigos do laboratório Propmec e do PEMM.

Aos professores do PEMM pelo apoio, principalmente a Profa. Gabriela e Profa. Rafaella.

Ao Secretario Francisco, pela atenção e educação de sempre.

Aos responsáveis pelos laboratórios da UFRJ, parceiros no processo dessa pesquisa, assim como seus técnicos e alunos pelo auxílio.

Ao Nogueira, pelo apoio, carinho, troca de conhecimentos e ajuda nas simulações do projeto.

Ao Prof. Carlos Elias e Prof. James pela oportunidade de fazer meu doutorado sanduíche nos EUA. Foi muito conhecimento e uma experiência indescritível!

A minha tia Ilma Obando por toda a dedicação na correção gramatical da tese.

Aos técnicos Oswaldo, Nelson, Robson, João e Laercio pela ajuda na etapa experimental e pela amizade.

A Adriana pelo carinho verdadeiro. Ser humano de muita luz!

A Sônia pelo apoio durante a jornada.

Aos amigos e amigas sempre presentes nessa caminhada pelo apoio e incentivo.

A minha amiga Camila, pela amizade, lealdade, conversas e ajuda na avaliação dos resultados de química.

As minhas amigas Leticia, Leilane, Renata, Isabela e Cinthya pela amizade e ajuda ao longo desse árduo processo do doutorado.

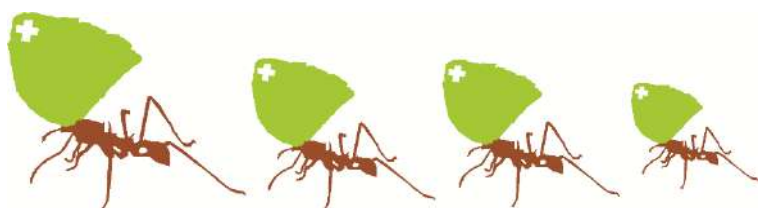
A todos os envolvidos que não citei, mas que de alguma forma fizeram parte desse processo.

A Deus, por me conceder a oportunidade de estudar e me proporcionar força ao longo dessa caminhada longe de casa e de pessoas tão especiais.

Muito obrigada.

Sigamos o exemplo de organização, trabalho e perseverança das *formigas*.

E que o exemplo seja seguido por toda a humanidade.



Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D. Sc.)

DESENVOLVIMENTO DE UM GRAMPO DE SUTURA METÁLICO, BIOMIMÉTICO E RECOBERTO COM SUBSTÂNCIA ATIVA

Thays Obando Brito

Julho/2020

Orientadores: Luiz Henrique de Almeida

Leonardo Sales Araújo

Programa: Engenharia Metalúrgica e de Materiais

Os instrumentos e procedimentos para sutura estão em constante aperfeiçoamento, com inovações que visam maior eficiência e segurança médica. Nesse contexto, a biomimética é uma técnica inspiradora para os avanços técnico-científicos neste campo. Dessa forma, o objetivo da pesquisa consistiu no desenvolvimento e fabricação de uma nova concepção de grampo de sutura metálico, bioinspirado no conhecimento milenar da utilização das mandíbulas de formigas na sutura. No *design* do grampo também foi considerado a inovação e adição de recobrimentos com agentes antimicrobianos, utilizando óleos de sucupira e andiroba, além do projeto de um instrumento específico para sua aplicação. O grampo de sutura foi idealizado com base no funcionamento das fibras musculares da cabeça da *Atta laevigata*. Este foi fabricado em tamanho real, após desenvolvimento por simulação computacional, e tratado termicamente. Foram realizados recobrimentos na superfície do metal, formando filmes finos com PLA ou PCL e óleos naturais. Esses foram caracterizados através de análises térmicas, químicas, de citotoxicidade e microbiológicas. O novo grampo de sutura apresentou eficiência, praticidade e segurança. Os recobrimentos apresentaram liberação controlada em meio aquoso e ação antimicrobiana, requisito para um eficiente processo de cicatrização. O instrumento de aplicação do grampo também foi bioinspirado e desenvolvido para ser reutilizado, reduzindo o custo da técnica de sutura mecânica.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D. Sc.)

DEVELOPMENT OF A METAL SUTURE CLAMP, BIOMIMETIC AND COVERED
WITH AN ACTIVE SUBSTANCE

Thays Obando Brito

July/ 2020

Advisors: Luiz Henrique de Almeida
Leonardo Sales Araújo

Department: Metallurgical and Materials Engineering

The instruments and procedures for suturing are constantly being improved, with innovations aimed at greater efficiency and medical safety. In this context, biomimicry is an inspiring technique for technical - scientific advances in this field. Thus, the objective of the research was to develop and manufacture a new conception of a metallic suture clip, bioinspired in the ancient knowledge of use of the mandibles of the ants in the suture. In the design of the clip, innovation and addition of coatings with antimicrobial agents were also considered, using sucupira and andiroba oils, and also to the design of a specific instrument for its application. The suture clip was designed based on the functioning of muscle fibers of the head of *Atta laevigata*. This was manufactured in real size, after development by computer simulation, and heat treated. Coatings were made on the metal surface, forming thin films with PLA or PCL and natural oils. These were characterized by thermal, chemical, cytotoxicity and microbiological analysis. The new suture clip demonstrated efficiency, practicality and safety. The coatings showed controlled release amid aqueous and antimicrobial action, a requirement for an efficient healing process. The application instrument was also bioinspired and developed so that it can be reused, reducing the cost of the mechanical suture technique.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 Pele: estrutura, lesão, cicatrização e infecção	3
2.2 Suturas	6
2.2.1 Sutura por fio	7
2.2.1.1 Instrumentos utilizados na sutura por fio	9
2.2.2 Sutura por adesivo	17
2.2.2.1 Tipos de adesivos teciduais e colas biológicas	19
2.2.2.2 Adesivos inspirados a partir da natureza	21
2.2.3 Sutura e cirurgia com grampos	24
2.2.3.1 Tipos de grampos e aplicações	25
2.2.3.2 Tipos de grampeadores	32
2.2.3.3 Funcionamento e aplicação dos grampos e grampeadores	36
2.3 Biomimética/ Biônica	38
2.3.1 Utilização de formiga na sutura	39
2.3.1.1 Formiga <i>Atta laevigata</i> (F. Smith, 1858)	40
2.4 Biomateriais	44
2.4.1 Aços Inoxidáveis	47
2.4.1.1 Aço Inoxidável AISI 420	51
2.4.2 Ácido Poli (ácido láctico) – PLA	54
2.4.3 Poli (ε- caprolactona) - PCL	55
2.5 Sistemas de liberação controlada de fármacos	56
2.5.1 Sistemas de liberação controlada com antimicrobianos	57
2.6 Óleos de andiroba e sucupira como potencial para aplicações médicas	61
2.7 Modificação de superfícies	62
2.8 Desenvolvimento de grampos de sutura bioinspirados na formiga <i>Atta laevigata</i>	64

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	72
3.1 Caracterização mecânica, morfológica e química da formiga <i>Atta laevigata</i>	73
3.2 Desenvolvimento do grampo de sutura e instrumento de aplicação	74
3.2.1 Projeto do grampo de sutura e seu instrumento de aplicação	74
3.2.2 Fabricação do grampo de sutura e ponteiros de aplicação	75
3.2.3 Tratamentos térmicos nos fios AISI 420 e no grampo de sutura	76
3.2.4 Caracterização metalográfica do fio AISI 420	77
3.2.5 Ensaio de tração nos fios AISI 420	77
3.2.6 Tratamentos químicos	77
3.2.7 Testes experimentais em peles de animais e sintética	78
3.3 Recobrimento de filmes com substâncias ativas (óleos de sucupira e andiroba)	78
3.3.1 Caracterização dos óleos de sucupira e andiroba	79
3.3.2 Citotoxicidade dos óleos de sucupira e andiroba sobre a viabilidade de células animais	80
3.3.3 Preparação dos filmes finos com substâncias ativas	81
3.3.4 Análises da liberação <i>in vitro</i> dos filmes finos com substâncias ativas	82
3.3.5 Caracterização dos filmes finos com substâncias ativas selecionados.	83
3.3.6 Análises microbiológicas dos filmes finos com substâncias ativas	84
3.3.6.1 Caracterização dos biofilmes nos fios de AISI 420 recoberto por filmes finos com substâncias ativas	86
3.4 Fluxograma de atividades	87
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	88
4.1 Caracterização mecânica, morfológica e química da espécie <i>Atta laevigata</i>	88
4.2. Desenvolvimento do grampo de sutura biomimético e do aplicador	98
4.2.1 Desenvolvimento do aplicador para o grampo de sutura biomimético	104
4.3 Caracterização dos fios AISI 420	108
4.4 Fabricação do protótipo grampo de sutura e ponteiros de aplicação	113
4.4.1 Tratamentos térmicos, químicos e caracterização do grampo de sutura biomimético	115

4.4.2 Testes experimentais com protótipos	118
4.5 Identificação dos compostos dos óleos de sucupira e andiroba	120
4.6 Ensaio de citotoxicidade dos óleos de sucupira e andiroba	123
4.7 Caracterização dos filmes finos com substâncias ativas	126
4.7.1 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV	126
4.7.2 Espectrofotometria UV-Vis dos filmes com substâncias ativas	129
4.7.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier – FTIR	138
4.7.4 Termogravimetria – TGA	143
4.7.5 Calorimetria Exploratória Diferencial – DSC	148
4.8 Análises microbiológicas nos fios de AISI 420 recobertos por filmes finos com substâncias ativas	151
4.8.1 Análises nos fios de AISI 420 com e sem recobrimentos quanto a formação de biofilmes	155
5. CONCLUSÃO	163
6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	165
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	166
APÊNDICE A - DESENVOLVIMENTOS DE CARTUCHO, ESTOJO E MALETA PARA O ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DOS PRODUTOS DESENVOLVIDOS	197
ANEXO A - DIMENSÕES DA TAMPA DO GRAMPO DE DUAS MOLAS	202
ANEXO B - DIMENSÕES DO APLICADOR OU PINÇA CIRÚRGICA	203
ANEXO C - DIMENSÕES DAS PONTEIRAS PARA ENCAIXE	204
ANEXO D - CROMATOGRAMA DOS ÓLEOS	205
ANEXO E - GRÁFICOS DAS AMOSTRAS ANALISADAS POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)	206
ANEXO F - DIMENSÕES DO CARTUCHO PARA O GRAMPO DE SUTURA DE DUAS MOLAS	207
ANEXO G - DIMENSÕES DO ESTOJO AUTOCLAVÁVEL	208

1. INTRODUÇÃO

A sutura é a aproximação das bordas de um ferimento, com a finalidade de selar vasos sanguíneos e aproximar os tecidos. Assim, qualquer material destinado a manter unidas as bordas de uma incisão permitem a efetivação do processo de cicatrização e contribui para a execução da sutura. Essa aproximação da pele pode ser feita através de várias técnicas, as mais conhecidas são por fio, por adesivo e por grampo metálico. No entanto, tais técnicas, apesar de terem sido constantemente melhoradas, ainda possuem limitações, seja pelo tipo de material empregado, pelo elevado custo, pela forma, mecanismo de aplicação e retirada ou por serem consideradas traumáticas.

A sutura por fio, mesmo com os avanços tecnológicos, ainda está longe de empregar um fio ideal, inerte à infecção, pois este funciona como corpo estranho nos tecidos e o sistema imunológico reage causando acentuadas infecções. Sinais associados a estímulo nociceptivos são especialmente eficazes em sua capacidade de evocar medo, normalmente a prática de sutura por fio se torna traumática, mesmo utilizando anestesia, pois a agulha está associada a estímulos aversivos que deflagram dor. Dessa forma, com base em Oliveira (1993), tal prática é traumática e demorada para o paciente, além de exigir experiência e habilidade do cirurgião.

A sutura por grampo metálico é um procedimento rápido, proporciona menor trauma tecidual, estimula o processo de cicatrização e, conseqüentemente, diminui ao máximo as possibilidades de intercorrências no pós-operatório. O fechamento da pele com grampos é de três a cinco vezes mais rápido em relação à sutura por fio, outra vantagem é o uso em localizações anatômicas desfavoráveis para a sutura manual. A utilização do grampeador em sutura é essencial quando se necessita diminuir o tempo de exposição da ferida. Dessa forma, não há dúvida que os instrumentos de sutura mecânica encarecem o procedimento, logo, esse tipo se torna escasso nos centros cirúrgicos públicos.

É senso comum que os principais tipos de sutura citados ainda podem ser aperfeiçoados ou modificados, apresentando inovações para melhorar a eficiência, segurança médica e custo. Cabe ressaltar que a redução de custo, depois da segurança, é um requisito importante para a plena utilização do produto, principalmente quando se pretende atender ao sistema de saúde pública.

Há aproximadamente 1.000 anos a.C. foi reportado a utilização de mandíbulas de formigas para a aproximação das bordas de um ferimento, no texto do médico indiano *Charaka Samhita*, conforme Hering *et al.* (1993). Com base nesse conhecimento, recentemente foram desenvolvidos sistemas de sutura através do

mecanismo realizado pela mandíbula da formiga *Atta laevigata*, gerando duas patentes do tipo modelo de utilidade, MU9002473-7 (2011) e MU9102934-1 (2012). A biomimética foi a técnica de desenvolvimento desses produtos, a mesma é uma ciência multidisciplinar que pesquisa nos sistemas naturais os princípios, as propriedades e os mecanismos com objetivo de aplicá-los no desenvolvimento de novos produtos ou para solucionar problemas técnicos existentes nos projetos.

Nessa linha, o objetivo desta pesquisa é o desenvolvimento e fabricação de uma nova concepção do grampo cirúrgico metálico bioinspirado, em tamanho real e recoberto por agente antimicrobiano para ser aplicado, principalmente, em feridas superficiais na região da cabeça. O objetivo inclui também o projeto de um instrumento específico, reutilizável, com técnica de sutura mecânica eficiente, prática, menos traumática e com menor custo.

Cabe ressaltar que este projeto pode atingir de maneira significativa vários locais de pronto atendimento, desde regiões mais longínquas com carência de tecnologia, como é o caso das comunidades interioranas da selva Amazônica, em pontos de atendimento médico ou kits operacionais, até as capitais mais desenvolvidas. A oclusão de feridas faz parte do cotidiano da população e tratá-las é um desafio para os profissionais da saúde.

Para este trabalho, o entendimento do sistema natural foi realizado através de caracterizações química, morfológica e mecânica da formiga *Atta laevigata*. O desenvolvimento do grampo de sutura foi feito por meio da simulação por elementos finitos parametrizados, considerando as propriedades dos materiais selecionados e a carga de deformação desejada. Propõe-se também o seu instrumento de aplicação em material metálico e reutilizável. Os grampos de sutura foram fabricados em tamanho real, via dobramento do fio, utilizando aço inoxidável AISI 420, e tratados termicamente. Também foi realizado tratamento químico na superfície do grampo para melhor aderência dos recobrimentos. Esse consiste em filmes finos com matriz polimérica de PLA ou PCL contendo substâncias ativas, óleo de sucupira ou andiroba. Os filmes finos foram caracterizados através de análises térmicas, químicas, análises de citotoxicidade e microbiológicas.

Os resultados obtidos demonstraram que o novo grampo de sutura apresenta eficiência, praticidade e segurança. Os recobrimentos de filmes finos com substância ativa apresentaram liberação em meio aquoso, viabilidade em células animais e ação antimicrobiana, contribuindo como suporte para um rápido e seguro processo de cicatrização. O instrumento de aplicação do grampo também foi bioinspirado e desenvolvido para ser reutilizado, reduzindo assim, o custo da técnica de sutura mecânica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Inicialmente, para o desenvolvimento dessa pesquisa foram abordados assuntos da área médica, a fim de compreender a estrutura da pele, bem como a cicatrização e possíveis infecções, além das principais técnicas de sutura (por fio, por adesivo e por grampo metálico). Discutiu-se, particularmente, suas características químicas e mecânicas, tipos de materiais empregados nos produtos e instrumentos de auxílio com suas vantagens e desvantagens. A técnica biomimética foi utilizada como ferramenta metodológica para a inspiração do produto final deste trabalho, em que o sistema natural representado pela formiga soldada da espécie *Atta laevigata* foi investigado, motivado pela constatação de sua utilização milenar em sutura por tribo indígena. Também foram enfatizados os biomateriais, principalmente metais e polímeros já utilizados no mercado. Os principais métodos de recobrimento, a liberação de fármacos, bem como a potencialidade em aplicações médicas dos óleos de andiroba e sucupira também foram discutidos. Ao final, foi apresentado o desenvolvimento do grampo de sutura bioinspirado na formiga *Atta laevigata*.

2.1. Pele: estrutura, lesão, cicatrização e infecção

Segundo Smith *et al.* (1982) e Ramshaw (1986), a pele é uma região anatômica com multicamadas bem definidas, essa é composta por tecidos agregados ou grupos de células organizadas para realizar uma ou mais funções específicas, Ross e Pawlina (2008). A função primária da pele consiste em atuar como barreira protetora contra agentes agressores do meio ambiente, bem como impedir a perda excessiva de líquidos, sintetizar vitamina D, agir como órgão do sentido e participar da termorregulação corpórea, Smeltzer e Bare (2005) e Singer e Clark (1999).

Com base em Geerligts (2009), a superfície da pele é dividida em camadas firmemente unidas entre si, como epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é composta principalmente de células na superfície da pele, é considerada muito dura, flexível e enrugada, com espessura média de 0,08 mm. A camada subjacente, a derme, é composta por uma rede de fibra, responde pelo comportamento mecânico da pele e possui espessura de 1 mm. A camada mais profunda da pele, a hipoderme, ou tecido adiposo subcutâneo, é composta por tecido conjuntivo, apresenta espessura

maior que 1 mm. A Figura 1 apresenta a estrutura da pele, identificando as respectivas camadas e suas espessuras.

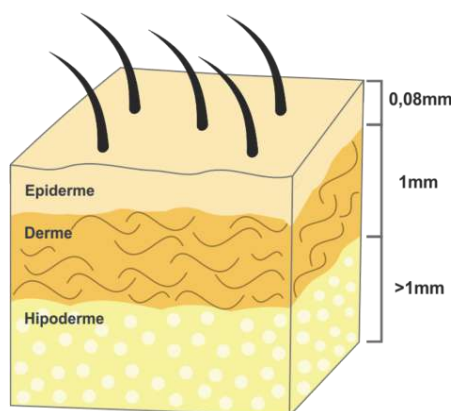


Figura 1 - Estrutura da pele evidenciando a epiderme, a derme e a hipoderme, bem como suas espessuras. Fonte: Adaptado de Geerligts (2009).

As feridas ou lesões de pele podem ser superficiais ou profundas, com secções completas e incompletas de estruturas, com mínima ou grande perda de substância de um determinado órgão ou região. Conforme Magalhães (1989), podem-se caracterizar três principais tipos de lesão:

- Lesão superficial: quando atinge somente o epitélio sem comprometer a camada basal da derme;
- Lesão profunda: constituída por ferida incisa limpa com perda inapreciável de tecido, mínima hemorragia, ausência de inflamação e com as bordas bem justapostas. Chamada união primária ou cicatrização por primeira intenção;
- Lesão aberta: com perda de substância, com ou sem inflamação, bordas irregulares com ou sem justaposição, preenchimento do espaço por uma massa de vasos e células neoformadas. Constitui o tecido de granulação com posterior reorganização e conversão em tecido fibroso. É onde acontece a chamada cicatrização de segunda intenção.

A cicatrização pode ser realizada por primeira intenção (fechamento primário) e por segunda intenção (fechamento secundário). Por primeira intenção, as bordas podem ser colocadas em contato direto ou aposição, por meio de suturas ou dispositivos. Em contrapartida, quando as feridas são estimuladas a cicatrizarem sem a aposição de suas bordas, como em queimaduras profundas, é denominado

cicatrização de segunda intenção, Marques (2005). A Figura 2 esquematiza o processo de cicatrização primária e secundária da ferida.

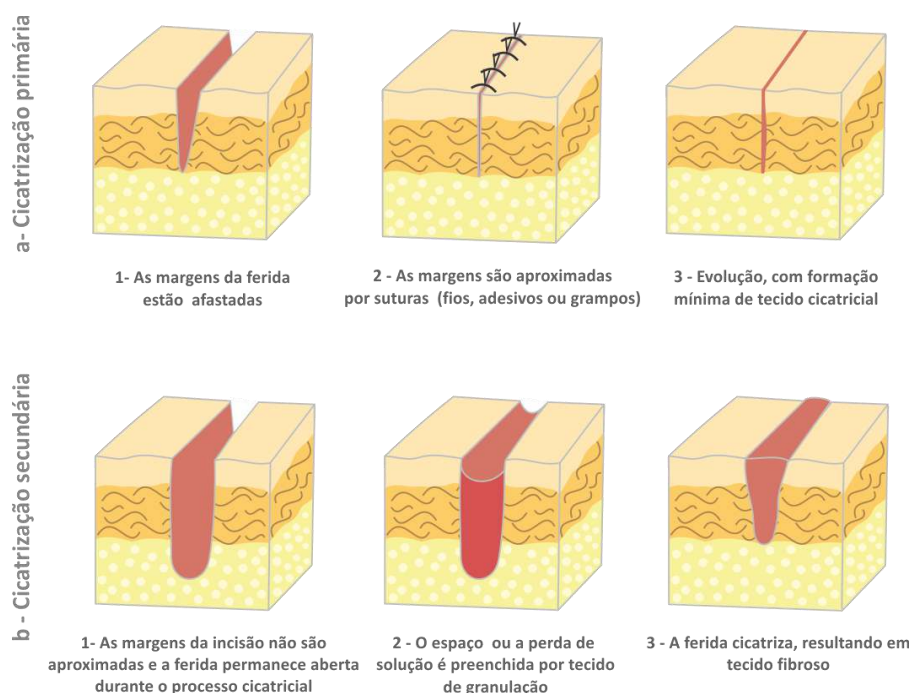


Figura 2 - Processo de cicatrização primária (a) e secundária (b) da ferida. Fonte: Adaptado de Marques (2005).

Conforme Singer e Clark (1999), a cicatriz acontece porque o próprio organismo regenera a descontinuidade da pele, produzindo um tecido que preenche o defeito cutâneo e mantém unidas as bordas da ferida. Dessa forma, a cicatrização é o fechamento de falhas teciduais ou substituição de um tecido destruído por outro do mesmo tipo ou por tecido fibroso que recompõem as partes lesadas, Magalhães (1989). Com base em Hedlund (2005), a cicatrização de um ferimento inicia após uma lesão ou incisão e corresponde a combinações de eventos físicos, químicos e celulares que restauram o tecido ferido. A cicatrização é dividida, com base em Kirsner e Eaglstein (1993) e Singer e Clark (1999), em três fases: inflamatória ou inflamação, proliferativa e maturação ou remodelagem.

Dyson (1997), Liptak (1997) e Pavletic (2010) afirmam que, a fase inflamatória ocorre de 0 a 5 dias, inicia no momento da lesão. A proliferativa ocorre de 3 a 14 dias, essa fase na ausência de infecção significativa ou contaminação é considerada curta. Segundo Sephel e Woodward (2006), nessa fase ocorre intensa migração e proliferação celular, principalmente de fibroblastos e queratinócitos que atuarão no

reparo do tecido conjuntivo e epitelial. Na fase de maturação, de 14 dias a 1 ano, denominada como fase final da cicatrização, corresponde a remodelação e restauração da estrutura normal do tecido, Anderson (1996).

Com base em Kirsner e Eaglstein (1993) e Meeker e Rothroc (1997), vários fatores podem interferir no processo de cicatrização da ferida: as condições nutricionais, as infecções locais, presença de corpo estranho na área do ferimento e precariedades na técnica cirúrgica, movimento brusco dos tecidos, imprecisão no corte, manutenção dos espaços mortos, excesso de pressão dos afastadores e o tipo de sutura utilizada.

Quanto ao grau de contaminação, as feridas podem ser classificadas em limpa, potencialmente contaminada, contaminada e infectada. Além disso, as infecções da ferida operatória também podem ser classificadas como superficial, comprometendo pele e tecido celular subcutâneo, e profunda, comprometendo o espaço subaponeurótico da ferida, Heinzelmann *et al.* (2002), B'erarde e Gandon (1964) e Sawyer e Pruett (1994).

Em concordância com Marques (2005), a ferida limpa é aquela decorrente de operações eletivas, com fechamento por primeira intenção, não traumáticas, sem desvio da técnica operatória asséptica, sem contato com cavidades corporais habitual ou frequentemente colonizadas por microrganismos. A ferida parcialmente contaminada é considerada não traumática, decorrente de penetração de cavidade corporal habitual ou assiduamente colonizada por microrganismos. Ferida contaminada é traumática, acrescida de cavidade corporal habitual ou constantemente colonizada por microrganismos. A ferida do tipo infectada é decorrente de manipulação de afecções supurativas, como abscessos, advinda de perfuração pré-operatória de cavidade corporal habitual ou frequentemente colonizada com microrganismos.

2.2 Suturas

Sutura é uma forma de intervir no processo de cicatrização dos tecidos epiteliais induzindo a um melhor ou mais rápido resultado, através da aproximação das bordas de um ferimento, selando vasos sanguíneos e aproximando os tecidos, Goffi (2004). Também pode ser definida como a união ou aproximação de estruturas através de um ou mais pontos, Magalhães (1993). Com base em Ratner *et al.* (2013),

a sutura é utilizada para aproximar os tecidos ou para ligar os vasos sanguíneos durante o período de cicatrização. A partir de Boyer (2012), a sutura serve de apoio para aproximar as bordas dos tecidos de modo que o próprio organismo se encarregue naturalmente da cicatrização.

As suturas podem ser aplicadas para fechamento de feridas em tecidos elástico ou rígido. Para aplicação em tecido elástico é necessário suportar uma carga na faixa de 20 - 110N. Por outro lado, na aplicação em tecidos rígidos requerem até 1500N, Seitz *et al.* (2015) e Venezuela *et al.* (2019).

Mubarak e Haddab (2013) afirmam que um método de fechamento de ferida deve ser econômico, eficiente, fácil de executar e ainda proporcionar o melhor resultado estético. Há anos, pesquisas sobre fechamento de feridas resultam no desenvolvimento de tecnologias, permitindo aos cirurgiões substituírem ou aperfeiçoarem as antigas técnicas de sutura a fim de alcançarem resultados melhores.

2.2.1 Sutura por fio

A sutura por fio consiste em aproximar os tecidos através de nós. Os fios utilizados para sutura cirúrgica estão divididos, de acordo com o material, em dois grandes grupos: absorvíveis e não absorvíveis, Hering *et al.* (1993) e Kantor (2016).

Uma sutura absorvível é definida por um fio que sofre degradação e a absorção em tecidos, esses fios absorvíveis perdem gradualmente sua resistência à tração até serem fagocitados ou hidrolisados. Sutures absorvíveis são geralmente utilizadas em suturas internas, Szarmach *et al.* (2002). Já os fios não absorvíveis são comumente utilizados em suturas externas e se mantêm no tecido em que foram implantados até serem removidos, Hochberg e Murray (1992), Hering *et al.* (1993) e Boyer (2014). Os fios, quanto aos filamentos, podem ser monofilamentados ou multifilamentados, de forma torcida ou trançada, Magalhães (1989), Moriya *et al.* (2011) e Kantor (2016).

As características e propriedades dos fios são definidas por órgãos oficiais e associações normatizadoras, no caso do Brasil, a Farmacopéia Brasileira (1988) e NBR 13904 da Associação Brasileira de Normas Técnicas, dentre outras que se referem aos processos industriais, Ribeiro e Graziano (2003).

Com base em Hering *et al.* (1993), a Farmacopeia Americana define que são fios absorvíveis aqueles que perdem sua força tênsil em menos de 60 dias, variando de acordo com a origem do material utilizado. Segundo Ribeiro e Graziano (2003), tais

fios podem ser de origem orgânica ou sintética. A classificação dos fios absorvíveis pode ser visualizada de forma esquemática na Figura 3.

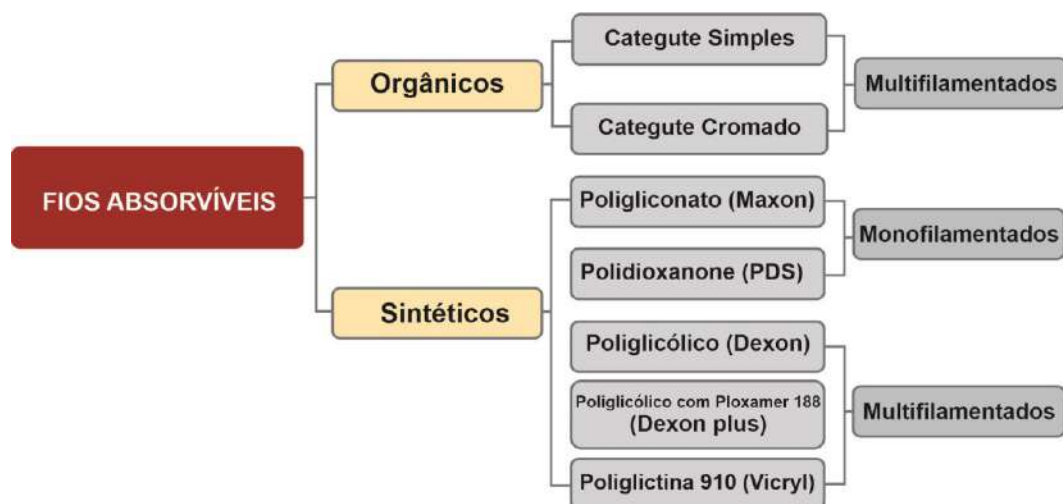


Figura 3 - Classificação dos fios absorvíveis. Fonte: Adaptado de Hering *et al.* (1993) e Kantor (2016).

A Figura 3 mostra que os fios de origem orgânica são o categute simples e cromado, ambos multifilamentados. O categute simples é absorvido pelo organismo de 9 a 14 dias. O categute cromado tem absorção em aproximadamente 28 dias. Quanto aos materiais absorvíveis sintéticos, são divididos em poligliconato (Maxon), polidioxanone (PDS), poliglicólico (Dexon), poliglicólico recoberto com polaxanone (Dexon Plus) e poliglactina 910 (Vicryl). Com base em Magalhães (1989), Hering *et al.* (1993), Kundur *et al.* (2009), Hochberg *et al.* (2009) e Kantor (2016), o Maxon e o PDS são monofilamentados e absorvidos em 180 dias. O Dexon e Dexon plus são multifilamentos. A absorção do Dexon ocorre dentre 80 dias e do Dexon plus ocorre em 90 dias. O Vicryl é multifilamentado e absorvido em 80 dias, Hochberg e Murray (1992).

A classificação dos fios não absorvíveis é representada na Figura 4. Esses fios podem ser de origem orgânica (seda, algodão e linho), sintética (náilon), mista (poliéster com polipropileno e algodão com poliéster) e mineral (aço inoxidável), Hochberg e Murray (1992), Galera (2005), Goffi (2004) e Ratner *et al.* (2013). A Figura 4 mostra de forma esquemática a classificação desses materiais.

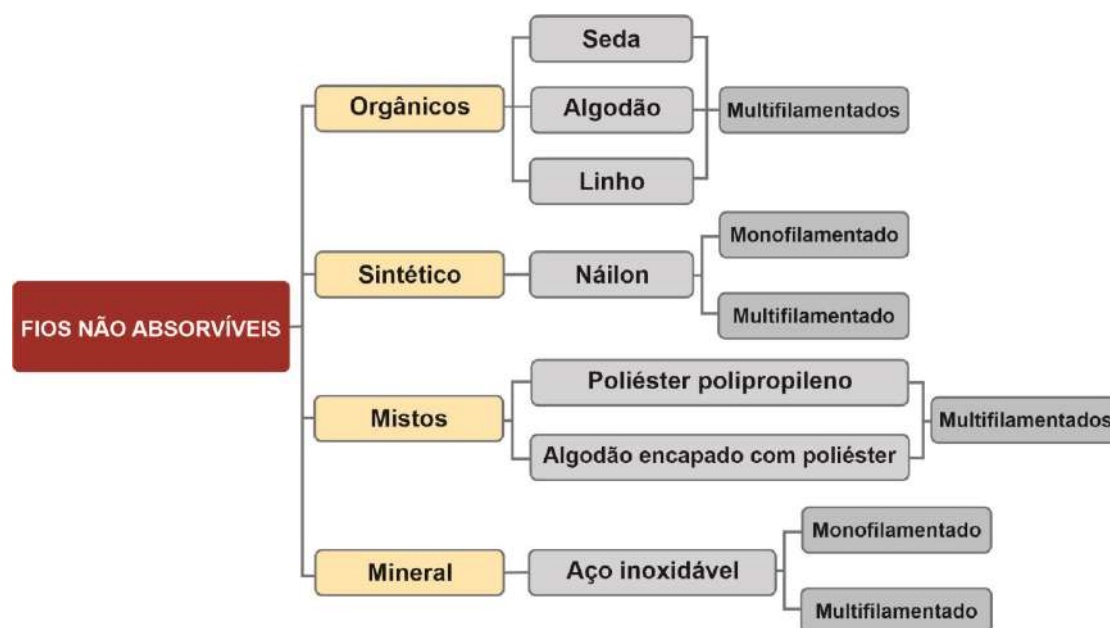


Figura 4 - Classificação dos fios não absorvíveis. Fonte: Adaptado de Hering *et al.* (1993, p. 08) e Kantor (2016).

Em suma, conforme Galera (2005) e Szarmach *et al.* (2002), alguns fios chamados de não absorvíveis apresentam um certo grau de degradação ao longo do tempo. A seda, por exemplo, perde metade da resistência mecânica em um ano, da mesma forma que o algodão perde 50% e o nylon 12% em período idêntico.

Dessa forma, Moriya *et al.* (2011) afirmam que, a escolha do fio, se absorvível ou não absorvível, depende da resistência e do tempo da manutenção da sutura até a sua total cicatrização. Cabe ao cirurgião levar em conta na sua escolha a experiência, conhecimento das estruturas a serem operadas, a técnica cirúrgica, a biologia da ferida e a cicatrização que, aliando o bom senso, determina qual o melhor fio a ser utilizado. Segundo Hochberg *et al.* (2009), a responsabilidade final pela escolha do melhor material para a sutura cabe ao cirurgião.

2.2.1.1 Instrumentos utilizados na sutura por fio

O cirurgião utiliza instrumentos auxiliares, como pinças de dissecação e porta agulha nas suturas para perfurar os tecidos e efetuar o nó, pois as dimensões das estruturas e o calibre mínimo do fio dificultam a técnica de ser manual, Magalhães

(1989) e Moriya *et al.*, (2011). Com base em Goffi (2004), os instrumentos visam à reconstrução dos tecidos, servem de guia aos fios de sutura para transfixar as bordas do ferimento e uni-las. Conforme Kantor (2016), podem ser utilizados para auxiliar na prática da sutura desde instrumentos simples aos mais especializados. Diversos tipos de instrumentos auxiliares são aproveitados para diferentes suturas, nesta pesquisa foram enfatizados a agulha, a pinça e o porta- agulha, conforme Figura 5.

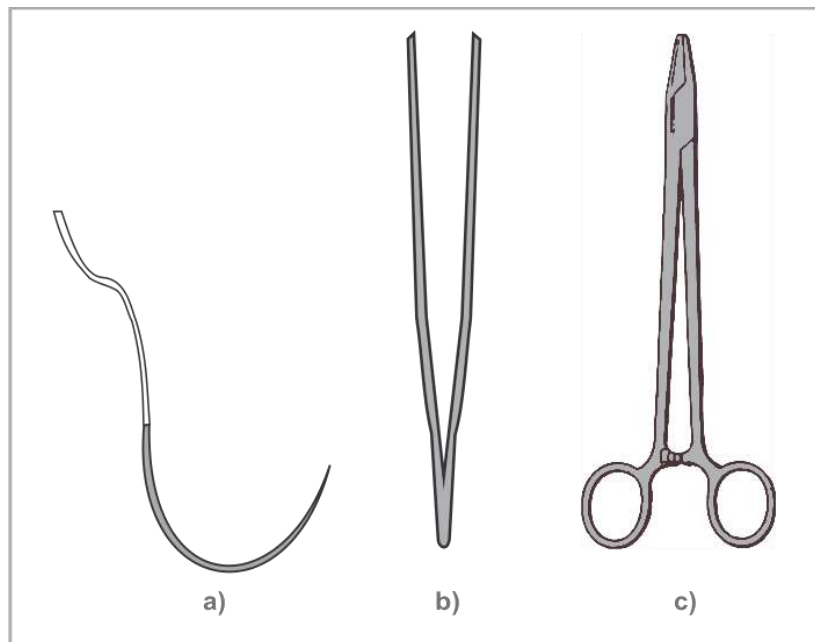


Figura 5 - Instrumentos auxiliares de sutura: agulha (a), pinça (b) e porta-agulha (c). Fonte: Adaptado de Goffi (2004) e Moriya *et al.* (2011).

A agulha, Figura 5 (a), penetra e atravessa os tecidos conduzindo os fios para os locais adequados e aproximando as bordas do ferimento, Ethicon Knot Tying Manual (2005) e Moriya *et al.* (2011). Para Kantor (2016), a agulha pode ser tão ou mais importante que o próprio material de sutura na contribuição para um resultado cirúrgico ideal. O instrumento pinça, Figura 5 (b), é utilizado para apoiar as bordas da pele, cujo objetivo é facilitar a passagem da agulha com fio, Nadime e Semer (2001). Já o porta-agulha, Figura 5 (c), auxilia na manipulação da agulha com fio, prendendo-a e, assim, facilitando a entrada desta nos tecidos durante a sutura, Galera (2005). A Figura 6 resume e ilustra a função de cada instrumento citado.

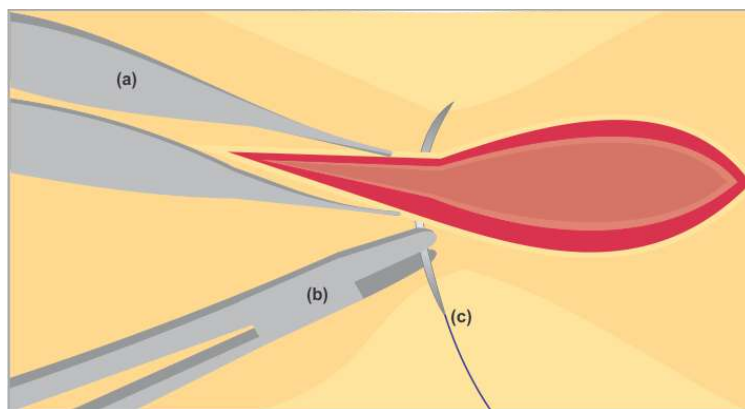


Figura 6 - Pinça apoiando as bordas da ferida (a), porta-agulha manipulando a agulha com o fio de sutura (b) e agulha com fio penetrando o tecido a fim de aproximar as bordas do ferimento (c). Fonte: Adaptado de Boyer (2014).

Na concepção de Magalhães (1989), Ratner *et al.* (2013) e Hochberg *et al.* (2009), agulha cirúrgica é uma pequena e fina haste, fabricada de aço inoxidável martensítico (AISI 420) ou austenítico (AISI Série 300), aguçado numa das extremidades e na outra um orifício em que se penetra ou se fixa o fio de sutura. Os diâmetros das agulhas, conforme estabelecido pela *United State Pharmacopeia* (USP), estão relacionados com os diâmetros estabelecidos para os fios de sutura, variando de 0,019 mm a 0,799 mm, mantendo uma tolerância de aproximadamente 0,01 mm. As agulhas possuem três partes distintas, Magalhães (1989), Hering *et al.* (1993) e Galera (2005). A Figura 7 demonstra a anatomia da agulha composta por três elementos: fundo ou olho, corpo e ponta.

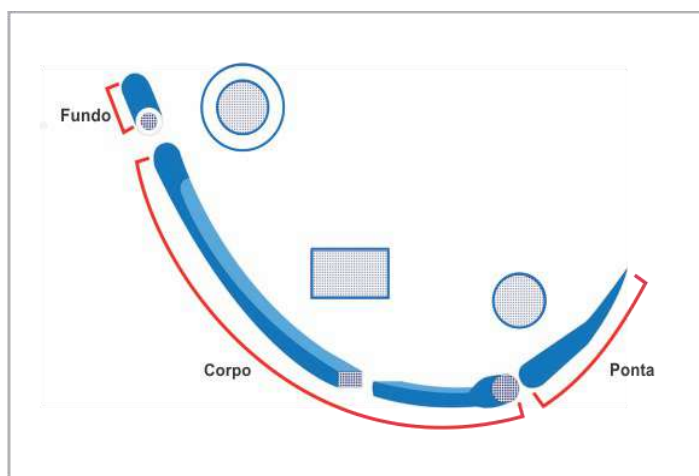


Figura 7 - Anatomia da agulha: fundo, corpo e ponta. Fonte: Adaptado de Hering *et al.* (1993, p. 41).

Segundo Hochberg *et al.* (2009), o fundo é o local de fixação do fio de sutura. Conforme Galera (2005) e Boyer (2014), quanto ao tipo de olho da agulha, podem ser chamados de cego ou fechado, falso ou aberto, francês ou benjamin, identificados e ilustrados na Figura 8.

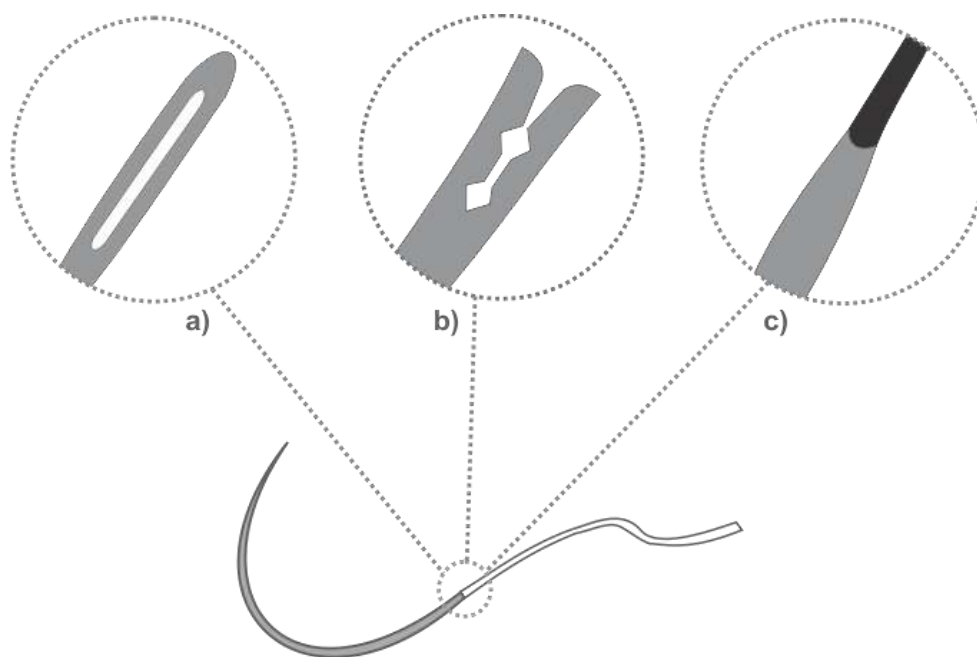


Figura 8 - Tipos de fundo das agulhas: (a) fechado, (b) aberto e (c) benjamin. Fonte: Adaptado do *Ethicon Wound Closure Manual* (2009).

De acordo com Hering *et al.* (1993), os fundos das agulhas do tipo fechada e aberta são considerados traumáticos, pois ocasionam maior trauma tecidual, dado pela diferença entre o diâmetro da agulha e do fio. Em contrapartida, a agulha do tipo benjamim é considerada menos traumática, pois não apresenta grande diferença entre os diâmetros do fio e do fundo da agulha.

As agulhas, quanto ao corpo, podem ser reta, semicurva e curvada (com um quarto de círculo, três oitavo de círculo, um meio de círculo ou cinco oitavo de círculo), tendo aplicações típicas para cada formato, como mostra na Figura 9.




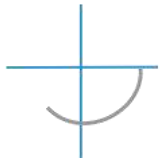


FORMA DA AGULHA	APLICAÇÃO
Agulha Reta	
	Trato gastrointestinal, cavidade nasal, nervo, cavidade oral, faringe, pele, tendões e vasos.
Agulha Semicurva	
	Pele, usada raramente, e laparoscopia.
Agulhas Curvas	
1/4 Círculo 	Olhos, principal aplicação, e microcirurgia.
3/8 Círculo 	Aponeurose, trato biliar, sistema cardiovascular, olhos, trato gastrointestinal, músculos, miocárdio, nervos, pericôndrio, periósteo, pleura, pele, tendão, trato do urogenital e vasos.
1/ 2 Círculo 	Trato biliar, sistema cardiovascular, ocular, fáscia, trato gastrointestinal, muscular, cavidade nasal, cavidade oral, pélvis, peritônio, faringe, pleura, trato respiratório, pele, tendão, subcutâneos, gordura e trato urogenital.
5/8 Círculo 	Anal (hemorroida), cavidade nasal, pélvis e trato urogenital (principal aplicação).

Figura 9 - Formas do corpo das agulhas e aplicações típicas. Fonte: Adaptado do Ethicon Wound Closure Manual (2009).

Cabe destacar que os tamanhos das agulhas curvas e retas são ditados pela dimensão do campo operatório e pelo tipo de tecido que vai ser suturado, Magalhães (1989). Dessa forma, os comprimentos das agulhas curvas variam de 3 mm a 75 mm, enquanto as agulhas retas de 40 mm a 60 mm, Segundo Hering *et al.* (1993).

Para Moriya *et al.* (2011), as secções transversais do corpo e da ponta das agulhas podem ser divididas em cilíndricas, triangulares ou cortantes e prismáticas. Magalhães (1989) e Boyer (2014) detalham essa divisão sobre as pontas das agulhas, conforme identificado na Figura 10.

Tipo de Agulha	Corpo/ponta	Parte posterior da agulha	Tipo de corte	Tipo de lesão	Aplicação
(a) Agulhas Cilíndricas					
Cilíndrica simples					A cilíndrica simples é aplicada em quase todos os tecidos como fáscia, tecidos frouxos, parede intestinal, vascular, olhos e estruturas delicadas no geral;
Cilíndrica triangular					A do tipo cilíndrica triangular é utilizada para estruturas endurecidas, como paredes arteriais calcificadas ou esclerosadas, tecidos sintéticos.
Cilíndrica ranhurada					
(b) Agulhas Prismática					
Triangular					As prismáticas são utilizadas em tecidos menos nobres e mais duros, reservada para pontos que transfixam a pele ou tecidos sintéticos, como plásticos, borrachas, campos operatórios, dentre outros.
Triangular inversa					
Quadrangular lanceolada					As agulhas prismáticas com pontas lanceoladas ou espatulada são extremamente afiadas, sendo usadas para tecidos duros ou em tecidos nobres e delicados.
Quadrangular espatular modificada					
Hexagonal					

Figura 10 - Tipos de pontas das agulhas, parte anterior da agulha, tipo de corte, tipo de lesão.

Fonte: Adaptado de Magalhães (1989), Hering *et al.* (1993) e Boyer (2014).

Em suma, com base na Figura 10 (a), as agulhas cilíndricas podem ser simples, triangulares e com ranhuras. As agulhas prismáticas podem ser triangular, triangular inversa, quadrangular e hexagonal. As triangulares são também chamadas de pontas cortantes, essas penetram facilmente nos tecidos, sendo mais traumáticas que as cilíndricas. As agulhas prismáticas com pontas lanceoladas ou espatuladas são extremamente afiadas, Magalhães (1989) e Hering *et al.* (1993).

Outro instrumento auxiliar considerado necessário para sutura é a pinça de dissecação. A Figura 11 ilustra os tipos de pinças de dissecação.

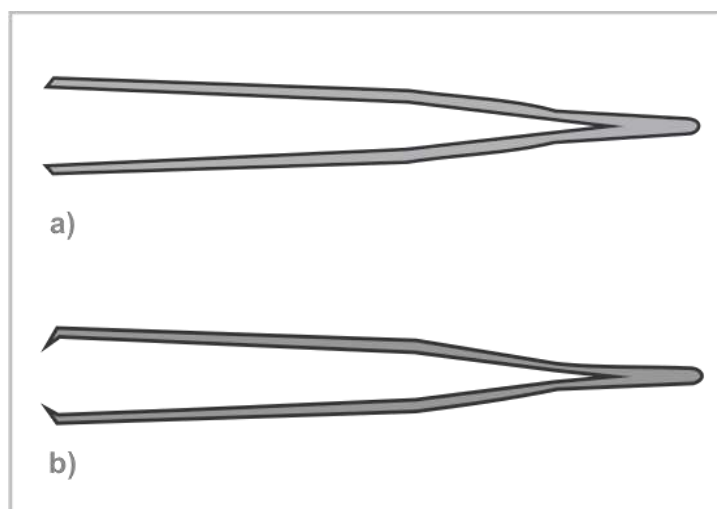


Figura 11 - Pinças de dissecação (a) sem dente e (b) com dente. Fonte: Adaptado de Moriya *et al.* (2011).

Conforme a Figura 11 (a), a pinça de dissecação sem dente é utilizada para prender tecidos, na Figura 11 (b), a pinça de dissecação com dentes é útil para aproximação das bordas da pele e de aponeuroses¹, favorecendo a boa coaptação, Goffi (2004). Essas pinças possuem comprimentos variados, de 10 cm a 30 cm, com pontas de espessuras diferentes, podendo ser retas, anguladas ou curvas, Magalhães (1989).

Com base em Hering *et al.* (1993) e Nadime e Semer (2001), o instrumento porta-agulha é eficaz na reconstrução, principalmente em cavidades, oferecendo conforto ao cirurgião e melhor condução da agulha curva, o mesmo possui pontas

¹ Membrana conjuntiva que envolve os músculos e cujos prolongamentos ou tendões fixam os músculos aos ossos.

para apreensão da agulha e o seu cabo possui cremalheira para se graduar a pressão de fechamento. Está disponível em vários comprimentos de 10 cm a 20 cm. A escolha desse comprimento tem relação direta com a profundidade da sutura, possui hastes delgadas ou robustas com empunhadura. O porta-agulha pode ter ponta reta, curva ou angulada, existem dois modelos principais: porta- agulha de Hegar e porta-agulha de Mathieu, Magalhães (1989). A Figura 12 demonstra os principais tipos de porta-agulhas.

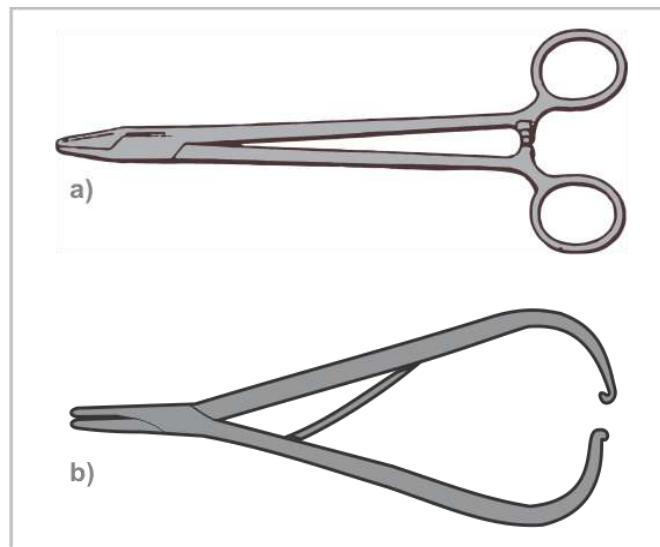


Figura 12 - Porta-agulha de Hegar (a) e porta-agulha de Mathieu (b). Fonte: Adaptado de Magalhães (1989) e Goffi (2004).

A Figura 12 (a) mostra que, o porta-agulha de Hegar tem argolas na extremidade das hastes, é ideal para suturas com profundidade devido às hastes serem longas e estreitas. O porta-agulha de Mathieu, Figura 12 (b), as duas hastes são curvas com cremalheira nas extremidades livres e mola entre estas para mantê-lo aberto, sendo ideal para trabalho na superfície, Magalhães (1989).

2.2.2 Sutura por adesivo

Segundo Souza *et al.* (2007) e Soares Júnior *et al.* (2010), a utilização de adesivos em cirurgia foi proposta por Young e Medawar em 1940, mas foi somente a partir de 1960 que se iniciaram os estudos sistemáticos na aplicação destes materiais.

A técnica de sutura por adesivo é composta por adesivos teciduais e colas biológicas. Conforme Mehdizadeh e Yang *et al.* (2013), os adesivos teciduais e colas biológicas representam um grupo de líquidos ou semilíquidos compostos que podem ser aplicados a uma incisão de tecido com o objetivo de fechar feridas, aderir os tecidos moles e hemostasia, compreendem substâncias naturais e / ou sintéticas, tipicamente na forma de monômeros, pré-polímeros ou polímeros não reticulados, que sofrem polimerização ou reação de reticulação para formar uma matriz adesiva insolúvel, quando em contato com o tecido.

Segundo Reece *et al.* (2001) e Duarte *et al.* (2012), a diferença entre o adesivo tecidual e a cola biológica consiste que o primeiro se destina a manter os dois lados dos tecidos juntos e apoiar a cicatrização da ferida até a sua regeneração, desempenhando uma força mecânica suficiente para este processo. A cola biológica, por outro lado, é usada como barreira para vazamentos de fluídos (sangue, urina ou ar), essa é utilizada, por exemplo, para corrigir uma punção no pulmão ou para ser aplicado em feridas como agentes hemostáticos. A velocidade e a forma de solidificação da cola biológica dependem da substância e da superfície em que é aplicada, sendo influenciada pelo pH, umidade ou luminosidade, Souza *et al.* (2007), Reece *et al.* (2001) e Soares Júnior *et al.* (2010).

De modo geral, as aplicações de adesivos e colas permitem que os tecidos permaneçam em posição adequada para facilitar a cicatrização de áreas cruentas contíguas, bem como, servir de barreira aos extravasamentos. Além disso, tem sido cada vez mais ampla a utilização dessas substâncias, sendo indicadas também como meio de transporte de substâncias exógenas, medicamentos quimioterápicos, fatores de crescimento a determinadas regiões e órgãos, além de agente na prevenção de aderências, Reece *et al.* (2001), Haber *et al.* (2004), Lee *et al.* (2005), Downey *et al.* (2007), Casella *et al.* (2009), Coulthard *et al.* (2010).

Pearl (2004) afirma, o adesivo de sutura é resistente, flexível e proporciona uma excelente aproximação das bordas do ferimento em comparação com outros tipos de indução para fechamento da ferida. Ferreira *et al.* (2013) complementa que os adesivos e colas desenvolvidos para sutura surgiram como alternativas para suprirem

as desvantagens encontradas nas técnicas por fio e grampo. Complementando o exposto, a Figura 13 ilustra a técnica de sutura utilizando tiras de adesivo tecidual.

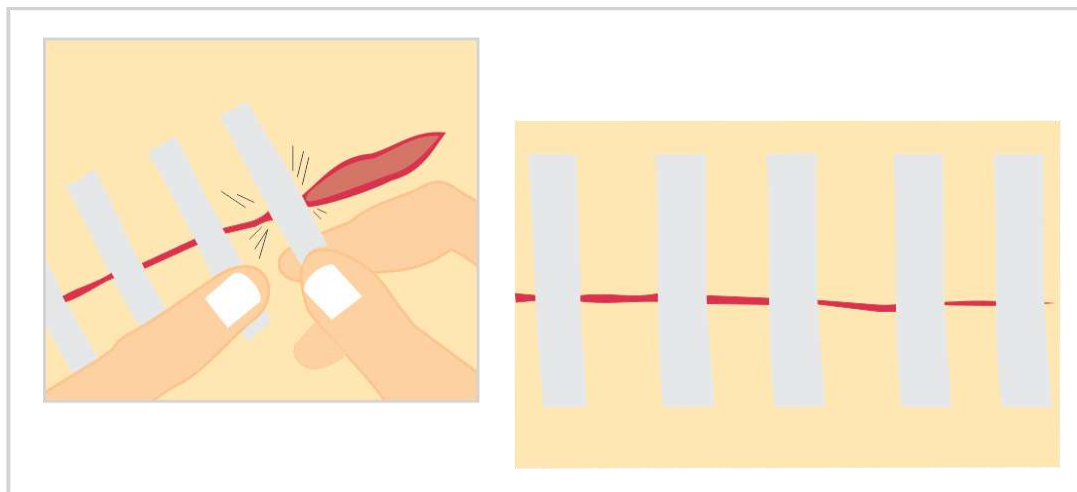


Figura 13 - Sutura com tiras de adesivo tecidual. Fonte: Adaptado de Nadime e Semer (2001).

Como mostra a Figura 13, os adesivos são colocados após uma minuciosa limpeza para unir as bordas do ferimento, podem ter 2 cm a 3 cm de largura e são colocados em cada lado da borda da incisão. O adesivo deve ser fixado em perpendicular ao eixo longitudinal da ferida, permanecendo na pele vários dias, Nadime e Semer (2001). Com base em Kantor (2016), algumas vezes, tiras de adesivos são acrescentadas para reforçar suturas, todavia, podem ficar cobertas de líquido seroso ou contribuir para colonização bacteriana.

No geral, segundo Hering *et al.* (1993), Singer (2003) e Hochberg (2009), as vantagens desse tipo de sutura são a rapidez na reparação dos tecidos, a impermeabilização que impede o extravasamento do conteúdo dos órgãos, a mínima deformação tecidual e a hemostasia rápida. Quanto aos aspectos práticos da cola biológica, deve ser fluída até sua aplicação e após o contato com o tecido, solidificar-se rapidamente. Essa não deve requerer alta temperatura ou alta pressão para sua utilização, também não deve ser administrada por via intravascular devido ao risco de embolia.

Quanto ao mecanismo de ação, de acordo com Hering *et al.* (1993) e Souza *et al.* (2011), é obtido por meio de ligações químicas tipo iônica (primária), covalente e metálica e/ou física, tipo *Van der Waals*. As ligações primárias são capazes de promover adesão eficiente em tecidos vivos. Grupos amino, hidroxil e carboxil, encontrados em colágeno, por exemplo, têm potencial de reação capaz de levar à adesividade. Esses radicais estabelecem ligações iônicas com os radicais do adesivo e promovem a união.

Por fim, quanto as restrições de aplicação, conforme Singer (2003), não é recomendado para o fechamento de feridas primárias, devido à alta probabilidade de deslocamento e deiscência², e em áreas com concentração de cabelos.

2.2.2.1 Tipos de adesivos teciduais e colas biológicas

Com base nas pesquisas de Mehdizadeh e Yang (2013) e Ferreira *et al.* (2013), os adesivos teciduais e colas biológicas podem ser classificados em sintéticos ou naturais. No primeiro grupo, estão as colas à base de cianocrilatos e hidrogel de Polietilenoglicol (PEG), no segundo grupo, estão os adesivos de fibrina e gelatina, especificamente a Gelatina Resorcinol – Formaldeído - Glutaraldeído (GRF ou GRFG).

O Quadro 1 resume os principais tipos de adesivos teciduais e colas biológicas, sintéticos e naturais aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), incluindo sua estrutura química, aplicações, vantagens e limitações.

² Refere-se à ruptura da ferida ao longo da incisão cirúrgica e geralmente é exacerbada por edema e edema pós-operatório. Fonte: Vierhout *et al.* (2017).

Quadro 1 – Resumo dos principais tipos de adesivos teciduais e colas biológicas. Fonte: Adaptado de FDA apud Mehdizadeh e Yang (2013); Haber (2004); Singer e Thode (2004); Bahten *et al.* (2006) e Souza *et al.* (2007).

ADESIVO/ COLA	MARCAS	FABRICANTE	APLICAÇÕES	VANTAGENS	DESVANTAGEM
Cianocrilato	Dermobond	Ethicon Inc. (Johnson & Johnson Co)	Manter aproximada as bordas da pele; Em combinação com outros tipos de suturas, mas não em regiões com sutura subcuticular.	Rápida polimerização; Forte adesão; Fácil de usar;	Polimerização exotérmica; Superfície úmida; Degradação prologanda;
	Indemil	Covidien Inc.	Fechamentos de peles simples e completamente limpa; Com outras suturas, mas não na camada da pele mais profunda;	Relativamente barato; Apresentam propriedades antimicrobianas contra organismos gram-positivos e alguns gram-negativos.	limitação para sua utilização; Risco de toxicidade pelo cianoacetato, formaldeído e hidroperóxidos que ativam a síntese de prostaglandinas e tromboxanos;
	Histoacryl	B. Braun Medical Inc.	Fechamentos superficiais e recentes; Fechamento da pele em incisões endoscópicas.		Não apresenta ação antimicrobiana por longo período.
Albumina e Glutaraldeído	BioGlue	Cryolife Inc.	Como complemento de outros tipos de sutura (grampo e fio) para alcançar hemostasia; Na reparação de vasos sanguíneos (como aorta,	Rápida polimerização (início em 20 à 30seg); Boa adesão ao tecido.	Risco de toxicidade do glutaraldeído.
Cola de Fibrina	Tissel	Baxter Inc.	Complemento para hemostasia;		Risco de doença na transferência de sangue;
	Evicel	Ethicon Inc. (Johnson & Johnson Co)	Controle de sangramento com técnicas cirúrgicas convencionais; Complemento para fechamento de colostomias;	Cura rápida; Biocompatibilidade;	Risco de reação alérgica; Risco de transmissão de infecção;
	Vitagel	Orthovita Inc.	Vitagel é utilizado durante procedimento cirúrgico, exceto neurocirurgia ocular;	Biodegradabilidade.	Longo tempo de preparação; Requer equipamentos auxiliares;
	Cryoseal System	Thermo Genesis Corp.	<i>Cryoseal System</i> é indicado como complemento para hemostasia de incisões na superfície do fígado.		Pouca adesão nos tecidos; Relativamente de alto custo.
Poli (etileno glicol) (PEG)	Coseal	Baxter Inc.	Linhas de sutura, vedação vascular e enxerto.	Formação rápida do gel; Rápida hemostasia;	Risco de inchaço; Risco de reação alérgica;
	Duraseal	Covidien Inc.	Selagem de líquido cefalorraquidiano (CFS)	Biocompatibilidade; Adesão de tecido.	Relativamente de alto custo.

Com base no Quadro 1, cabe destacar que os adesivos teciduais sintéticos mais pesquisados e utilizados são os cianoacrilatos ($C_5H_5NO_2$) e as colas biológicas à base de fibrina ($C_2H_4O_2$), Albala (2003), Eaglstein e Sullivan (2005) e Souza e Briglia (2011). De modo geral, embasado em Haber *et al.* (2004) e Soares Junior (2010), os cianoacrilatos são utilizados principalmente como agentes anastomóticos e hemostáticos. Com base em Singer (2003), Toriumi *et al.* (1998) e Singer *et al.* (2004), o avanço significativo do cianoacrilato é no *Dermabond*[®], pois esse demonstrou efetividade no fechamento da pele em grande variedade de aplicações, como em lacerações, incisões cirúrgicas, dermatologia, ginecologia e ortopedia, além de experimentos em animais. Segundo Haber *et al.* (2004), Singer *et al.* (2004) e Bahten *et al.* (2006), o polímero *Dermabond*[®] apresenta maior flexibilidade, melhor adaptação aos tecidos corporais, tempo mais longo de permanência e menor rompimento da estrutura tridimensional.

Brennan (1991) e Quinn *et al.* (2005) afirmam que a utilização da cola de fibrina só foi bem difundida quando foi desenvolvido a capacidade de produzir fibriogênio altamente concentrado, resultando em um adesivo de fibrina com melhor aderência. Para Lee e Jones (2005) e Demirel *et al.* (2008), as propriedades hemostáticas, oclusiva, adesiva, promotora da cicatrização (estímulo ao crescimento dos fibroblastos) e antisséptica conferem a cola de fibrina uma gama de aplicações clínicas.

Segundo Reece *et al.* (2001), os adesivos à base de fibrina são utilizados em procedimentos cirúrgicos para controlar sangramentos. Também foram relatados em inúmeras pesquisas o uso da fibrina como agente hemostático e selante em cirurgia cardiovascular, neurocirurgia, em tratamentos de doenças gastrointestinais, em cirurgia plástica, enxertos de pele, cirurgias de cabeça e pescoço, urologia e oftalmologia, Koveker (1982), Stark e De-leval (1984), Gauthier e Lagoutte (1989), Rousou *et al.* (1989), Shaffrey *et al.* (1990), Sierra e Saltz (1993), Spotnitz (1995), Patel *et al.* (1996), Currie *et al.* (2001), Schenk *et al.* (2002), Albala (2003) e Wheat e Wolf (2009).

2.2.2.2 Adesivos inspirados a partir da natureza

Park *et al.* (2017) afirmam que, a evolução da adesão no meio natural contribuiu com um papel decisivo para bioinspiração e biomimetização no

desenvolvimento de adesivos teciduais. Os exemplos a seguir revisam os mecanismos de adesão de organismos vivos e as opções sintéticas obtidas a partir da observação de sistemas de adesão natural, além de ressaltar os princípios para adesivos biomédicos de sucesso.

Embasado em Waite (1987), o entedimento sobre mecanismo de adesão de organismos do meio ambiente, que grudam em superfícies molhadas, permitiu o desenvolvimento de adesivos teciduais com melhor aderência nos tecidos úmidos. Pesquisadores observaram que os Mexilhões, espécie *Mytilus edulis*, aderem firmemente a várias superfícies subaquáticas, como rochas marinhas e cascos de navios, mesmo sobre severas ondulações do mar. A partir dessa informação, foi identificado que os mexilhões escretam material adesivo denominado de Proteína Adesiva do Mexilhão (PAM), o que possibilita sua excelente aderência em locais úmidos.

Estudos têm demonstrado que esta forte adesão é devido, principalmente, à presença de um aminoácido contendo catecol, chamado L-3,4-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA), uma hidroxilação pós-traducional da tirosina, segregadas na estrutura de proteínas adesivas do mexilhão, Waite e Tanzer (1980), Waite (1987) e Strausberg e Link (1990). Embora os mecanismos de adesão e reticulação dos PAMs não sejam completamente conhecidos, foi constatado que grupos de hidroxila do DOPA são capazes de gerar quimissorção em superfícies polares com formação de ligações de hidrogênio às superfícies hidrofílicas, Waite (1987). Além disso, a oxidação alcalina ou alcalina DOPA promove reações de reticulação nas PAMs, possibilitando as propriedades de coesão e elasticidade dessas proteínas, Waite e Tanzer (1980), Waite (1990), Deming (1999) e Waite e Qin (2001).

Considerando as propriedades excepcionais e únicas das PAMs, inicialmente foram realizadas pesquisas focadas na extração direta e isolada da proteína adesiva de mexilhões. Surgiram também estudos sobre a síntese de polipeptídeos contendo DOPA. Estudiosos investigaram a funcionalização de outros monômeros / polímeros com DOPA ou compostos análogos ao DOPA. Um grupo de pesquisadores relatou modificação de poli (etileno glicol) (PEG) da DOPA, Yamamoto *et al.* (1996); Yu *et al.* (1999); Yamamoto *et al.* (2000); Tatehata *et al.* (2000); Messersmith *et al.* (2000); Tatehata *et al.* (2001) e Wang *et al.* (2007). Em estudos mais recentes, com base em Mehdizadeh *et al.* (2012), cientistas desenvolveram o adesivo Mexilhão à Base de Citrato Injetável (iCMBAs) para uso cirúrgico.

Dessa forma, conforme Mehdizadeh e Yang (2013), a aderência em superfície seca e úmida de adesivos sintéticos, inspirados em mexilhões, abriu campo para o desenvolvimento de uma nova família de adesivos para tecidos que são

capazes de obter excelente adesão em superfícies úmidas e mostram - se seguros para utilização no corpo humano, sem qualquer efeito adverso durante a aplicação e degradação.

Com base em Geim *et al.* (2003) e Lee *et al.* (2007), outra observação sobre mecanismo de adesão natural que merece destaque, refere-se ao contato entre as patas da lagartixa e uma área oposta que geram forças adesivas suficientes, permitindo que essas fiquem aderidas as superfícies verticais, até invertidas. Esse recurso extraordinário de adesão de lagartixas se baseia em milhões de cabelos nanoestruturados de poliimida, chamados cerdas, que cobrem as solas das patas da espécie. Na submicroestrutura de escalas, forças capilares e interações de Van der Waals são os principais mecanismos de adesão em materiais hidrofílicos e hidrofóbicos.

A partir desse conhecimento, pesquisadores desenvolveram adesivos de poli (dimetilsiloxano) (PDMS) com características de superfície em nanoescala que lembram as cerdas das patas da lagartixa. Conforme Lee *et al.* (2007) e Geim *et al.* (2003), para solucionar a limitação identificada sobre a aderência úmida desse adesivo foi realizado um revestimento na sua superfície formando um filme de polímero, mimetizado a partir do mexilhão. Assim, com a combinação das duas estratégias de biomimetização, mecanismos de aderência da lagartixa e o poder de adesão dos mexilhões em superfícies úmidas, resultou em um adesivo com a capacidade de aderência reversível à diferentes superfícies em condições secas e úmidas.

Segundo Mahdavi *et al.* (2008), um grupo de pesquisadores também relata a preparação de tecido inspirado nas cerdas das patas da lagartixa, desenvolvendo o adesivo de poli (acrilato de glicerol-co-sebacato) (PGSA), sendo esse depois revestido por dextrano³ oxidado para melhorar a adesão no tecido. Dessa forma, aproveitaram a elasticidade e biodegradabilidade do PGSA para preparar uma alternativa de adesivo supostamente biocompatível.

Mediante o exposto, Park *et al.* (2017) afirmam que, no desenvolvimento de adesivos médicos, a adesão em regiões úmidas é considerada um grande desafio. Assim, através de meios bioinspirados ou biomiméticos de traduzir mecanismos naturais de adesão em abordagens sintéticas é possível economizar a síntese de adesivos que consome tempo, além de obter princípios eficientes. Conforme revisado, a tradução dos mecanismos naturais de adesão do mexilhão marinho e lagartixas ajudaram no desenvolvimento de adesivos eficazes para aplicações biomédicas, destacadamente quanto à aplicação em superfícies úmidas.

³ H(C₆H₁₀O₅)_xOH

2.2.3 Sutura e cirurgia com grampos

A sutura com grampo pode ser realizada através de dispositivos mecânicos, geralmente por um grampeador, que coloca grampos cirúrgicos na pele para unir as bordas do ferimento, Edgerton (1988) e McCarthy, (1990). O uso do grampeador em suturas foi relatado pela primeira vez em 1908, Boothe (1998). Os grampos cirúrgicos podem ser fabricados de diversos materiais, tanto metálicos (ligas de nitinol, aço inoxidável e titânio) como absorvíveis (poliglactina 910, polidioxanona – PDS, dentre outros). Cabe ressaltar que os grampos metálicos por serem resistentes, maleáveis e possuírem mínima reatividade em tecidos, têm o seu uso amplamente difundido, Julian e Ravitch (1986) e Boothe (1998).

Em conformidade a Santo *et al.* (2011), a evolução das suturas mecânicas por meio da utilização de grampeador tornou-se um verdadeiro avanço tecnológico, representou o conceito de um novo produto com a combinação de novas funções, resultando em melhorias, efetivo ganho de qualidade e produtividade. Suas aplicações atingiram uma diversidade de procedimentos como: anastomoses gastrointestinais, ressecção pulmonar, cardiovascular ou hepática, Boothe (1998).

Cabe enfatizar que os grampos são aplicados a uma grande variedade de procedimentos cirúrgicos, por exemplo, grampos metálicos com propriedades ferromagnéticas são eficientes em cirurgia na artéria coronária e em outras reconstruções vasculares. A utilização desses grampos pode contribuir no acompanhamento e diagnóstico dos pacientes, pois é possível identificá-los na ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada, Gold *et al.* (1989) e Nagatani *et al.* (1998).

Os grampos de nitinol também merecem destaque e são comumente utilizados em cirurgias ortopédicas, apresentando resultados satisfatórios comprovados por estudos científicos, Schipper e Ellington (2019), Shibuya *et al.* (2007) e Farr *et al.* (2010). No que tange a variedade de formas e mecanismos alcançados ao longo dos anos, os grampos para cirurgia de aneurisma cerebral e vasos sanguíneos se destacam, Louw *et al.* (2001).

2.2.3.1 Tipos de grampos e aplicações

Segundo Hering *et al.* (1993), os grampos metálicos utilizados em suturas de pele são estruturas compostas basicamente de titânio e aço inoxidável. Existem vários tipos de forma de grampos, porém os mais comuns são o arqueado e o retangular, conforme Figura 14 (a) e (b), respectivamente. A principal diferença entre as formas está no braço de fixação à pele. Entretanto, ambos os grampos não apresentam discrepâncias em relação aos resultados da aplicação clínica.

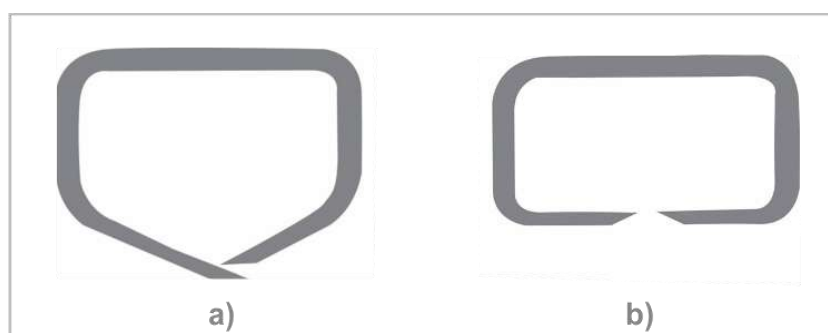


Figura 14 - Esquema dos grampos de titânio: (a) tipo arqueado e (b) tipo retangular. Fonte: Adaptado de Hering *et al.* (1993).

Manavbas *et al.* (2011) afirmam que, os grampos cirúrgicos de titânio em formato “V” são bastante utilizados em cirurgia endoscópica para hemostasia e obliteração, esse tipo está disponível em três tamanhos: pequeno, médio e grande.

De acordo com Wu *et al.* (2019), os grampos de nitinol são aplicados em osteotomias, artrodeses, para fixação de fraturas, cirurgias nos pés e tornozelos, dentre outras. O nitinol é uma liga, composto por níquel e titânio, que exhibe propriedades superelásticas e com características de memória de forma (*Shape Memory Alloys - SMA*), Sun e Hwang (1993) e McNaney *et al.* (2003). O design básico do grampo para cirurgias ortopédicas inclui dois ou quatro pontos de fixação: os córtices proximais em que a curvatura do grampo entra em contato com o osso e os córtices distais na ponta do grampo, Schipper e Ellington (2019). A Figura 15 demonstra alguns tipos de grampos SMA e os dispositivos de aplicação.



Figura 15 – (a) Tipos de grampos SMA, (b) dispositivos de aplicação e (c) utilização em fratura de osso. Fonte: Adaptado de MedShape Inc. (2018), Medgadget, Inc. (2013), Nextremity Solutions, Inc. (2019), Metric Medical Devices Inc. (2013) e Trilliant Surgical (2020).

As pontecialidades dos grampos de SMA foram comprovadas nos estudos de Yang *et al.* (1987) que relataram a fixação desses grampos em fraturas de tornozelos, de patelas, de olécrano, de metacarpais e falangeanas. Os resultados demonstraram que maioria das fraturas cicatrizaram satisfatoriamente com amplitude total de movimento das articulações, não apresentou sinais de infecção ou sensibilidade na região da cirurgia. Também não há nenhuma evidência, através da radiografia, quanto ao seu afrouxamento ou absorção óssea. Na avaliação histológica foi comprovado que grampo de nitinol é biologicamente compatível.

Além desse estudo, Dai *et al.* (1993) revisaram fraturas intra-articulares tratadas apenas com grampos de nitinol, sem qualquer fixação adicional. Os mesmos foram utilizados em fraturas de patelas, tornozelos, olécranos, condilares laterais, capitelar e de platô tibial. Os resultados indicaram a cicatrização das fraturas em dois meses. Além disso, dos noventa e três pacientes em acompanhamento durante um ano, nenhum demonstrou sinais clínicos de infecção tardia, reação local de corpo estranho ou evidência radiográfica, como arrancamento, quebra ou afrouxamento desses grampos.

Os dispositivos SMA podem ser usados para gerar compressão interfragmentar em fraturas quando são difíceis ou impossíveis por técnicas

convencionais de sutura, sua fixação é rápida e altamente versátil. A fixação desses grampos pode ser mais resistente do que dispositivos tradicionais, especialmente quando múltiplos grampos são utilizados. O dispositivo de SMA pode obter compressão uniforme na fratura, Mcknight *et al.* (2018); Hoon *et al.* (2016); Lai *et al.* (2017) e Wu *et al.* (2019). Em contrapartida, existem várias limitações ao uso do grampo de SMA, como nas aplicações em ossos osteoporóticos e em fraturas altamente cominutivas, além disso, a corrosão galvânica é uma preocupação quando metais diferentes são usados na mesma fixação. Por fim, esses implantes estão associados ao aumento do custo quando comparados aos métodos tradicionais, Wu *et al.* (2019).

Os grampos para cirurgia de aneurisma foram alternativas revolucionárias e foram aperfeiçoadas ao longo dos anos, Louw *et al.* (2001). Com base em Rinaldo *et al.* (2020), os grampos são colocados no aneurisma, temporariamente, até a sua reconstrução. Em caso de aneurismas complexos, requer a utilização de sistemas múltiplos de grampos. A Figura 16 mostra os grampos metálicos transitórios, de prata maleável e aço inoxidável, desenvolvidos, aperfeiçoados e produzidos durante a era pioneira da cirurgia de aneurisma.

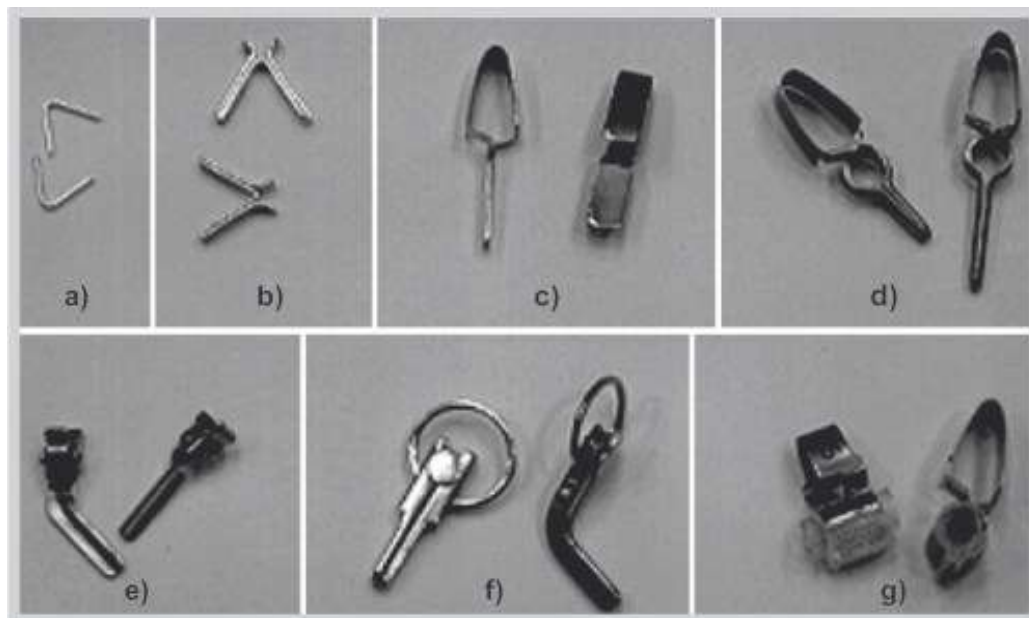


Figura 16 - Grampos transitórios na era pioneira da cirurgia de aneurismo: (a) grampo em formato V, (b) grampo Olivercrona, (c) grampo Mayfield, (d) grampo Drake, (e) grampo Heifetz, (f) grampo Loughheed – Ker e (g) grampo Sundt. Fonte: Louw *et al.* (2001).

Os complexos casos de cirurgia de aneurisma despertaram demandas para o desenvolvimento de novos projetos de grampos cirúrgicos, Louw *et al.* (2001). Assim, conforme Yas *et al.* (1977), foi desenvolvido um clipe de mola em forma cruzada, com alta pressão de fechamento e com base estreita, que permitiu eficiência na aplicação. Sugita *et al.* (1984) desenvolveram uma variedade desses grampos em liga de titânio (Ti-6Al-4V), incluindo os do tipo longo com até 4 cm de comprimento. Esses últimos foram utilizados efetivamente para tratar casos de aneurisma grandes e profundos. Também foram desenvolvidos aplicadores para potencializar esta prática cirúrgica. Os grampos de aneurisma Sugita® e seus aplicadores são divididos basicamente por séries e por cores: a cor da mola verde representa os do tipo padrão, na cor rosa os minis e na cor azul os longos. Na Figura 17, são ilustrados alguns tipos de grampos com suas respectivas cores, seus dispositivos de aplicação, dimensões e utilização.

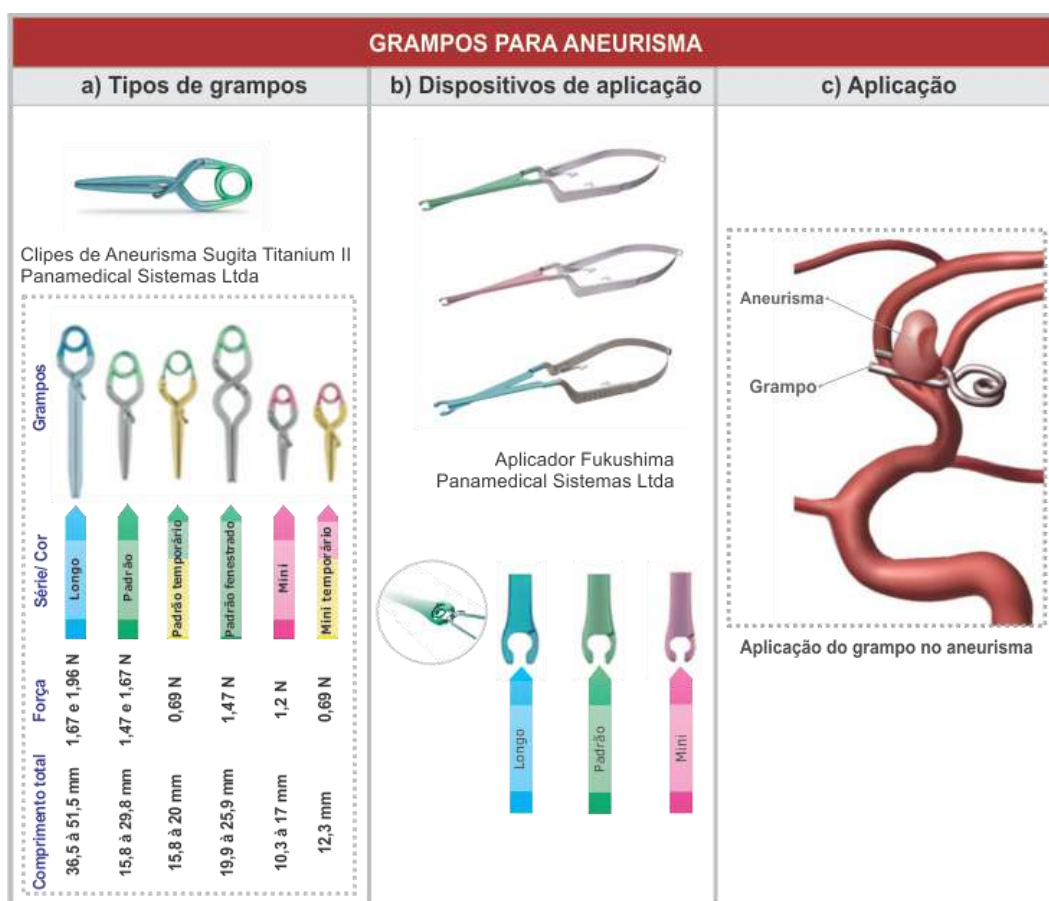


Figura 17 – (a) Tipos de grampo por série/cor, (b) tipos de aplicadores por série/cor e (c) aplicação do grampo em cirurgia de aneurisma. Fonte: Adaptado de Panamedical Sistemas Ltda (2020) e Rinaldo *et al.* (2020), Louw *et al.* (2001) e Sugita *et al.* (1984).

Conforme a Figura 17, os grampos cirúrgicos da série padrão, padrão fenestrado, mini e longos são apropriados para oclusão permanente de aneurisma cerebral. Os grampos temporários padrão e os temporários mini são indicados para oclusão temporária de vasos sanguíneos. Os aplicadores para aplicação dos grampos Sugita® estão disponíveis nos tamanhos: 70 mm, 90 mm e 110 mm e sua angulação varia de 15° a 30°.

Segundo Venezuela *et al.* (2019), embora os grampos não absorvíveis estejam disponíveis há algum tempo para a sutura, opções absorvíveis foram introduzidas recentemente. O primeiro dispositivo comercial que oferece tecnologia de grampeamento absorvível foi o INSORB® (Incisive Surgical Inc.). Esse dispositivo, segundo Guttormson e Andrisevic (2009) e Herridge (2004), é um grampeador que contém grampo absorvível subcuticular de copolímero poli (D, L-lactídeo – co - glicolídeo) para o fechamento de feridas. Esse grampo possui formato “U” com dimensões de 5 mm × 3,5 mm e peso de aproximadamente 8 mg, conforme demonstrado na Figura 18. Cabe ressaltar que o grampo absorvível perde sua força tensil ao longo de várias semanas, à medida que ocorre a reparação da ferida e o fortalecimento dos tecidos afetados.

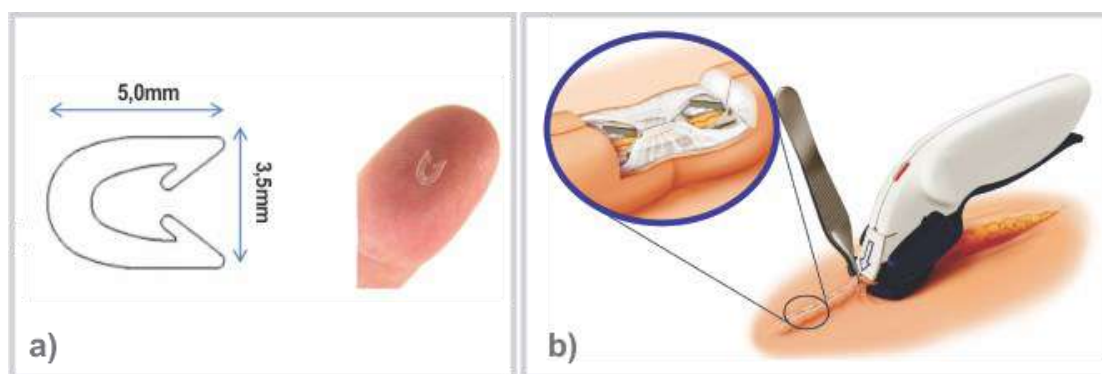


Figura 18 – (a) Grampo absorvível em formato “U” com as respectivas medidas e (b) grampeador INSORB® sendo utilizado na sutura. Fonte: Adaptado de Incisive Surgical Inc.(2008) e Guttormson e Andrisevic (2009).

Com base em Guttormson e Andrisevic (2009) e Venezuela *et al.* (2019), o INSORB foi extensivamente estudado e foi clinicamente comprovado que apresenta benefícios aos pacientes, podendo ser aplicado em diferentes procedimentos como obstétricos, ortopédicos, transplantes, plásticas e cirurgia colorretal. Para Schrufer-Poland *et al.* (2016), Bron e Zakine (2016) e Nitsche *et al.* (2012), as vantagens no uso

desses dispositivos são a menor incidência de infecção, tempo cirúrgico reduzido, menor desconforto do paciente, diminuição do uso de analgésicos, além de excelente resultado estético.

Na pesquisa de Biedrzycki e Brounts (2016) relata-se que o grampeador INSORB® teve um bom desempenho no fechamento de incisões na pele após cirurgias exploratórias de celiotomia em cavalos. Os grampos absorvíveis subcuticulares permitiram a drenagem natural da ferida contribuindo para baixa incidência de infecções na região da sutura. Em contrapartida, Vierhout *et al.* (2017), constataram uma maior incidência de deiscência na ferida, após procedimento cirúrgico vascular periférico. Dessa forma, os grampos absorvíveis foram considerados insuficientes para aplicar a força necessária e, assim, reter a revascularização do edema, o que resultou em uma ferida aberta e com taxa de infecção (média de 15%).

Biedrzycki e Brounts (2016) em sua pesquisa, constataram dificuldade em suturar com grampos poliméricos absorvíveis os tecidos espessos e rígidos em regiões no corpo do cavalo. A implatação desse grampo na pele do animal não foi alcançada. Diante de um problema similar, Dresner e Hilger (2009) comprovaram limitação na colocação precisa dos grampos cirúrgicos absorvíveis no couro cabeludo, devido à camada de pele mais espessa. Essa dificuldade foi relacionada com inadequação das propriedades mecânicas dos grampos poliméricos utilizados na sutura de tecidos espessos. Dessa forma, sugestões de materiais metálicos absorvíveis foram propostos para serem utilizados no INSORB.

Com base Vierhout *et al.* (2017), Wu *et al.* (2016), Cao *et al.* (2013) e Venezuela e Dargusch (2019), ligas à base de Zinco (Zn), bem como à base de Magnésio (Mg) apresentam grande potencial para aplicação em grampos absorvíveis. Essas são biodegradáveis, biocompatíveis, destacando-se as ligas de Mg que são degradadas em menos de seis meses. Além disso, apresentam propriedades mecânicas superiores a dos polímeros.

Mediante pesquisas, verifica-se potencialidade dessas ligas metálicas para suturas absorvíveis. Wu *et al.* (2016) e Cao *et al.* (2013) argumentaram sobre a fabricação de grampos absorvíveis à base de Mg para fechamento da incisão, após anastomose gástrica em porcos e cães *beagle*. O grampo de Mg permitiu uma cicatrização segura da lesão, força de retenção adequada durante o período crítico de cicatrização e a degradação dentro 3 a 6 meses. Cabe destacar que, na aplicação em anastomose, o grampo de Mg não precisa ser dissolvido em curto período. Desse modo, é provável que o de Zn biodegradável tenha sucesso semelhante ao do Mg.

Outro exemplo de dispositivo polimérico que merece destaque, conforme Lv *et al.* (2016), é o estudo de controle randomizado realizado para avaliar a eficácia e

segurança do grampo polimérico absorvível, chamado Lapro - Clip. Esse é utilizado para o fechamento de coto apendicular em Laparoscopia Apendicectomia (LA) e foi comparado com clipe não absorvível, chamado Hem-o-lok. O clip absorvível é fabricado de poli - hidroxilado e poliéster de glicose (Lapro – Clip®, Convivial, NC, USA). Os resultados comprovaram que o grupo de pacientes que utilizaram o grampo absorvível Lapro - Clip demonstrou uma diferença mínima na taxa de complicação em comparação com os pacientes que utilizaram o clipe Hem-o-lok. Assim, constatou-se que o Lapro-Clip é uma ferramenta adequada para fechamento de coto apendicular em Laparoscopia Apendicectomia (LA). Entretanto, existem algumas limitações da aplicação desse em pacientes com apêndice gravemente inflamado e/ou com apêndice com base grande, maior que 11 mm. Dessa forma, cabe aos cirurgiões avaliarem a segurança no uso do Lapro-Clip de acordo com o modelo de fator de risco. A Figura 19 ilustra o grampo absorvível Lapro-Clip.

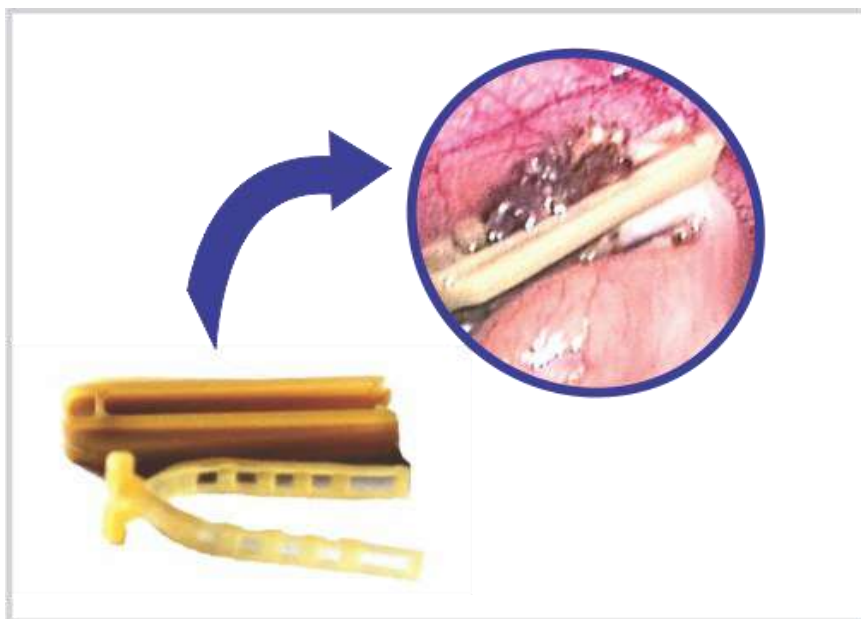


Figura 19 – Grampo absorvível Lapro – Clip para fechamento de coto apendicular em Laparoscopia Apendicectomia (AL).

2.2.3.2 Tipos de grampeadores

Sobre os grampeadores de sutura, segundo Lutosa *et al.* (2001), o manejo correto desses é de fundamental importância, pois pode acarretar altas taxas de morbidade e mortalidade a partir do procedimento inadequado. De modo geral, os grampos ou cargas são fixados na pele por meio do grampeador. Com base em Martins *et al.* (2013), as cargas podem ser encontradas em diferentes tamanhos, cuja utilização depende do tipo de tecido e do tamanho da lesão.

Para Guttormson e Andrisevic (2009), normalmente o grampeador é um dispositivo de uso descartável e contém vinte e cinco grampos cirúrgicos. Segundo Duarte e Santos (2002), existem grampeadores concebidos para utilização nos mais variados procedimentos, englobando praticamente todas as especialidades cirúrgicas. Os grampeadores podem ser classificados em três grupos básicos:

1. Grampeadores simples: são aqueles em que os grampos são aplicados por unidade para aproximar superfícies ou fixar estruturas. A esse grupo pertencem os grampeadores cutâneos usados apenas para o fechamento da pele. Possuem configuração completamente diferente daqueles que são utilizados em vísceras. São apresentados em diversos tipos, tamanhos e podem ser aplicados inclusive para fixação de retalhos de pele. Pertencem a essa categoria os grampos hemostáticos, tanto para uso em cirurgia convencional como em videolaparoscopia. Os grampos de fixação também são utilizados para fixar telas em herniorrafias realizadas por laparoscopia.

Mostram-se na Figura 20 os grampeadores de modelos (a) ER320, (b) ER420, (c) L314 e (d) LX105 e os seus grampos. Os grampeadores (a) e (b) são descartáveis, sendo os (c) e (d) reutilizáveis. As embalagens das cargas dos grampos apresentam formas semelhantes, nos tamanhos pequeno, médio e grande, identificadas através de cores (verde, amarelo, azul entre outras). O grampo é de material titânio e possui formato curvado com diferença apenas nos tamanhos, esse quando aplicado ocorre deformação plástica.

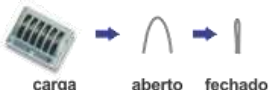
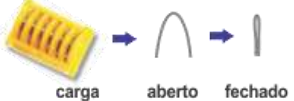
1. GRAMPEADORES SIMPLES		
Grampeador	Grampo	Descrição
 a) Ligacclip® ER320	 Ligacclip® LT300	<p>*Grampeador: endoclipador descartável. Pré - recarregado com 20 ou 30 grampos.</p> <p>*Grampo: cartucho com 6 grampos de titânio no tamanho médio/grande. Largura do grampo aberto 5,5mm e comprimento fechado 8,7mm.</p>
 b) Ligacclip® ER420	 Ligacclip® LT400	<p>*Grampeador: endoclipador descartável que aplica 20 grampos automático, contém haste giratória.</p> <p>*Grampo: cartucho com 6 grampos de titânio no tamanho grande. Largura aberto 8,0mm e comprimento fechado 12,0mm.</p>
 c) Ligacclip® L314	 Ligacclip® LT300	<p>*Grampeador: aplicador de grampo laparoscópico reutilizável.</p> <p>*Grampo: cartucho com 6 tipos de tamanho médio/grande, de material titânio. Largura do grampo aberto 5,5mm e comprimento fechado 8,7mm.</p>
 d) Ligacclip® LX105	 Ligacclip® L314	<p>*Grampeador: aplicadores reutilizáveis, com trava, mandíbula reta. Comprimento de 14cm.</p> <p>*Grampo: cartucho com 6 tipos de tamanho pequeno, de material titânio. Largura do grampo aberto 2,5mm e comprimento fechado 3,0mm.</p>

Figura 20 - Tipos de grampeadores simples e seus respectivos grampos. Fonte: Adaptado do Ethicon Endo - Surgery (2012) e *Ethicon Product Catalog* (2014).

2. Grampeadores para sutura contínua: sua utilização é para situações em que há necessidade de suturas contínuas. Sua aplicação é ampla na cirurgia do sistema digestivo. Também podem ser empregados em procedimentos no tórax, como em biópsias apicais e fechamento de brônquios.

Na Figura 21, são mostrados os grampeadores de modelos (a) TL60, (b) TX60 e (c) AX55B, bem como seus grampos. Os grampeadores citados são todos considerados descartáveis. O modelo (a) TL60 é do tipo linear, o (b) TX60 é linear automático e (c) AX55B é linear articulável. As embalagens das cargas dos grampos apresentam formas semelhantes e cores diferentes, sendo específica para cada tipo de grampeador. As cores identificam o tamanho dos grampos (pequeno, médio e grande) utilizados em diferentes espessuras de tecidos. Os grampos são de material titânio, com formato retangular, aplicados na pele continuamente através dessa categoria de grampeadores.

2. GRAMPEADORES PARA SUTURA CONTÍNUA		
Grampeador	Grampo	Descrição
 a) Proximate® TL60	 Carga TR60	<p>*Grampeador: linear de 60 mm. Aplicam fileiras com 20 grampos.</p> <p>*Grampo: utilizado em tecidos normais, material titânio. Altura do grampo aberto 4,5 mm e altura fechado 1,0 - 2,5 mm.</p>
 b) Proximate® TX60	 Carga XR60B Carga XR60G	<p>*Grampeador: linear automático de 60 mm. Aplicam duas fileiras com 20 grampos.</p> <p>*Grampo: utilizado em tecidos normais e espessos, de material titânio. Altura do grampo aberto 3,5 mm (carga azul) e 4,8 mm (carga verde). Altura do grampo fechado de 1,5mm (carga azul) e 2,0 mm (carga verde).</p>
 c) Proximate® AX55B	 Carga XR60B	<p>*Grampeador: lineares articuláveis de 55mm. Aplicam fileiras com 20 grampos.</p> <p>*Grampo: utilizado em tecidos normais, material titânio. Altura do grampo aberto 3,5mm e fechado 1,5mm.</p>

Figura 21 - Tipos de grampeadores que apenas cortam e seus respectivos grampos. Fonte: Adaptado do Ethicon Endo - Surgery (2012) e *Ethicon Product Catalog* (2014).

3. Grampeadores que suturam e cortam: grupo de aparelhos que associa a capacidade de corte à capacidade de suturar, permitindo a realização de anastomoses entre vísceras ocas. São divididos em dois grupos: lineares cortantes e circulares.

Na Figura 22, são mostrados os grampeadores de modelos a) NTLC55, (b) TLC55 e (c) CS40G e seus respectivos tipos de grampos. Esses grampeadores são descartáveis e considerados multifuncionais: suturam e cortam. O grampeador (a) NTLC55 e o (b) TLC55 são lineares cortantes, enquanto o (c) CS40G é curvo cortante. Os grampeadores lineares cortantes são utilizados para seccionar, suturar e também para realização de anastomoses. A presença da lâmina, que corta o tecido ao mesmo tempo em que o sutura, é realizada pela aposição sequencial dos grampos, facilitando a confecção de anastomoses na maioria das vezes látero-laterais. Em cirurgias que demandam grande número de suturas, esses instrumentos encontram vasta aplicabilidade, como nas gastrectomias e na cirurgia bariátrica. Podem ter desenhos adaptado aos procedimentos laparoscópicos. Os grampeadores circulares são compostos de duas partes, sendo uma menor, removível, e a outra maior e circular. A menor é chamada de ogiva, onde é fixado um dos segmentos para realizar a anastomose. A parte maior, circular, é introduzida pelo outro segmento, essa ao

mesmo tempo que sutura, corta o tecido para anastomose por meio de uma lâmina circular interna. Esses instrumentos possuem diâmetros variados.

As embalagens das cargas dos grampos apresentam formas e cores diferentes, sendo também específica para cada tipo de grampeador. As cores identificam o tamanho dos grampos (pequeno, médio e grande). Esses são utilizados em diferentes espessuras de tecidos. Os grampos são de titânio e com formato retangular e quando fechados, adquirem um formato 3-D.

3. GRAMPEADORES QUE SUTURAM E CORTAM		
Grampeador	Grampo	Descrição
 a) Proximate® NTLC55	 → aberto → fechado Carga SR75 aberto fechado	<p>*Grampeador: linear cortante de 55 mm, seleciona a altura de grampos, cabo ergonômico antideslizante e capacidade de disparo de ambos os lados.</p> <p>*Grampo: carga universal de 55 mm com seis linhas de grampos, formação de grampos em 3-D e capacidade de ajuste para as cores azul, dourada e verde. Altura do grampo aberto 4,3 mm e fechado 1,5mm, 1,8mm e 2,0mm.</p>
 b) Proximate® TLC55	 → aberto → fechado Carga TVR55 aberto fechado  → aberto → fechado Carga TCR55 aberto fechado  → aberto → fechado Carga TRT55 aberto fechado	<p>*Grampeador: grampeador linear cortante de 55 mm, com selecionador de altura de grampos, cabo ergonômico antideslizante e capacidade de disparo de ambos os lados.</p> <p>*Grampo: de material titânio. Carga branca para tecidos finos/vasculares, altura do grampo aberto 2,5 mm e altura do grampo fechado 1,0 mm. Carga azul utilizados em tecidos normais, altura aberto 3,85 mm e fechado 1,5 mm. Carga verde para tecidos espessos, altura do grampo aberto 4,5 mm e fechado 2,0 mm.</p>
 c) Contour® CS40G	 → aberto → fechado Carga CR40G aberto fechado	<p>*Grampeador: curvo cortante de 40 mm.</p> <p>*Grampo: grampo de titânio, carga verde. Utilizado em tecidos espessos. Altura do grampo fechado 2,0mm.</p>

Figura 22 - Tipos de grampeadores que suturam e cortam, bem como seus respectivos grampos. Fonte: Adaptado do Ethicon Endo - Surgery (2012) e *Ethicon Product Catalog* (2014).

2.2.3.3 Funcionamento e aplicação dos grampos e grampeadores

A realização de suturas mecânicas envolve uma tecnologia de aplicação de grampos de forma sequencial e ordenada, visando promover a fixação segura dos tecidos e garantindo sua integridade e vascularização, Duarte e Santos (2002). Dessa forma, no fechamento de feridas cirúrgicas ou fixação do grampo, as bordas da ferida devem ser evidentemente justapostas e invertidas por um instrumento auxiliar, enquanto o cirurgião aplica os grampos, conforme demonstrado na Figura 23 (a). Já na remoção do grampo da pele, Figura 23 (b), existem extratores especiais para este fim: dois dentes do extrator são posicionados entre a pele e o grampo, enquanto um terceiro, fazendo a pressão sobre o grampo, promove sua abertura, Edgerton (1989) e Mccarthy (1990).

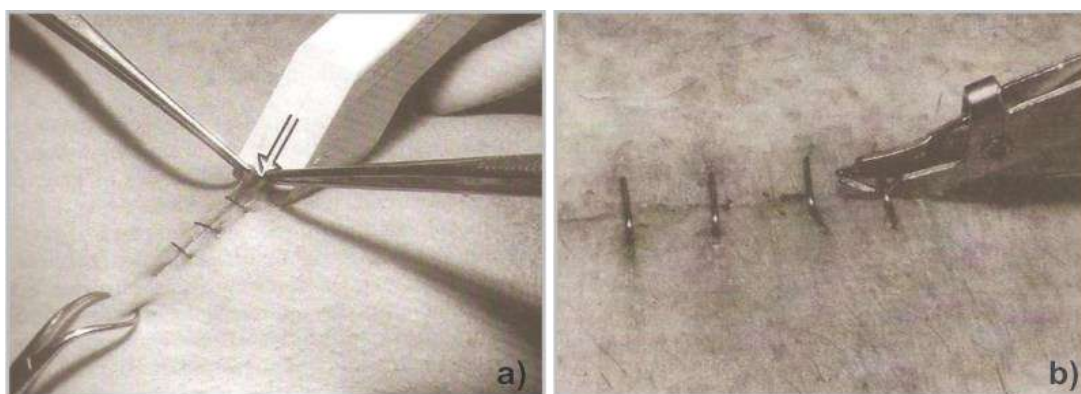


Figura 23 – (a) Aplicação dos grampos na pele com auxílio da pinça e (b) remoção do grampo da pele através do extrator. Fonte: Hering *et al.* (1993, p. 211).

Na concepção de Guttormson e Andrisevic (2009), a colocação de grampos absorvíveis é uma técnica rápida e simples, de duas etapas. Assim, utilizando uma pinça, o tecido é agarrado no ápice da ferida e o grampeador é acionado. Em seguida, o grampo é colocado horizontalmente de forma precisa na derme, com intervalos de 7 mm, em cada lado da incisão.

Com base Hering *et al.* (1993), os grampos metálicos devem penetrar a epiderme e derme sem transfixar totalmente o tecido celular subcutâneo. A Figura 24 ilustra o grampo metálico fixo na camada epiderme e derme.

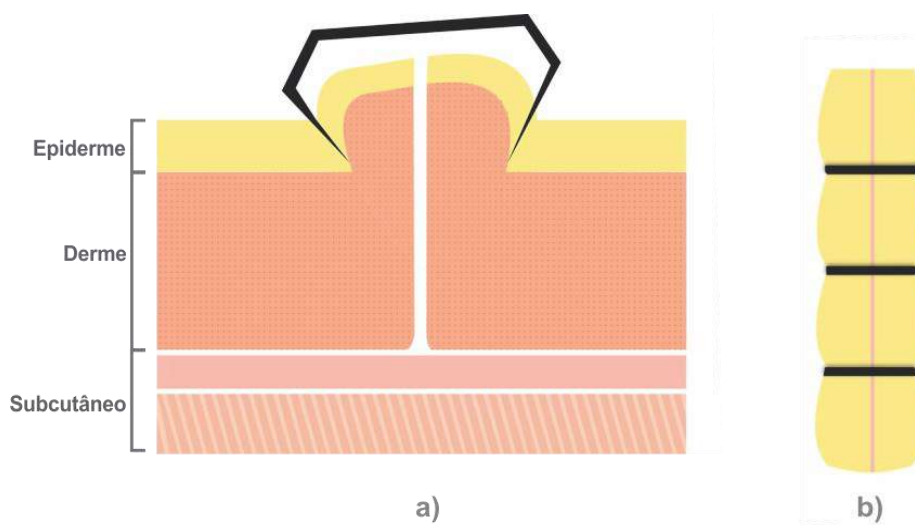


Figura 24 - (a) Grampo fixo na camada epiderme e derme sem transfixar o tecido celular subcutâneo e (b) vista superior do grampo fixo na pele. Fonte: Adaptado de Hering *et al.* (1993, p. 211).

De acordo com Hering *et al.* (1993), o fechamento da pele com grampos é de três a cinco vezes mais rápido em relação aos métodos tradicionais, havendo uma economia de 5 a 15 minutos no fechamento de laparotomias⁴. Com base em Nadine e Semer (2001), o uso do grampeador em sutura apresenta vantagens, principalmente quando é necessário suturar uma ferida que sangra rapidamente (por exemplo, na região da cabeça) para diminuir a perda de sangue. Além disso, essa técnica diminui, ao máximo, as possibilidades de intercorrências no pós-operatório, Duarte e Santos (2002). Quanto a retirada do grampo, Hering *et al.* (1993), enfatizam que na prática clínica, o desconforto é mínimo, desde que, conforme Nadine e Semer (2001), utilize-se o instrumento removedor próprio para grampo.

Segundo Duarte e Santos (2002), como em todas as cirurgias, cuidados essenciais devem ser tomados quando emprega-se grampeadores mecânicos. As complicações mais frequentes na sua utilização são: sangramento, fístula e estenose. Essas estão intimamente relacionadas aos cuidados prévios no preparo das bordas dos tecidos a serem suturados, às condições intrínsecas do paciente e o conhecimento do cirurgião no uso dos instrumentos de sutura mecânica. Os autores também enfatizam que não há dúvidas que os equipamentos mecânicos de sutura encarecem um procedimento. Talvez, essa seja a maior barreira para sua plena

⁴ Laparotomia: incisão cirúrgica (corte) na cavidade abdominal.

utilização. Entretanto, é importante levar em consideração que os gastos no tratamento de uma complicação podem ser muito maiores que o preço do equipamento que deixou de ser utilizado. Cabe ao cirurgião, fazer a análise do custo e do benefício para indicar sua aplicação.

Em suma, a sutura por grampo deve ser entendida como um procedimento mais rápido, com o menor trauma tecidual, capaz de restaurar a pele e, conseqüentemente, diminuir ao máximo as possibilidades de intercorrências no pós-operatório, Duarte e Santos (2002). Silva *et al.* (2014) afirmam que é necessário o desenvolvimento de grampos e grampeadores alternativos, com a mesma eficiência que apresentam os existentes, porém, com custos mais acessíveis.

2.3 Biomimética/ Biônica

A natureza desenvolveu e aperfeiçoou soluções para os seus desafios, de forma primorosa, em milhões de anos de evolução. O processo de adaptação resultou na seleção natural das espécies, somente aqueles suficientemente adaptados às suas funções e ao meio-ambiente sobreviveram. A evolução da natureza trouxe, portanto, o desenvolvimento de mecanismos biológicos altamente eficazes e energeticamente eficientes. Com base em tal constatação, pode-se afirmar que a natureza possui aptidões e atributos muito desenvolvidos. Dessa forma, a descoberta e o aprendizado das lições da natureza permitiram a ampliação das capacidades das invenções humanas, de modo a contribuir também para o desenvolvimento de projetos com grande potencial eco eficiente, numa aproximação com o modelo de sustentabilidade da natureza, Benyus (2007) e Bar-Cohen (2006).

Dentro deste tema, citado por Detanico (2011), está o Biomimetismo e a Biônica, sendo abordagens tecnologicamente orientadas para aplicar as lições de design da natureza buscando solucionar os problemas do homem. Os estudos da Biomimética são embasados nas soluções naturais de projeto, decodificando geometrias e funcionamentos, na busca do melhor aproveitamento e do menor desperdício de energia. Segundo Kindlein Jr. e Guanabara (2005), a biônica é uma ciência multidisciplinar que pesquisa nos sistemas naturais os princípios, propriedades (estruturas, processos, funções, organizações e relações) e seus mecanismos, com objetivo de aplicá-los na criação de novos produtos ou solucionar problemas técnicos existentes na projeção.

Conforme Soares (2008), o termo Biônica foi inventado em 1958, pelo Engenheiro da Força Aérea dos E.U.A, Major Jack. E. Steele, e foi definido como “a análise das formas pelas quais os sistemas vivos atuam e tem descoberto os artifícios da natureza”. O termo Biônica é do grego: “elemento de vida” e foi oficialmente usado como título de um simpósio em setembro de 1960. Segundo Podborschi *et al.* (2005) apud Soares (2008), a biônica é a ciência que estuda os princípios básicos da natureza (construtivos, tecnológicos, de formas etc.), com a aplicação destes princípios e processos na procura de soluções para os problemas que a humanidade encontra. Uma vez que, a Biônica lida com a aplicação das estruturas, procedimentos e princípios de sistemas biológicos, essa é convertida em um campo interdisciplinar que combina a biologia com a engenharia, a arquitetura e a matemática.

Dessa forma, torna-se interessante a observação e análise de elementos naturais que possuem características passíveis de serem investigadas para aplicação em produtos. No caso desta pesquisa, foi realizada a observação, a análise e entendimento da forma e mecânica da mandíbula formiga *Atta laevigata* (F. Smith 1858) para o desenvolvimento de um grampo de sutura.

2.3.1 Utilização de formiga na sutura

Segundo Hering *et al.* (1993), reportando-se ao referencial teórico, em 1.000 anos a. C., no texto do médico indiano Charaka Samhita, verificou-se a prescrição de utilização de mandíbulas de formigas para induzir a aproximação das bordas de um ferimento humano. Esse procedimento prevaleceu, sendo utilizada por comunidades tradicionais, tal afirmação pode ser confirmada em uma matéria para Revista Perspectiva com o pajé da tribo indígena Macuxi – Roraima:

[...], deparou-se, certo dia, um golpe de machado. O corte era fundo, um verdadeiro “lanho” feio a precisar ser suturado. Avisado o curandeiro, ele dá instruções rápidas para ser feita uma fogueira. Entretanto, o Pajé, munido de um graveto, vai escarafunchar num formigueiro próximo. As grandes formigas soldados, de enormes tenazes, saem em defesa do seu território, são então apanhadas por mão hábil e trazidas para perto do lume, onde são irritadas na chama da fogueira, ficando a bater os tenazes, desesperadas. As bordas da ferida são unidas de forma à formiga “agrafar” o corte com as suas mandíbulas. Aí o Pajé arranca o corpo, ficando a cabeça como um ponto de sutura. Esta técnica não infecta a ferida, pois as pinças da formiga estão cheias de ácido fórmico que é desinfectante, por outro lado, não é necessário tirar os “pontos”, pois o material orgânico esfarela-se ao tempo da cicatrização (MOTA, 2008, p. 07).

A técnica de sutura com sistema natural, a cabeça da formiga soldado *Atta laevigata*, também foi apresentado em documentários como *Healing Seekers: Army Surgery ant and stitches*⁵ (estudo da pesquisadora Amy Greeson⁶) e no filme *Apocalypto* (2006), no qual o diretor Mel Gibson retrata a cultura pré-colombiana na América Central, mediante um excerto em particular: uma mulher aplicava mandíbulas de formigas para suturar o ferimento do filho, conforme mostrado na Figura 25.



Figura 25 - Encenação da sutura com formiga no filme *Apocalypto*. Fonte: Adaptado de Bruce e Gibson (2006).

A Figura 25 (a) ilustra o momento em que a formiga é segurada, a Figura 25 (b) retrata quando a formiga, ainda viva, é colocada na pele, a Figura 25 (c) mostra com mais precisão a utilização das cabeças das formigas, já mortas, na sutura. Conforme exposto, essa técnica de sutura, utilizando organismo natural, é bastante antiga e eficiente, Hering *et al.* (1993), portanto, relevante para o desenvolvimento ou aprimoramento das técnicas de sutura utilizadas atualmente.

2.3.1.1 Formiga *Atta laevigata* (F. Smith, 1858)

Conforme Della Lúcia (1993), as espécies *Atta* são conhecidas popularmente como saúvas, com hábitos de corte e transporte de fragmentos de diversos vegetais, como flores, folhas e sementes, para seus ninhos subterrâneos. Schlindwein (1996) afirma, que “as saúvas possuem um elevado grau de polimorfismo” e atribui essa diversidade a especialidade de comportamentos desenvolvidos em cada casta que

⁵ Site: https://www.youtube.com/watch?v=EK65_PpEVzA

⁶Amy Greeson é fundadora, diretora executiva, produtora e apresentadora do *Healing Seekers*. É uma farmacêutica, educadora, conferencista, escritora e viajante do mundo e está no cruzamento de estudos entre a medicina moderna e as tradições de cura das culturas indígenas.

compõe a colônia. Assim sendo, a divisão do trabalho está intimamente ligada, entre outros fatores, ao tamanho de cada formiga. As castas também são divididas em permanente e temporária, obedecendo a sua função na sociedade. Sobre a primeira, essa está sempre presente na colônia, já a segunda, encontra-se na colônia apenas numa determinada época do ano. O esquema sobre a casta das formigas do gênero *Atta* está representado na Figura 26.



Figura 26 - Caste da colônia de acordo com sua função na sociedade. Fonte: Adaptado de Maricône (1970 apud Lima *et al.* (2001).

As espécies pertencentes ao gênero *Atta* podem ser reconhecidas, segundo Borgmeier, Maricóni e Gonçalves (1959, 1970 e 1982) apud Della Lúcia (1993), quanto ao número de espinhos no dorso do tórax e pela forma do gáster (abdômem). A Figura 27 apresenta as características de identificação da formiga pertencente ao gênero *Atta*.

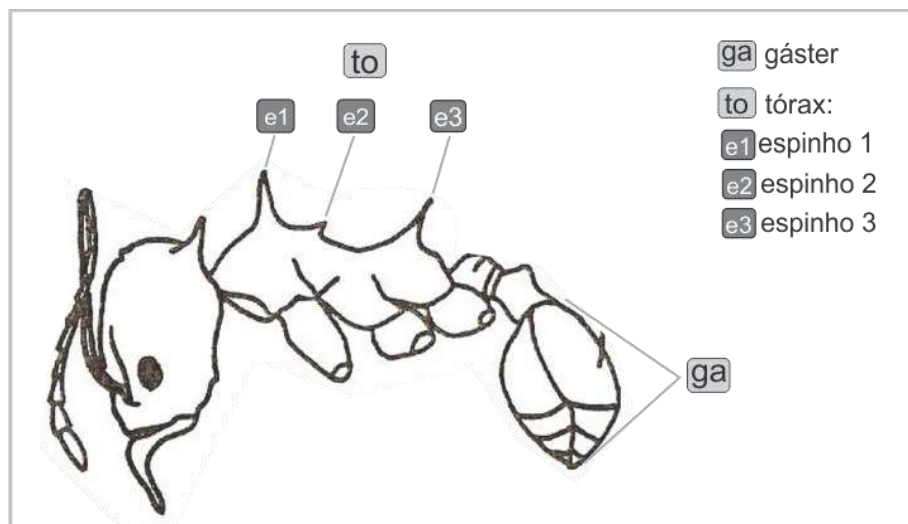


Figura 27 - Características de identificação da formiga *Atta*. Fonte: Adaptado de Baccaro (2006).

Conforme a Figura 27, as formigas *Atta* apresentam três pares de espinhos no tórax e o gáster liso. Dentre as formigas pertencentes ao gênero *Atta*, as mais estudadas, conforme Paiva Castro *et al.* (1961), são *Atta bisphaerica* (saúva-mata-pasto), *Atta capiguara* (saúva parda), *Atta sexdens rubrilosa* (saúva-limão) e *Atta laevigata* (saúva-cabeça-de-vidro).

Segundo Della Lucia (1993), a *Atta laevigata* apresenta cabeça grande e brilhante, facilitando a manipulação para sutura. Além disso, essa espécie de formiga é fácil de ser localizada, bastando agitar o formigueiro que logo emergem para defender seu território.

A *Atta laevigata* (F. Smith, 1858) é uma das espécies de saúvas mais conhecidas no Brasil, cujos nomes populares mais frequentes são “saúva cabeça de vidro” ou “saúva vidro”, Paiva Castro *et al.* (1961). Através da Figura 28 é possível visualizar a “formiga cabeça de vidro” e, em detalhe, sua cabeça com aspecto envernizado.



Figura 28 - Formiga *Atta laevigata* (F. Smith, 1858). Fonte: Adaptada de <http://www.alexanderwild.com/Ants/Taxonomic-List-of-Ant-Genera/Atta>.

As mandíbulas da formiga *Atta laevigata* são consideradas fortes e robustas, Della Lúcia (1993), características essenciais para sua utilização na aproximação das bordas de um ferimento. Com base em Paiva Castro *et al.* (1961), a *laevigata* corta plantas monocotiledôneas e dicotiledôneas. A Figura 29 identifica a geometria e as particularidades da espécie.

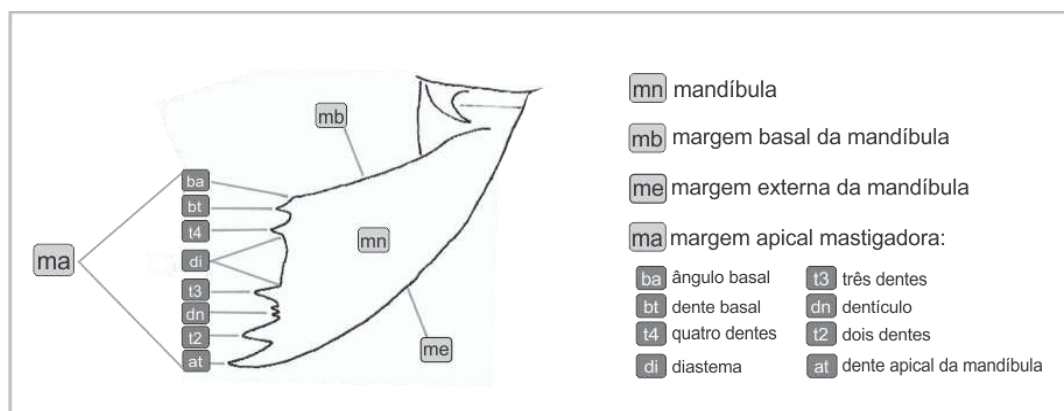


Figura 29 - Características da mandíbula da formiga *Atta laevigata*. Fonte: Adaptado de Baccaro (2006) e Della Lúcia (1993).

Conforme a Figura 29, a mandíbula (mn) da amostra é formada por margem basal da mandíbula (mb), margem externa da mandíbula (me) e por margem apical mastigadora (ma), composta por dentes (bt, d4, d3, d2, at) e denticulos (dn).

Segundo os estudos de Jürgen e Wulfila (1999), as espécies que dependem de movimentos mandibulares fortes, como para cortar folhas ou sementes, apresentam cabeças grandes, compostas por fibras musculares anexadas através do apodeme⁷. Essas características estão relacionadas às formigas pertencentes ao gênero *Atta*. A Figura 30 exemplifica a morfologia interna da cabeça da formiga *Atta*, bem como a identificação das fibras musculares e apodeme.

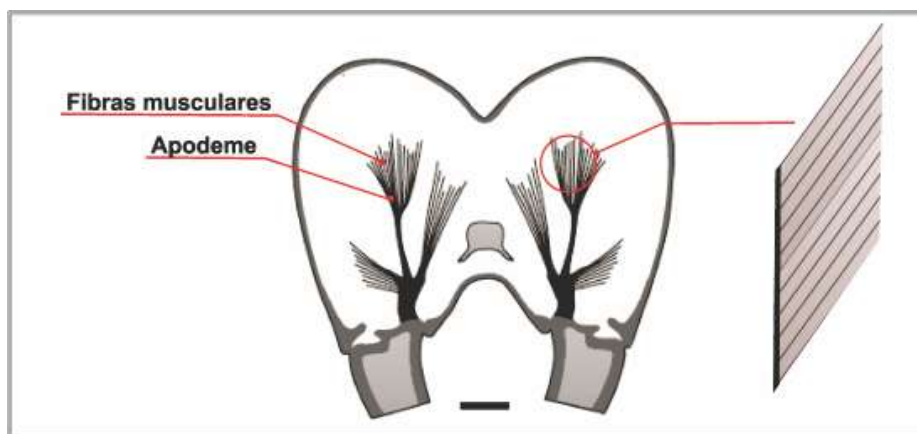


Figura 30 – Morfologia da cabeça da formiga com a identificação das fibras musculares e apodeme no seu interior. Fonte: Adaptado de Jürgen e Wulfila (1999).

Com base na Figura 30, identificam-se as fibras anexas ao apodeme, responsáveis pela transmissão de força para a mandíbula, permitindo movimento de abertura e fechamento do maxilar da espécie.

2.4 Biomateriais

Segundo Turrer e Ferreira (2008), os biomateriais são de origem biológica ou sintética, utilizados para confecção de implantes, aparelhos que estarão em contato com sistemas biológicos e tecidos vivos. O objetivo é reparar perdas teciduais e restaurar funções comprometidas por processos degenerativos ou traumatismos. Também é complementado com a definição de biocompatibilidade, que é a

⁷ Suportam órgãos internos dos artrópodes e servem como ponto de fixação para as fibras musculares. Fonte: Jürgen e Wulfila (1999).

capacidade do material desempenhar sua função com uma resposta apropriada no tecido hospedeiro, Ratner *et al.* (2013).

Os biomateriais não podem produzir qualquer resposta biológica adversa local ou sistêmica. Assim, os materiais não devem ser tóxicos, carcinogênicos, antigênicos ou mutagênicos. Em aplicações sanguíneas, esses não devem ser trombogênicos. As complicações oriundas dos dispositivos implantados irão variar de acordo com a sua aplicação, Middleton e Tipton (2000).

Conforme Davis (2003), os materiais utilizados para aplicações medicinais podem ser divididos em quatro categorias: metal, polímero, cerâmico e compósito. Os biomateriais, com base em Hench e Wilson (1993), podem ser classificados de acordo com o seu comportamento fisiológico em: biotoleráveis, bioinerte, bioativos e absorvíveis. O Quadro 2 resume alguns dos materiais comuns, divididos por classes, utilizados em aplicações biomédicas.

Quadro 2 - Materiais comuns utilizados em aplicações biomédicas. Fonte: Adaptado de Davis (2003) e Kawachi *et al.* (2000).

Metal	Cerâmicos	Compósitos	Polímeros
Aço inoxidável AISI 316L	Alumina (Al ₂ O ₃)	Carbono - Carbono	Polietileno (C ₂ H ₄)
Ligas Co - Cr	Zircônia (ZrO ₂)	Cerâmica - Metal	Polimetilmetacrilato (C ₅ O ₂ H ₈) _n
Titânio	Carbono Pirolítico	Fosfato de Cálcio - Colágeno	Politetrafluoretileno (C ₂ F ₄) _n
Ti6Al4V	Hidroxiapatita Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH)		Policloreto de polivinila (C ₂ H ₃ CL) _n

Com base no Quadro 2, dentre os biomateriais metálicos, tanto os aços inoxidáveis como as ligas de cobalto – cromo, são amplamente utilizados para implantes devido à sua resistência à corrosão e geralmente classificados como materiais biotoleráveis. O titânio e suas ligas têm sido utilizados preferencialmente em aplicações nos ramos de cirurgia maxilofacial, odontológica, neurológica e cardiovascular, bem como em áreas tradicionais, como na ortopedia. A principal vantagem do titânio é a excelente biocompatibilidade e resistência à corrosão, Tanja *et al.* (2006) e Pilliar (1994). Esse apresenta baixa densidade e módulo de elasticidade mais baixo que as outras ligas metálicas, é compatível com o do osso (3 a 20 GPa), Pires *et al.* (2015) e Staiger *et al.* (2006). Além disso, o titânio se integra de maneira

eficaz com osso (osseointegração), Cacciafesta *et al.* (2001). Todavia, o titânio está relacionado à fraca resistência ao desgaste, por esse motivo, ligas de titânio contendo alumínio, vanádio e ferro (Ti-6Al-4V) foram feitas para melhorar as forças de tensão, inteirando aplicações médicas que exijam elevada tensão.

Outros biomateriais metálicos que vêm se destacando são as ligas a base de magnésio (Mg). Com base em Staiger *et al.* (2006), esse é um elemento existente no corpo humano e pode ser absorvido ou excretado pelos tecidos circundantes e pelo sistema metabólico. Com os estudos de Zartner *et al.* (2005), Zberg *et al.* (2009) e Mao *et al.* (2013), o Mg apresentou - se como uma grande promessa de ligas para aplicação biomédica, desde que o primeiro *stent* desse material foi implantado em um bebê prematuro em 2004 por Zartner *et al.* Conforme Mao *et al.* (2017), o estudo da liga de Mg-2,2 Nd – 0,1 Zn – 0,4 Zr, denotada como JDBM-2, também mostrou grande potencial em aplicação de *stent* vascular clínico. Em suma, os resultados confirmaram excelente compatibilidade tecidual e até seis meses de integridade estrutural e mecânica do *stent in vivo*.

Os cerâmicos apresentam ampla variedade de biomateriais, podendo ser divididos em: bioinerte, biodegradável e bioativo. A alumina é um exemplo de biocerâmico altamente inerte e resistente à maioria dos ambientes corrosivos, incluindo o ambiente altamente dinâmico como é o corpo humano, causando pouca ou nenhuma resposta aos tecidos, além de manter-se essencialmente inalterada. É muito utilizada em próteses de substituição de articulações, também inclui aplicações em cabeças femurais para substituições de quadris e placas de uso em substituições de joelhos, Czernuszka (2001). A hidroxiapatita, de acordo com Gross (2002), é um exemplo de cerâmica bioativa, pois é frequentemente utilizada para o revestimento de implantes a fim de acelerar a osteointegração. Tradicionalmente, a cerâmica tem sido amplamente aplicada como material restaurador em odontologia, como a alumina é empregada em implantes dentários. A utilização de biocerâmicos é limitada para uso em aplicações com suporte de carga. No entanto, a zircônia tem sido utilizada para a substituição da articulação, Thamaraiselvi e Rajeswari (2004). No caso do carbono pirolítico, conforme Kawachi *et al.* (2000), é muito comum à sua utilização em válvulas cardíacas e camadas cardiovasculares. No geral, em conformidade com Thamaraiselvi e Rajeswari (2004), o emprego de materiais biocerâmicos em outras áreas da biomedicina não foi tão grande, em comparação com os metais e os polímeros.

Segundo Ahmed (2012), os biocompósitos são amplamente utilizados para próteses. De acordo com Kawachi *et al.* (2000), os biocompósitos carbono – carbono, cerâmico – metal e fosfato de cálcio – colágeno são aplicados em válvula cardíaca

artificial, articulações de joelho, apresentam vantagem de boa biocompatibilidade e boa resistência mecânica.

Conforme Santos Júnior (2007), os biomateriais poliméricos são desenvolvidos para uso como substitutos de tecidos danificados ou para estimular sua regeneração. Os materiais poliméricos são bastante utilizados em sutura, cirurgia maxilofacial, componentes de coração, rim e parte do fígado, bem como nos joelhos. O polietileno de alto peso molecular é empregado em articulações do joelho, quadril, ombro. De acordo com Ahmed (2012), o polimetilmetacrilato (PMMA) é um tipo de biomaterial utilizado no campo da odontologia, como restaurador ou cimento. O politetrafluoretileno (PTFE), conhecido como teflon, e policloreto de vinila (PVC) tem sido usado como substitutivos de vaso sanguíneos.

Além disso, destaca-se que são várias as etapas envolvidas desde a identificação da necessidade de um biomaterial até a utilização e análise final do produto, como: identificação da necessidade, desenvolvimento do dispositivo, síntese do material, teste do material, fabricação, esterilização e embalagem, teste do dispositivo, questões regulatórias, uso clínico e análise do *explant*, Ratner *et al.* (2013).

Para o escopo deste trabalho, enfatizou - se os biomateriais metálicos, aços inoxidáveis, principalmente o tipo AISI 420, e os poliméricos absorvíveis, destacando o poli (ácido láctico) (PLA) e poli (ϵ - caprolactona) (PCL).

2.4.1 Aços inoxidáveis

Os aços inoxidáveis são ligas baseados nos sistemas Fe-Cr, Fe-Cr-C e Fe-Cr-Ni, contendo pelo menos 10,5% de cromo e outros elementos de liga. Os elementos como níquel, molibdênio, cobre, titânio, alumínio, silício, nióbio e nitrogênio são adicionados para induzir à formação de determinadas fases e garantir propriedades adequadas às solicitações mecânicas, temperaturas e meios agressivos específicos. Todavia, o cromo é o principal elemento químico responsável pela resistência à corrosão nesses aços. O contato do cromo com oxigênio forma uma película protetora, constituída por óxido/(Cr₂O₃), que possui grande aderência, impermeabilidade e plasticidade, promovendo proteção contra os ataques corrosivos. Destaca-se, nos aços inoxidáveis, a resistência à corrosão em meio aquoso, na presença de inúmeros agentes orgânicos e minerais agressivos, bem como resistência à corrosão em altas

temperaturas, Krauss (2005); Chiaverini (2005); Silva e Mei (2010); Castro e Cadenet (1975); Pickering (1978); Lippold e Kotecki (2005).

Os aços inoxidáveis são classificados em função da sua microestrutura em cinco famílias diferentes: ferríticos, martensíticos, austeníticos, duplex (ferrítica-austenítica) e endurecíveis por precipitação, Davis (1998) e Lo *et al.* (2009). Cabe ressaltar que, dentre essas famílias de aços inoxidáveis, apenas alguns tipos de aços martensíticos e austeníticos tem potencial para serem aplicados na área médica.

Segundo ASM Handbook (2005), os aços inoxidáveis martensíticos são essencialmente ligas de ferro, cromo e carbono. O teor de cromo está na faixa de 10,5 a 18% e o carbono entre 0,1% até 1,0%. Esses aços possuem estrutura Cúbica de Corpo Centrado (CCC) e, quando temperado e revenido, apresentam estrutura martensítica. O cromo e o carbono são equilibrados para garantir a estrutura martensítica após os tratamentos térmicos. Elementos como o nióbio, silício, tungstênio e vanádio podem ser adicionados para modificar a temperabilidade. Pequenas quantidades de níquel podem ser acrescentadas para melhorar a resistência à corrosão.

Os aços martensíticos, conforme ASM Handbook (2004), são austenitizados a temperaturas relativamente elevadas de 950 - 1070 °C, resultando na solubilização dos carbonetos de ferro para obter austenita uniforme. Na Figura 31, são mostradas as microestruturas dos aços inoxidáveis martensíticos AISI 410 e AISI 420, ambos tratados termicamente por têmpera seguido de revenimento. Na microestrutura dos aços citados predomina martensita revenida.

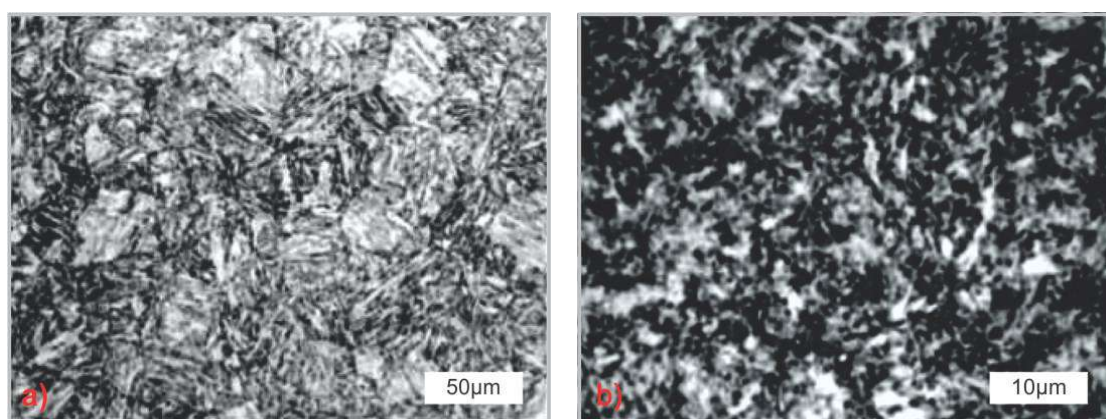


Figura 31 - Micrografias de aços inoxidáveis martensíticos, com predominância de martensita revenida: aço AISI 410 (a) e aço AISI 420 (b). Ataque químico: *Kaling*. Fonte: Adaptado de ASM Handbook (2004).

Os aços inoxidáveis martensíticos, no geral, são ferromagnéticos e passíveis à elevada durezas por tratamentos térmicos, sendo a martensita revenida o principal microconstituente, Silva e Mei (2010). Esses aços podem ser aplicados em situações em que se pretende adquirir, além de resistência à corrosão, propriedades como resistência mecânica, efeito mola, dureza e resistência ao desgaste, Krauss (2005). Destaca-se que, para alcançar o efeito mola, os aços devem apresentar propriedades mecânicas como alto valor para limite de elasticidade, com intuito de suportar apreciáveis cargas sem apresentar deformação permanente, além de alto limite de fadiga e elevada resistência ao choque. O efeito mola no material de aço-liga é alcançado após o material ser tratado termicamente, Chiaverini (1996).

Quanto a aplicação, os aços martensíticos são amplamente utilizados nas indústrias de medicamentos, alimentos, na confecção de instrumentos cirúrgicos e odontológicos, cutelaria, ferramentas de corte, peças estruturais, componentes automotivos, moldes para injeção de plástico e vidro, tubulações de vapor, pás de rotores de turbinas hidráulicas, engrenagens, eixos e outros, Kim *et al.* (2003); Lippold (2005); Pinedo e Monteiro (2004).

Os aços inoxidáveis austeníticos são ligas à base de Fe-Cr-Ni e adições, com intuito de alterar suas propriedades e microestrutura. São constituídos entre 15 a 26% de Cr e 8% de Ni, além de baixo teor de carbono. Essas ligas têm como microestrutura principal a austenita (γ), estrutura Cúbica de Faces Centrada (CFC), não magnéticas e não endurecidas por tratamento térmico. A fim de estabilizar a austenita são adicionados entre 7 a 37% de níquel. Os elementos molibdênio, titânio e manganês são acrescentados a fim de melhorar as propriedades mecânicas e de corrosão desses aços. Em contrapartida, o desgaste e a dureza são relativamente baixos nessa família de aço inoxidável, Padilha e Rios (2002); Too (2002); McGuire (2008), Sanches (2009) e Tschiptschin e Pinedo (2010).

Os aços austeníticos constituem a família mais importante dos aços inoxidáveis em termos de número e tipos de aplicações, Zhu *et al.*, (2000), Menthe *et al.* (2000), Nosei *et al.* (2004) e Rivière *et al.* (2007). Em suma, os austeníticos são bastante utilizados devido à combinação entre resistência mecânica, capacidade de conformação e resistência à corrosão, Koch *et al.* (2002). Assim, são largamente aplicados em indústria alimentícia, farmacêutica, médica, papel e celulose, Sanches (2009).

Na Figura 32 são representadas microestruturas dos aços inoxidáveis austeníticos AISI 304 e AISI 317L, após solubilização e resfriamento, Colpaert (2008). As imagens mostram microestruturas típicas dessas ligas, compostas por grãos equiaxiais de austenita e maclas de deformação.

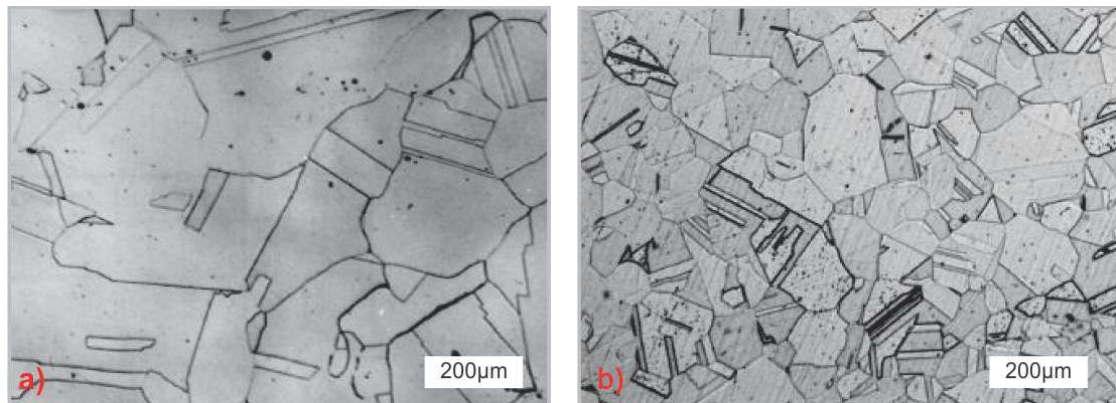


Figura 32 - Micrografias de aços inoxidáveis austeníticos mostrando os grãos austeníticos e contornos de macla: aço AISI 304 (a) e aço AISI 317L (b). Ataque químico: Ácido oxálico.

Fonte: Adaptado de Durand-Charre (2004) e Lopes (2009).

Quanto à aplicação na área médica, os aços inoxidáveis utilizados são os austeníticos tipos AISI 304 e AISI 316L, bem como o aço martensítico tipo AISI 420, Davis (2003); Sumita *et al.* (2004), Fernandes (2010); ASTM F1744-96 e ASTM A484/A484M-03a. O Quadro 3 descreve as composições, especificações, características gerais e aplicações desses aços inoxidáveis já utilizados na área médica.

Quadro 3 - Normas, características gerais e aplicações típicas para aços AISI 304, AISI 316L e AISI 420. Fonte: Adaptado do catálogo Villares Metals (2013) e Sumita *et al.* (2004).

COMPOSIÇÃO QUÍMICA MÉDIA (%)	NORMAS	CARACTERÍSTICAS GERAIS	APLICAÇÕES TÍPICAS
MARTENSÍTICO			
0,15 - 0,35C, Máx. 1,00 Si, Máx. 1,00 Mn, 12-14 Cr, Máx. 1,00 Mo, Máx. 1,00 Ni Máx. 0,040 P Máx. 0,030 S	ABNT NBR 5601 Tipo 420 SAE 51420 AISI 420	Aço cromo inoxidável martensítico; No estado recozido, apresenta estrutura ferrítica e no estado temperado, estrutura predominantemente martensítica; São ferromagnéticos.	Artigos de cutelaria, dentários, instrumentos cirúrgicos, válvulas de agulha, lâminas cirúrgicas.
AUSTENÍTICO			
Máx.0,03C, 19,00Cr 10,00 Ni	ABNT NBR 5601 Tipo 304	Aço cromo-níquel inoxidável austenítico de extra-baixo teor de carbono. Não é temperável. Possui pequenos teores de ferrita, apresentando um leve magnetismo. Quando deformado a frio, torna-se parcialmente martensítico e ligeiramente magnético. Boa resistência à corrosão. Boa tenacidade. Familia do aço inoxidável austenítico é o mais comum e o mais utilizado.	Utilidades domésticas e indústria hospitalar, construção civil, agricultura e indústria naval, meios de transporte, entre outros.
Máx. 0,03 C, Máx. 0,75 Si, Máx. 2,00 Mn, 16,0-18,0 Cr, 2,0 -3,0 Mo, 10,0-15,0 Ni Máx. 0,045 P Máx. 0,030 S Máx. N-0,10 outros	ABNT NBR 5601 Tipo 316L AISI 316L	Aço cromo-níquel inoxidável austenítico de extra-baixo teor de carbono. Não temperável. Possui pequenos teores de ferrita, apresentando um leve magnetismo. Quando deformado à frio, torna-se parcialmente martensítico e ligeiramente magnético; Possui boa resistência à corrosão; Boa tenacidade até temperaturas extremamente baixas.	Fixação de fraturas, <i>stents</i> , instrumentos cirúrgicos.

Conforme o Quadro 3 e mediante o objetivo desta pesquisa, será enfatizado o aço inoxidável mantesítico, tipo AISI 420, pois possui potencial para aplicação no grampo cirúrgico bioinspirado.

2.4.1.1 Aço Inoxidável AISI 420

Dentre os aços que compõem os inoxidáveis martensíticos, o tipo mais conhecido é o AISI 420, Scheuer (2015). De acordo com a ASTM A276 (2017), a composição específica (%) do AISI 420 consiste: 0,15 de C; 1,00 de Mn; 1,00 de Si; 0,040 de P; 0,030 de S e 12,0 a 14,00 de Cr. O AISI 420 oferece boa ductilidade no estado recozido. Esse aço possui alta dureza, razoável tenacidade e resistência à corrosão após tratamento térmico de têmpera e revenido, Chiaverini (1996). É

amplamente utilizado na fabricação de ferramentas e com aplicações típicas em instrumentos cirúrgicos, Samih *et al.* (2014) e Brnic, *et al.* (2011).

Com base na ASTM F899 (2002), o AISI 420 é um biomaterial metálico que pertence a classe 4, com os seguintes tipos:

- a) 420A com composição específica (%) de 0,16 – 0,25 de C; 1,0 max de Mn; 0,040 max de P; 0,030 max de S; 1,0 de Si; 12,0 – 14,0 de Cr;
- b) 420B com composição específica (%) de 0,26-0,35 de C; 1,0 max de Mn; 0,040 max de P; 0,030 max de S; 1,0 de Si; 12,0-14,0 de Cr;
- c) 420 Mod com composição específica (%) de 0,37-0,45 de C; 0,60 max de Mn; 0,020 max de P; 0,005 max de S; 0,60 de Si; 15,0-16,50 de Cr;
- d) 420X com composição específica (%) de 0,36-0,41 de C; 1,0 max de Mn; 0,040 max de P; 0,030 max de S; 1,0 de Si; 12,0-14,50 de Cr);
- e) 420C com composição específica (%) de 0,42-0,41 de C; 1,0 max de Mn; 0,040 max de P; 0,030 max de S; 1,0 de Si; 12,0-14,50 de Cr;
- f) 420F com composição específica (%) de 0,30-0,40 de C; 1,25 max de Mn; 0,060 max de P; 0,20-0,34 max de S; 1,0 de Si; 12,50-14,00 de Cr;
- g) 420F Mod com composição específica (%) de 0,20 – 0,26 de C; 2,0 max de Mn; 0,040 max de P; 0,15-0,27 max de S; 1,0 de Si; 12,50-14,00 de Cr;

Conforme Lippold e Damian (2005), o aço AISI 420, no estado recozido, possui microestrutura de uma matriz ferrítica. Não possui boa resistência à corrosão atmosférica devido à formação da fase Cr_{23}C_6 (carbonetos) que precipitam próximo a 500 °C. Assim, para a otimização das propriedades mecânicas do aço AISI 420 faz-se necessário tratamento térmico de têmpera e revenido.

Na austenização, temperatura acima de 950°C, ocorre a transformação da fase ferrita em austenita, com estrutura Cúbica de Faces Centrada (CFC), e solubilização dos carbonetos. É uma fase de preparação para têmpera.

Na têmpera, ocorre durante o resfriamento rápido transformação austenita-martensítica, obtendo-se a martensita, estrutura Tetragonal de Corpo Centrado (TCC), constituinte muito duro e frágil, Nakagawa e Miyazaki (1999). Do ponto de vista de propriedades mecânicas, após têmpera, ocorre aumento no limite de resistência a tração e dureza do aço, porém redução da ductilidade (baixos valores de alongamento e estrição), da tenacidade e o aparecimento de apreciáveis tensões internas. Esses inconvenientes são eliminados ou atenuados pelo revenido. Além disso, cabe ressaltar que, se a taxa de resfriamento não é suficientemente rápida, as fases da austenita podem permanecer retidas na microestrutura e o aço pode apresentar propriedades diferentes, Chiaverini (1996) e Nakagawa e Miyazaki (1999).

No revenimento, obtém-se martensita revenida, com estrutura Cúbica de Corpo Centrado (CCC). Essa etapa consiste no aquecimento do campo ferrítico, permitindo a transformação martensita tetragonal em ferrita com morfologia de placas e ripas, Chiaverini (1996). O tratamento de revenido corrige as excessivas dureza e fragilidade do material, aumentando sua ductilidade e resistência ao choque, Chiaverini (1996).

Assim, somente após tratamento térmico o aço inoxidável AISI 420 apresenta potencial para aplicações em dispositivos biomédicos, Scheuer (2015). Conforme Marsden *et al.* (1986), o comportamento mecânico do aço inoxidável 420 é altamente dependente dos tipos de fases e de suas quantidades relativas presente na microestrutura. O Quadro 4 resume as propriedades mecânicas do aço inoxidável AISI 420, com base na ASTM A276/ A276M – 17.

Quadro 4- Propriedades mecânicas do aço inoxidável a partir dos tratamentos térmicos realizados. Fonte: ASTM A276/ A276M – 17.

Temperatura de Revenimento (°C)	Resistência à tração (MPa)	Tensão de Escoamento à 0,2% (MPa)	Alongamento (% em 50mm)	Dureza em Brinell (HB)	Impacto de Charpy V (J)
*Recozido	655	345	25	241 max	-
204	1600	1360	12	444	20
316	1580	1365	14	444	19
427	1620	1420	10	461	#
538	1305	1095	15	375	#
593	1035	810	18	302	22
650	895	680	20	262	42

Em resumo, segundo Scheuer *et al.* (2015), o controle do ciclo de tratamentos térmicos, a operação de têmpera e revenido no aço inoxidável AISI 420, é essencial para melhorar o desempenho desse material de acordo com o tipo de aplicação que se pretende. Dessa forma, a escolha adequada dos parâmetros de tratamento térmico pode levar a otimização desse aço inoxidável quanto as suas propriedades mecânicas e resistência à corrosão.

2.4.2 Poli (ácido láctico) – PLA

O Poli (ácido láctico) (PLA) é um poliéster termoplástico constituído por moléculas de ácido láctico, um ácido orgânico de função mista como ácido carboxílico e álcool, obtido a partir de recursos renováveis, Farah *et al.* (2016).

O PLA vem sendo estudado desde 1970 para aplicações biomédicas e farmacêuticas como suturas e dispositivos de liberação controlada de fármacos. Destaca-se que em 1972, a empresa Ethicon introduziu fibras de copolímeros, ácido láctico e glicólico, de alta durabilidade e biocompatíveis para suturas médicas reabsorvíveis. O PLA apresenta amplas aplicações como biomaterial, possuindo excelentes propriedades mecânicas, é altamente hidrolisável no corpo humano, biocompatível, atóxico, apresenta plasticidade térmica, tem boa processabilidade e pode ser produzido com custo próximo aos dos polímeros comercializados, Drumright *et al.* (2000), Auras *et al.* (2010), Tsuji e Ishida (2003), Tsuji *et al.* (2006) e Lopes (2012).

O PLA possui dois estereoisômeros chamados de poli (L-ácido láctico) (PLLA) e o poli (D- ácido láctico) (PDLA), sua mistura racêmica gera o poli (D, L- ácido láctico) (PDLLA), Vert *et al.* (1992). Com a relação a síntese desse polímero podem ocorrer por policondensação direta de ácido láctico, com dímero lactide, ou polimerização por abertura do anel láctico. O método de policondensação direta de ácido láctico resulta em polímeros com baixa massa molar, sendo eficiente para a aplicação em dispositivos com liberação controlada de fármaco, Hiltunen *et al.* (1997), Auras (2003), Hyon (1998) e Andreopoulos *et al.* (2002).

As propriedades do PLA, tais como o ponto de fusão, a resistência mecânica e cristalinidade são determinadas pela estrutura do polímero e pela massa molecular, Auras (1992). Como exemplo, o PLLA com alta massa molar é aplicado em cirurgias ortopédicas e em dispositivo de fixação oral, a fim de obter elevada resistência mecânica. No entanto, o PLA com baixa massa molar é utilizado em matriz para sistema de liberação controlado de fármacos, possibilitando mais rápida degradação no corpo, Hyon (1998). A cristalinidade também influencia na aplicabilidade do polímero, por exemplo, o PDLLA amorfo, é ideal para a utilização em sistemas de liberação controlada de fármaco, pois requer uma dispersão uniforme do material. No entanto, o PLA cristalino (37%) é aplicado em dispositivos ortopédicos que requerem força e resistência mecânica elevadas, Atala (1997).

Ainda sobre as características do PLA e seus derivados, a sua temperatura de transição vítrea é determinada pela proporção de lactídeos diferentes, resultando em uma larga escala de valores de dureza e de rigidez. A temperatura de transição vítrea (T_g) está entre 50 a 80 °C e a temperatura de fusão (T_m) entre 130 a 180 °C. Quanto ao seu processamento, pode ser por injeção em molde, moldagem por sopro e extrusão, Auras (2003).

Ao longo dos anos, estudos científicos comprovam a pluralidade de aplicações utilizando o polímero PLA. Hun *et al.* (2003) demonstraram em seus estudos que a modificação da superfície de PLA através da adição do peptídeo RGD (peptídeo arginina – glicina – ácido aspártico) melhora a adesão e diferenciação de células osteogênicas. Navarro *et al.* (2004) comprovou a viabilidade da incorporação de partículas de vidro fosfato em matrizes de PLA com efeitos positivos nas propriedades mecânicas e ausência de citotoxicidade. Na mesma linha de pesquisa, Rizzi *et al.* (2001) confirmaram o potencial de aplicação de materiais compostos por polímeros biodegradáveis (PLA e PCL) e hidroxiapatita como substitutos ósseos.

2.4.3 Poli (ϵ - caprolactona) – PCL

Com base em Amass *et al.* (1998) a poli (ϵ - caprolactona) – PCL ou policaprolactona é um polímero sintético biocompatível e hidrofóbico, suas principais características são a biodegradabilidade e capacidade de sofrer quebra enzimática ou hidrolítica ao longo de sua cadeia, resultando em baixos valores de massa molar, Messersmith e Gianellis (1995) e Kai (2008). O polímero PCL pertence à família dos poliésteres alifáticos, sendo sintetizado por polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona. Além disso, é semicristalino, garantindo um pico de fusão bem definido e intenso. Sua massa molar pode variar de 5.000 a 80.000 Da. A policaprolactona também apresenta características importantes como baixa ordem de toxicidade, baixo ponto de fusão (T_m) de 50 a 60 °C, temperatura de transição vítrea (T_g) abaixo da temperatura ambiente igual a - 60 °C, baixa viscosidade, bom processamento, baixo módulo de elasticidade igual a 0,4 GPa, propicia ainda compatibilidade mecânica com outros tipos de polímeros, Sinha *et al.* (2004).

Quanto a produção, conforme Alves (2008), o PCL não apresenta custo elevado industrialmente, pois este pode ser obtido por meio da polimerização da ϵ -

caprolactona (CL), mediante a reação de oxidação Bayer – Villing e a partir da ciclohexanona, monômero relativamente de baixo custo.

Enfatiza-se que, segundo De Queiroz *et al.* (2002), o PCL é um poliéster alifático, semicristalino, tenaz, flexível e hidrofóbico devido à presença dos cinco grupos metileno apolares e apenas um grupo éster, relativamente polar, resultando em uma boa resistência desse polímero à água. Além disso, possui propriedades mecânicas, como baixo módulo de elasticidade e resistência à tração e alongação na ruptura, Kai *et al.* (2008). Essas características, associadas com a habilidade de formar blendas miscíveis, tem estimulado as aplicações desse polímero na área médica, como na obtenção de *scaffolds* e matrizes para liberação controlada de fármacos. Além desses fatores, vários dispositivos de liberação produzidos com PCL já são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), facilitando a introdução de novos produtos originados dessa matéria-prima no mercado.

A degradação deste polímero ocorre em duas etapas, sendo que na primeira ocorre a hidrólise não enzimática dos grupos éster e, na segunda, macrófagos e fagossomos promovem sua degradação intracelularmente. Isso indica que o PCL pode ser completamente absorvido pelo organismo do paciente. A taxa de degradação pode ser alterada pela copolimerização do PCL com lactonas ou glicolídeos e lactídeos, Woodruff e Hutmacher (2010).

2.5 Sistemas de liberação controlada de fármacos

A liberação controlada de fármacos é um sistema cuja liberação do fármaco é prolongada, requer administração menos frequente do medicamento, já que mantém sua concentração contínua no organismo por horas ou até dias, Ribeiro (2012). Sistemas de Liberação Controlada (SLC) consistem em métodos que tornam os agentes químicos ativos disponíveis para um alvo, com taxas de liberação e duração adequadas para produzir um efeito desejado, Vila Jato (1995); Veiga (1988) e Costa e Lobo (1999). Para que o SLC ocorra com eficiência é necessário a utilização de uma barreira química ou física, que podem se apresentar na forma de micro e nanopartículas, géis, soluções, suspensões, revestimento de comprimidos, cápsulas, filmes, membranas, dentre outros, Costa e Lobo (1999); Ansel *et al.* (2000); Lopes *et al.* (2005) e Chorilli *et al.* (2007).

Todavia, a maioria dos sistemas desenvolvidos são formados por matrizes poliméricas, sendo o processo de difusão através da matriz, que será o principal fator que vai controlar a liberação do fármaco para o meio de absorção. Fatores como grau de cristalinidade do polímero e do fármaco, solubilidade em água, massa molar, hidrofobicidade, porosidade, grau de reticulação, biodegradabilidade e adição de plastificantes também influenciarão na liberação controlada de fármacos a partir de matrizes poliméricas, Gangrade e Price (1992); Shin e Byun (1996); Rao e Diwan (1997); Lipp (1998); Costa e Lobo (1999); Yang *et al.* (2001) e Samani *et al.* (2003).

Os sistemas de liberação controlada podem ser biodegradáveis e não biodegradáveis, dependem da base polimérica empregada em sua composição. Os biopolímeros utilizados nesta área são divididos em polímeros naturais, tais como os polissacarídeos (amido), quitosana, colágeno; e polímeros sintéticos, como poli(etileno glicol), poli(óxido de etileno), derivados do ácido poli acrílico, poli(etileno-co-vinil acetato), policaprolactona, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), silicone, entre outros, Veiga (1988); Martin *et al.* (1993); Soskolne e Freidman (1996); Florence e Attwood (2003); Valenta e Auner (2004); Vasconcellos *et al.* (2011); Parveen *et al.*, (2012); Zhanga *et al.* (2013) e Yadav *et al.*, (2015).

A partir da liberação controlada, o nível terapêutico do fármaco possui baixa oscilação, há uma diminuição dos níveis tóxicos, dos efeitos colaterais locais e sistêmicos, maior segurança no uso de fármacos de elevada potência, maior comodidade pela diminuição do número de administrações diárias, facilidade de adesão do paciente, administração noturna pode ser evitada e efeitos indesejados reduzidos, Lyra *et al.* (2007).

2.5.1 Sistemas de liberação controlada com antimicrobianos

A contaminação microbiana é uma grande preocupação em vários campos, variando de embalagens de alimentos a dispositivos médicos, Lau e Wong (2000) e Darouiche (2004). Na prática médica, os biofilmes que representam uma comunidade microbiana aderida a uma superfície podem se formar nos dispositivos médicos implantados e têm sido associados a diversos tipos de infecções, Costerton *et al.* (1999), Nascimento e Taveira (2001). Esses biofilmes causam infecção crônica, persistindo mesmo após o tratamento com antibióticos adequados e após serem ativados os mecanismos de defesa do hospedeiro, além disso, geram inflamação em

torno do local onde se forma o biofilme. A inflamação local persistente é a única característica comum a várias infecções por biofilme, uma vez que os outros sinais e sintomas dependem do comprometimento da função do órgão ou corpo estranho infectado pelo biofilme microbiano, Hoiby *et al.* (2011).

Roy *et al.* (2013) destacam a incorporação de antimicrobianos em sistemas de liberação controlada, com o objetivo de modular o seu perfil de liberação, aumentar a sua atividade ou mesmo reduzir os efeitos adversos. Outra vantagem está na liberação sustentada por longos períodos, mantendo a concentração plasmática do fármaco, neste caso o antimicrobiano, dentro da janela terapêutica, além da possibilidade de reduzir os efeitos tóxicos através do direcionamento das moléculas para alvos específicos, Urbán *et al.* (2012).

A partir das possibilidades de agentes antimicrobianos em SLC, os óleos naturais e seus constituintes são candidatos com grande potencial. Conforme Burt (2004), esses óleos são misturas complexas de compostos naturais, aromáticos e voláteis, sintetizados por plantas aromáticas. A eficiência desses, em atividade antimicrobiana no SLC, pode ser comprovada em pesquisas frequentes aplicadas em diferentes ramos.

Com base no estudos de Liu *et al.* (2016), Javidi *et al.* (2016) e Llana-Ruiz-Cabello *et al.* (2016), o filme de PLA com Poli (carbonato de trimetileno) (PTMC) e Óleo Essencial de Orégano (OEO) demonstraram forte pontencial como antioxidante e em atividades antimicrobianas contra os microorganismos *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*. Os estudos de Javidi *et al.* (2016) relataram uma grande área de inibição de filmes de PLA contendo 1,5% em peso de OEO, além de constatarem o atraso significativo no crescimento bacteriano em filetes do peixe truta arco-íris, da espécie *Oncorhynchus mykiss*.

Ainda sobre a pontencialidade do óleo de óregano como antimicrobiano, Llana-Ruiz-Cabello *et al.* (2016) estudaram que os filmes de PLA contendo OEO (com 5 - 10% em peso) foram eficientes contra leveduras e fungos, sugerindo, a partir desse estudo, uma nova embalagem de saladas prontas para consumo. Outra pesquisa significativa, a partir de Muriel-Galet *et al.* (2013), destaca a diminuição nas diferentes contagens microbianas em alface, quando embalado com filme de Polipropileno (PP) revestido com Álcool Etileno Vinílico (EVOH), contendo 7,5% em peso de OEO.

Mediante os estudos de Ahmed *et al.* (2016a, 2016b e 2016c), Wen *et al.* (2016) e Liu *et al.* (2017), o Óleo Essencial de Canela (OEC), assim como o seu constituinte principal, o cinamaldeído, incorporados na matriz de PLA, também demonstraram atividades antimicrobianas. Conforme Liu *et al.* (2017), o OEC foi encapsulado em nanopartículas de Quitosana (CS), adicionados em uma solução de

PLA para aplicações em embalagens. As nanopartículas aumentaram a estabilidade de OEC e mantiveram a atividade antimicrobiana no composto, mais de 75% do OEC foram liberados da fibra por processo de difusão. A eficácia dos filmes de PLA contendo OEC também foi avaliada contra *Pseudomonas* e *Coliformes Fecais*, em amostras de frango empacotados por esse filme. Os resultados comprovaram redução logarítmica de 1,0 na Unidade de Formação de Colônias (CFU)/g no período de armazenamento, durante vinte dias.

Em estudos mais recentes, Arfat *et al.* (2018), desenvolveram filmes de PLA (NatureWorks® Ingeo4043D) com excelentes atividades antibacterianas contra *S. aureus* e *E. coli*, através da adição do óleo essencial cravo-da-índia (com 15 – 30% em peso) e nanofolhas de óxido de grafeno (1% em peso). Após sete dias de incubação, foram constatadas cerca de sete reduções logarítmicas contra *S. aureus* e seis logarítmicas contra *E. coli* para filmes contendo 30% em peso de óleo cravo-da-índia.

Com base no levantamento de Scaffaro *et al.* (2018), novas perspectivas na área biomédica com sistemas de liberação controlada com ação antimicrobiana, utilizando óleos essenciais ou fixos, foram aplicados em diversos tratamentos. No tratamento da periodontite e cicatrização de feridas foram sugeridas matriz de PLA contendo Poli (p-fenileno éter) (PPE) e nanopartículas de prata com adição de óleos de copaíba e de palma epoxidado. A combinação de PPE e nanopartículas de prata, adicionadas em PLA (NatureWorks® Ingeo6202D), possibilitou eficientes atividades antimicrobianas, além de manter a viabilidade de células HaCaT, queratinócitos⁸, indicando possível aplicação para a cicatrização de feridas, Adomavičiute *et al.* (2017), Gomaa *et al.* (2017), Bonan *et al.* (2015) e Chieng *et al.* (2015).

Bonan *et al.* (2015), em seus estudos, adicionou Polivinilpirrolidona (PVP)⁹ nas fibras de PLA, além de óleo de copaíba. Os autores demonstraram que a adição do óleo de copaíba aumentou o diâmetro das fibras, reduziu o ângulo de contato e mostrou atividade contra o microorganismo *S. aureus* (zona de inibição de 20,3 – 21,5 mm), comprovando assim um grande potencial na utilização desse em sistema controlado de medicamentos com atividade antimicrobiana. Além disso, nos estudos de Chieng *et al.* (2015), nanocompósitos plastificados à base de PLA (NatureWorks® Ingeo4042D) preenchido com nanoplaquetas de grafeno, Polietilenoglicol (PEG)¹⁰, e o óleo de palma epoxidado exibiram potenciais antimicrobianos contra *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus* e *L. monocytogenes*.

⁸ São células presentes na epiderme que exercem um papel central em respostas inflamatórias na pele.

⁹ (C₆H₉NO)_n

¹⁰ C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}

Gomaa *et al.* (2017), na sua pesquisa, propôs PLA carregado com timoquinona (TQ) (NatureWorks® Ingeo4043D) / nanofibras de acetato de celulose para aplicações em curativos. Os autores demonstraram uma eficiência de carregamento de TQ no PLA, variando de 80 a 90,5%, além da eficácia deste sistema para prevenir infecção e acelerar a taxa de fechamento *in vivo* na ferida.

Scaffaro *et al.* (2018) pesquisaram a eficácia das membranas de PLA (NatureWorks® Ingeo2002D) com carvacrol¹¹ contra *S. aureus* e *C. albicans*, comprovando o potencial das nanofibras no combate a infecções polimicrobianas na pele, em feridas, com liberação gradual de carvacrol nas membranas do PLA de 90% após 144 horas. O estudo apresentou uma excelente ação antimicrobiana dessas membranas e, pontando, a redução na produção de biofilmes dos microrganismos em culturas únicas e mistas (> 80%).

Na pesquisa de Nepomuceno *et al.* (2018), utilizou-se a fiação por sopro em solução, contendo PLA / poli (etileno nanofibras de glicol), terpinen-4-ol¹² (até 40% em peso) ou gluconato de clorexidina¹³ (até 0,12% em peso usado como controle). Os resultados comprovaram sua atividade antimicrobiana e antibiofilme (> 80 - 90%) contra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, potencializando sua aplicação em tratamento da periodontite agressiva.

Mediante o exposto, cabe abordar que os biopolímeros geralmente são esterilizados por meio do calor seco / úmido ou por radiação ionizante, Kenawy *et al.* (2007). No entanto, com base em Sousa *et al.* (2011), esses materiais podem ser colonizados por células microbianas e originar infecção se forem expostos à atmosfera ou em outros ambientes contaminados, por exemplo, esses materiais podem entrar em contato com microorganismos, geralmente, presentes em alimentos ou feridas, Lau e Wong (2000). Assim, a necessidade de adicionar antimicrobianos em matrizes poliméricas, capazes de inibir o crescimento microbiano, impedir a sua subsequente colonização e proliferação são de extrema importância, Nostro *et al.* (2010), (2012), (2013); Liu *et al.* (2016) e Scaffaro e Lopresti (2018).

¹¹ C₁₀H₁₄O

¹² Um constituinte primário do óleo da árvore do chá. Fórmula química: C₁₀H₁₈O

¹³ C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀

2.6 Óleos de andiroba e sucupira com pontencial para aplicações médicas

Com base nas alternativas de óleos com atividades antimicrobianas expostas no item 2.5.1, cabe ressaltar outras alternativas de óleos com grandes potenciais, também comprovados em pesquisas científicas, como os óleos de sucupira e andiroba. Estudos científicos mostram a relevância desses para aplicação na área médica.

Sobre a andiroba (*Carapa guianensis*), pesquisas relatam propriedades farmacológicas dos produtos obtidos a partir da flor de andiroba, assim como o extrato etanólico retirado da sua folha e os óleos derivados das suas sementes. O óleo de andiroba é amplamente utilizado na medicina popular na região Amazônica, Penido *et al.* (2005), Navak *et al.* (2010), Navak *et al.* (2011), Miranda *et al.* (2011), Ferraris *et al.* (2011), Takana *et al.* (2012) e Skamoto *et al.* (2013).

Conforme Navak *et al.* (2010), Navak *et al.* (2011), Miranda *et al.* (2012), Penido *et al.* (2005), Vendramini *et al.* (2012), Silva *et al.* (2006), Penido *et al.* (2006), Ferraris *et al.* (2012) e Penido *et al.* (2006), o óleo de andiroba é considerado acaricida, larvicida contra *Aedes aegypti*, além de antiplasmodial, antiinflamatório, antialérgico e também adequado para a cicatrização.

A partir da pesquisa de Navak *et al.* (2011), o extrato etanólico das folhas da *Carapa guianensis* foi avaliado quanto à atividade antimicrobiana e cicatrizante em testes *in vivo* em ratos. Os resultados demonstraram um aumento na taxa de contração da ferida, além do conteúdo de hidroxiprolina¹⁴, constatando a potencialidade do óleo de andiroba na cicatrização de feridas, além de ação antimicrobiana.

Outra pesquisa relevante, com base em Kimura *et al.* (2016), foi a preparação de filmes de quitosana com adição de óleo de andiroba, com diferentes concentrações. Neste estudo, foram avaliadas as propriedades do filme e a viabilidade para aplicações em curativos. Os resultados comprovaram que as propriedades mecânicas, como módulo de elasticidade e limite de resistência à tração, assim como, decomposição e estabilidade térmica dos filmes de quitosana contendo óleo de andiroba aumentaram significativamente, principalmente, na concentração de 2,0% da quitosana inserida no óleo de andiroba em concentrações 0,1%, 0,5% e 1,0%. Dessa forma, constata-se a viabilidade da utilização desses filmes em curativos de feridas.

¹⁴ Marcador bioquímico para colágeno tecidual.

Sobre a sucupira (*Pterodon emarginatus*), conforme Corrêa (1975) e Almeida e Gottlieb (1975), os extratos alcoólicos obtidos a partir das sementes desta espécie são usados pela medicina popular como antirreumático, anti-inflamatório, analgésico, antimicrobiano e em infecções ginecológicas. O óleo do fruto é usado também no combate a diabetes. Outros estudos, conforme Paula *et al.* (2005), comprovam a ação protetora do extrato hexânico dos frutos de *P. emarginatus*, frente ao estresse oxidativo e nitrosativo induzido por exercícios agudos em ratos.

Santos *et al.* (2010) constataram, via análise cromatográfica, em fase gasosa, acoplada à espectrometria de massas (CG/EM), que o óleo essencial extraído das folhas de sucupira apresenta hidrocarbonetos sesquiterpênicos em sua composição. Assim, conforme Abraham (2001), essas substâncias identificadas desempenham atividades antibacteriana, antifúngica e antioxidante.

Na pesquisa de Silva *et al.* (2005), foi avaliado o efeito do extrato de favas de sucupira sobre o desenvolvimento de fungos e bactérias fitopatogênicos. Na avaliação sobre o desenvolvimento micelial de fungos, o extrato de sucupira reduziu o crescimento micelial de *Alternaria brassicae*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani* e *Ceratocystis fimbriata*. O índice de eficácia do extrato de sucupira foi de 70%, 74%, 62% e 82% para os fungos *A. brassicae*, *F. oxysporum*, *R. solani*, *C. fimbriata*, respectivamente. Na avaliação sobre o crescimento de colônias bacterianas, à medida que se aumentou a concentração desse óleo, a eficiência foi gradativamente aumentada. O óleo essencial de sucupira a 10% foi, significativamente, o melhor tratamento. Todavia, o mesmo óleo, nas concentrações de 1% e 100%, apresentaram redução significativa do desenvolvimento das colônias de microrganismos *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*, *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* e *Pseudomonas syringae*.

2.7 Modificação de superfícies

Superfícies de materiais para aplicação médica podem ser modificadas ou otimizadas, possibilitando a combinação de propriedades do volume de material com as propriedades desejadas da superfície, como biocompatibilidade, bioatividade, resistência mecânica, otimização do desempenho terapêutico, dentre outras. Os métodos de modificação de superfícies são classificados em três grupos principais:

métodos biológicos, métodos físico-químicos e os métodos de recobrimento, Oréfica *et al.* (2006).

Para este trabalho, foi realizada uma breve abordagem sobre as técnicas de recobrimento. Segundo Hampden-Smith *et al.* (1998), a utilização de precursores em fase líquida apresenta muitas vantagens sobre outras rotas de deposição com grande variedade de precursores disponíveis; estruturas complexas (ou partículas) podem ser obtidas em solução e depositadas sobre o substrato, além de equipamentos para a deposição simples e de baixo custo. As principais técnicas de recobrimento são mostradas na Figura 33.

TÉCNICAS DE RECOBRIMENTO	
 <p>a) <i>Dip Coating</i></p>	<p>Esta técnica pode ser dividida em três fases importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Imersão e tempo de paragem; 2. Deposição e drenagem; 3. A evaporação.
 <p>b) <i>Spin Coating</i></p>	<p>Este tipo de recobrimento pode ser dividido em três fases:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Distribuição de solução no revestimento; 2. O fluxo de fluido dominado e evaporação do solvente; 3. Revestimento "set".
 <p>c) <i>Spray Coating</i></p>	<p>Esta técnica pode ser dividida em sub-processos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transporte das gotículas para o substrato; 2. Nucleação e agregação das gotículas, formando uma película fina; 3. Processamento térmico da película para produzir a

Figura 33 – Principais técnicas de recobrimento. Fonte: Adaptado de Schneller *et al.* (2013).

Com base Schneller (2013), as técnicas citadas são muito utilizadas e tem uso generalizado. Porém, destaca-se que algumas dessas técnicas são mais convenientes para determinados casos. Dessa forma, deve-se conhecer as características de cada uma para a correta seleção. A técnica por *dip coating*, conforme Figura 33 (a), apresenta vantagem de ser considerada uma técnica simples e antiga, capaz de ser utilizada em superfícies planares (como placas). A espessura pode ser controlada pela velocidade de retirada e pela concentração ou viscosidade da solução. Essa técnica tem como fundamento a imersão e a retirada do substrato para dentro e fora de um compartimento, em que o polímero solubilizado é armazenado, Scriven (1988); Willey (2002); Oliveira e Zarbin (2005) e Callewaert *et al.* (2005).

A técnica de *spin coating* pode ser considerada o método mais simples, em que a solução precursora é aplicada sobre o substrato e, então, é girado, a milhares de rotações por minuto, para se obter uma película fina, como mostra na Figura 33 (b). No entanto, esse tipo de processo não é particularmente bem adaptado para substratos não circulares e que não têm superfície plana. Outra desvantagem do *spin coating* é que grande parte do excesso de solução precursora é desmembrada, sendo desperdiçada.

Em relação à técnica por *spray coating*, Figura 33 (c), pode-se destacar que é uma técnica largamente aplicada na indústria, o solvente da solução é evaporado durante e após o processo. Com relação ao controle de espessura, é baixo em comparação com outros métodos, principalmente para substratos não planares. Na técnica *spray coating* as partes da camada depositada podem apresentar características físicas e químicas bastante diferentes, por causa da inferior energia de impacto da solução sobre o substrato ou efeito de enrugamento da camada por meio de tensão, Ju *et al.* (2004); Ichiki *et al.* (2004) e Norrman *et al.* (2005).

2.8 Desenvolvimento de grampos de sutura bioinspirado na formiga *Atta laevigata*

A inspiração para o projeto do grampo de sutura bioinspirado surgiu a partir da constatação de utilização de mandíbulas de formiga na sutura. Assim, no decorrer dos anos, foram desenvolvidos grampos com base no mecanismo natural de mordida da mandíbula da formiga *Atta laevigata*.

No ano de 2010, foi projetado, na Universidade Federal do Amazonas - UFAM, o primeiro conceito do grampo biomimético. Em 2011, o produto foi aperfeiçoado em parceria com o Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia - INPA, gerando duas patentes do tipo modelo de utilidade, INPI (2010) e (2011). Os grampos foram projetados a partir do conceito de biomimética e por pesquisas encontradas na literatura. Todavia, nessas etapas, não houve investigação experimental ou fabricação de protótipos para o aperfeiçoamento e validação dos grampos de sutura projetados.

Em 2015, o desenvolvimento do grampo de sutura a partir da investigação da formiga *Atta laevigata* foi alinhado com a metodologia biônica para design de produto, seguindo Kindlein Jr. e Guanabara (2005) e Baxter (2011). Com base nessas metodologias, o projeto foi aprofundado no desenvolvimento conceitual do produto, além de análises, caracterizações e testes experimentais, resultando no desenvolvimento e fabricação de um modelo físico, em escala, com materiais metálicos. A Figura 34 apresenta as etapas sobre a metodologia abordada na pesquisa desenvolvida por Brito (2014) na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

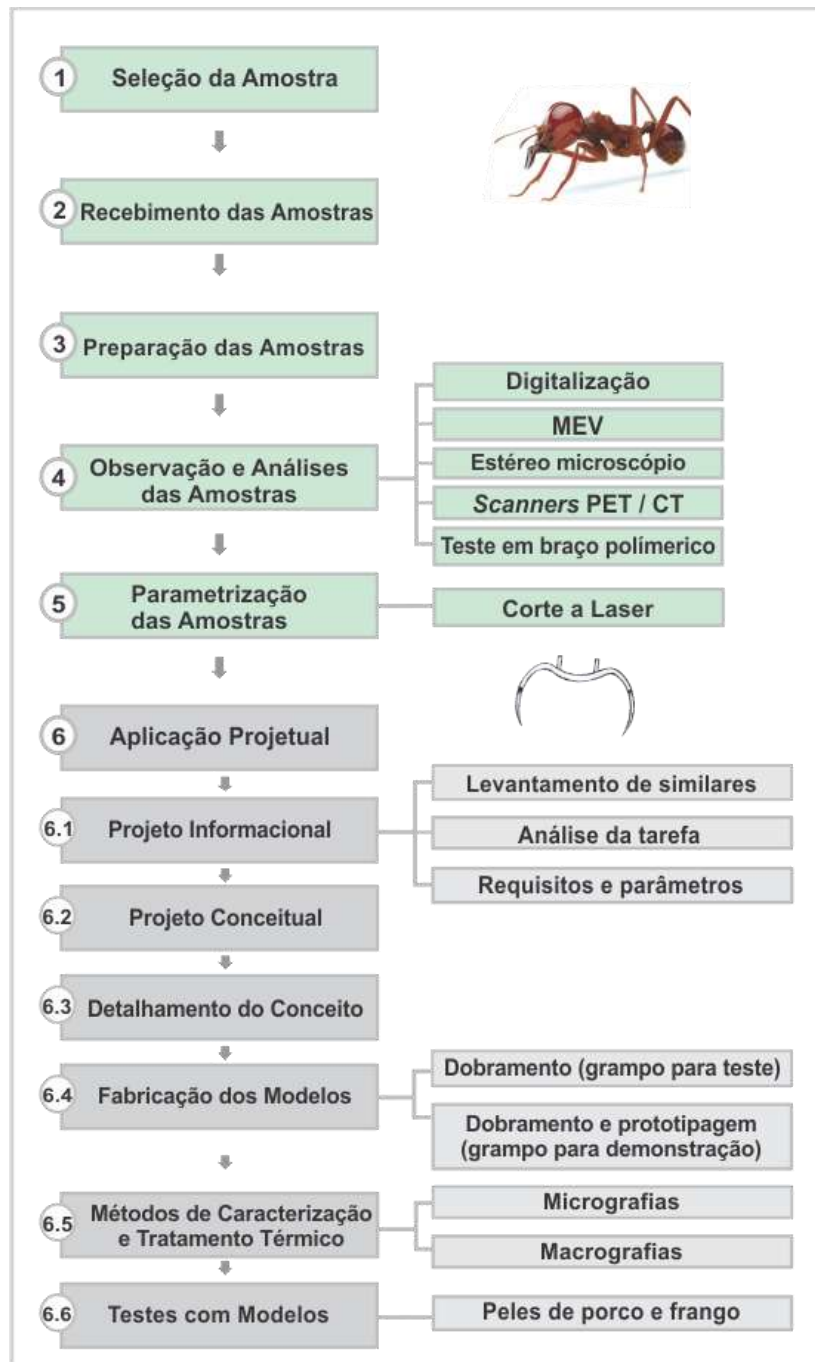


Figura 34 - Etapas da metodologia para o desenvolvimento do grampo de sutura a partir da mandíbula da formiga *Atta laevigata*. Fonte: Adaptado de Kindlein Jr. e Guanabara (2005) e Baxter (2011).

Conforme o fluxograma metodológico apresentado na Figura 34, serão expostas as etapas que foram mais relevantes para construção do grampo biomimético e que serviram de base para o aperfeiçoamento da nova proposta do grampo de sutura. Assim, na etapa de observação e análise da espécie *Atta laevigata*,

foram realizadas microscopias, microtomografias e digitalização tridimensional. A Figura 35 ilustra os resultados obtidos por essas técnicas.

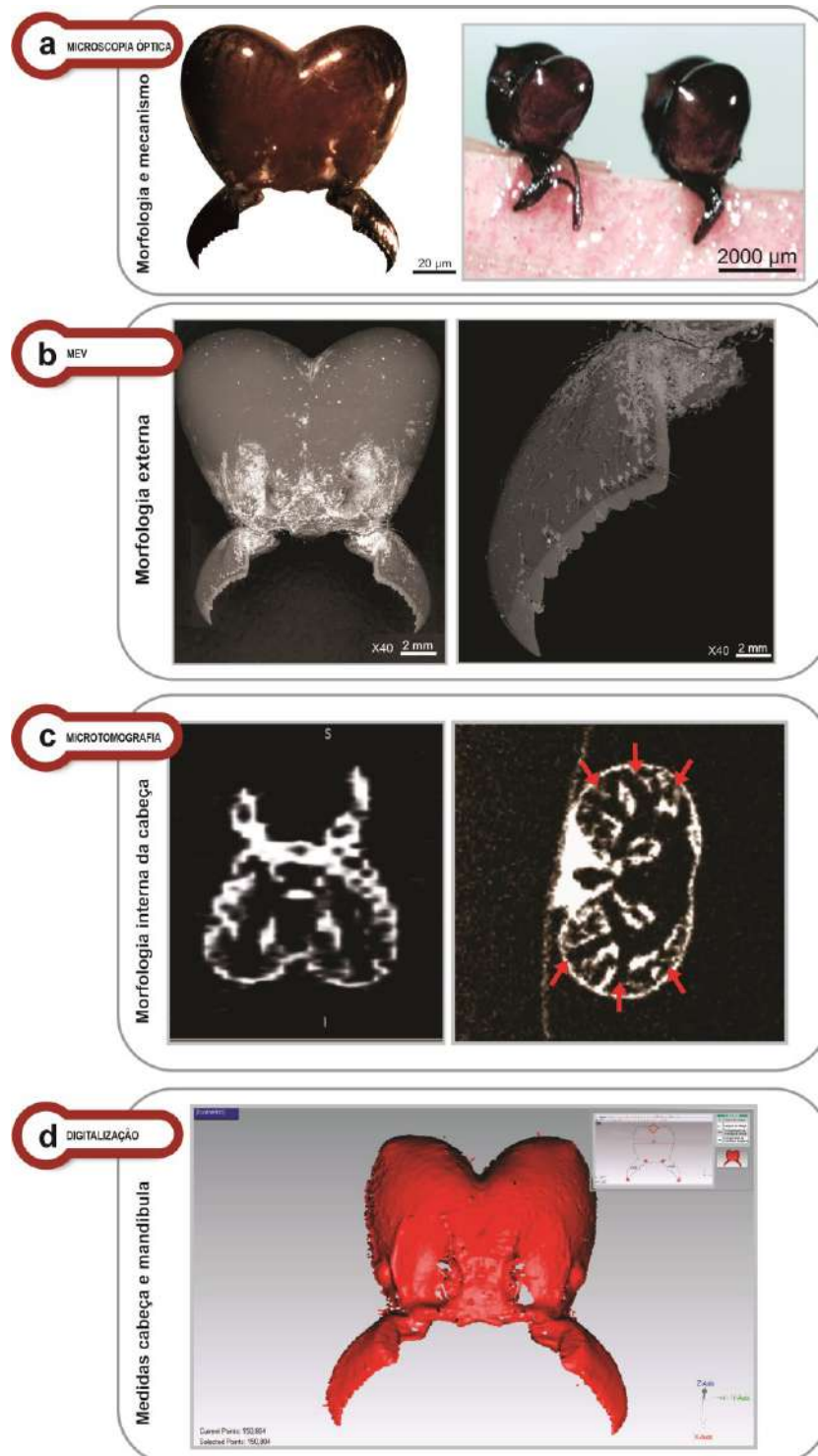


Figura 35 – a) Microscopia óptica da formiga *Atta* e sutura na pele artificial; b) Microscopia Eletrônica de Varredura - MEV da cabeça e mandíbula da formiga *Atta*; c) Microtomografia da cabeça da formiga e d) Digitalização 3D da *Atta*. Fonte: (Brito, 2014).

Após a investigação e entendimento do sistema natural por meio de caracterização, bem como verificação das medidas da cabeça e mandíbula da espécie, a etapa de aplicação projetual (etapa 6 da Figura 35) destinou-se ao desenvolvimento da concepção do produto. Dessa forma, foram estabelecidos subsistemas que contribuíram para gerar o grampo de sutura com base na forma e mecânica da formiga *Atta laevigata*, Figura 36.

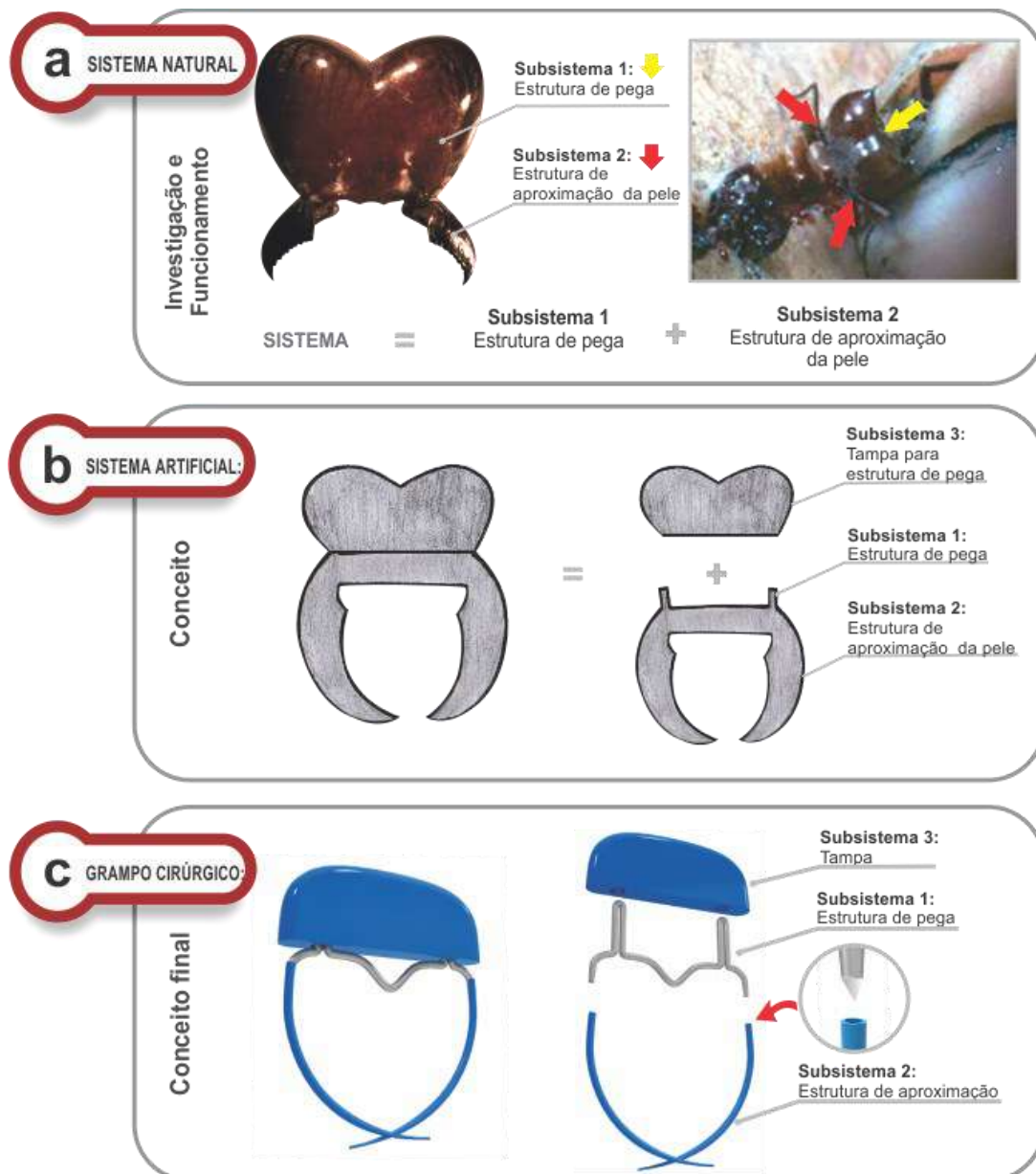


Figura 36 – a) Investigação e identificação do sistema natural a partir do funcionamento da mandíbula na sutura; b) Esboço do conceito artificial do grampo com identificação dos subsistemas 1, 2 e 3; c) Grampo cirúrgico final e seus subsistemas. Fonte: Brito, (2014).

De acordo com a Figura 36 (a), o conceito do grampo biomimético apresentou uma estrutura de pega para manipulação (subsistema 1) e uma estrutura de aproximação da pele (subsistema 2), com a função de aproximar as bordas do ferimento e facilitar o processo cicatrização. Além disso, o subsistema 3, Figura 36 (b), foi adicionado para maior segurança e comodidade do usuário, para evitar o engate do subsistema 2 em objetos, dentre outros.

Em suma, as configurações citadas foram as características principais do conceito do grampo análogo ao sistema natural. Condizente com a Figura 36 (c), a seleção do material para a estrutura de pega foi o AISI 420, tratado termicamente para obter efeito mola, permitindo abertura e fechamento do grampo. Para a estrutura de aproximação, foi selecionado polímero absorvível (como PLA ou PCL) para o grampo cair por conta própria ao tempo da cicatrização, conforme ocorre com a cabeça da formiga *Atta* na sutura descrito no item 2.3.1.

Vale ressaltar, conforme ilustrado na Figura 36 (c), que o encaixe do material absorvível com o metal foi proposto com base no encaixe da agulha com olho do tipo benjamim, Figura 8 (c). Desse modo, não proporciona grande diferença no diâmetro entre os subsistemas de aço inoxidável e o polímero, contribuindo para torná-lo menos traumático e apropriado para aplicações em tecidos mais delicados, Brito (2014) e (BR 1020160277647).

Com o desenvolvimento, modificação e aperfeiçoamento do produto, chegou-se ao conceito final do grampo de sutura com base na formiga *Atta laevigata*. Destaca-se que a similaridade foi investigada a partir do mecanismo de mordida do sistema natural, bem como nas características das técnicas de sutura já existentes, principalmente por fio e grampo metálico. Além disso, foram fabricados modelos físicos do grampo de sutura, metálico e em escala. Esses consistiram em verificar a eficiência do sistema em relação a sua forma, mecânica, seleção de materiais e tratamentos térmicos quando utilizados na sutura. Como o material deve apresentar propriedades específicas no desempenho mecânico, juntamente com a forma, os modelos foram fabricados em aço inoxidável AISI 316 L (em escala 2:1) e aço inoxidável AISI 420 (em escala 10:1), Figura 37.

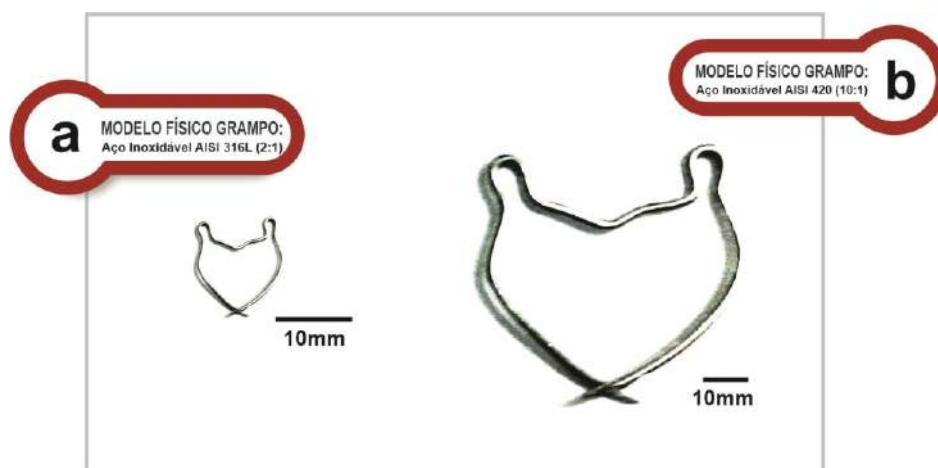


Figura 37 – a) Modelo físico do grampo cirúrgico de aço inoxidável AISI 316 L (2:1) e b) Modelo físico do grampo cirúrgico de aço inoxidável AISI 420 (10:1). Fonte: Adaptado de Brito (2014).

A partir da fabricação dos modelos em aço inoxidável, por dobramento, foram realizados testes experimentais em pele de porco e frango, como na Figura 38.

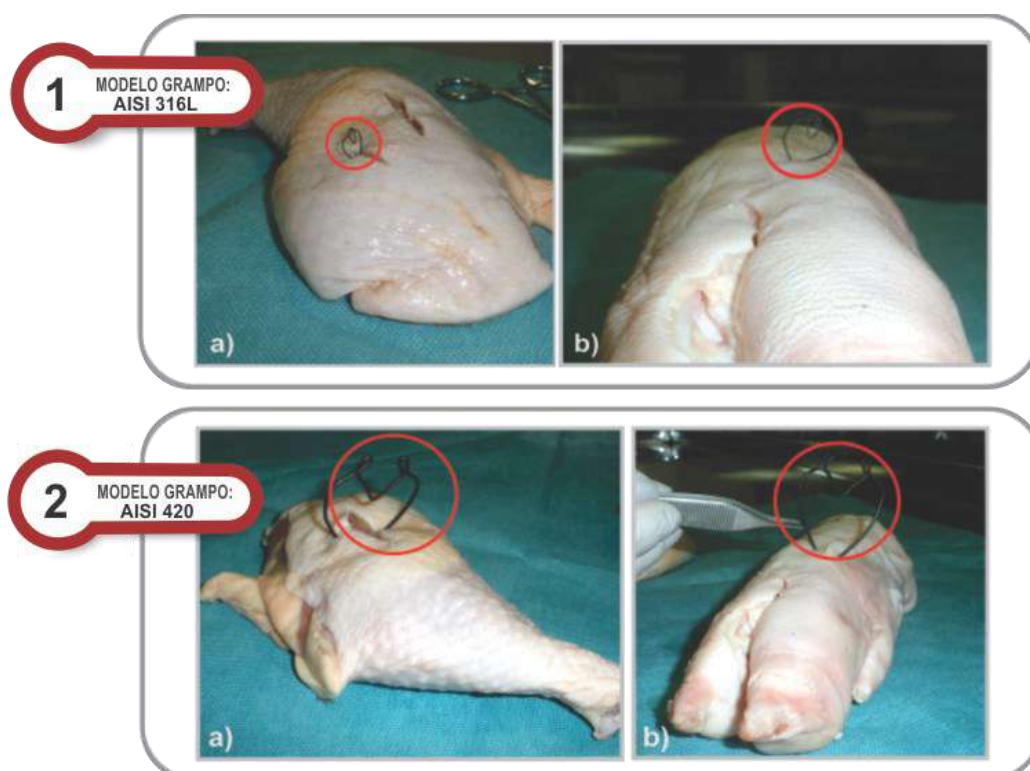


Figura 38 – 1) Modelos físicos do grampo cirúrgico de aço inoxidável AISI 316L (2:1) testados em pele de frango a) e pele de porco b). 2) Modelos físicos do grampo cirúrgico de aço inoxidável AISI 420 (10:1) testados em pele de frango a) e pele de porco b). Fonte: Adaptado de Brito (2014).

O grampo de material AISI 316 L, após tratamento térmico, tornou-se macio. Esse, quando aplicado nas peles de porco e frango, apresentou deformação plástica na estrutura da pega, dificultando a aproximação dos tecidos, conforme Figura 38 (a) e 38 (b). O grampo de aço inoxidável AISI 420, após tratamento térmico, facilitou a manipulação para abertura e fixação tanto nas peles de frango, Figura 38 (a), como na de porco, Figura 38 (b). Constatou-se aumento da deformação elástica do material, boa resiliência e ductilidade, possibilitando que o grampo abrisse, quando solicitado manualmente, e em seguida, retornasse a sua forma original. Também resultou em boa transfixação na pele, aproximando as bordas do ferimento, representado esquematicamente na Figura 39.

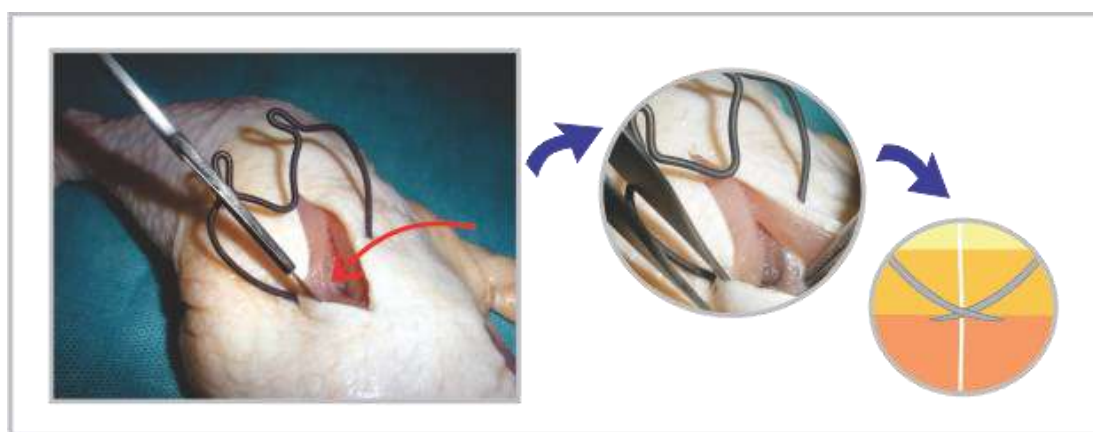


Figura 39 - Identificação do cruzamento do grampo no interior da pele do frango e aumentos na visualização do cruzamento do grampo no interior das camadas da pele. Fonte: Adaptado de Brito (2015).

Através da Figura 39 observa-se o cruzamento das pontas no interior da camada derme, facilitando o fechamento da ferida que se inicia da camada mais interna (hipoderme) a mais externa (epiderme), Kirsner e Eaglstein (1993) e Singer e Claerk (1999). A transfixação das pontas também reafirma que a forma da estrutura de aproximação do grampo baseada em $3/8$ do círculo, conforme Hering *et al.* (1993) e Magalhães (1989), está condizente com a função que deve desempenhar na sutura, além do tipo de material empregado e tratamento térmico ajudarem no desempenho.

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

O desenvolvimento do grampo de sutura, objetivo deste trabalho, partiu da concepção de desenvolvimentos anteriores da própria autora, conforme esquematizado na Figura 40.

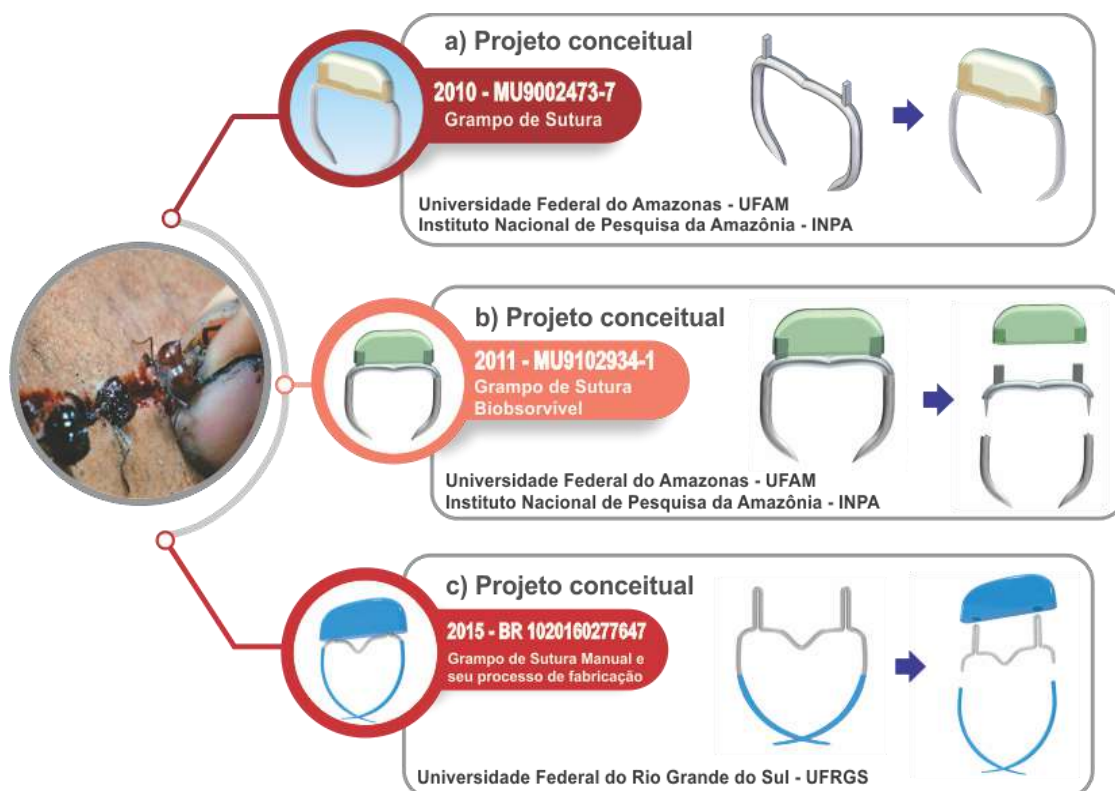


Figura 40 – Trajetória de desenvolvimento grampo de sutura biomimético de 2010 até 2011, desenvolvidos na UFAM, INPA e UFRGS. Fonte: MU9002473-7, MU9102934-1 e BR 1020160277647.

A partir da Figura 40, constata-se que o grampo de sutura bioinspirado na formiga *Atta laevigata* já vem sendo desenvolvido ao longo de anos. Entretanto, ainda existiam lacunas que deveriam ser aperfeiçoadas como, por exemplo, desenvolvimento de grampos em tamanho real, seus respectivos testes experimentais, além da seleção de material junto com o adequado tratamento térmico, a fim de obter propriedades mecânicas compatíveis com a aplicação. Assim, para esta pesquisa, foi desenvolvido um grampo de sutura biomimético em material metálico. Visto que,

mediante simulações numéricas com o modelo de grampo contendo subsistema absorvível, comprovou-se que essa proposta não apresentava propriedades mecânicas adequadas para o produto penetrar na pele e realizar a aproximação dos tecidos de forma eficiente. Cabe enfatizar que, como a mandíbula da *Atta* apresenta substâncias que ajudam no processo da cicatrização, uma evolução proposta foi a adição de agentes antimicrobianos no novo conceito de grampo biomimético, realizada para potencializar o processo de cicatrização.

Além disso, a investigação da formiga *Atta laevigata* ainda se faz necessária através de técnicas que proporcionem informações detalhadas sobre o funcionamento da mordida da mandíbula dessa espécie, do ponto de vista da sua mecânica.

3.1 Caracterização mecânica, química e morfológica da formiga *Atta laevigata*

Neste desenvolvimento foram utilizadas três mandíbulas da formiga *Atta laevigata*, com aproximadamente 0,5 mm de comprimento. Cada par de mandíbulas foi seccionado da cabeça da espécie, seco em temperatura ambiente, depois embutido em resina epóxi e, após 24 horas, polido com alumina. Também foram utilizadas para outras análises, cinco amostras da cabeça, largura média de 4,1 mm, composta com mandíbulas.

Para caracterização mecânica, conforme Oliver e Pharr (2004); Whitenack *et al.* (2010) e Fisher-Cripps (2002), foi empregada a técnica de nanoindentação instrumentada, com nanoidentador (Agilent Instruments® G200 MTS). A carga máxima utilizada foi de 20 mN, divididos em quatro carregamentos. Foram feitas 10 indentações nas mandíbulas embutidas, a partir dos estudos de Hillerton *et al.* (1982); Oliver e Pharr (2004); Fisher-Cripps (2004) e Whitenack *et al.* (2010). Os ensaios foram realizados no Laboratório de Superfície, Filmes Finos e Recobrimentos Protetores do PEMM/ COPPE/ UFRJ.

A caracterização química da espécie foi realizada por Espectroscopia por Energia Dispersiva – EDS, acoplado ao Microscópio Eletrônico de Varredura MEV (JEOL®, JSM-6460 LV). Para a identificação, determinação de grupos funcionais das estruturas das macromoléculas e análise química da formiga *Atta laevigata*, foram realizadas análises por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier – FTIR no espectrofotômetro (Shimadzu®, IRAffinity-1), no módulo de refletância total atenuada (ATR).

Para caracterização morfológica e verificação quanto a topografia da superfície da *Atta laevigata* foram utilizados o MEV e o Microscópio de Força Atômica – AFM (JPK Instruments® AG, Colditzstr), com ponta sem contato (tipo NCST-50, dimensões 27 x 150 x 2,8 µm). A rugosidade aritmética (Ra), conforme NBR ISO 4287 (2012); Meyers *et al.* (2009) e Lea *et al.* (2010), das amostras foi especificada utilizando o software AFM através de um perfil de linha. Utilizou-se uma média de três registros para cada imagem nas regiões interna e externa das mandíbulas. As imagens foram analisadas no modo topografia (*height*) e contraste de fase (*phase*). Essas análises foram realizadas no Núcleo Multiusuário de Microscopia e no Laboratório de Modificação e Caracterização de Superfícies – LabAFM do PEMM/ COPPE/ UFRJ.

O sistema de microtomografia por transmissão de raio X (Vtomex® M300) auxiliou na investigação quanto a morfologia interna da cabeça da formiga, permitindo o entendimento do funcionamento da mecânica de mordida da mandíbula *Atta laevigata*. Os parâmetros para aquisição foram: tensão de 40 kV, corrente 300 µA, *frames* 5 e sem filtros. As análises foram realizadas no Laboratório de Instrumentação Nuclear - LIN da COPPE/ UFRJ.

3.2. Desenvolvimento do grampo de sutura e instrumento de aplicação

Com base na ASTM F899 (2002), para o desenvolvimento do grampo cirúrgico empregou-se o aço inoxidável do tipo 420F (Fe 86,7/ Cr 13,0/ C 0,3), martensítico da classe 4. Esse foi obtido em formato de fio, de seção circular com diâmetros de 1,0 mm e 0,8 mm, da empresa *Goodfellow* Ltda. A partir de uma barra de aço inoxidável 420F, com diâmetro de 30 mm, foram cortados discos com espessura de 0,5 mm para tratamentos de superfície e recobrimentos por filmes finos. Também foram utilizados filamentos de PLA, com diâmetro de 1,75 mm da empresa GTMAX 3D - Tecnologia em Eletrônica Ltda, para impressão 3D das ponteiros e tampa do grampo.

3.2.1 Projeto do grampo de sutura e seu instrumento de aplicação

O design do grampo de sutura biomimético foi desenvolvido com auxílio de um programa CAD 3D e aperfeiçoado através de simulação por elementos finitos parametrizados. O material selecionado foi simulado como modelo elasto-plástico

multilinear, utilizando o elemento Beam188¹⁵ do programa ANSYS. Foram consideradas as propriedades obtidas do ensaio de tração do fio AISI 420 após tratamento térmico, recozido a 900°C, temperado 1050°C e revenido a 220°C.

O instrumento para aplicação do grampo cirúrgico foi bioinspirado no cupim *Cyrelliotes angulariceps* (Mathews, 1977), doados pelo INPA, e desenvolvido em modelo 3D. A morfologia da mandíbula da espécie de cupim foi investigada no microscópio óptico (Olympus® GX71). A partir dessa, foi desenvolvido um instrumento para aplicação do grampo de material metálico, bem como ponteiras para serem encaixadas no instrumento porta – agulha.

Além disso, para complemento desta pesquisa, foram projetados em modelo 3D cartucho para o armazenamento do grampo cirúrgico recoberto com substância ativa; estojo de material inoxidável para organização dos grampos e esterilização do instrumento de aplicação; assim como uma maleta de material polimérico para a organização e transporte seguro de todos esses produtos citados, conforme apêndice A.

3.2.2. Fabricação do grampo de sutura e ponteiras de aplicação

Os grampos de sutura foram fabricados em tamanho real, por dobramentos dos fios AISI 420, a partir de dois gabaritos (40 x 40 x 10 mm e 39 x 40 x 10 mm) com base no design e dimensões do produto. Após dobramento do grampo de sutura, suas pontas foram lixadas, obtendo pontas cortantes. A Figura 41 mostra os gabaritos utilizados nos dobramentos dos fios.

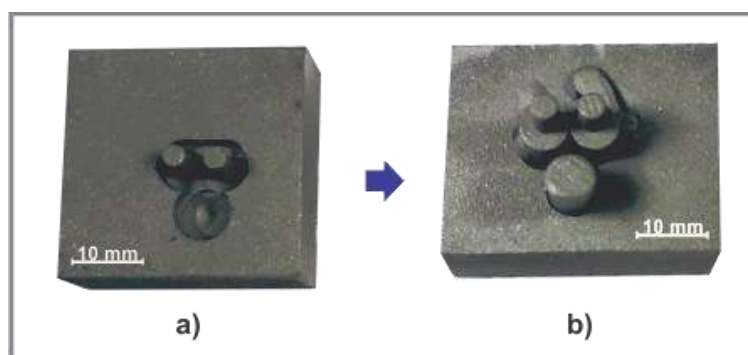


Figura 41 – Gabaritos para dobramentos dos fios AISI 420, sendo: a) gabarito para dobramento da parte superior e (b) gabarito para o dobramento da parte inferior do grampo, escala 1:1.

¹⁵ Elemento de viga 3D linear.

Os protótipos das ponteiros para manipulação dos grampos, utilizados nos testes experimentais, foram fabricados em PLA por impressão 3D (GTMax3D®, Core A3, Brasil) a partir dos parâmetros inseridos no programa *Simplify3D*, versão 4.1.2. Esse processo de fabricação também foi utilizado para obter as tampas dos grampos. A prática foi realizada em parceria com o Laboratório de Integração em Tecnologia Analítica – LabITAn do Instituto de Química - IQ/ UFRJ.

3.2.3 Tratamentos térmicos nos fios AISI 420 e no grampo de sutura

De forma a prover a máxima ductilidade para o dobramento dos fios, esses foram recozidos. Após o dobramento, os processos de tempera e revenimento foram realizados, resultando em protótipos com alta resistência e tenacidade. Os tratamentos térmicos nos fios e nos protótipos dos grampos de sutura foram realizados no forno térmico (Carbolite®, CWF 1300), no Laboratório de Processamento Termomecânico - Termic do PEMM/ COPPE/ UFRJ. O Quadro 5 apresenta os tratamentos térmicos I e II realizados a partir de Isfahany *et al.* (2011) e ASTM A580 (2018), com ajustes. Para tal, os fios e grampos foram encapsulados em quartzo, com ambiente de vácuo. Amostras adicionais dos fios também foram tratadas para averiguação das propriedades por ensaios de tração.

Quadro 5 – Tratamentos térmicos I e II realizados nos fios de AISI 420 e nos protótipos do grampo cirúrgico.

Tratamentos Térmicos Fios e Protótipos	Tratamento Térmico I	Tratamento Térmico II	Tratamento Térmico I	Tratamento Térmico II
	Fio AISI 420 (diâmetro de 1,0 mm)	Fio AISI 420 (diâmetro de 0,8 mm)	Protótipo Grampo (diâmetro de 0,8 mm)	Protótipo Grampo (diâmetro de 0,8 mm)
Recozimento	650 °C (durante 30 min*) Resfriar ao ar	900 °C (durante 30 min) Resfriar ao ar	650 °C (durante 30 min) Resfriar ao ar	900 °C (durante 30 min) Resfriar ao ar
Têmpera	1030 °C (durante 1h*) Resfriar em óleo	1050 °C (durante 1h) Resfriar ao ar	1030 °C (durante 1h) Resfriar em óleo	1050 °C (durante 1h) Resfriar ao ar
Revenido	220 °C (durante 1h) Resfriar ao ar	200 °C (durante 1h) Resfriar ao ar	220 °C (durante 1h) Resfriar ao ar	200 °C (durante 1h) Resfriar ao ar
*min: minutos; * h: hora				

3.2.4 Caracterização metalográfica do fio AISI 420

Para caracterização metalográfica após tratamento térmico, o fio metálico foi embutido em resina epóxi, lixado e polido com pasta de diamante. A amostra foi atacada com reagente *Marble* (4g de CuSO₄, 20 mL HCL e 20 mL H₂O) para revelação de sua microestrutura e foi observada por MEV (JEOL®, JSM-6460 LV). As práticas foram realizadas no Laboratório de Aulas Práticas e Microscopia Óptica - LAP e no Núcleo Multiusuário de Microscopia do PEMM/ COPPE/ UFRJ.

3.2.5 Ensaio de tração nos fios de AISI 420

Os ensaios de tração na máquina (EMIC®, DL 2000) foram feitos nos fios AISI 420, com diâmetros de 1,0 mm e 0,8 mm, nos estados como recebido e após os tratamentos térmicos. A taxa de deformação foi de $1,85 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. As análises das fraturas dos fios AISI 420 foram realizadas por MEV (JEOL®, JSM-6460 LV). Os ensaios e análises foram feitos no Laboratório de Propriedades Mecânicas – PROPMEC e Núcleo Multiusuário de Microscopia do PEMM/ COPPE/ UFRJ.

3.2.6 Tratamentos químicos

Primeiramente foram realizados tratamentos químicos nas superfícies das amostras em formato de disco de AISI 420, em diferentes intervalos de tempo. O intuito foi avaliar as rugosidades obtidas para melhor aderência dos filmes finos na superfície metálica, com base na US005275696A (1994). Em seguida, foi realizado o tratamento químico nas superfícies das amostras de fio AISI 420, simulando o processo previsto para ativação da rugosidade e melhor aderência do recobrimento no grampo de sutura.

A solução utilizada para este procedimento foi 30% de ácido nítrico¹⁶ e 70% de ácido sulfúrico¹⁷, assim, três amostras em formato de disco foram imersas em 20 mL dessa solução, mantidas separadamente durante 40 mim, 60 mim e 80 mim. A

¹⁶ HNO₃

¹⁷ H₂SO₄

topografia da superfície dessas amostras foi avaliada por AFM (JPK Instruments® AG, Colditzstr). Após essa análise, foi selecionado e realizado o tratamento químico durante 80 min no fio de AISI 420. As análises e experimentos foram feitos no Laboratório de Aulas Práticas e Microscopia Óptica - LAP e no Laboratório de Modificação e Caracterização de Superfícies - LabAFM do PEMM/ COPPE/ UFRJ.

Também foi realizado o processo de decapagem química nos protótipos do grampo de sutura, após tratamentos térmicos, visando à remoção de oxidações e impurezas inorgânicas adquiridas. As amostras foram imersas em solução contendo 10% de ácido nítrico em água, sob agitador magnético (Quimis®, Q-261) durante 35 min, com velocidade de 320 rpm e temperatura de 65° C. Os protótipos foram analisados antes e depois decapagem por MEV e EDS (JEOL®, JSM-6460 LV). Esse processo foi realizado no Laboratório de Aulas Práticas e Microscopia Óptica - LAP do PEMM/ COPPE/ UFRJ e Núcleo Multiusuário de Microscopia do PEMM/ COPPE/ UFRJ.

3.2.7 Testes experimentais em peles de animais e sintética

Os testes experimentais com os grampos de sutura e ponteiros de manipulação, encaixadas no instrumento porta agulha, foram realizados em pele de porco e frango. Essas peles simulam um tecido mais espesso e outro menos espesso, respectivamente. Também foram realizados testes com pele sintética de poliuretano, composta por três camadas, com dimensões iguais a 19,3 x 11,5 x 3 cm.

3.3 Recobrimentos de filmes finos com substâncias ativas (óleos de sucupira e andiroba)

Nesta etapa, utilizaram-se os polímeros poli (ϵ -caprolactona) - PCL, massa molar de 80.000 g/ mol, e poli (ácido láctico) - PLA, massa molar de 100.000 a 300.000 g/ mol, obtidos da Sigma-Aldrich Ltda, em forma de grânulo (*pellet*); discos de AISI 420 (diâmetro de 30 mm e espessura de 0,5 mm) e fios AISI 420 (diâmetros de 1 mm como substrato para os recobrimentos). Também foram utilizados solvente

clorofórmio¹⁸, óleos de sucupira e de andiroba comercial (100% naturais e fabricados por prensagem em Manaus) e solução tampão de *Phosphate Buffered Saline* – PBS (SpecSol®), com pH igual 6,0. Além disso, células LLC-MK₂, HepG2 e HaCat adquiridas da *American Type Culture Collection* – ATCC foram utilizadas para os testes de toxicidade nos óleos. Os microrganismos *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, obtidos da empresa *American Type Culture Collection* - ATCC, serviram para os testes microbiológicos dos filmes com substância ativa ou filmes ativos.

3.3.1 Caracterização dos óleos de sucupira e andiroba

Para analisar a composição química dos óleos, esses foram submetidos às análises de Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG – EM), a partir de cromatógrafo a gás 6890N com amostrador automático (Agilent®, 7683B), com fonte de ionização por impacto de elétrons (EI) e analisador de massas do tipo quadrupolo (Agilent®, 5973). Foi utilizada coluna capilar de sílica fundida (CBP-5; 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm), mantendo vazão de 1 mL/min de hélio, como gás de arraste, aquecimento com temperatura programada (60 °C/ 2 min; 3 °C min⁻¹/ 240 °C; 10 °C min⁻¹/ 280 °C; 280 °C/10 min) e energia de ionização de 70 eV. Injeção de 1 µL das amostras diluídas em clorofórmio¹⁹ na proporção de 1:5. Foi operado no modo varredura linear (*scan*) de 40-500 m/z., Santos *et al.* (2010) e Meccia *et al.* (2013).

Os dados cromatográficos foram obtidos a partir *software MSD Chemstation* F.01.01.2317 (Agilent Technologies, Inc.). A identificação dos componentes dos óleos foi realizada com base na biblioteca espectral de massa LIB2NIST (2014) e por perfis encontrados na literatura, Adams (2007) e Novaes *et al.* (2015). Para a determinação e/ou identificação dos grupos funcionais e das ligações químicas presentes nos óleos de andiroba e sucupira foram realizadas análises por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier – FTIR no espectrofotômetro (SHIMADZU®, IRAffinity – 1), no intervalo de comprimento de onda de 400 – 4000 cm⁻¹, com 16 scans e resolução de 4 cm⁻¹, no módulo de refletância total atenuada (ATR) em pastilha de KBr.

¹⁸ CHCl₃

¹⁹ CH₂Cl₂

Essas análises foram realizadas em parceria com o Laboratório de Instrumentos e Pesquisa do Departamento de Química Inorgânica - DQI, Laboratório de Análise de Aromas e Laboratório de apoio ao Desenvolvimento Tecnológico – LADETEC do IQ/ UFRJ.

Para a avaliação da estabilidade térmica de cada óleo foi realizada análise termogravimétrica - TGA (Mereco®, Shimadzu TGA50), sob atmosfera de nitrogênio com uma vazão de 50 mL/ min⁻¹, com aquecimento de 10 a 700 °C e taxa de aquecimento de 10 °C/ min⁻¹, adaptado de Campelo *et al.* (2015). A calorimetria diferencial de varredura dos óleos andiroba e sucupira foi realizada em um equipamento DSC (TA Instruments®, Q1000) na faixa de 25 a 250 °C e com taxa de aquecimento de 10 °C / min, utilizando amostras com 15 mg, colocadas em placas de alumínio. As análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário de caracterização de Materiais – LMCM do PEMM/ COPPE/ UFRJ e Laboratório de Apoio Instrumental – LAPIN 3 do Instituto de Macromoléculas – IMA/ UFRJ.

3.3.2 Citotoxicidade dos óleos de sucupira e andiroba sobre a viabilidade de células animais

Com base em Mosmann (1983), as linhagens LLC-MK₂, HepG2 e HaCat foram plaqueadas em placas de 96 poços na proporção de 5 x 10⁴ células por poço, conteúdo meio de cultura DMEM a 10% de Soro Fetal Bovino (SFB). Essas foram incubadas por 24 h a 37° C em atmosfera contendo 5% de CO₂. Após essa etapa de adesão, as células foram tratadas com diferentes concentrações dos óleos (15,6 a 1000 µg/ml) por 48 horas a 37° C em atmosfera contendo 5% de CO₂. Depois desse período, o *Methyl Thiazolyl Blue* (MTT) foi adicionado (5 mg/ml em PBS, 25 µg/poço) e as células foram incubadas por mais 3 h ao abrigo da luz, a 37° C.

As microplacas foram centrifugadas a 500 x g por 8 min, o sobrenadante foi removido cuidadosamente e o sedimento foi dissolvido em 200 µL de dimetilsulfóxido (DMSO). A absorbância foi mensurada em leitor de ELISA (Spectramax® Gemini 190) a 570 nm para quantificar o total de sais de formazana produzidos. As análises foram realizadas no Laboratório de Estudos Avançados de Microrganismos Emergentes e Resistentes do Instituto de Microbiologia Paulo de Góes – IMPG/ UFRJ.

3.3.3 Preparação dos filmes finos com substâncias ativas

A preparação dos filmes ativos foi adaptada a partir de Abdulkhani *et al.* (2014), Qin *et al.* (2017) e Jamshidian *et al.* (2012), utilizando a técnica de *solvent casting* com algumas modificações. Os grânulos de PLA (0,26 g) foram adicionados em 100 mL de clorofórmio e a solução foi mantida sob agitação magnética constante durante 35 minutos, a fim de obter a solubilização deste polímero. O mesmo procedimento foi realizado para solubilização do PCL (0,30 g), adaptado de Talebi *et al.* (2018).

Sabe-se que o PLA é higroscópico, assim esses *pellets* foram mantidos em estufa microprocessada digital (SPLABOr® SP400) à 90 °C por 3 horas, antes de serem imersos no solvente, Javidi *et al.* (2016). Em seguida, diferentes quantidades do óleo de sucupira foi adicionado à solução de cada polímero em clorofórmio, com o objetivo de obter filmes ativos com diferentes concentrações desse óleo (5%, 10%, 20% e 30% p/v). O mesmo procedimento foi feito com óleo de andiroba nas mesmas concentrações.

Todas as soluções foram homogeneizadas com velocidade de 8000 rpm, durante 2 min, utilizando o homogeneizador digital (IKA® ultra turrex T25), Talebi *et al.* (2018). Esses processos foram realizados em parceria com o Laboratório de Eletroquímica Aplicada – LEA do PEMM/ COPPE/ UFRJ e o Laboratório de Catálise para Polimerização – LCP do IMA/ UFRJ. O Quadro 6 mostra as diferentes concentrações dos óleos em cada solução de polímero, PLA e PCL, para formação dos filmes ativos.

Quadro 6 – Soluções de polímeros com diferentes concentrações de óleos para formação dos filmes ativos.

Tipos		Concentração das soluções (p/v)		Tipos		Concentração das soluções (p/v)	
1	PLA + ÓLEOS ESSENCIAIS	PLA + 5% de OS	9	PCL + ÓLEOS ESSENCIAIS	PCL + 5% de OS		
2		PLA + 10% de OS	10		PCL + 10% de OS		
3		PLA + 20% de OS	11		PCL + 20% de OS		
4		PLA + 30% de OS	12		PCL + 30% de OS		
5		PLA + 5% de OA	13		PCL + 5% de OA		
6		PLA + 10% de OA	14		PCL + 10% de OA		
7		PLA + 20% de OA	15		PCL + 20% de OA		
8		PLA + 30% de OA	16		PCL + 30% de OA		
PLA: Poli (ácido láctico) OS : Óleo de Sucupira							
PCL: Poli (ε-caprolactona) OA : Óleo de Andiroba							

Por fim, foram coletadas alíquotas de 2 mL das soluções, com diferentes concentrações, com o auxílio de uma pipeta Pasteur para recobrimentos dos fios de AISI 420. As alíquotas também foram adicionadas em placas de Petri de vidro (100 mm de diâmetro). Essas amostras foram colocadas na capela de exaustão de gases por 24 horas, em temperatura ambiente, Kanis (2005).

3.3.4 Análises da liberação *in vitro* dos filmes finos com substâncias ativas

Para os ensaios de liberação *in vitro*, primeiramente, 0,0025 mg de cada filme com substância ativa foi colocado em 10 mL de PBS, essas amostras foram mantidas na estufa (Splabor®, SP400) durante 24 horas, a uma temperatura constante de 37 °C, simulação dentro da condição térmica normal do corpo humano, Côrte e Hernandez (2016), Kellog e Périgola (2000). O volume de 3,5 mL de PBS, contendo o filme ativo, foi analisado no equipamento espectrofotômetro UV – Vis (Shimadzu®, UV 1280) na faixa de comprimento de onda de 200 a 400 nm. As análises foram feitas a cada 24 horas, durante sete dias. A partir dos resultados obtidos, avaliou-se a liberação de cada filme ativo para selecioná-los e caracterizá-los nas próximas etapas.

O parâmetro empregado simula o tempo médio de cicatrização, fase de proliferação, Campos *et al.* (2007). Essas análises foram realizadas no Laboratório de Fotoquímica do Departamento de Química Orgânica - DQO/ IQ/ UFRJ.

3.3.5 Caracterização dos filmes finos com substâncias ativas selecionados.

Para a identificação e/ou determinação dos grupos funcionais e ligações químicas presentes nas amostras de filmes ativos, foram realizadas análises via Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier – FTIR no espectrofotômetro (Shimadzu® IRAffinity-1), no módulo de refletância total atenuada (ATR). Os espectros foram registrados em intervalo de 4000 – 600 cm^{-1} , com 16 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} . As amostras foram secas no dessecador (Plena lab®) por pelo menos três semanas antes das análises, Qin *et al.* (2017). Essas análises foram realizadas no Laboratório de Instrumentos e Pesquisa do Departamento de Química Inorgânica - DQI do IQ/ UFRJ.

A aplicação de métodos térmicos de análise, em especial a DSC e a TGA tem sido de fundamental importância no estudo de caracterização, desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos, Buckton *et al.* (1991). As principais aplicações nesta área têm visado a caracterização de matérias-primas e produtos acabados, a determinação do grau de pureza e a realização de ensaios de estabilidade e cinética de decomposição, Brown *et al.* (1999), Thompson (2000), Ksiazczak *et al.* (2004), Iglesias *et al.* (2004) e Medeiros *et al.* (2001).

Assim, para esta pesquisa, as avaliações de estabilidades térmicas, degradação, interação entre os constituintes e transições térmicas dos filmes finos com substâncias ativas foram realizadas através de análises Termogravimétrica - TGA (Mereco®, Shimadzu TGA-50) e Calorimetria Exploratória Diferencial - DSC (TA Instruments®, Q1000). As análises de TGA foram feitas sob atmosfera de nitrogênio com uma vazão de 50 mL/ min^{-1} , aquecimento de 10 a 600 $^{\circ}\text{C}$ e taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C/ min}^{-1}$, adaptado de Qin *et al.* (2017). Para as análises via DSC, as amostras de 15 mg foram colocadas em placas de alumínio, na faixa de 25 e 250 $^{\circ}\text{C}$ e com taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C / min}$. A temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de cristalização (T_c) e temperatura de fusão (T_m) das amostras foram medidas, adaptado de Javidi *et al.* (2016).

Para caracterização morfológica dos filmes finos com substâncias ativas foi utilizado o MEV (JEOL®, JSM-6460 LV), em ambiente de baixo vácuo. As análises foram realizadas no Núcleo Multiusuário de Microscopia do PEMM/ COPPE/ UFRJ, Laboratório Multiusuário de caracterização de Materiais – LMCM do PEMM/ COPPE/ UFRJ e no Laboratório de Apoio Instrumental – LAPIN 3 do Instituto de Macromoléculas – IMA/ UFRJ.

Para a determinação das propriedades mecânicas dos filmes foram realizadas nanoindentações (Agilent Instruments®, G200 MTS). A carga máxima utilizada foi de 4 mN e tempo de carregamento de 15 segundos. Os ensaios foram feitos no Laboratório de Superfície, Filmes Finos e Recobrimentos Protetores do PEMM/ COPPE/ UFRJ.

3.3.6 Análises microbiológicas dos filmes finos com substâncias ativas

As atividades antimicrobianas dos filmes, em duplicata, foram investigadas. Primeiramente, os poços das placas, com 96 poços de poliestireno, foram recobertos com 100 µL das 16 soluções (contendo polímero e óleo) e incubados por 24 h a 37° C, para formação do filme ativo e evaporação do clorofórmio. Posteriormente foi analisado o efeito desses sobre a formação de biofilme²⁰ por diferentes microrganismos. Esses biofilmes foram formados com a incubação de 1×10^6 Unidades Formadoras de Colônias - UFC dos microrganismos *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, por 48 horas a 37°C em meio *Brain Heart Infusion* - BHI.

Os fios metálicos (com diâmetro de 1 mm e comprimento de 10 mm) recobertos com filmes finos contendo substâncias ativas foram analisados quanto à:

a) Quantificação da biomassa

A biomassa foi avaliada, após todos os tempos de incubação, de acordo com o método descrito por Peeters *et al.* (2008). Os meios de cultura foram descartados e as biomassas foram fixadas com 100% de metanol (200 µL) por 15 min. Os poços foram secos, à temperatura ambiente, durante 5 min. Posteriormente, foi adicionada uma

²⁰Comunidades complexas formadas por microrganismos aderidos a superfícies sólidas ou semi sólidas envoltas por uma matriz de polissacarídeo, Donlan e Costerton (2002).

solução contendo 0,4% de cristal violeta (200 µL) e as placas foram incubadas por 20 min. Em seguida, para retirar o excesso de corante, os sistemas foram novamente lavados com PBS. Assim, as biomassas foram descoradas com 30% de ácido acético (200 µL) por 5 min. A solução descorante (100 µL) foi transferida para outra placa de 96 poços e a absorbância foi mensurada a 590 nm em leitor de microplacas (SpectraMax®, M3).

b) Quantificação da matriz extracelular

A quantificação da matriz extracelular, após os diferentes tempos de incubação, foi realizada de acordo com o método descrito por Choi *et al.* (2015). Os meios de cultura foram descartados e, em seguida, foram adicionados aos poços uma solução contendo 0,1% de safranina (200 µL) à temperatura ambiente, por 5 min. Posteriormente, para retirar o excesso de corante, os sistemas foram lavados com PBS. Depois, a matriz extracelular foi descorada com 30% de ácido acético (200 µL) por 5 min. A solução descolorante (100 µL) foi transferida para outra placa de 96 poços e a absorbância foi mensurada a 530 nm em leitor de microplacas (SpectraMax®, M3).

c) Quantificação da atividade mitocondrial

A atividade mitocondrial da biomassa fúngica formada após todos os tempos de incubação foi avaliada através da metodologia de redução do XTT. Os meios de cultura foram descartados e foram adicionados aos poços uma solução de XTT na concentração final de 200 µg/mL e 0,04 mM de menadiona, por 4 horas, na ausência de luz. Decorrido esse tempo, a mudança de coloração foi mensurada no leitor de microplacas (SpectraMax, M3) com comprimento de onda de 492nm, conforme Costa-Orlandi *et al.* (2014).

Todas as análises microbiológicas foram realizadas no Laboratório de Estudos Avançados de Microrganismos Emergentes e Resistentes do Instituto de Microbiologia Paulo de Góes – IMPG/ UFRJ.

3.3.6.1 Caracterização dos biofilmes nos fios de AISI 420 recoberto por filmes finos com substância ativa

Nesta etapa, primeiro, foi realizado o tratamento químico nos 16 fios AISI 420 para obter maior rugosidade na superfície, conforme método químico já descrito no item 3.2.6. Depois, esses fios foram recobertos por soluções contendo polímeros e óleos, em diferentes concentrações, como já demonstrado no Quadro 6.

Cabe ressaltar que para melhor homogeneização da solução na superfície do fio AISI 420 foram fabricados moldes metálicos (29 x 13 x 13 mm), conforme ilustrado na Figura 42.



Figura 42 – Molde metálico fabricado para a homogeneização dos recobrimentos nas amostras de fio AISI 420, via técnica *solvent casting*.

Em seguida, foram incubados os microrganismos *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* nas amostras de fios metálicos recobertos com filmes ativos. Para caracterização morfológica dessas amostras via MEV (JEOL®, JSM-6460 LV), foi necessário realizar a secagem das mesmas através do secador de ponto crítico automático (Leica Microsystems®, CPD300). Esse procedimento de secagem preserva a estrutura superficial da amostra que poderia ser danificada devido à tensão superficial, durante a mudança de estado líquido para gasoso. Os experimentos e análises foram realizados no Laboratório de Ultraestrutura Celular Hertha Meyer do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho - IBCCF / UFRJ e no Núcleo Multiusuário de Microscopia do PEMM/ COPPE/ UFRJ.

Fluxograma de Atividades

Conforme o fluxograma, Figura 43, a metodologia desta pesquisa está resumida em etapas: formiga *Atta laevigata*, produtos e recobrimentos.



Figura 43 – Fluxograma da metodologia por etapas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização mecânica, morfológica e química da formiga *Atta laevigata*

Nesta sessão, foi apresentado uma caracterização detalhada dos aspectos biológicos da formiga *Atta laevigata*, indicando particularidades relacionadas à sua mandíbula e aos movimentos musculares de abertura e fechamento da mesma. Essas características formaram a base para o desenvolvimento do grampo biomimético de sutura.

A Figura 44 apresenta as regiões em que foram realizadas as nanoindentações nas mandíbulas da formiga *Atta laevigata* para a determinação da dureza e do módulo de elasticidade.

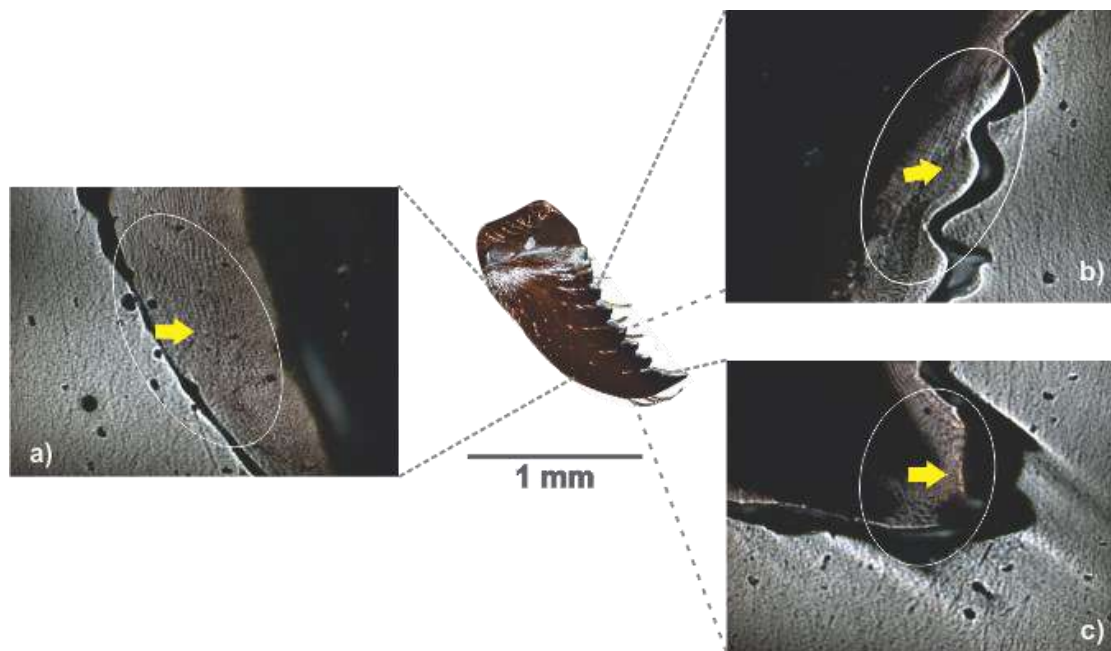


Figura 44 - Regiões da mandíbula da formiga *Atta laevigata* onde foram feitas as nanoindentações. (a) Região externa, (b) e (c) regiões internas.

Para o ensaio mecânico foram utilizadas três amostras. Foram feitas dez indentações pontuais, com ponta Berkovich, na região da superfície interna, próxima

aos denticulos, e na região da superfície externa das mandíbulas. Os resultados das nanoindentações estão representados na Figura 45, através dos gráficos carga x deslocamento.

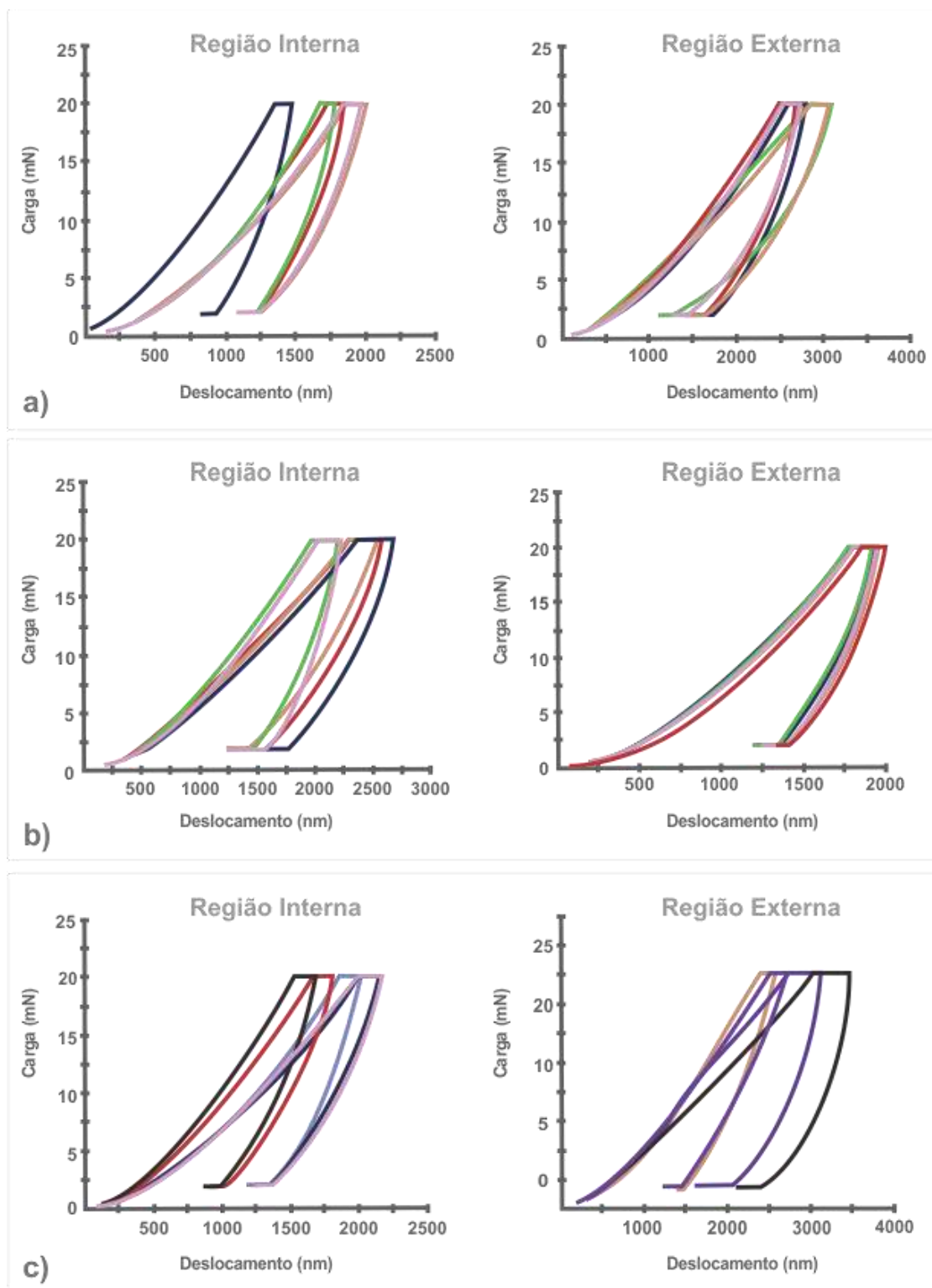


Figura 45 – Gráficos de carga x deslocamento (a) mandíbula 1, (b) mandíbula 2, (c) mandíbula.

O Quadro 7 apresenta valores de nanodureza e o módulo de elasticidade obtidos a partir dos gráficos da Figura 45, nas regiões interna e externa das mandíbulas 1, 2 e 3.

Quadro 7 – Resultados da nanodureza e o módulo de elasticidade das mandíbulas 1, 2 e 3, através de dez indentações, utilizando ponta Berkovich.

Mandíbula/ Região	Mandíbula 1		Mandíbula 2		Mandíbula 3	
	Nanodureza (GPa)	Módulo de Elasticidade (GPa)	Nanodureza (GPa)	Módulo de Elasticidade (GPa)	Nanodureza (GPa)	Módulo de Elasticidade (GPa)
Região Interna	0,45 ± 0,13	6,00 ± 1,39	0,32 ± 0,01	6,41 ± 1,17	0,31 ± 0,09	5,09 ± 0,93
Região Externa	0,17 ± 0,02	2,28 ± 0,47	0,22 ± 0,03	3,54 ± 1,17	0,18 ± 0,09	2,40 ± 0,37

Com base no Quadro 7, as médias dos valores de durezas entre as amostras na região interna e externa foram de $0,36 \pm 0,06$ GPa e $0,19 \pm 0,04$ GPa, respectivamente. A média dos valores de módulo de elasticidade na região interna foi de $6,16 \pm 0,23$ GPa e externa de $2,74 \pm 0,44$ GPa. A dureza e o módulo de elasticidade entre as três amostras foram maiores na região interna. A maior dureza e o maior módulo de elasticidade observados na região interna da mandíbula demonstraram a bioadaptação desse elemento, pois é nessa face em que são feitos os maiores esforços para o corte de diferentes tipos de materiais.

Cabe ressaltar que as propriedades mecânicas do material da mandíbula *Atta* apresentam similaridades com grupos de materiais poliméricos. Como exemplos o PLA, (ácido glicólico) (PGA) e PCL, cujos módulos de elasticidade são 0,3 a 3,5 GPa, 6 a 7 GPa e 0,21 a 0,44 GPa, respectivamente, Van de Velde e Kieken (2002).

A formiga *Atta laevigata* apresenta cabeça grande (largura de 3,0 a 6,3 mm) e mandíbulas alongadas (0,5 a 1,0 mm), com um grande número de dentes (6 a 9 dentes), Brito (2014) e Camargo *et al.* (2015). A Figura 46 mostra a morfologia básica da cabeça e mandíbula da espécie *laevigata* observada via MEV.



Figura 46 – Morfologia básica da cabeça e mandíbula da espécie *Atta laevigata*.

A Figura 47 (a) mostra a morfologia da mandíbula da formiga *Atta laevigata* observada também em MEV, identificando a região externa e região interna, incluindo dente basal, denticulos e margem apical mastigadora, conforme Baccaro (2006). Sobre os denticulos, mostrados na Figura 47 (b), é observado um padrão serrilhado formado por duas séries diferentes de três dentes. Apresentam dentes grandes e robustos, enquanto o proximal é formado por dentes afiados e finos, conforme descrito por Camargo *et al.* (2015). Observa-se também, na Figura 47 (c), sulcos, ranhuras e cavidades semelhantes às encontradas em mandíbulas de formigas, conforme Baccaro (2006). De uma maneira geral, identifica-se cerdas ao longo da mandíbula, outra característica comum entre as formigas.

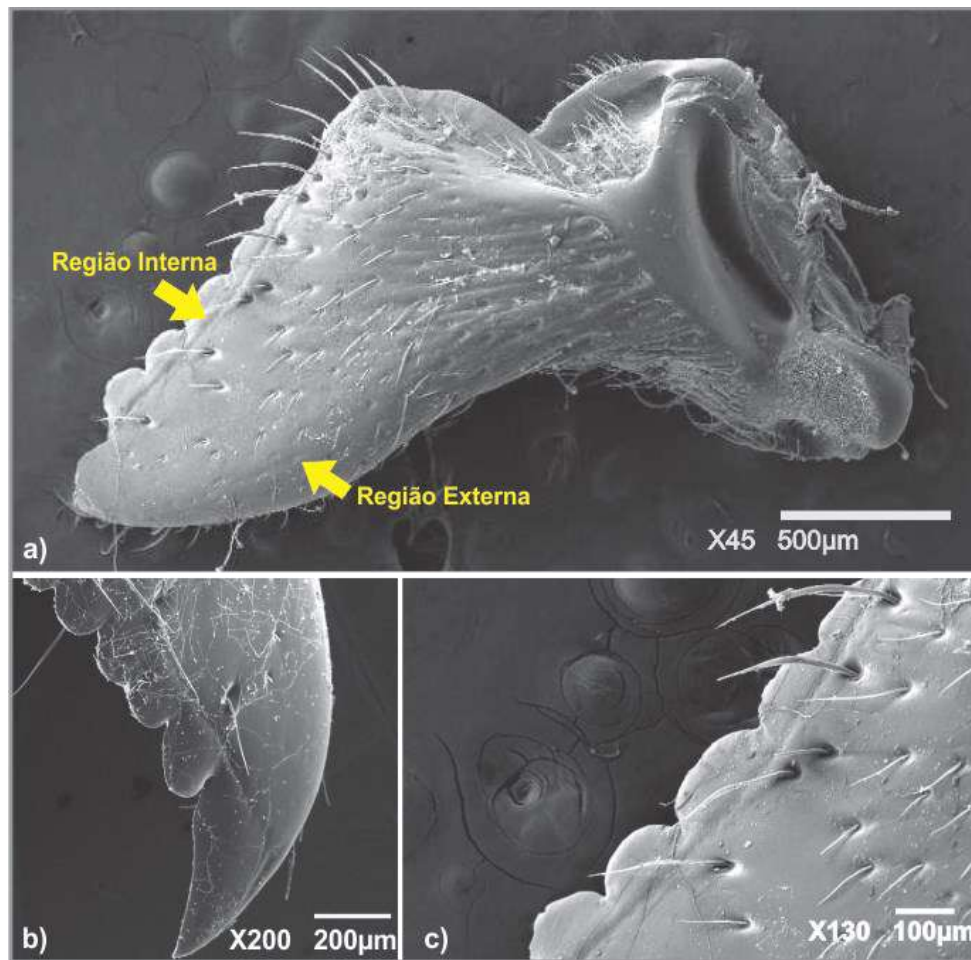


Figura 47 – Microscopia eletrônica de varredura da mandíbula da formiga *Atta laevigata* identificando (a) detalhes morfológicos da região interna e externa, (b) denticulos, (c) ranhuras, cavidades e segmentos de cerdas.

As mandíbulas das formigas são duas vezes mais rígidas do que seu exoesqueleto. Isso ocorre devido a presença de elementos metálicos em regiões da mandíbula, como zinco (Zn), manganês (Mn), ferro (Fe) e, em alguns casos, cálcio (Ca), Schofield *et al.* (2002). O elemento Zn é o principal responsável pelo aumento de 20% da dureza no material natural, Hillerton e Vincent (1982); Quicke *et al.* (1998); Schofield *et al.* (2002); Cribb *et al.* (2008) e Cribb *et al.* (2010).

A partir da análise por EDS verificou-se a presença de elementos metálicos na mandíbula da formiga *Atta laevigata*. A Figura 48 (a), indica presença dos metais Zn e Mn com composição mássica de 6,11% e 0,46%, respectivamente. No entanto, a Figura 48 (b) mostra ausência do elemento Zn na região externa da mandíbula.

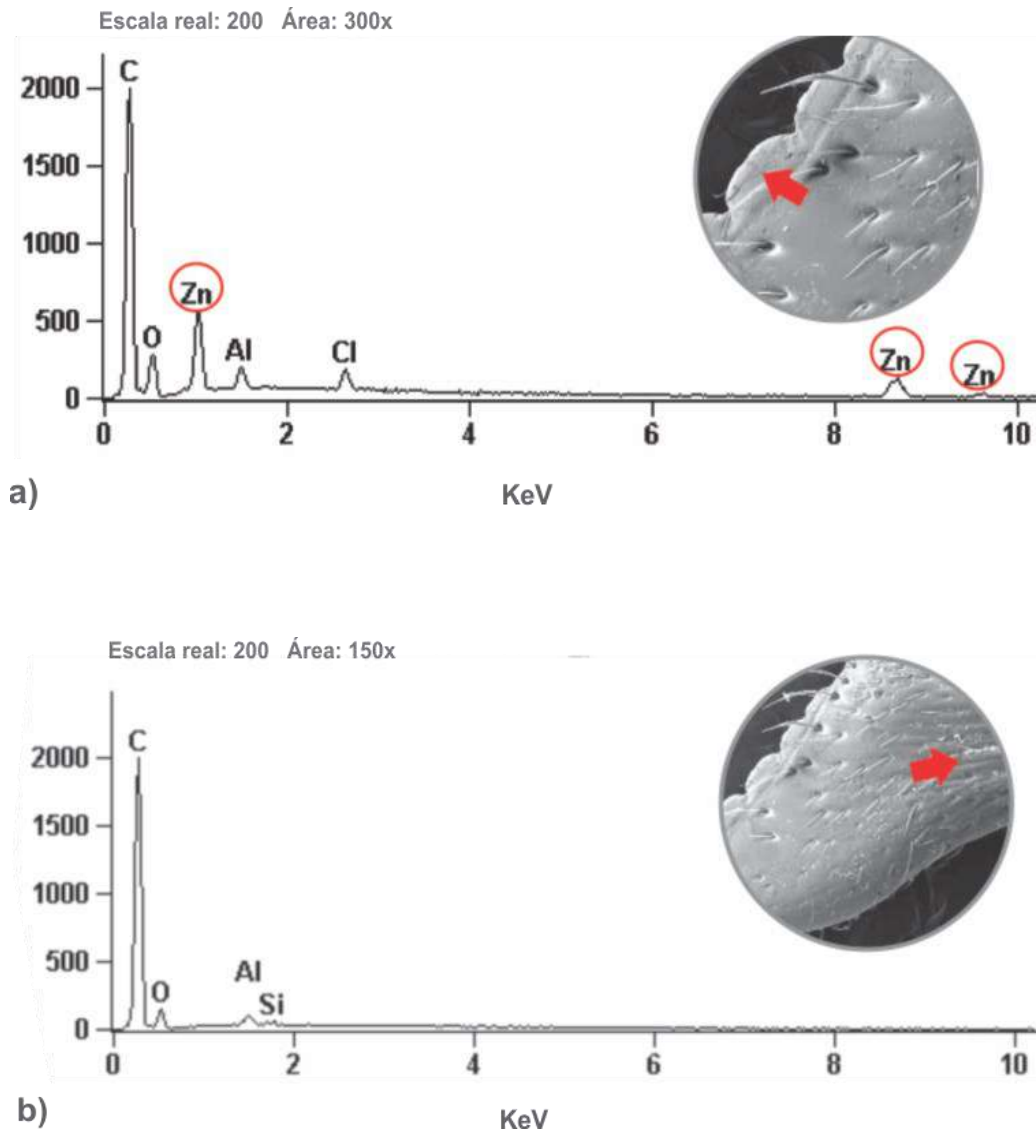


Figura 48 - Análise via EDS na superfície da mandíbula, identificando (a) elementos na região interna da mandíbula e (b) região externa, aumento de 130x e 65x respectivamente.

Os elementos metálicos presentes influenciam nas propriedades mecânicas da mandíbula, de modo que os valores mais altos de dureza e módulo de elasticidade identificados na região interna são correlacionados com a presença de Zn nesta região. Schofield *et al.* (2002) demonstraram que o elemento Zn é incorporado nos dentes inferiores das formigas cortadeiras durante o início da vida adulta. Com a presença do Zn, a dureza aumenta aproximadamente três vezes, e ainda dobra à medida que a espécie adulta envelhece. Em suma, a dureza se correlaciona com o teor de Zn.

As micrografias obtidas na varredura por AFM na superfície da mandíbula da *Atta laevigata* são apresentadas nas Figuras 49 e 50.

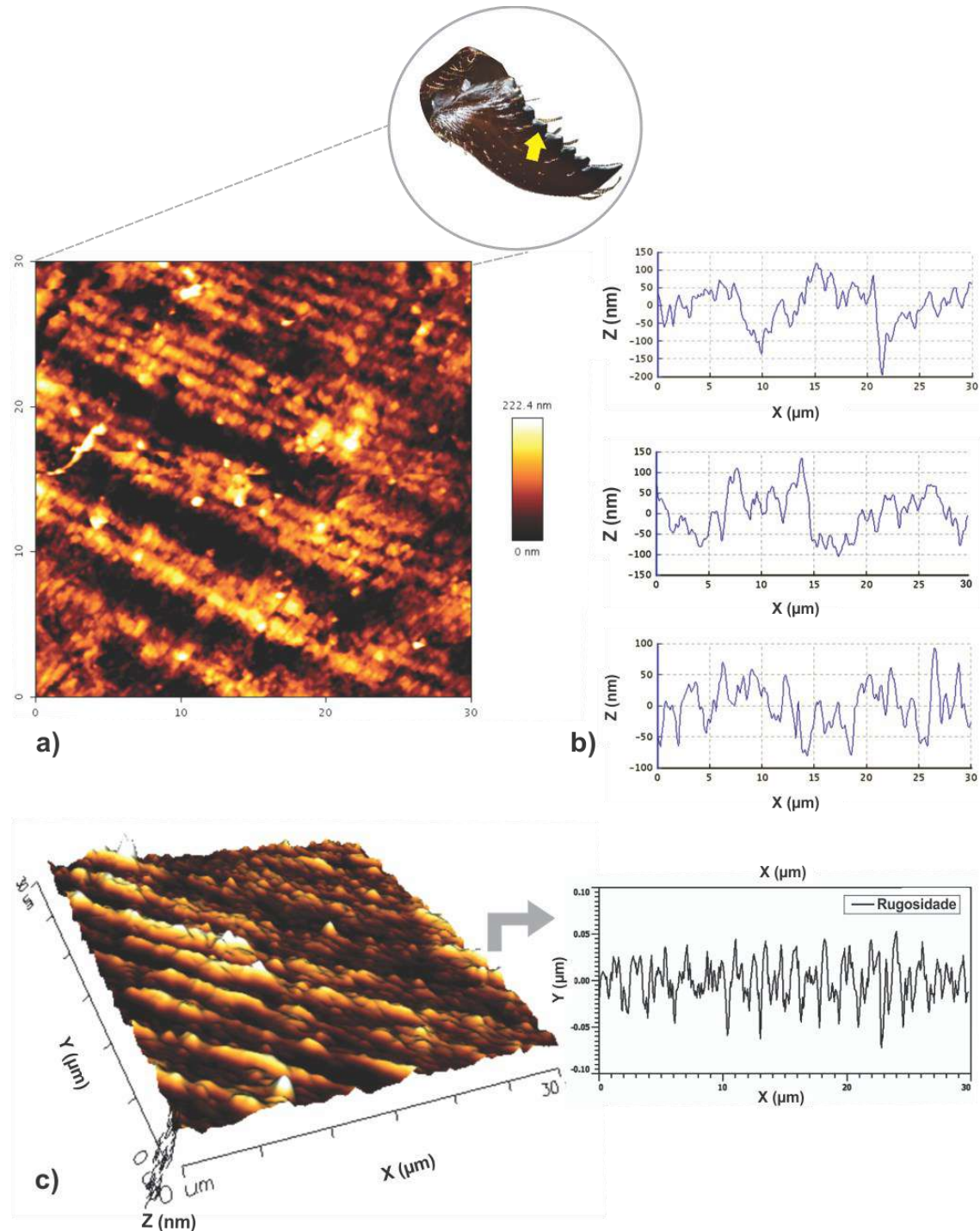


Figura 49 – Topografia da região interna na superfície da mandíbula da formiga *Atta laevigata* em diferentes pontos, 30 x 30: (a) morfologia da superfície, (b) perfil topográfico de três áreas da região interna: superior, meio e inferior, e (c) topografia em 3D.

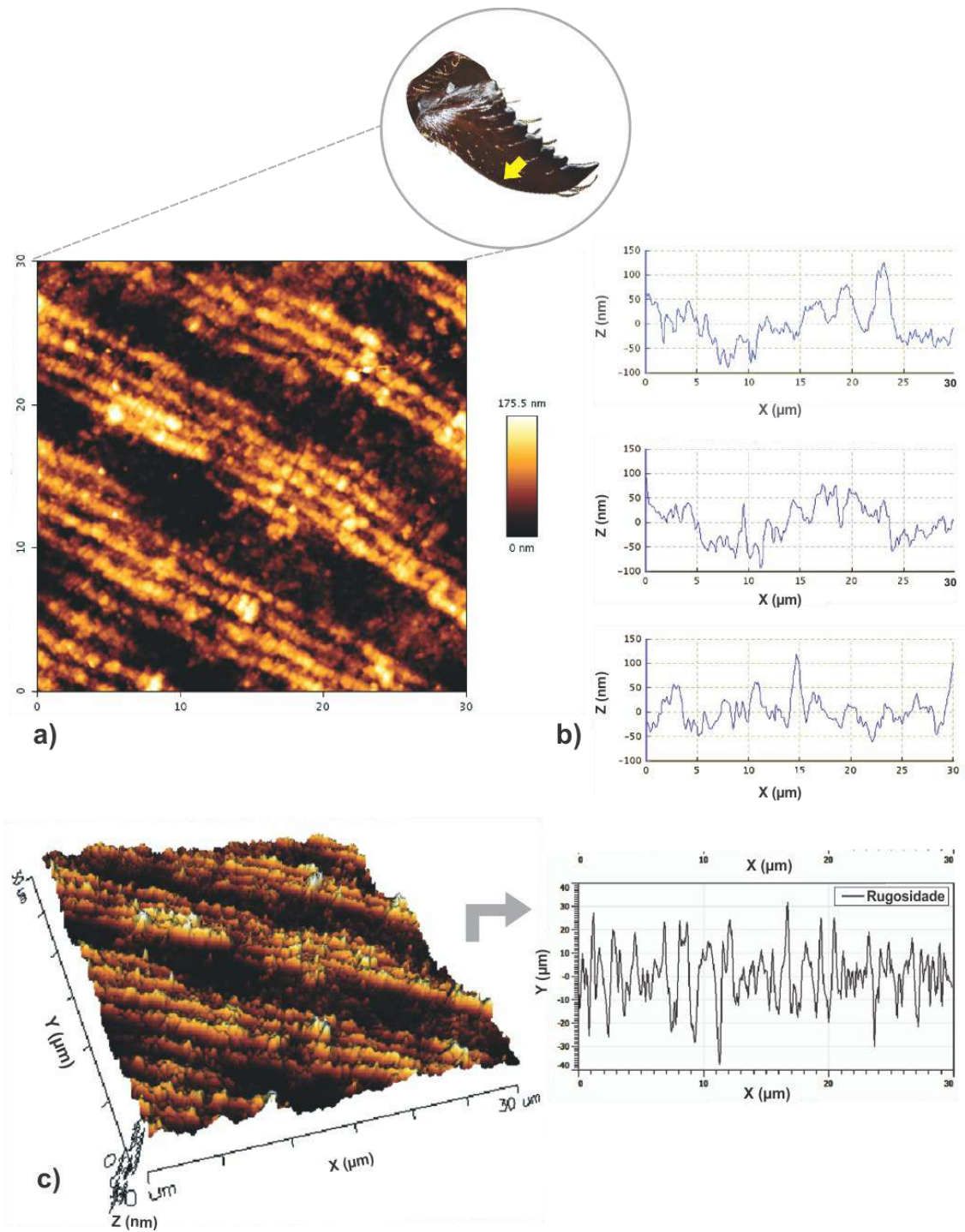


Figura 50 – Topografia da região externa na superfície da mandíbula da formiga *Atta laevigata*, 30 x 30: (a) morfologia da superfície, (b) perfil topográfico de três áreas da região externa: superior, meio e inferior, e (c) topografia em 3D.

As Figuras 49 (a), (b) e 50 (a), (b) apresentam semelhanças topográficas entre as regiões interna e externa. Identifica-se também que na região externa, a variação dos pontos quanto ao modo topografia (Z) apresentou maior variação do que os pontos da região interna. Já o contraste de fase (X) foram semelhantes entre os pontos de ambas as regiões. Conforme os gráficos da Figura 49 (c) e 50 (c), foi traçado o perfil topográfico, identificando três pontos, nas regiões interna e externa na superfície da mandíbula. Os valores de R_a obtido das regiões interna e externa da mandíbula foram de $6,73 \pm 0,90$ nm e $11,87 \pm 1,42$ nm, respectivamente.

Esses resultados indicam que a região externa apresenta maior rugosidade. Essa rugosidade pode estar relacionada com a presença de sulcos, ranhuras, cavidades ou linhas de cerdas encontradas na região externa, como mostrada por MEV. Assim, a menor rugosidade identificada na região interna da mandíbula da *Atta laevigata* está associada com a atividade de corte e o desgaste que ocorre nessa região, tornando-a mais homogênea e resistente.

Cabe ressaltar que, a modificação da superfície vem sendo proposta para aumentar a área de superfície, adesão da interface entre o biomaterial e o hospedeiro, Klokkevold *et al.* (1997). Dessa forma, a investigação da rugosidade na mandíbula da *Atta* serviu como base para o tratamento de superfície no grampo de sutura bioinspirado, com intuito de adesão de substâncias ativas neste produto, conforme abordado no item 4.4.1.

A caracterização morfológica interna da cabeça da formiga *Atta laevigata* foi realizada via microtomografia. A Figura 51 mostra a cabeça grande da espécie composta por fibras musculares, bem como disposição dessas fibras musculares quando a mandíbula se encontra fechada, Figura 51 (a) e quando aberta, Figura 51 (b).

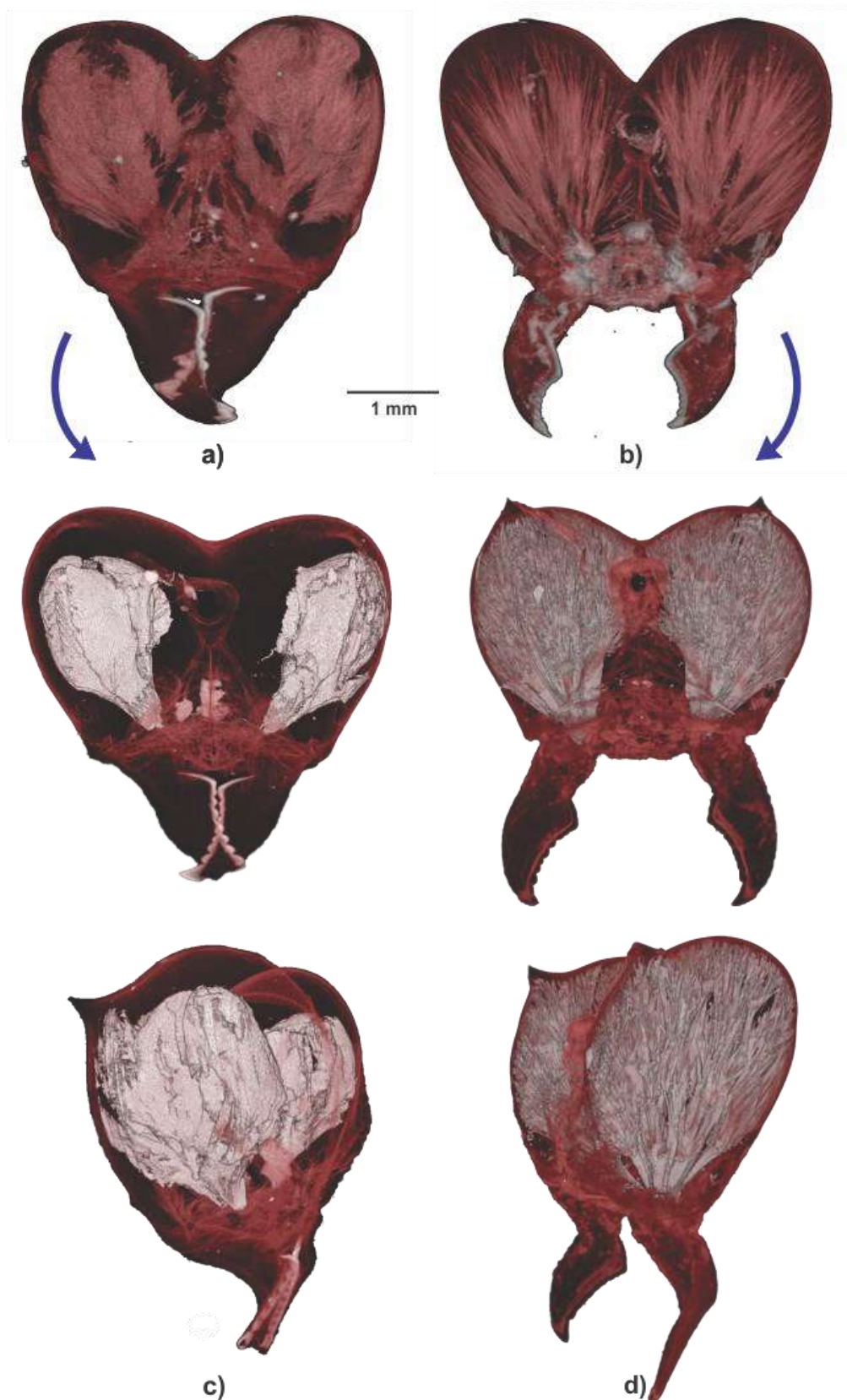


Figura 51 - Fibras musculares da cabeça da formiga *Atta laevigata* via microtomografia: (a) quando a mandíbula está fechada e (b) quando a mandíbula está aberta. Identificação dessas fibras musculares dentro da cabeça (c) quando a mandíbula está fechada, e (d) quando está aberta, nas vistas frontal e lateral, respectivamente.

A partir da Figura 51 (a), (b), (c) e (d) observa-se que as fibras musculares da cabeça da formiga *Atta laevigata* se contraem quando a mandíbula fecha e se expandem quando é aberta. Com base em Jürgen e Wulfilá (1999), isto acontece porque as fibras musculares estão anexadas ao apodeme, sendo o responsável pela transmissão de força para mandíbula. Dessa forma, possibilitam os movimentos de abertura e fechamento do maxilar da espécie.

Segundo Gronenberg *et al.* (1998), todos os movimentos rápidos, fortes ou fracos da mandíbula são gerados por músculos mais próximos da mandíbula. Esses músculos são formados por dois tipos de fibras morfológicamente distintas: fibra com sarcômero curto (2 a 3 μm) e fibra com sarcômero longo (5 a 6 μm), Huxley (1974); Tregear e Marston (1979); Cooke (1997).

Após esses estudos, devido à relativa simplicidade, relevância e eficiência dessa mecânica natural de movimentos, esse entendimento foi adaptado para o desenvolvimento do grampo de sutura biomimético.

4.2. Desenvolvimento do grampo de sutura biomimético e do aplicador

O novo grampo de sutura foi concebido, principalmente, a partir da investigação da formiga *Atta laevigata* via microtomografia por transmissão de raios X, esquematizado na Figura 52.



Figura 52 – Projeto grampo de sutura com duas molas com base na musculatura contida na cabeça da espécie, identificado através da microtomografia por transmissão de raios X.

O *design* e mecânica do grampo foram concebidos a partir do funcionamento da musculatura contida na cabeça da espécie, essa musculatura se contrai quando a mandíbula está fechada e se expande quando está aberta. Esse estudo, resultou na concepção de um grampo com duas molas, dividido em estrutura superior e inferior, conforme Figura 52. A Figura 53 demonstra o funcionamento da mecânica natural em comparação com a mecânica artificial.

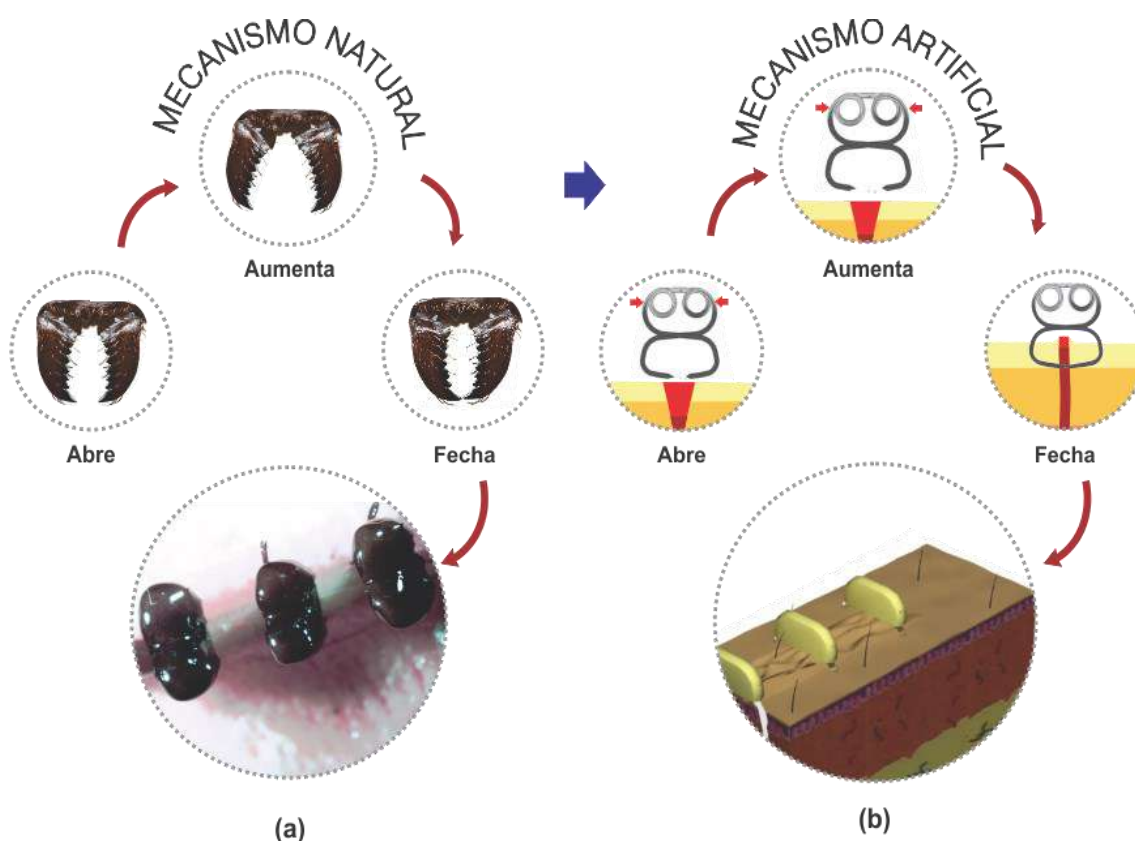


Figura 53 – (a) Mecanismo natural de mordida da *Atta* e (b) mecanismo do grampo na sutura.

Para o desenvolvimento do grampo, conforme Figura 54, foram projetadas tampas com diferentes cores, além de aperfeiçoamento da forma curvada na estrutura inferior e nas pontas do grampo.

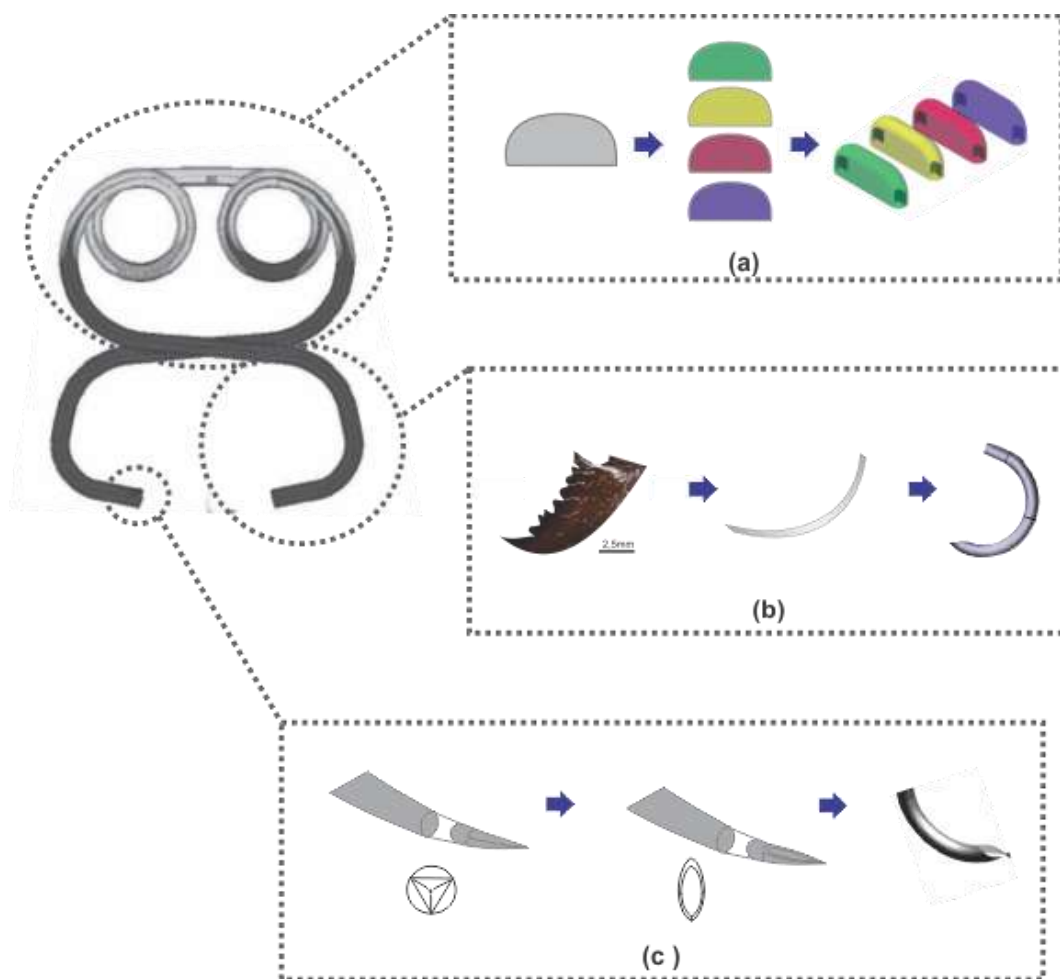


Figura 54 – Aperfeiçoamento do grampo com: (a) tampas com cores, (b) formato curvo com 1/2 do círculo e (c) pontas afiadas com três biséis e angulação de 30°.

As tampas com cores, mostradas na Figura 54 (a) e detalhadas no Anexo A, além da função estética e de segurança contra engates, também podem decodificar tipos de recobrimentos empregados no produto, item 4.5. A seleção do material para fabricação dessa peça consiste em silicone, bem como o processo de fabricação via injeção plástica. Conforme a Figura 54 (b), o grampo apresenta formato curvado com aproximadamente 1/2 do círculo, conforme já abordado na Figura 9. Na Figura 54 (c), as pontas foram desenvolvidas a partir do tipo cilíndrica triangular afiadas com ângulo de bisel igual 30°, a fim de facilitar a penetração nos tecidos. Cabe ressaltar que essas pontas do grampo foram definidas a partir de normas e trabalhos científicos sobre pontas de agulhas, conforme Norman e Prausnitz (2012); Cavassana (2017). A NBR 7864 (2010) recomenda que a ponta da agulha hipodérmica, por exemplo, deva parecer afiada e livre de fiapos, rebarbas e deformações quando analisada sob um

aumento de 2,5 vezes. Deve possuir, no mínimo, um bisel primário com um ângulo de $11^\circ \pm 2^\circ$ e um bisel menor secundário com um ângulo de $17^\circ \pm 2^\circ$.

O conjunto de aperfeiçoamentos no grampo de sutura de duas molas contribuiu para agilizar e facilitar a sua penetração na pele, bem como amenizar a dor e trauma na sua aplicação. A Figura 55 ilustra o projeto final do grampo de sutura de duas molas.

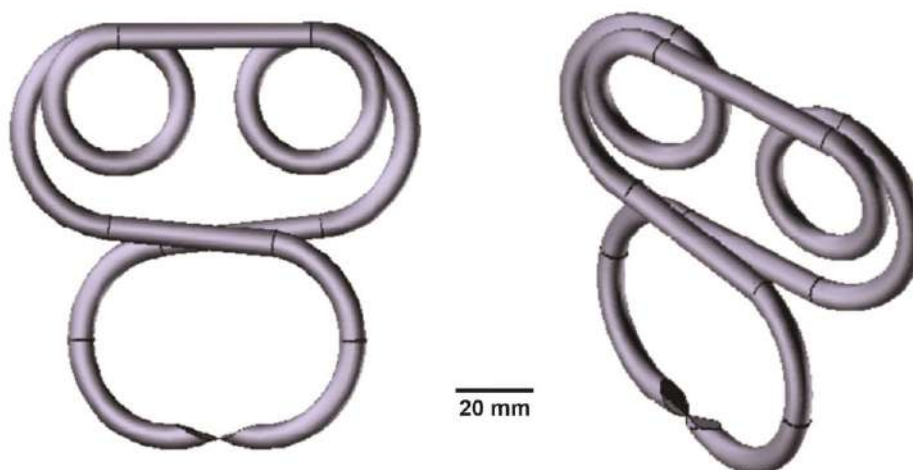


Figura 55 – Projeto do grampo de sutura biomimético de duas molas.

Em seguida, foi elaborado um modelo de elementos finitos parametrizado, permitindo simular muitas dimensões para essa geometria do grampo. Assim, foram consideradas as propriedades obtidas do ensaio de tração realizado no fio AISI 420, com diâmetro de 1,0 mm, recozido a 650°C , temperado 1030°C e revenido a 220°C , com módulo de elasticidade de 200 GPa, tensão de escoamento igual 1360 MPa e módulo plástico de 200 MPa, detalhado no item 4.3.

O material foi simulado com o modelo elasto-plástico bi-linear e foi ativada a opção de não-linearidade geométrica, devido às grandes deformações que ocorrem durante a abertura do grampo. As opções adotadas permitiram identificar o risco de instabilidade durante as operações de instalação e remoção do grampo, bem como o colapso elasto-plástico por formação de rótula plástica. A Figura 56 mostra a malha utilizada na simulação e as setas indicando as áreas em que foram aplicadas as forças para a abertura da estrutura inferior e pontas do grampo de sutura de duas molas.

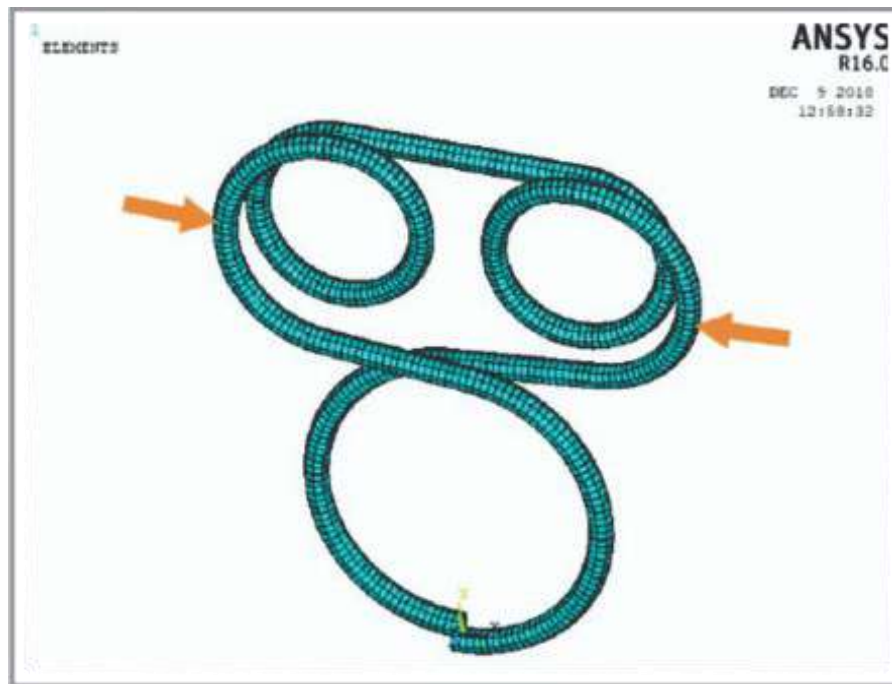


Figura 56 – Malha de elementos finitos do grampo de sutura de duas molas e setas indicando as áreas em que foram aplicadas as forças para abertura do grampo.

Dessa forma, foram criados três casos de carga sequenciais:

- No primeiro foi aplicada uma força na lateral da espira maior do grampo, no sentido do fechamento da espira. Essa cresce progressivamente de zero até um valor que resulta em uma tensão igual a 95% do escoamento, igual a 1290 MPa. Assim, verificou-se o valor máximo admissível de abertura da ponta, sem que haja deformação permanente do grampo;
- No segundo, essa força foi progressivamente reduzida até zero. Desse modo, simula a retirada da força, permitindo que o grampo de sutura retorne de forma elástica, a fim de comprovar que não houve plastificação;
- No terceiro foi aplicada uma força nas extremidades perfurantes com intuito de abrir o grampo. Essa força foi incrementada até atingir a mesma abertura máxima obtida no primeiro caso, permitindo conhecer a variação da força na extremidade perfurante em função da abertura.

Na Figura 57 (a) e (b) são apresentados o desenho técnico e quadro de configuração do grampo com diferentes dimensões, como a força de abertura (F_a) que provoca tensões próximas a 95% do escoamento, a abertura entre as pontas (A_b) correspondente à aplicação de (F_a) e a força agindo na extremidade (F_e), capaz de provocar a mesma abertura entre as pontas (A_b). As dimensões estão em mm e as

forças em g. Nas linhas 1 a 5 são apresentados os resultados da simulação do grampo com diâmetro igual 0,8 mm e na linha 6 a 10 com fio de diâmetro igual a 1,0 mm.

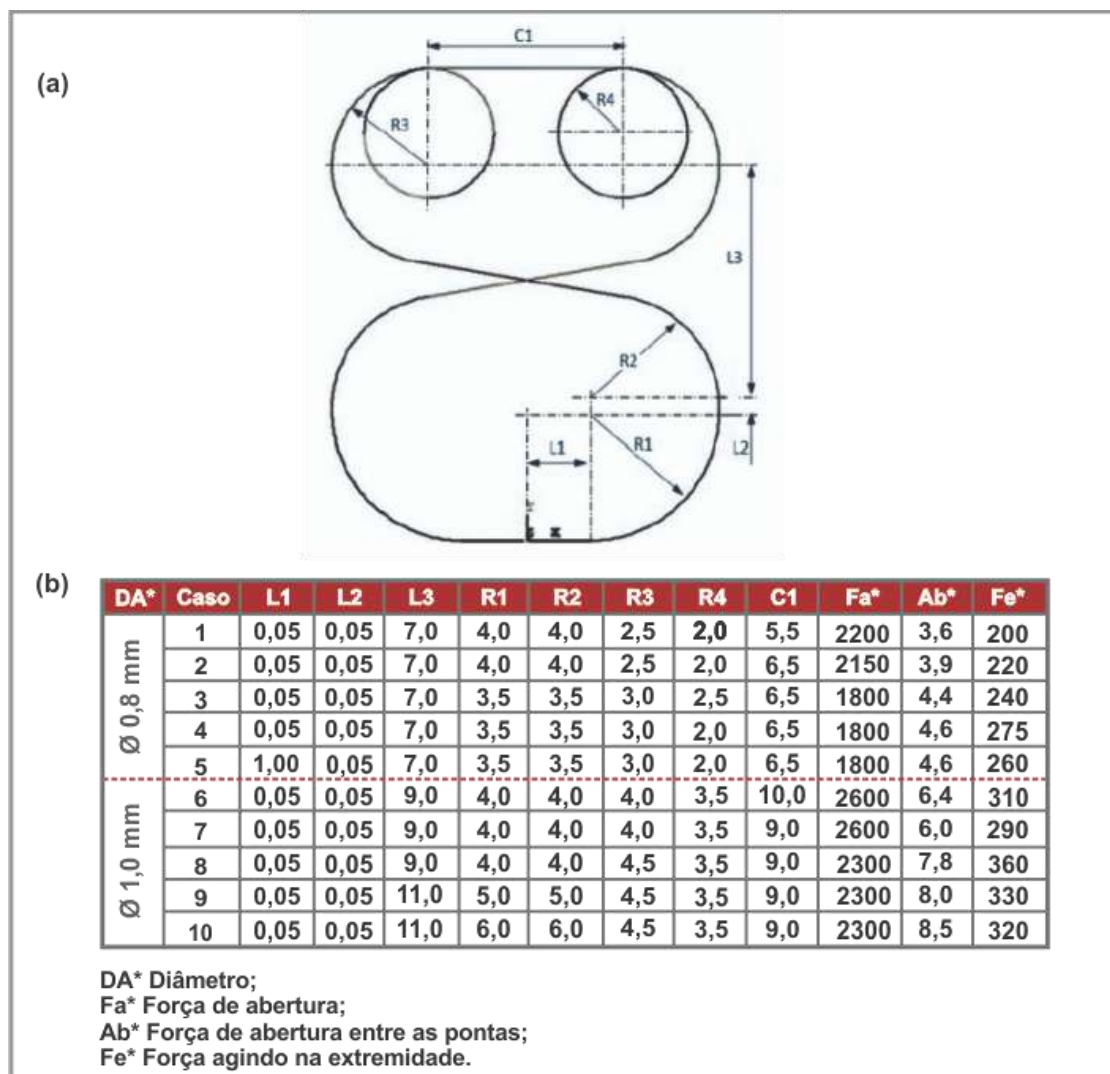


Figura 57 – (a) Geometria do grampo de sutura biomimético com duas molas e (b) simulação em diferentes dimensões e forças.

As análises via ANSYS mostraram que a geometria do grampo final biomimético com duas molas, Figura 57 (a), é promissora se fabricada com um aço com tensão de escoamento elevada, como é o caso do aço AISI 420, ASTM A580 (2018), temperado e revenido, o qual já é amplamente aplicado em dispositivos biomédicos, Scheuer (2015).

A Figura 57 (b) demonstra que, a configuração do caso 4, com diâmetro de 0,8 mm, apresentou melhor desempenho, sendo a Fa de 1800 g, a Ab igual a 4,6 mm e Fe

de 275 g. Nessa configuração, a abertura foi satisfatória e capaz de gerar uma força suficiente para penetração do grampo na pele. A escolha dessa configuração também seguiu a premissa de que, quanto menor a força de penetração da agulha, menor é a percepção da dor no paciente, conforme Clement *et al.* (2016). Além disso, com base nos estudos de Cavassana (2017), a dor sentida na penetração da agulha hipodérmica varia de acordo com o diâmetro ou ângulo de bisel do dispositivo. Por exemplo, a agulha com cânula de diâmetro igual a 0,8 mm e ângulo bisel de 30° atinge forças de penetração, no tecido artificial, que variam de 0,5 até 1,25 N. Na cânula com diâmetro de 1,4 mm e com ângulo bisel também igual a 30°, as forças de penetração são maiores, de 1,0 N até 2,0 N.

Cabe ressaltar que, com base na Figura 57 (b), a configuração do caso 4 é a mais apropriada para o grampo de sutura por suas dimensões reduzidas e por exercer uma força na ponta com abertura máxima igual de 2,75 N. Essa força é bastante superior ao valor máximo para penetração na pele, em comparação com o obtido no estudo de Cavassana (2017). Dessa forma, pode-se afirmar que o grampo de sutura de duas molas, do caso 4, é capaz de perfurar a pele apenas com sua força elástica. Além disso, a abertura máxima de 4,6 mm é suficiente para aproximar as duas bordas de uma incisão.

4.2.1 Desenvolvimento do aplicador para o grampo de sutura biomimético

Com base nos estudos de Brito (2014) e prévia simulação por elementos finitos do grampo de sutura, constatou-se a necessidade de um instrumento para aplicação desse grampo na região do ferimento com maior segurança, melhor encaixe da estrutura superior do grampo, bem como manipulação mais eficiente, rápida e segura pelo profissional de saúde.

O desenvolvimento do instrumento de aplicação do grampo de duas molas foi bioinspirado na mandíbula do cupim soldado da espécie *Cyrlillitermes angulariceps* (Mathews, 1977). A investigação e caracterização dessa espécie foi realizada com um microscópio óptico, conforme Figura 58.

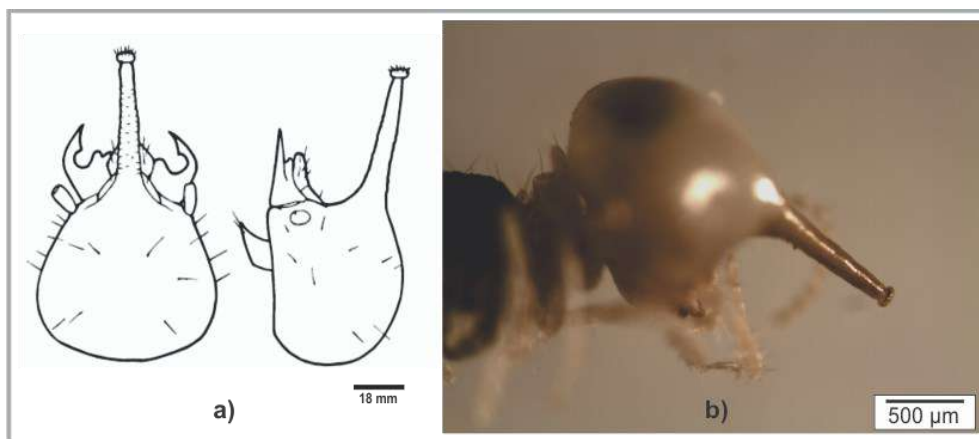


Figura 58 – (a) Morfologia da cabeça com base na literatura e (b) comprovação da morfologia da cabeça por microscópio óptico da espécie de cupim soldado *Cyrilloterme angulariceps*.

Fonte: Constantino (1998).

Segundo Constantino (1998), essa espécie *Cyrilloterme angulariceps* é distribuída na Amazônia, alimenta-se de húmus e possui um formato de mandíbula que permite eficiente furação. O cupim soldado *Cyrilloterme angulariceps* é reconhecido pelas mandíbulas com ponta em forma de anzol e pela ponta do naso em forma de anel, conforme Constantino e Carvalho (2012). A Figura 59 demonstra a identificação e análise funcional da mandíbula dessa espécie.



Figura 59 – (a) Identificação da mandíbula e seu mecanismo de funcionamento. (b) Morfologia da mandíbula do cupim soldado *Cyrilloterme angulariceps* via microscópio óptico. Fonte:

Constantino e Carvalho (2012).

A partir da investigação da espécie, o instrumento projetado é composto por sistema de pega e pontas estreitas, delicadas e bioinspiradas. Além de possuir ranhuras nas extremidades, permitindo ainda mais segurança e facilidade na sua manipulação, conforme apresentado na Figura 60 e detalhado no Anexo B.

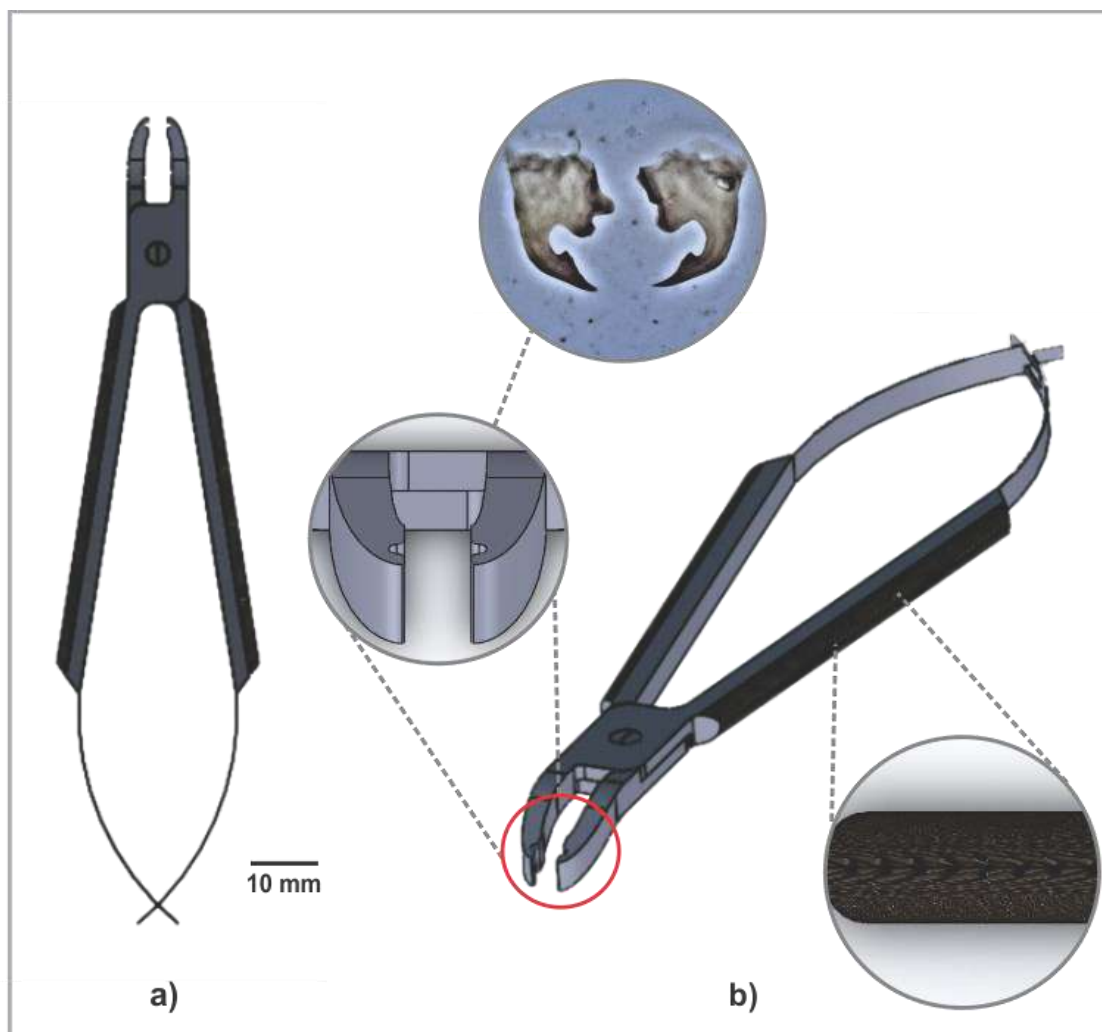


Figura 60 – (a) Projeto do aplicador e (b) forma da ponta a partir da mandíbula cupim soldado *Cyrlilloterme angularicep* e ranhuras nas suas extremidades.

O instrumento projetado é uma pinça que age de forma a “abraçar” para abrir o grampo para a “clipagem” na pele. Cabe ressaltar que, a utilização apropriada dessa pinça aplicadora ou aplicador, é necessário para preservar a integridade do grampo de sutura, pois controla a abertura do grampo, mantendo a deformação do mesmo ainda em seu regime elástico. Esse aplicador foi compatível com o tipo e tamanho do grampo de sutura desenvolvido para o correto encaixe, demonstrado na Figura 61.

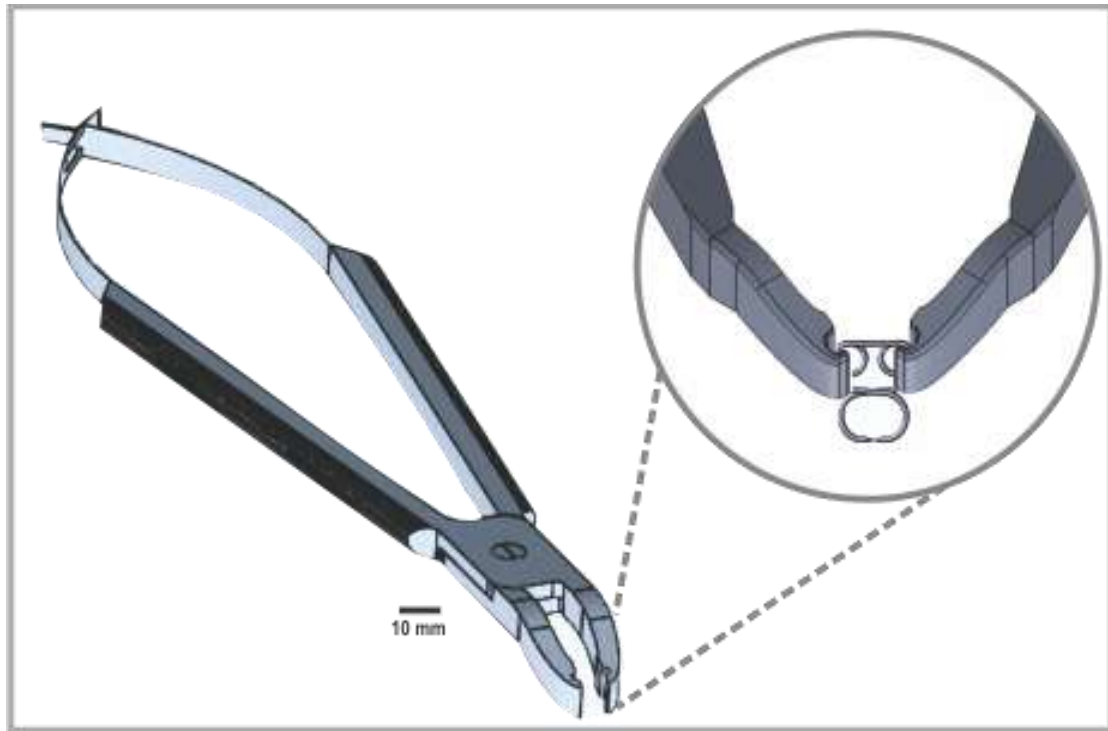


Figura 61 – Pinça desenvolvida com identificação das ponteiros com encaixe do grampo.

A partir do *design* das pontas do aplicador, também foram desenvolvidas ponteiros para encaixes nas pontas do instrumento porta – agulha, visto que esse é um instrumento comum encontrado nos centros cirúrgicos e de emergências. Esta foi uma segunda alternativa prática, eficiente e que também reduz os custos relacionados a sutura mecânica quanto ao instrumento de aplicação dos grampos, conforme Figura 62 e Anexo C.

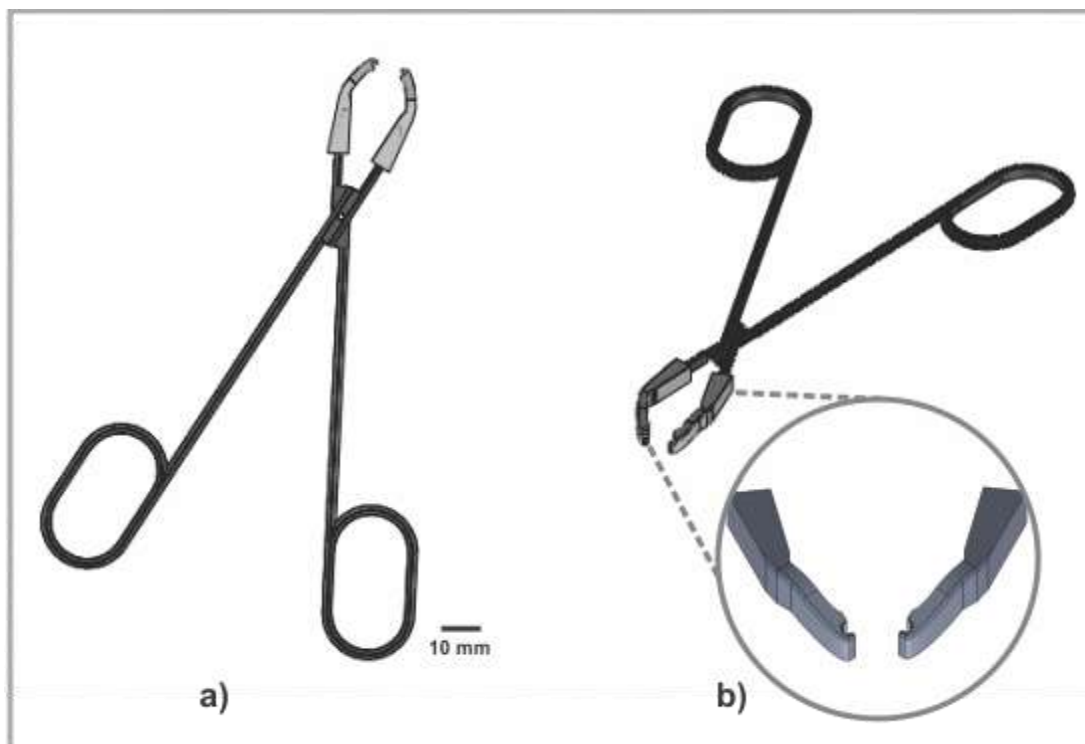


Figura 62 – (a) Ponteiras encaixadas no instrumento porta - agulha (b) Identificação das ponteiras em detalhe.

Os materiais propostos para fabricação do aplicador e ponteiras podem ser os aços inoxidáveis 304, 316L, de acordo com ASTM F899-02. Esses materiais podem ser esterilizados e, portanto, reutilizados, atendendo também ao requisito sobre a redução do custo na sutura mecânica proposta neste projeto.

4.3 Caracterização dos fios AISI 420

Diferentes tratamentos térmicos nos fios de AISI 420 foram realizados. Todavia, dois destes apresentaram melhores propriedades mecânicas para condição de mola e funcionamento do grampo de sutura desenvolvido, apresentados no Quadro 5.

A Figura 63 demonstra os gráficos com os resultados dos ensaios de tração realizados nos fios AISI 420, com diâmetros de 1,0 mm e 0,8 mm, com tratamentos térmicos I e II, respectivamente.

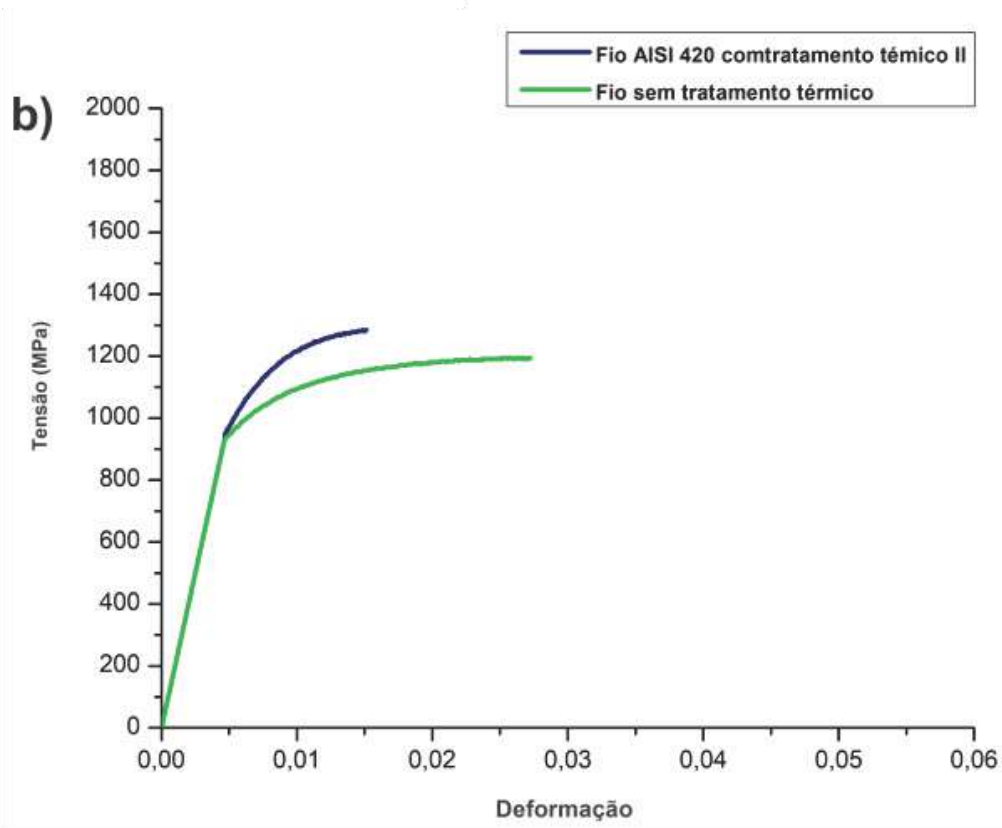
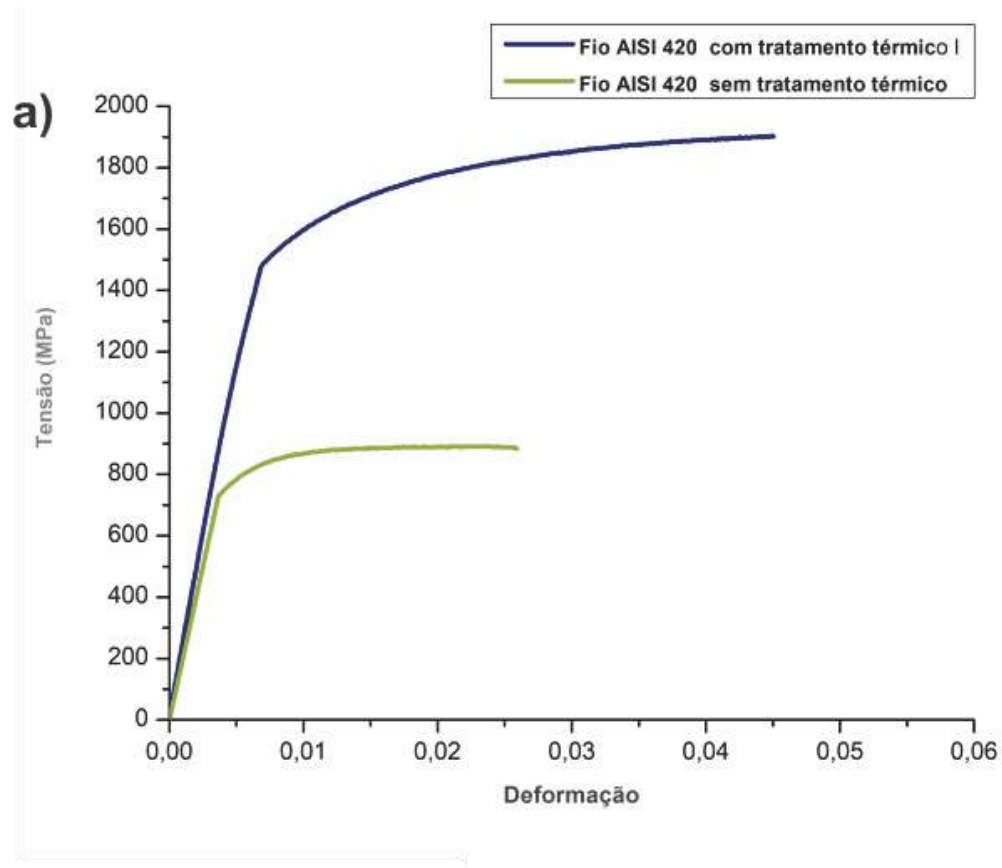


Figura 63 – Curvas de tensão x deformação do (a) fio AISI 420 (diâmetro de 1,0 mm) com tratamento térmico I e (b) fio AISI 420 (diâmetro de 0,8mm) com tratamento térmico II.

Com base na Figura 63, o Quadro 8 resume os resultados das propriedades mecânicas do ensaio de tração nos fios de AISI 420 com tratamentos térmicos I e II.

Quadro 8 – Propriedades mecânicas dos fios de AISI 420, diâmetros de 1,0 mm e 0,8mm, após tratamentos térmicos I e II, respectivamente.

Material/ Propriedades	Fio de AISI 420 com TTI*	Fio de AISI 420 com TTII*
Temperatura de Revenido (°C)	220	200
Limite de Escoamento (MPa)	1390	930
Limite de Resistência (MPa)	1900	1190
Alongamento (%)	3,7%	2,1%
*TTI: Tratamento térmico I *TTII: Tratamento térmico II		

Conforme o Quadro 8, o fio de AISI 420 com tratamento térmico I, apresentou melhores propriedades mecânicas, como limite de escoamento (1390 MPa) e ductilidade (1900 MPa e 3,7%).

Em suma, os tratamentos térmicos I e II realizados nos fios de AISI 420 são promissores para o grampo de sutura de duas molas, visto que para o funcionamento desse é necessário um aço com alto limite de escoamento para suportar apreciáveis cargas sem apresentar deformação permanente. As propriedades mecânicas resultantes do ensaio de tração no AISI 420 também estão de acordo com a literatura, conforme abordado no item 2.4.1.1. Na Figura 64 observa-se o tipo de fratura resultante no fio AISI 420 (diâmetro de 1,0 mm) após tratamento térmico I.

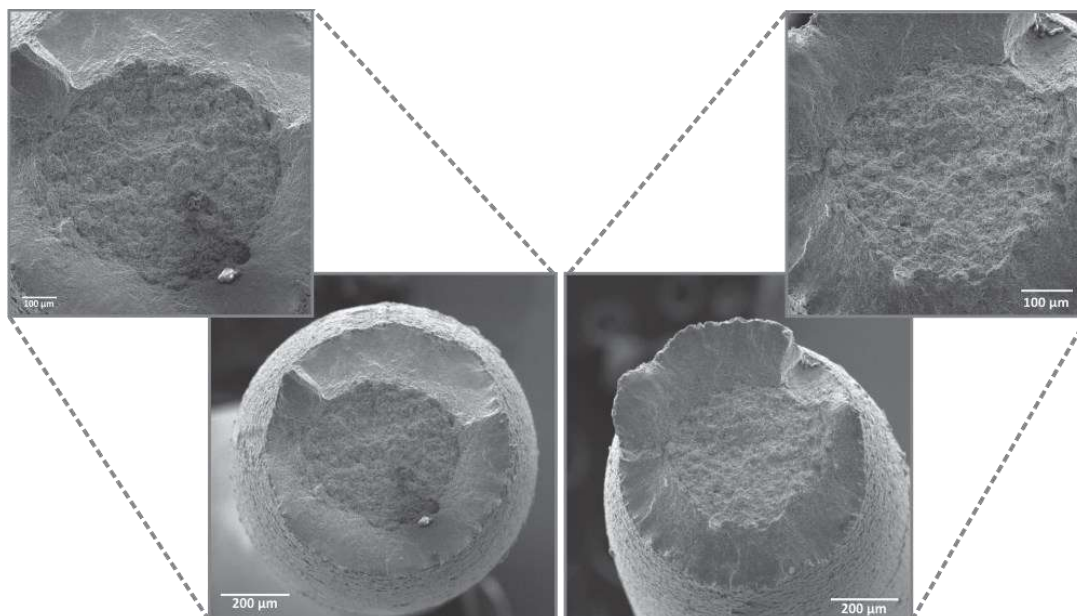


Figura 64 – Fratura do fio de AISI 420 com diâmetro de 1,0 mm e tratamento térmico I.

Na Figura 65, identifica-se o tipo de fratura do fio de AISI 420 (diâmetro de 0,8 mm) após tratamento térmico II.

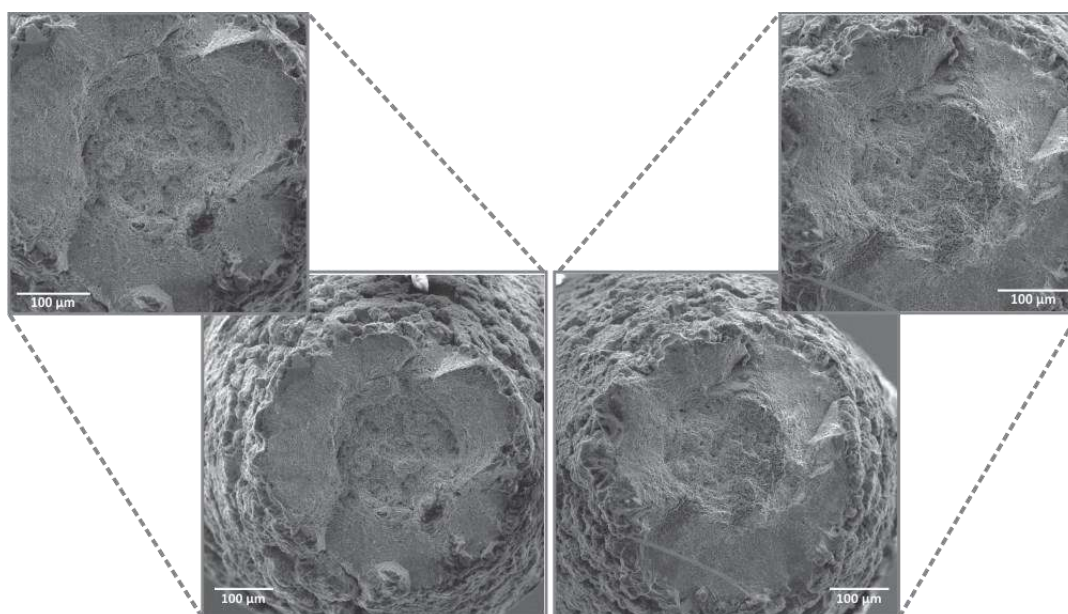


Figura 65 – Fratura do fio AISI 420 com diâmetro de 0,8 mm e tratamento termico II.

Conforme pode ser observado nas Figuras 64 e 65, as análises fractográficas nos fios de AISI 420, com tratamento térmico I e II, indicam presença do microcavidades equiaxiais. Guimarães (1997) e Ferreira (1998) enfatizam que, esse micromecanismo é associado ao comportamento dúctil do material.

Para revelar as microestruturas, as amostras foram cortadas, retificadas, polidas e atacadas. As metalografias dos fios de aço inoxidável AISI 420 após tratamentos térmicos I e II são mostradas por meio de MEV na Figura 66.

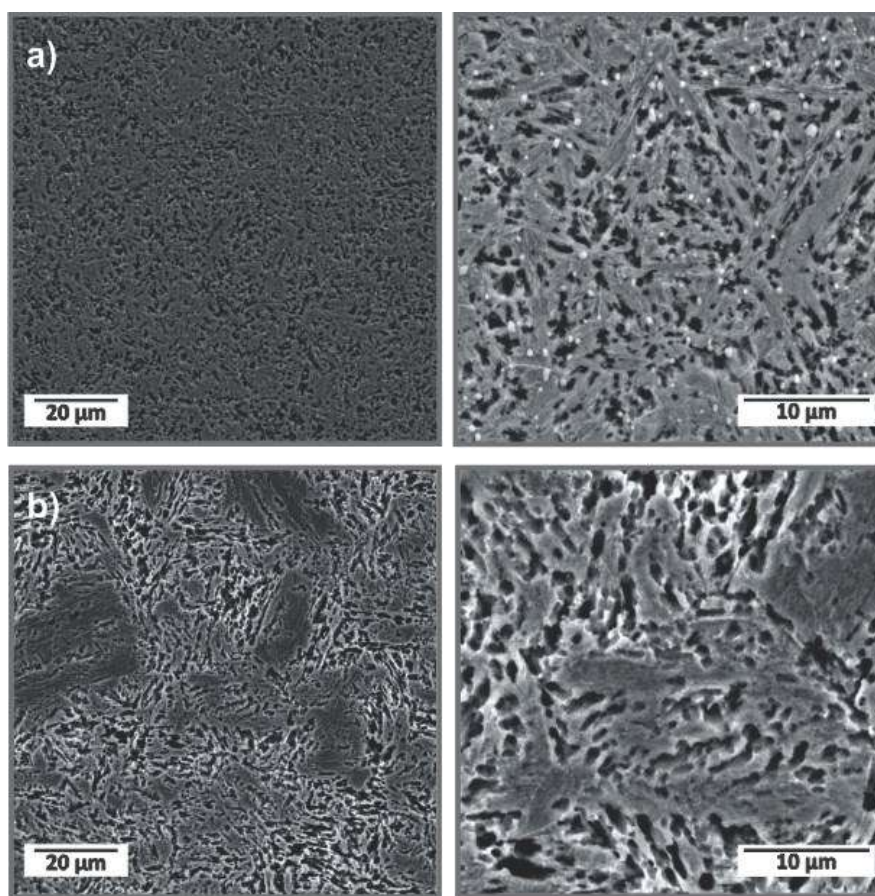


Figura 66 – Metalografias via MEV nas amostras de AISI 420: (a) com tratamento térmico I e com (b) tratamento térmico II, aumentos nominais de 2000x e 6000x respectivamente.

Com base no ASM Handbook (2004) e conforme abordado no item 2.4.1, nas micrografias de aços inoxidáveis martensíticos há predominância de martensita revenida. Assim, a martensita típica em formato de ripas pode ser vista nas amostras de AISI 420 após ambos os tratamentos térmicos I e II, conforme Figura 65 (a) e (b). No entanto, na Figura 65 (a), observam-se alguns precipitados finos distribuídos na matriz. Mediante a constatação de Jiang *et al.* (2017), isso ocorre porque o tamanho e

a densidade dos precipitados aumentam quando a temperatura de revenimento é aumentada.

4.4 Fabricação do protótipo grampo de sutura e ponteiros de aplicação

O objetivo dessa etapa da pesquisa consiste em fabricar e testar a forma e comportamento mecânico (desempenho do aço inoxidável através de tratamentos térmicos) do produto. Assim, foram fabricados protótipos do grampo de sutura com duas molas, de fio AISI 420, tipo 420F conforme ASTM F899-02, com diâmetro de 0,8 mm, por dobramento à frio. A Figura 67 resume o processo de fabricação do grampo de sutura de duas molas, com os dobramentos de suas estruturas por meio de gabaritos.

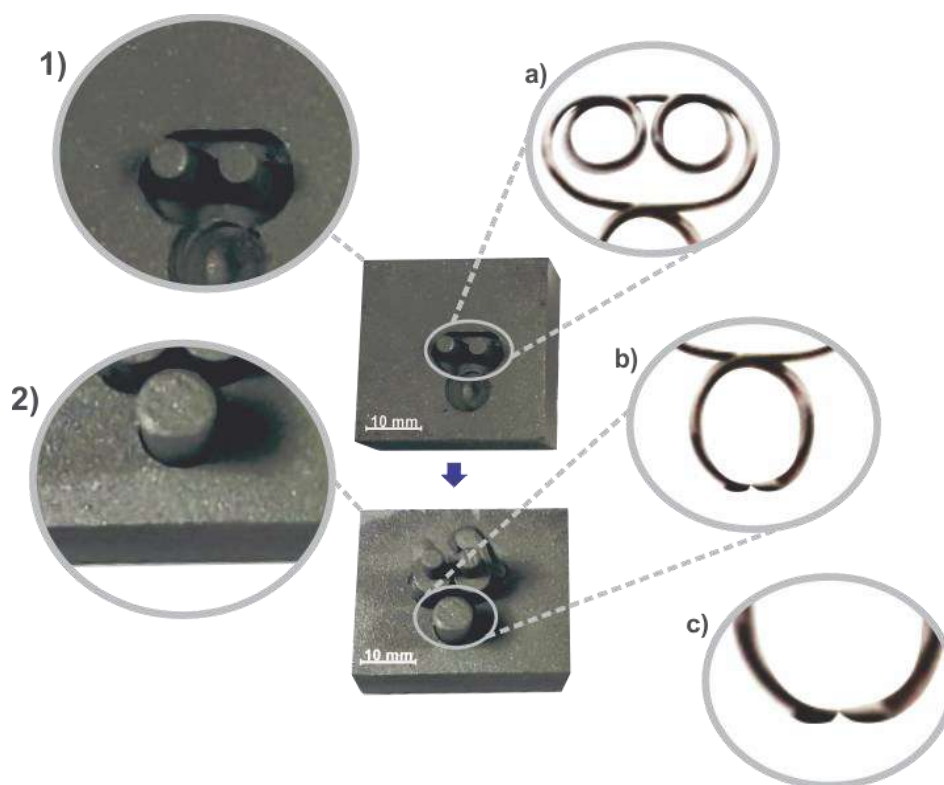


Figura 67 – Dobramentos das estruturas do grampo: (a) estrutura superior com auxílio do gabarito 1, (b) estrutura inferior com auxílio do gabarito 2. (c) Pontas afiadas do grampo de sutura.

Conforme esquematizado na Figura 67, na sequência: primeiro foi dobrada a estrutura superior do grampo com o auxílio do gabarito 1. Em seguida, a estrutura

inferior foi dobrada via gabarito 2. Ao final, foram feitas afiações das pontas utilizando lixas, com aproximadamente 30° de ângulo de bisel. A Figura 68 ilustra o protótipo do grampo de sutura de duas molas obtido a partir dos dobramentos do fio AISI 420.



Figura 68 – Protótipo do grampo de sutura de duas molas em aço inoxidável AISI 420, escala 1:1.

As tampas e ponteiros foram fabricadas em PLA por impressão 3D, em diferentes cores, conforme Figura 69.

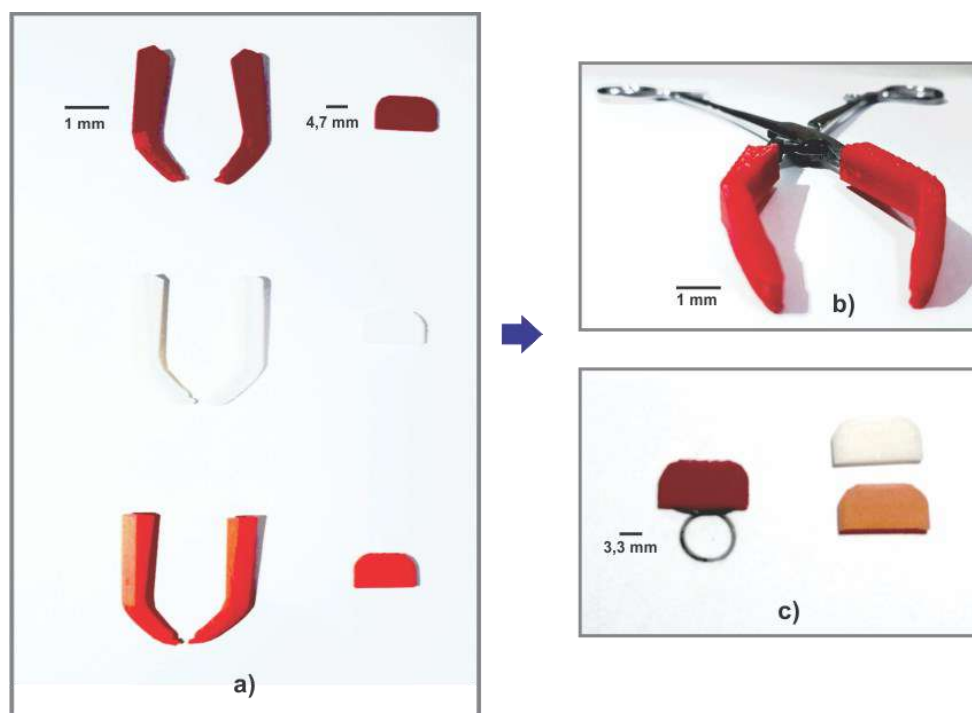


Figura 69 – (a) Protótipos das tampas e ponteiros nas cores vermelho, branco e alaranjado. (b) Porta-agulha com ponteiros e (c) tampa encaixada no grampo de sutura de duas molas.

Conforme a Figura 69, para a fabricação das tampas e ponteiros foram estabelecidos os seguintes parâmetros: altura da camada de 0,15 mm, número de camadas de topo igual a 6, número de camada de base igual a 4, número de perímetro da peça igual a 1 e temperatura de impressão igual a 115 °C.

Destaca-se que a aplicação de cores principalmente nas tampas é justificável, pois permite a identificação do tipo de recobrimento aplicado na superfície do grampo de sutura, agregando além da função estética a funcionalidade e segurança para o adequado uso do produto.

Estudos científicos mostram que, as cores podem diminuir os sentimentos negativos frequentemente associados à necessidade de usar um dispositivo médico, neste caso, o grampo de sutura de duas molas. De acordo com Guimarães (2000), a cor quando aplicada de forma correta pode se tornar uma grande aliada na decisão de uso e compra. No setor de saúde, empresas de dispositivos médicos vêm cada vez mais incorporando cores em seus produtos com determinadas funções, por exemplo, os grampos Sugita® e seus aplicadores foram padronizados por tamanhos e tipos de aplicações a partir das cores, conforme ilustrado na Figura 17 da revisão deste trabalho. Em suma, o importante é a percepção do produto contendo seus benefícios de modo que as principais características consigam se destacar, Shimp (2002).

4.4.1 Tratamentos térmicos, químicos e caracterização do grampo de sutura biomimético

Os tratamentos térmicos I e II foram realizados nos protótipos dos grampos de sutura de duas molas. A decapagem química foi utilizada nos grampos para limpeza e remoção da oxidação nas superfícies, adquiridas após tratamentos térmicos. A Figura 70 mostra os resultados das análises por MEV e EDS do grampo de sutura de duas molas antes e depois da decapagem química.

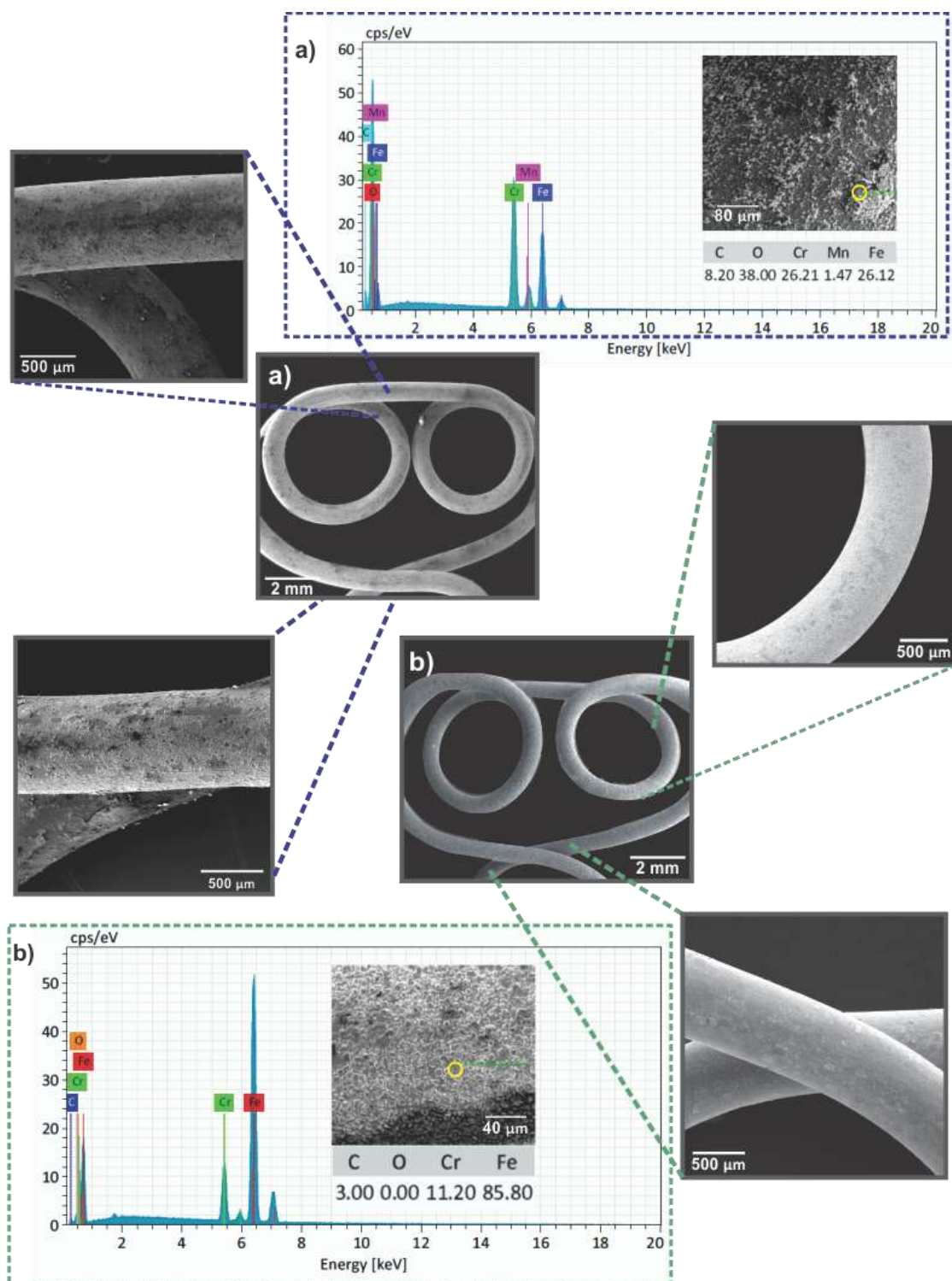


Figura 70 – Protótipo do grampo de sutura de duas molas via MEV e EDS: (a) antes da decapagem e (b) depois da decapagem.

Na Figura 70 (b), observa-se que com a decapagem foi possível eliminar a oxidação da superfície do grampo de sutura, constatado a partir das análises por MEV e espectros de EDS (b), em que não se observam pico perceptível de oxigênio.

Tratamentos químicos de superfície por imersão nas amostras de AISI 420 foram realizadas para obter rugosidade e assim facilitar a aderência do recobrimento com substância ativa. A Figura 71 mostra imagens de AFM e os valores de R_a obtidos após a imersão das amostras em diferentes tempos.

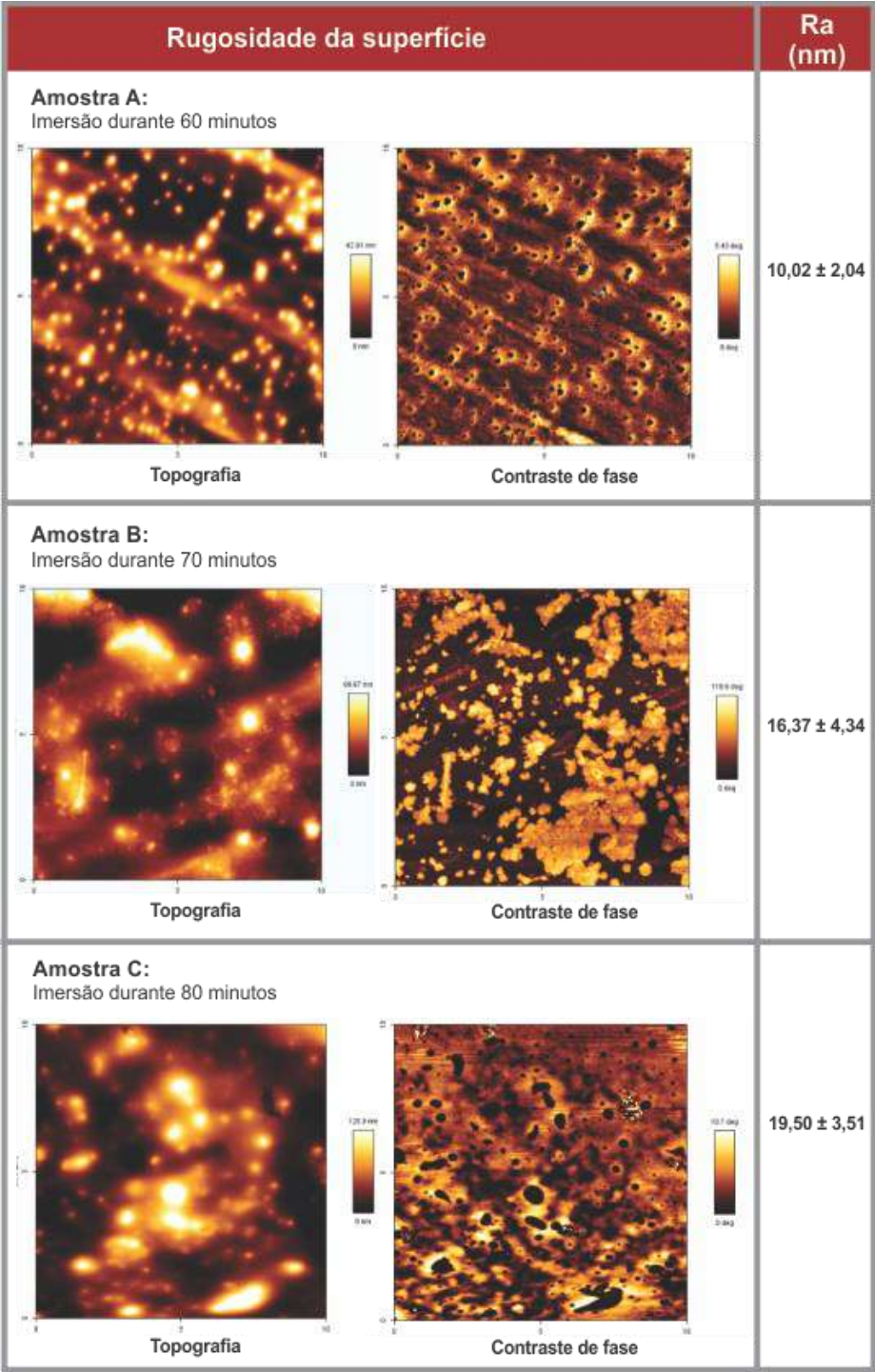


Figura 71 – Resultados dos tratamentos químicos via imersão em diferentes tempos para ativar a rugosidade da superfície da amostra.

Na Figura 71, o tratamento químico por imersão durante 80 minutos na amostra (C) foi o que apresentou maior valor de R_a , resultando melhor aderência do filme na superfície do substrato, de acordo com a NBR ISO 4287 (2002). Também foi possível constatar que o tratamento químico (A) apresentou valor de R_a de $10,02 \pm 2,04$ próximos ao da região externa da mandíbula da *Atta laevigata* que é de $11,87 \pm 1,42$, apresentado no item 4.1.

Cabe ressaltar que, a rugosidade além de melhorar a aderência do recobrimento na superfície do material, também ajuda a reduzir a força de penetração de um dispositivo na pele. Baseado em Clement *et al.* (2016), a premissa dessa pesquisa é que quanto menor a força de penetração da agulha hipodérmica, por exemplo, menor seria a percepção da dor no paciente.

Com base nos estudos de Cavassana (2017), o aumento da rugosidade da cânula por lixamento transversal mostrou uma redução de aproximadamente 20% na força de penetração da agulha. O lixamento teve por objetivo simular as escamas existentes na ponta dos espinhos do porco espinho norte americano. Essas escamas reduzem a força de penetração em aproximadamente 50%, segundo estudos de Cho *et al.* (2012).

4.4.2 Testes experimentais com protótipos

Os testes experimentais foram realizados com intuito de verificar a eficiência do protótipo “grampo de sutura de duas molas” quanto à forma, mecânica e material tratado termicamente, na prática da sutura. Também foi testado o instrumento desenvolvido para a aplicação do grampo. Os testes foram divididos em duas etapas.

Na primeira etapa, os grampos de sutura de aço inoxidável AISI 420, com tratamentos térmicos I e II, foram aplicados em peles de animais como porco e frango. Essas são similares à estrutura da pele humana, sendo a do porco um tecido mais espesso e a do frango mais fino. Para o procedimento dessa fase, foram realizados cortes superficiais nas peles de animais com bisturi. Em seguida, cada grampo foi manipulado com auxílio das ponteiros encaixadas no instrumento porta-agulha Hegar, Figura 72 (a). Após abertos, os grampos de sutura foram fixados nas peles, conforme podem ser visualizados na Figura 72 (b) e (c).

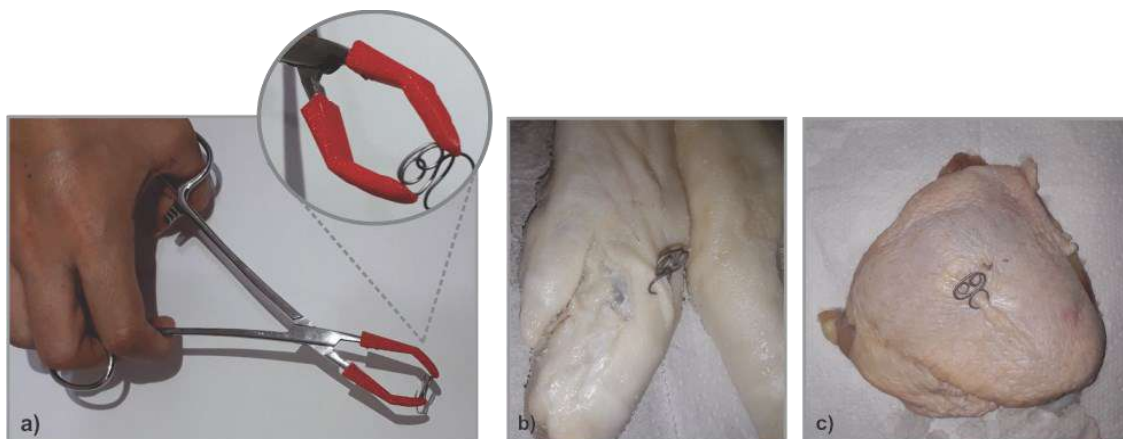


Figura 72 – (a) Manipulação do grampo de sutura através das ponteiros encaixadas no instrumento porta-agulha Hegar. Grampo de sutura nas peles: (b) porco e (c) frango.

Os protótipos dos grampos de sutura com tratamentos térmicos I e II foram eficientes quanto manipulação para abertura e fixação na pele. Em resumo, ambos os tratamentos térmicos realizados nos grampos de sutura proporcionaram aumento da deformação elástica do material, boa resiliência e ductilidade, possibilitando o efeito mola no produto. Todavia, na aplicação e fixação do protótipo com tratamento térmico I houve melhor desempenho do efeito mola em comparação com o protótipo do tratamento térmico II. Isto está relacionado com o maior limite de escoamento alcançando no tratamento térmico I, igual a 1390 MPa, demonstrado na Figura 63.

Na segunda etapa, os testes experimentais foram realizados com protótipos de grampos a partir de tratamentos térmicos I e II em pele sintética, conforme Figura 73.

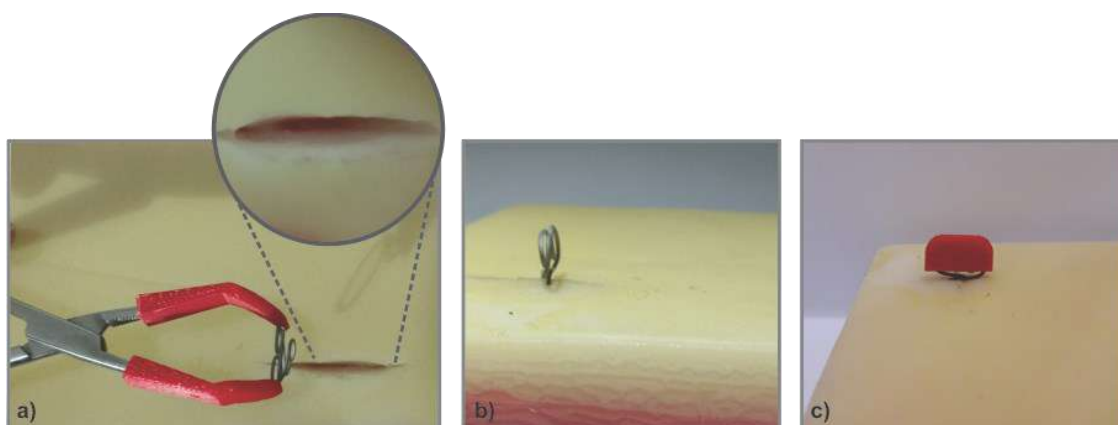


Figura 73 – (a) Manipulação do grampo de sutura com aplicador. (b) Grampo de sutura após tratamento térmico na pele sintética. (c) grampo de sutura com tampa.

Os testes com os protótipos de grampos de sutura em pele sintética apresentaram desempenho semelhantes aos testes com peles de animais. Entretanto, observou-se maior dificuldade na penetração do grampo de sutura, com ambos os tratamentos térmicos, na pele sintética.

Cabe ressaltar que as pontas afiadas com ângulo bisel de aproximadamente 30° facilitaram a penetração do grampo na pele sintética. Existem pequenas variações na força quando a agulha passa de uma camada para outra no tecido artificial (pele para a gordura e da gordura para o músculo). A força de penetração tem uma leve redução logo após a transposição das camadas que se deve à deformação elástica do tecido.

Ressalta-se ainda com base em Cavassana (2017) que, a lubrificação da agulha apresentou bons resultados diminuindo a força de penetração e a força para extração da agulha, tornando menos traumática a prática. A partir dessa ideia, pode-se associar a importância do recobrimento na superfície do grampo de sutura para amenizar os traumas ocasionados pela penetração deste na pele.

4.5 Identificação dos compostos dos óleos de sucupira e andiroba

Com intuito de comprovar, via análise qualitativa, a viabilidade da aplicação como agentes antimicrobianos na sutura, foram realizadas análises preliminares via CG/EM nos óleos de sucupira (*P. emarginatus*) e andiroba (*C. guianensis*) para identificação dos seus principais compostos, os cromatogramas desses óleos são identificados no Anexo D. O Quadro 9 mostra os principais constituintes do óleo de sucupira, bem como sua massa molar e tempo de retenção.

Quadro 9 – Compostos identificados via CG/EM do óleo de sucupira.

OS Compostos	RT * (min)	Massa Molar (g/mol)
Beta - sitosterol	70,508	414
Estigmasterol	69,517	412
Campesterol	69,021	400
Alfa - tocoferol	67,842	430
Gama - tocoferol	66,841	416
Delta tocoferol	65,657	402
Supraene/ Squalene	64,270	410
Ácido linolelaídico (isômero do ac. linoleico)	61,602	280
Ácido 9,12- octadecadienoico (Z, Z) - / ácido linoelaidico	47,477	282
OS: Óleo de Sucupira RT* Tempo de retenção		

Com base em Aldini *et al.* (2014) e Holser *et al.* (2004), os fitoesteróis (β -sitosterol, estigmasterol e campesterol) são chamados também de esteróis vegetais. Os fitoesteróis podem apresentar atividade antimicrobiana, antidiabética, antioxidante, anti-inflamatória, entre outras, Paniagua-pérez *et al.* (2008), Saeidnia *et al.* (2014), Woyengo *et al.* (2009), Sen *et al.* (2012), Gupta *et al.* (2011), Karan *et al.* (2012).

Os diferentes compostos nomeados α -, β -, γ - e δ - tocoferóis são designados de vitamina E, Chun *et al.* (2006). Esses desempenham atividades antioxidantes em tecidos vegetais e animais. Segundo estudos de Yoshida *et al.* (2003), α -tocopherol é apontado como o mais eficiente em ação antioxidante. Também está associado à prevenção de inflamação crônica e envelhecimento precoce da pele, Traber (2001), Bieri (2002), Bron e Amis (2002). Alguns trabalhos indicam que outros isômeros como γ - e δ -tocopherol são melhores antioxidantes, Masuchi *et al.* (2008) e Frankel (1996).

Segundo Huang *et al.* (2009), supraene/squalene é o principal componente dos lipídios poli-insaturados da superfície da pele. Esse composto apresenta vantagens para pele como: atividades emoliente, antioxidante, hidratante e antitumorais, além de ser utilizado como emulsões lipídicas e transportadores lipídicos nanoestruturados.

Os ácidos graxos derivados do linoleico, desempenham papel antimicrobiano, regulam a produção de collagenase e aceleram a cicatrização da ferida, Greenway e Dyke (1979), Moch *et al.* (1990), Declair (1996), Declair (2002). Diante do exposto,

constatou-se que os principais compostos identificados no óleo de sucupira apresentam atividades antibacteriana, antifúngica, antioxidante, dentre outras.

Os principais compostos, identificados via CG/EM, no óleo de andiroba, bem como sua massa molar e tempo de retenção são mostrados no Quadro 10.

Quadro 10 – Compostos identificados via CG/EM do óleo de andiroba.

OA Compostos	RT * (min)	Massa Molar (g/mol)
Gama - sitosterol	70,531	414
Éster (Z, Z) -, 2-hidroxi-1-(hidroximetil) etílico do ácido 9,12- octadecadienoico	61,95	354,28
Éster 2-hidroxi-1-(hidroximetil) etílico do ácido hexadecanóico	57,49	330,28
Ácido eicosanóico	54,125	312,30
Ácido oleico	48,676	282
Ácido n-hexadecanóico	43,086	256
OA : Óleo de Andiroba RT* Tempo de retenção		

Tripathi *et al.* (2013) embasam que o fitoesterol γ -sitosterol é um importante esteroide vegetal. Esse composto é o estereoisômero de β -sitosterol. Com base nos estudos de Balamurugan *et al.* (2011) e Balamurugan *et al.* (2015), o γ -sitosterol demonstrou potencial em tratamento diabético em ratos e como agente hipolipidêmico.

O composto 2-hidroxi-1-(hidroximetil) etílico do ácido 9,12- octadecadienoico apresenta potencial para atividades antimicrobianas, anticâncer, hepatoprotetor, antiartrítico, anti- asthma e diurético. O éster 2-hidroxi-1- (hidroximetil) etílico do ácido hexadecanóico possui atividade hemolítica, pesticida e antioxidante, Tyagi e Agarwal (2017).

Os ácidos graxos insaturados de cadeia longa possuem atividade antibacteriana, constando nos principais ingredientes dos aditivos alimentares antimicrobianos e de algumas ervas antibacterianas, conforme Knapp e Melly (1986), Kabara e Swieczkowski (1972). O ácido graxo eicosanóico, conhecido também como ácido araquidônico, mostrou-se ativo contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, fungos e vírus envelopados, incluindo gripes, Dubos (1947), Nieman (1954), Kabara e

Swieczkowski (1972), Larsson *et al.* (1975), Heczko *et al.* (1979), Prince (1959), Wyss *et al.* (1945), Stock e Francis (1940), Sands *et al.* (1979) e Kohn *et al.* (1980). Conforme Das (2018), outros ácidos graxos insaturados também mostraram atividade antibacteriana, mas foram menos potentes em comparação com ácido araquidônico. Com base em Wei *et al.* (2016), Stenz *et al.* (2008) e Dilika *et al.* (2000), o ácido graxo oleico desempenha atividade antioxidante e antimicrobiana, particularmente na inibição do crescimento de várias espécies bacterianas gram-positivas.

O ácido graxo n-hexadecanóico apresenta atividades antioxidante, hipocolesterolêmica, nematocida, anti-androgênica, hemolítica, pesticida, lubrificante, inibidor da 5 alfa-redutase e antipsicótico, Tyagi e Agarwal (2017) e Sudha *et al.* (2013).

Diante dos resultados, torna-se notório que os componentes desses óleos apresentam atividades de extrema importância para aplicação na sutura, a fim de auxiliar o processo de cicatrização da ferida e servir de barreira protetora contra microrganismos. Além disso, a partir das identificações dos componentes dos óleos foi possível classificá-los como óleos fixos. Conforme Remington (2006) e Bewley *et al.* (2006), os óleos considerados fixos são chamados de não voláteis naturais; exigem técnicas específicas para extração; sua principal fonte são as sementes das plantas; possuem ácidos graxos em sua estrutura.

Cabe destacar que, para Hatanaka e Curi (2007), os ácidos graxos são substâncias que apresentam baixo custo e são amplamente utilizados como agentes cicatrizantes, resultante da cultura popular de diversos países. O curativo úmido oleoso serve como barreira protetora contra microrganismos, evita a desidratação tecidual, mantém a temperatura corpórea e diminui os traumatismos durante a substituição dos curativos. Estudos envolvendo a função dos ácidos graxos sobre células do sistema imune mostram o considerável caráter imunomodulador destas substâncias. Além disso, a deficiência nutricional desses ácidos retarda o processo cicatricial.

4.6 Ensaio de citotoxicidade dos óleos de sucupira e andiroba

De acordo com a ISO 10993 (2009), o ensaio de citotoxicidade *in vitro* é o primeiro teste para avaliar a biocompatibilidade de qualquer material para uso em dispositivos biomédicos. Comprovando-se a não toxicidade, o estudo da biocompatibilidade do produto terá continuidade, realizando-se os ensaios necessários

em animais de laboratório. A caracterização da citotoxicidade *in vitro* é uma prática comum na avaliação biológica de produtos para a saúde e fundamental para a análise inicial da biocompatibilidade dos mesmos, Masson e Lombello (2016). A Figura 74 mostra os dados sobre a viabilidade das células: a) LLC-MK₂, b) HepG2 e c) HaCat, após tratamento por 48h, com os óleos de sucupira e andiroba.

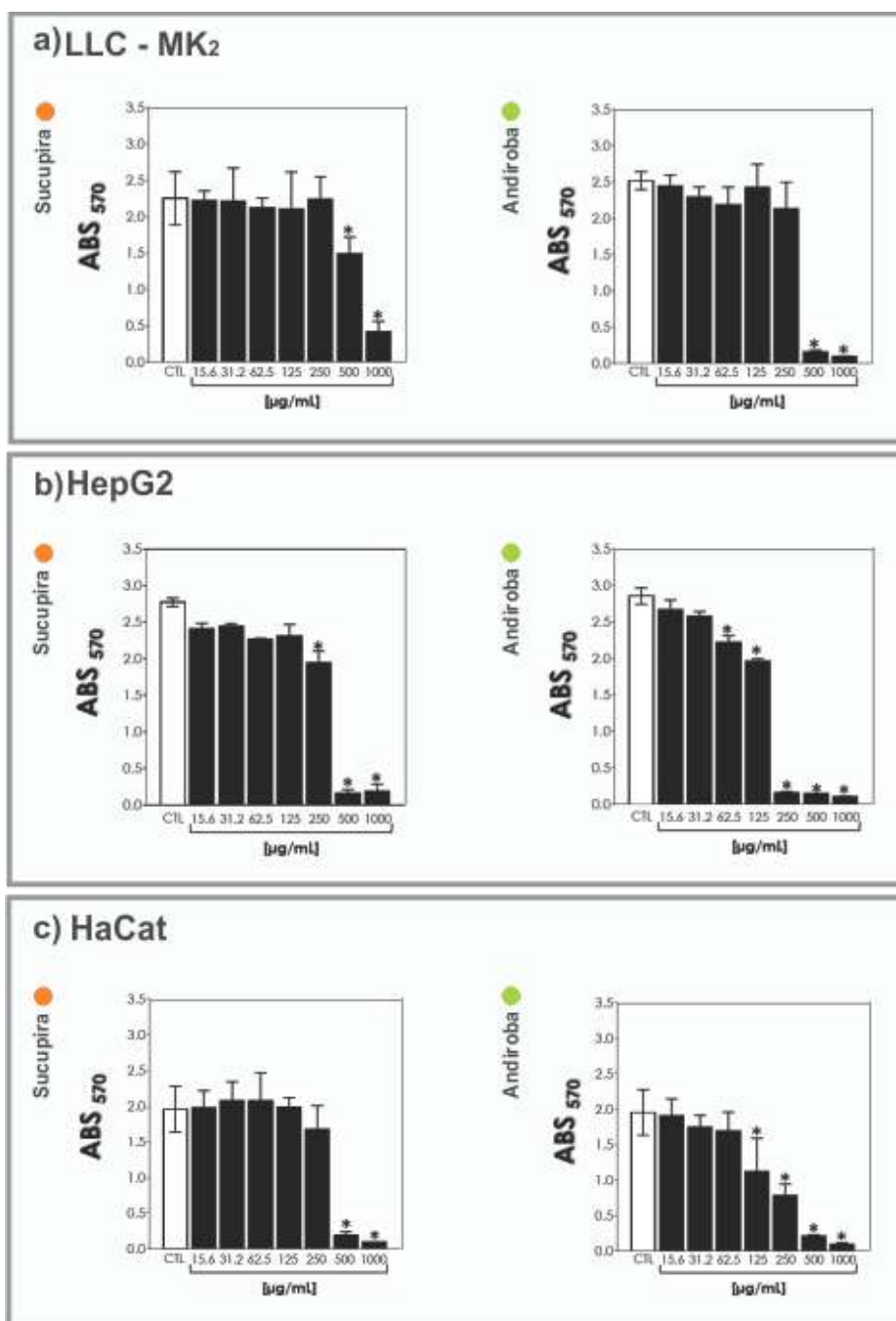


Figura 74 - Viabilidade das células a) LLC-MK₂, b) HepG2 e c) HaCat contendo meio de cultura DMEM a 10% SFB, por 24 h a 37° C em atmosfera contendo 5% de CO₂ com diferentes concentrações de óleos de sucupira e andiroba.

De acordo com a Figura 74 (a), para as células LLC-MK₂, os resultados das análises dos óleos de sucupira e andiroba não demonstraram citotoxicidade até a concentração de 250 µg/mL, com irrelevante diferença estatística. Entretanto, em ambos os óleos, a 500 µg/mL e 1000 µg/mL resultaram na redução dessa viabilidade celular, apresentando citotoxicidade dos óleos nessas concentrações superiores. Segundo Hull *et al.* (1962), a linha celular de LLC – MK₂ foi estabelecida a partir da combinação de células renais de seis macacos-rhesus (*Macaca Mulatta*) adultos, em meados da década de 1950. As células exibem morfologia epitelial e produzem o ativador do plasminogênio da protease. Essas células são amplamente utilizadas na produção de vacinas, isolamentos de vírus e como hospedeira de transfecção *in vitro*.

Com base na Figura 74 (b), na análise das células HepG2, o óleo de sucupira não apresenta citotoxicidade até a concentração de 125 µg/mL, com irrelevante diferença estatística. No óleo de andiroba, observa-se que até 125 µg/mL houve uma redução do efeito dose-dependente, ou seja, momento em que todos os receptores estão saturados. Entretanto, acima dessa concentração identifica-se uma drástica redução da viabilidade do óleo de andiroba nas células HepG2, pois, a partir dessa concentração não se observa mais o efeito farmacológico e sim, inicia-se a verificação de efeitos tóxicos. Segundo Donato *et al.* (2014), as HepG2 são células com altas taxas de proliferação e uma morfologia do tipo epitelial que desempenha muitas funções hepáticas. A HepG2 é um hepatoma humano que é comumente utilizada em estudos de metabolismo e hepatotoxicidade de medicamentos.

Na Figura 74 (c), nas células de HaCat, os óleos de sucupira também não apresentaram citotoxicidade até a concentração de 250 µg/mL. Enquanto no óleo de andiroba, identifica-se viabilidade celular até 62,5 µg/mL, com irrelevante diferença estatística. Todavia, com o aumento da concentração, observa-se aumento da citotoxicidade dos óleos de andiroba na HaCat. Essa é uma linha celular de queratinócitos imortais aneuploides²¹ espontaneamente transformados da pele humana adulta, amplamente utilizada em pesquisas científicas.

Dentre as análises quanto a viabilidade das células LLC-MK₂, HepG2 e HaCat, constatou-se que com o aumento das dosagens dos óleos ocorreu menor proliferação celular. Assim, para a aplicação desses óleos de forma segura, a alternativa é propor uma dosagem de liberação em até 125 µg/mL, controlado por meio de matriz polimérica, evitando rápida concentração destes no organismo.

²¹Célula que teve o seu material genético alterado, sendo portador de um número cromossômico diferente do normal da espécie

Diante do exposto, reafirma-se a importância de utilizar a matriz polimérica em formato de filme fino com o óleo de sucupira ou andiroba para o recobrimento do grampo de sutura. Entretanto, cabe mencionar que, análises de citotoxicidade mais detalhadas devem ser realizadas nos filmes finos, contendo as diferentes concentrações dos óleos fixos, para eficiente verificação quanto a sua viabilidade celular e condições temporais de liberação. Em suma, as concentrações dos óleos de sucupira e andiroba foram mais sensíveis à proliferação celular de HaCat, seguido por LLC-MK2 e HepG2.

4.7 Caracterização dos filmes finos com substâncias ativas

4.7.1 Microscopia Eletrônica de Varredura – MEV

A partir da técnica de microscopia eletrônica de varredura, observou-se particularidades morfológicas na superfície dos filmes de PLA e PCL em função da incorporação dos óleos de sucupira e andiroba, Figuras 75 e 76 respectivamente. De acordo com a literatura, as imagens de MEV da superfície de filmes de PLA e PCL sem adição de óleos têm apresentado microestrutura homogênea, contínua e sem irregularidades como poros ou rachaduras, Javidi *et al.* (2016), Qin *et al.* (2017) e Janarthanan *et al.* (2019). Os filmes de PLA e PCL recobertos com os óleos de sucupira e andiroba apresentaram superfícies irregulares com a presença de poros e cavidades em função do teor de óleos adicionados. Em geral, a descontinuidade na superfície dos filmes recobertos com óleos fixos é atribuída ao embutimento das gotas lipídicas desses óleos na matriz polimérica, Ahmed *et al.* (2016 a). Esse comportamento resulta no aumento da rugosidade dos filmes, como é possível observar nas superfícies dos filmes de PLA ou PCL recobertos com altos teores de óleos de sucupira ou andiroba.

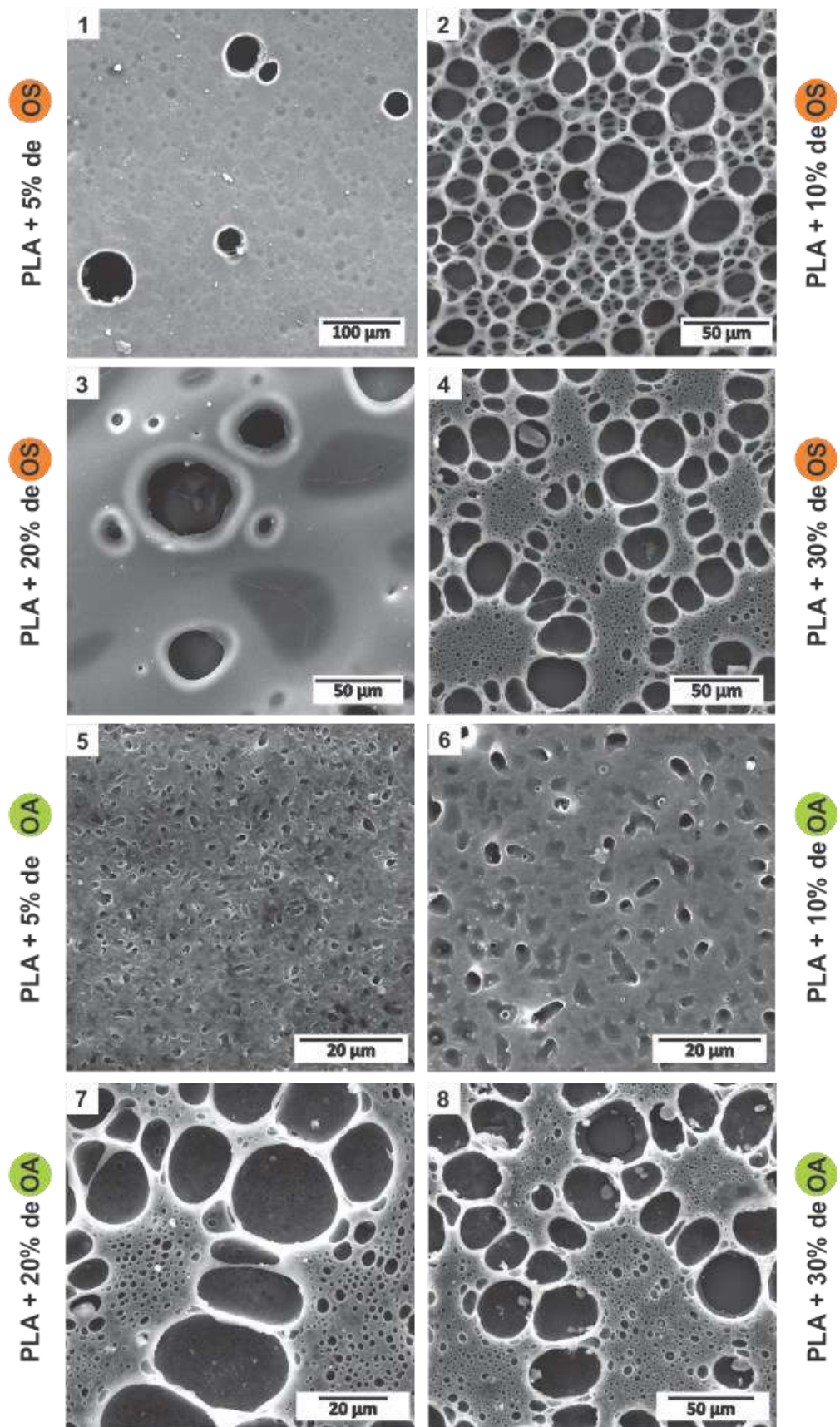


Figura 75 – Morfologia obtida por MEV dos filmes finos de PLA com óleo de sucupira (OS) e óleo de andiroba (AO).

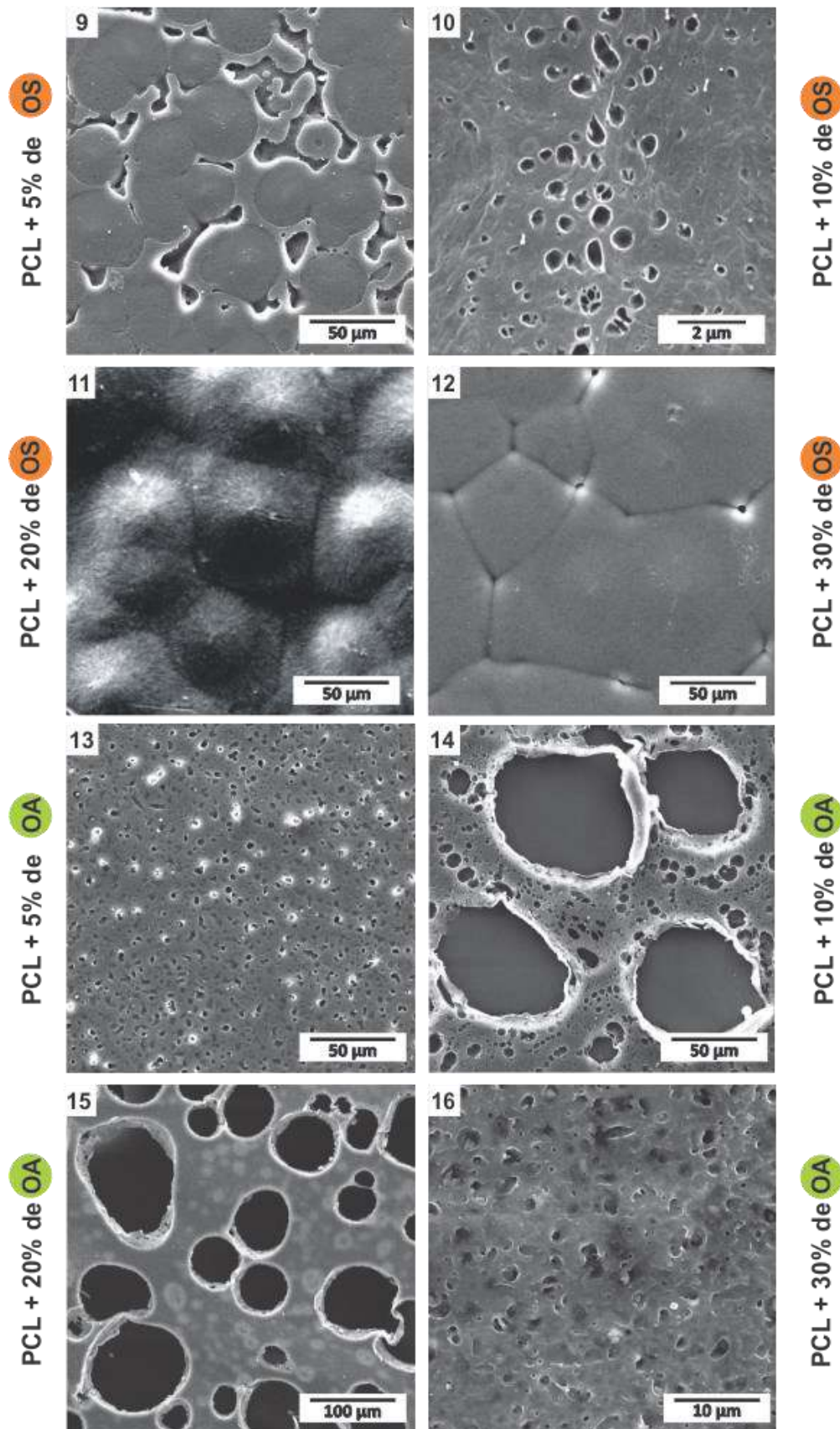


Figura 76 – Morfologia via MEV dos filmes finos de PCL com óleo de sucupira (OS) e óleo de andiroba (AO).

De modo geral, a presença dos óleos fixos nas matrizes de PLA e PCL afetou sua estrutura, causando descontinuidades nos filmes resultantes. Isso indica que a interação entre ambos os óleos com os polímeros é forte o suficiente para evitar a separação de fases entre esses, durante a evaporação do solvente. A fase de separação na forma de microesferas do PLA e PCL ocorre após evaporação do solvente, clorofórmio, utilizado na preparação dos filmes, conforme Sánchez - González *et al.* (2010).

A incorporação dos óleos reduziu a compacidade dos filmes e causou descontinuidades dentro das matrizes poliméricas, levando à formação de espaços livres, rugosidade, poros ou cavidades. Com as diferenças nas concentrações dos óleos fixos inseridos na matriz polimérica, observa-se diferentes morfologias e tamanhos de poros nos filmes. Esse resultado está associado às forças de deformação que atuaram durante a agregação da cadeia polimérica por evaporação do solvente. Uma vez que o PCL é um polímero mais flexível que o PLA, portanto, é cabível que a força de deformação e poros sejam maiores nos filmes de PCL. Cabe ressaltar que, não se constatou nenhuma relação de proporcionalidade entre os tamanhos dos poros e a força de deformação dos filmes.

4.7.2 Espectrofotometria UV-Vis dos filmes com substâncias ativas

Com intuito de verificar o potencial dos filmes finos com substâncias ativas, o estudo sobre a liberação dessas substâncias foi realizado. A análise foi feita durante sete dias a 37 °C, simulando um período mínimo de cicatrização de uma ferida em temperatura corporal, conforme Campos *et al.* (2007). As Figuras 77, 78, 79, 80 mostram os espectros de absorção *in vitro* das substâncias ativas, óleos sucupira ou andiroba, em diferentes concentrações nos filmes finos de PLA e PCL.

PLA + Sucupira

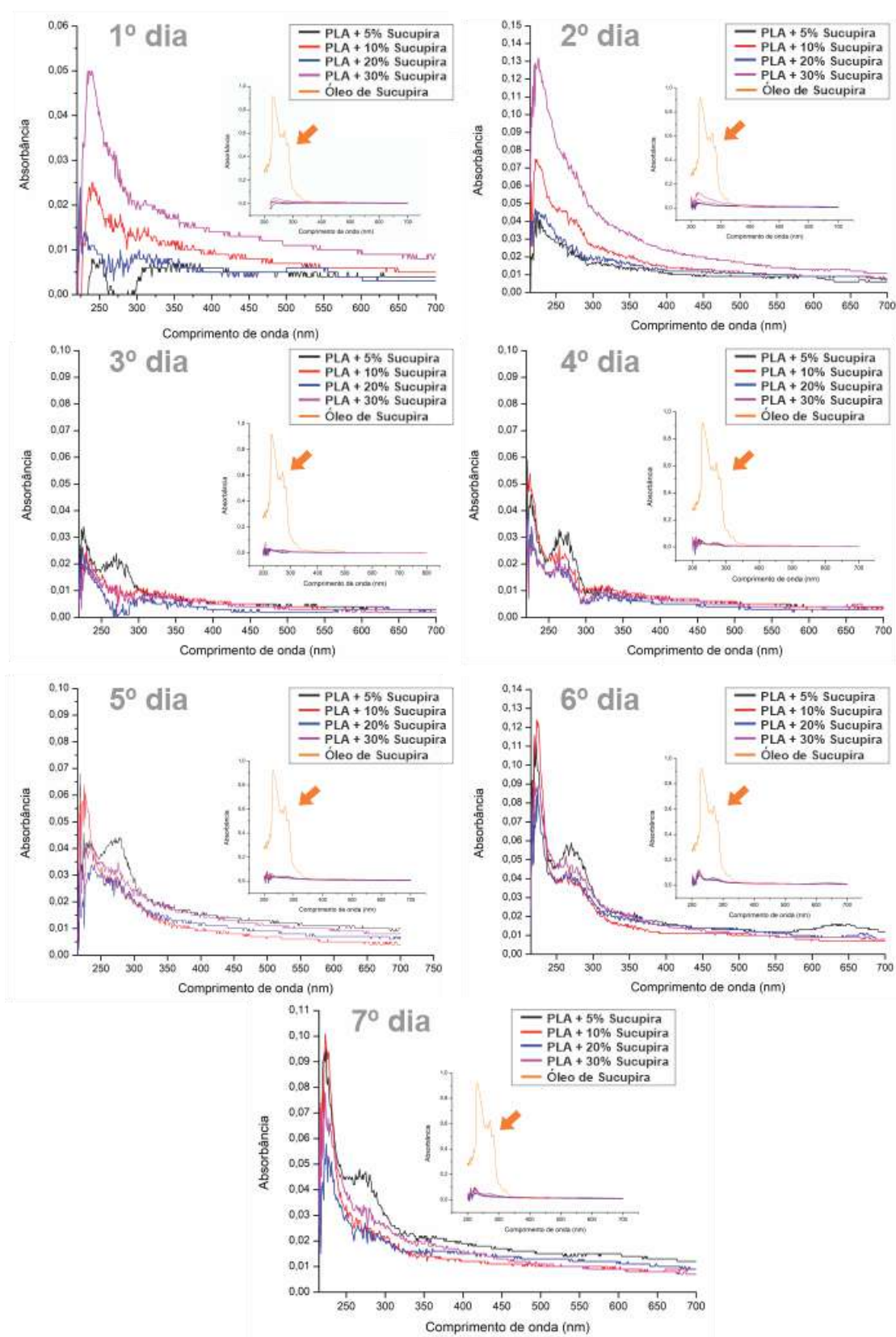


Figura 77 – Espectros de absorvância em função do comprimento de onda das concentrações de óleo de sucupira na matriz de PLA, durante sete dias. Espectro do óleo de sucupira indicado pela seta.

O Quadro 11 resume o desempenho dos filmes finos de PLA e sucupira, na ordem decrescente, quanto a liberação da substância ativa em meio aquoso por dia, a partir da absorbância dos espectros em função do comprimento de onda de 230 nm do óleo de sucupira.

Quadro 11 - Desempenho dos filmes finos de PLA e sucupira quanto a absorbância dos espectros em função do comprimento de onda de 230 nm do óleo de sucupira, na ordem decrescente.

Dias	Amostras/ Absorbância
1°	4 > 2 > 3 > 1
2°	4 > 2 > 3 > 1
3°	1 > 2 > 3 > 4
4°	2 > 1 > 4 > 3
5°	2 > 1 > 4 > 3
6°	2 > 1 > 4 > 3
7°	1 > 2 > 4 > 3
1 PLA + 5% Sucupira 3 PLA + 20% Sucupira 2 PLA + 10% Sucupira 4 PLA + 30% Sucupira	

Com base na Figura 77 e Quadro 11, observa-se que no primeiro e segundo dia, o filme de PLA + 30% sucupira apresentou maior liberação do óleo de sucupira (absorbância até 0,13). Entretanto, a partir do terceiro dia, os filmes de PLA com 5% e 10% de sucupira exibem melhores desempenhos, pois são liberados de forma crescente até o sétimo dia, com absorbância de aproximadamente 0,10. Dentre as amostras, as que apresentaram uma liberação gradativa e crescente durante os sete dias foram: filmes de PLA + 5% sucupira e PLA + 10% sucupira. Esse comportamento é promissor para o tipo de aplicação, neste caso, para o efetivo processo de cicatrização.

Destaca-se que a fase inflamatória da ferida ocorre de 0 a 5 dias, portanto, é importante que ocorra liberação da substância até o quinto dia, de forma controlada, Dyson (1997), Liptak (1997) e Pavletic (2010). Conforme os resultados de citotoxicidade realizado nos óleos, comprovam que uma alta dosagem pode tornar a substância ativa tóxica. Desse modo, foi considerado filme ativo promissor aqueles que apresentaram liberação gradual e crescente de suas substâncias no meio aquoso, evitando o efeito de dupla dosagem.

PLA + Andiroba

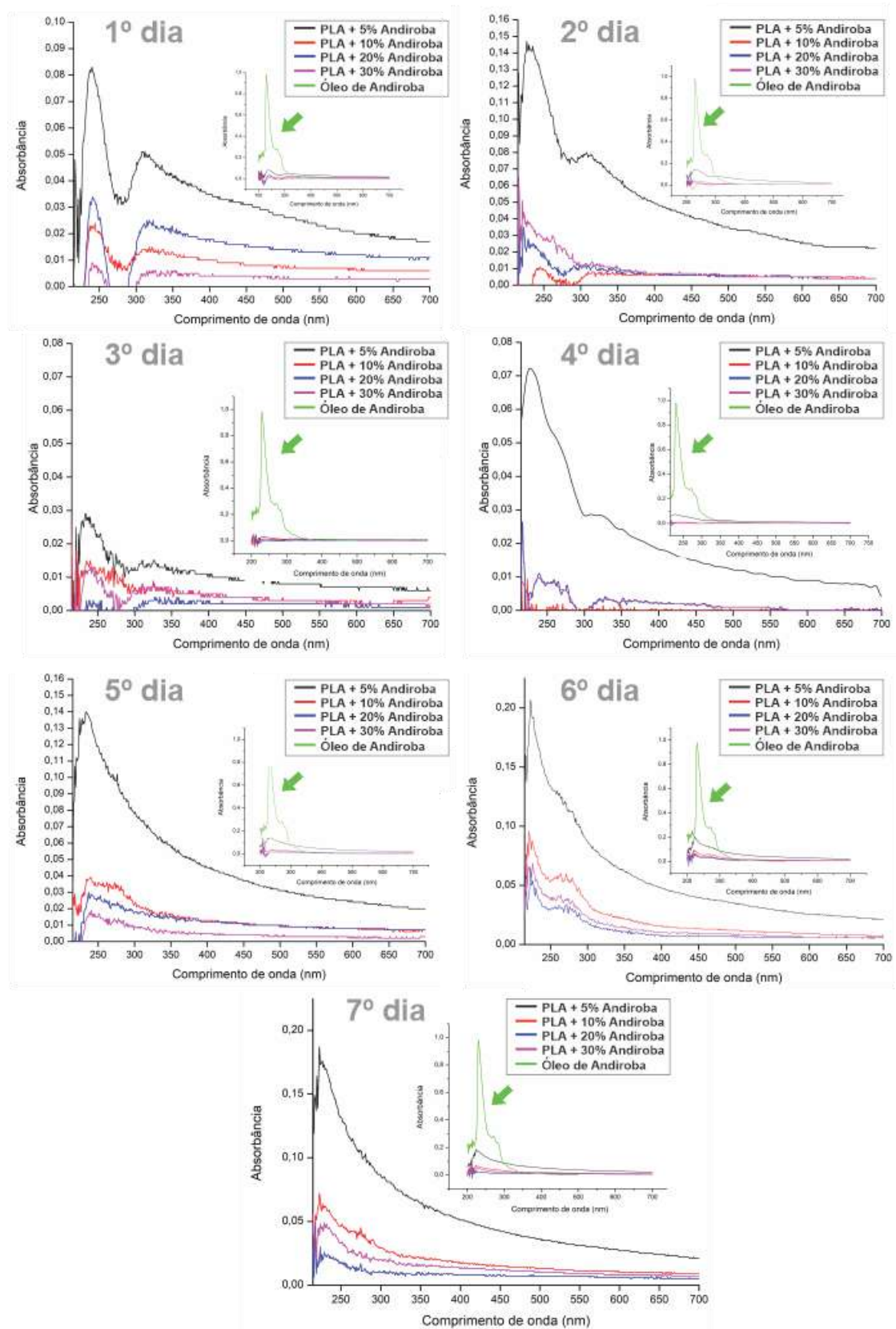


Figura 78 – Espectros de absorvância em função do comprimento de onda das concentrações de óleo de andiroba na matriz de PLA, durante sete dias. Espectro do óleo de andiroba indicado pela seta.

O Quadro 12 mostra o desempenho dos filmes finos de PLA e andiroba, na ordem decrescente, quanto a liberação da substância ativa em meio aquoso por dia, a partir da absorbância dos espectros em função do comprimento de onda de 230 nm do óleo de andiroba.

Quadro 12 - Desempenho dos filmes finos de PLA e andiroba quanto a absorbância dos espectros em função do comprimento de onda de 230 nm do óleo de Andiroba, na ordem decrescente.

Dias	Amostras/ Absorbância
1°	5 > 7 > 6 > 8
2°	5 > 8 > 7 > 6
3°	5 > 6 > 8 > 7
4°	5 > 7 > 8 > 6
5°	5 > 6 > 7 > 8
6°	5 > 6 > 8 > 7
7°	5 > 6 > 8 > 7
5 PLA + 5% Andiroba 7 PLA + 20% Andiroba 6 PLA + 10% Andiroba 8 PLA + 30% Andiroba	

Com base na Figura 78 e Quadro 12, verifica-se que o filme de PLA + 5% andiroba apresenta maior liberação de óleo em relação a todos os outros filmes, durante os sete dias. Apenas no terceiro dia, observa-se uma redução na liberação de óleo no filme de PLA + 5% andiroba, apresentando valor de absorbância próxima aos dos outros filmes, de 0,03. Nesta análise, constatou-se que os filmes finos com melhor desempenho quanto a liberação do óleo de andiroba também foram respectivamente: PLA + 5% andiroba e PLA + 10% andiroba. Nesses ocorreu uma liberação mais estável nos sete dias em comparação aos outros filmes e combinações.

Destaca-se que o filme de PLA + 10% andiroba apresentou menor liberação em relação as outras amostras no segundo e quarto dias. Entretanto, analisando-o de forma separada, observa-se que este sofre reduzidas oscilações e liberou de forma crescente ao longo dos dias. Portanto, torna-se promissor para a cicatrização que ocorre gradualmente por etapas.

PCL + Sucupira

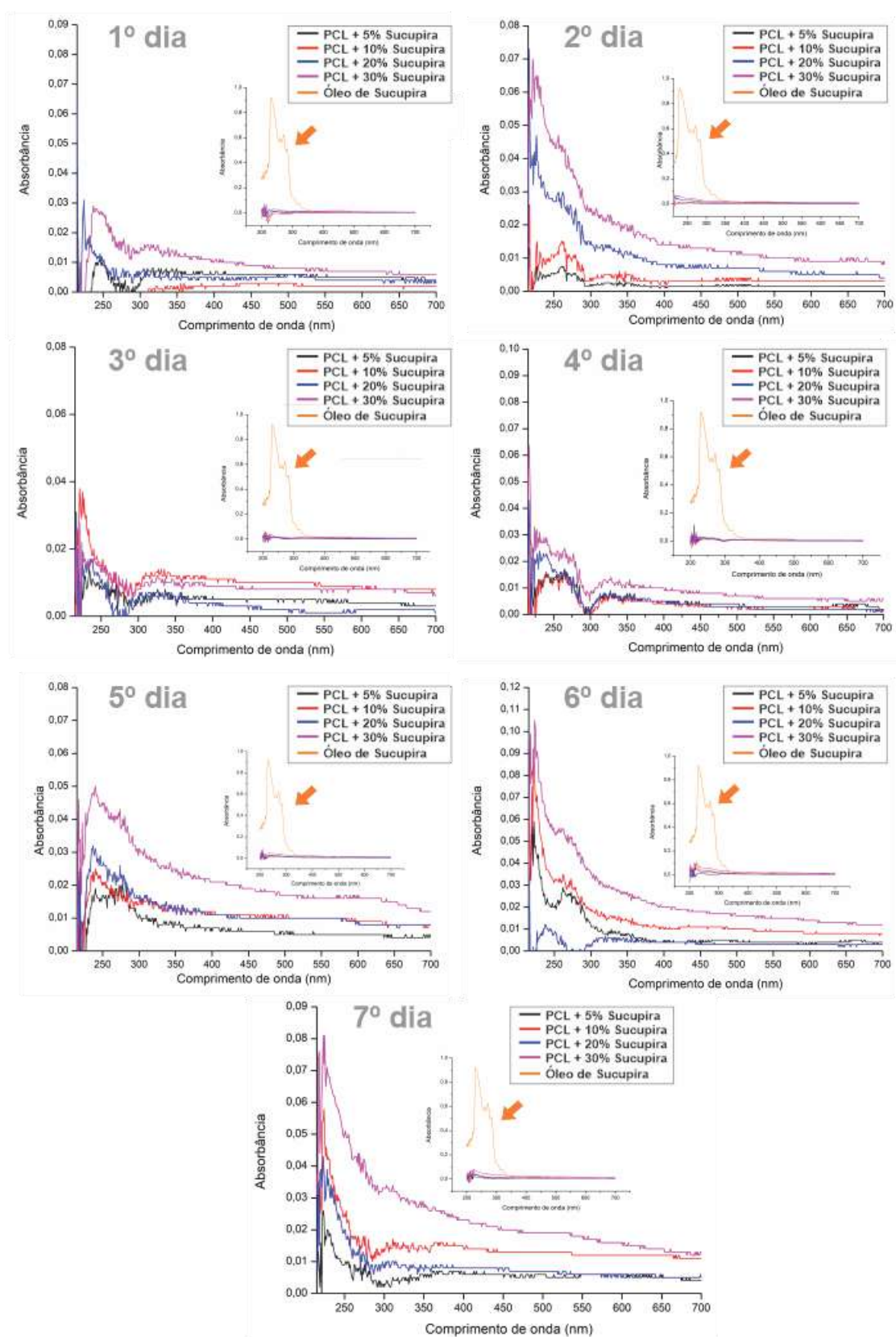


Figura 79 – Espectro de absorvância em função do comprimento de onda das concentrações de óleo de sucupira na matriz de PCL, durante sete dias. Espectro do óleo de sucupira indicado pela seta.

O Quadro 13 resume os desempenhos dos filmes finos de PCL e sucupira, na ordem decrescente, quanto a liberação da substância ativa em meio aquoso, a partir da absorbância dos espectros em função do comprimento de onda de 230 nm do óleo de sucupira.

Quadro 13 - Desempenho dos filmes finos de PCL e sucupira quanto a absorbância dos espectros em função do comprimento de onda de 230 nm do óleo de sucupira, na ordem decrescente.

Dias	Amostras/ Absorbância
1 ^o	12 > 11 > 9 > 10
2 ^o	12 > 11 > 10 > 9
3 ^o	10 > 12 > 11 > 9
4 ^o	12 > 11 > 9 > 10
5 ^o	12 > 11 > 10 > 9
6 ^o	12 > 10 > 9 > 11
7 ^o	12 > 10 > 11 > 9
<div> <div>9 PCL + 5% Sucupira</div> <div>10 PCL + 10% Sucupira</div> <div>11 PCL + 20% Sucupira</div> <div>12 PCL + 30% Sucupira</div> </div>	

Na Figura 79 e Quadro 13, verifica-se que o filme de PCL + 30 % sucupira apresentou maior liberação do óleo. Porém, no terceiro dia correu uma redução dessa liberação em relação ao filme de PCL + 10% sucupira, equiparando-se a liberação do filme de PCL + 20% sucupira. Conforme exposto, observa-se que os filmes de PCL + 30% sucupira apresentaram um desempenho crescente constante e promissor, assim como o filme de PCL + 5% sucupira. Esse último, é justificado pelo fato de que, mesmo com uma liberação de óleo mais baixa em relação as outras amostras, apresentou um perfil de liberação gradativo de óleo ao longo dos dias, sem grandes oscilações nos valores de absorbâncias, e portando, proporcionando uma liberação controlada ao tempo da cicatrização.

PCL + Andiroba

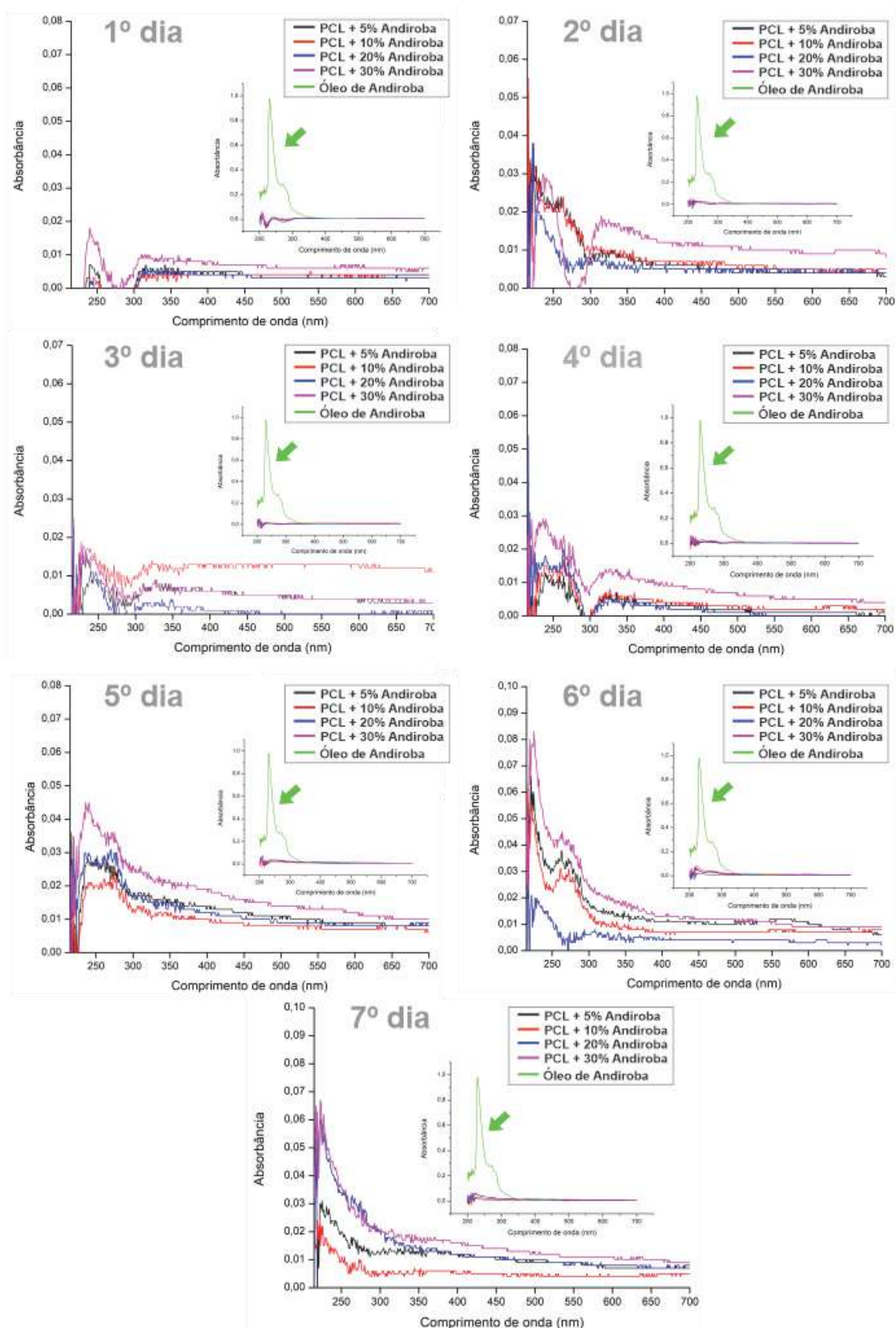


Figura 80– Espectro de absorbância em função do comprimento de onda das concentrações de óleo de andiroba na matriz de PCL, durante sete dias. Espectro do óleo de andiroba indicado pela seta.

O Quadro 14 mostra os desempenhos dos filmes finos de PCL e andiroba, na ordem decrescente, quanto a liberação da substância ativa em meio aquoso, a partir da absorbância dos espectros em função do comprimento de onda de 230nm do óleo de andiroba.

Quadro 14 - Desempenho dos filmes finos de PCL e andiroba quanto a absorbância dos espectros em função do comprimento de onda de 230nm do óleo de andiroba, na ordem decrescente.

Dias	Amostras/ Absorbância
1°	16 > 13 > 14 > 15
2°	16 > 13 > 14 > 15
3°	16 > 14 > 15 > 13
4°	16 > 15 > 14 > 13
5°	16 > 15 > 13 > 14
6°	16 > 13 > 14 > 15
7°	16 > 15 > 13 > 14
13 PCL + 5% Andiroba 15 PCL + 20% Andiroba 14 PCL + 10% Andiroba 16 PCL + 30% Andiroba	

Com base na Figura 80 e Quadro 14, identificou-se que o filme de PCL + 30% andiroba possui maiores valores de absorbância no pico do óleo, durante os sete dias, constatando liberação. Além desse, o filme de PCL + 5% andiroba apresentou uma liberação gradual crescente, sem grandes oscilações quanto aos valores de absorbâncias, sendo considerado promissor para tipo de aplicação.

Em resumo, todos os filmes com diferentes concentrações de substâncias ativas analisadas apresentaram liberação no fluido aquoso a 37 °C. Todavia, as amostras com matriz de PLA resultaram em valores de absorbância maiores, aproximadamente 0,14, obtido no comprimento de onda de 230 nm. Enquanto os filmes de matriz de PCL apresentaram valores menores de absorbância, aproximadamente 0,07, obtido no mesmo comprimento de onda de 230 nm. Essa diferença pode estar relacionada ao PLA ser higroscópico, instável em condições úmidas e biodegradável a subprodutos atóxicos (ácido láctico, CO₂ e H₂O), proporcionando melhor difusão das moléculas dos óleos entre a matriz do filme em

fluido aquoso, Lopes *et al.* (2005), Drumond *et al.* (2004). Além disso, os filmes analisados foram inseridos em solução à 37 °C e pH igual 6,0, o que contribui para o aumento da cinética de difusão do óleo através da matriz polimérica.

Em suma, as amostras apresentam uma liberação inicial rápida, principalmente as substâncias ativas com matriz de PLA. Isso também pode ser atribuído ao tamanho da gotícula dos óleos, após processo de homogeneização. Gotículas menores, por apresentarem superfície de contato maior, levam a uma velocidade de liberação inicial mais rápida. Com o passar do tempo, as gotículas maiores vão se encontrar em maior quantidade do que as menores e por isso a liberação vai se tornando mais lenta. Quanto menor o tamanho da gotícula, maior será a superfície de contato e maior será a velocidade de liberação, Allen *et al.* (2013).

Conforme Santoyo *et al.* (1996), a taxa de liberação de determinada formulação depende diretamente das características físico-químicas da matriz polimérica e da substância ativa. Assim, a composição da fase oleosa tende a difundir para a fase externa aquosa lentamente, liberando seu conteúdo para o meio de dissolução durante determinado tempo.

4.7.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier – FTIR

A espectroscopia de infravermelho dos polímeros, óleos fixos e filmes finos ativos foi realizada para complementar os resultados obtidos da análise qualitativa de CG-MS, com o objetivo de identificar as bandas características dos filmes finos. Todavia, foram realizadas caracterizações somente nos filmes finos com óleo de sucupira e andiroba que apresentaram resultados promissores na análise UV – Vis, de acordo com a finalidade da aplicação, como: 1 (PLA + 5% sucupira), 2 (PLA + 10% sucupira), 5 (PLA + 5% andiroba), 6 (PLA + 10% andiroba), 9 (PCL + 5% sucupira), 12 (PCL + 30% sucupira), 13 (PCL + 5% andiroba) e 16 (PCL + 30% andiroba). Os espectros dos óleos de sucupira e andiroba foram apresentados nos espectros com os filmes ativos correspondentes de cada óleo, conforme mostradas nas Figuras 81, 82, 83 e 84.

Com base nos espectros da Figura 81 e 82, óleo de andiroba possui as bandas finas de deformação angular do plano assimétrico do $=CH_2$ (metileno), estiramento dos grupos $-CH_3$ e do grupo $=CH$ ocorrem em 3.007, 2.925 e 2.852 cm^{-1} , respectivamente. O estiramento do grupo funcional $-C=O$ presente em triglicerídeos é mostrado nas bandas em 1.745 e 1.712 cm^{-1} . A deformação angular de média intensidade, característica do $=CH_2$ (metileno), é observada na banda em 1.463 cm^{-1} . A deformação angular no plano referente ao $-CH_3$ está na frequência de 1.416 e 1.377 cm^{-1} . As bandas em 1.165 e 723 cm^{-1} são atribuídas a deformação axial do $-C-H$ e do grupo funcional $-C-O$, Nascimento Filho *et al.* (2019). O espectro do óleo de sucupira é similar ao espectro do óleo de andiroba, portanto as análises sobre as diferenças das bandas desses, via FTIR, não se faz necessária. A diferença consta apenas em uma unidade em relação ao comprimento de onda da banda nos espectros entre os óleos, Hoscheid e Cardoso (2015); Hyacienth (2017).

Com base nas Figuras 81 e 82, os espectros dos filmes de PLA e sucupira possuem o mesmo perfil do espectro do polímero puro em toda a faixa de comprimento de onda analisado, de 4000 e 600 cm^{-1} . No espectro desses filmes, as bandas em 2.996 e 2.943 cm^{-1} estão mais pronunciadas do que no espectro do polímero PLA puro. Já os espectros dos filmes de PLA com andiroba exibem bandas em 2.960 e 2.936 cm^{-1} que são resultantes da sobreposição das bandas do óleo e polímero nesta região do espectro. No restante do espectro, de 2.000 a 400 cm^{-1} , os filmes de PLA com andiroba tem o mesmo perfil do espectro do polímero matriz. Desse modo, pode-se afirmar que o óleo de andiroba foi incorporado ao filme de PLA devido a existência de interação química entre os grupamentos metila (CH_3) do PLA e do óleo de andiroba, Senhorini *et al.* (2012) e Shoja *et al.* (2015). Assim, no espectro dos filmes com substância ativa predominou-se as bandas dos grupamentos funcionais características dos polímeros, uma vez que a concentração incorporada de óleo nesses filmes é muito pequena.

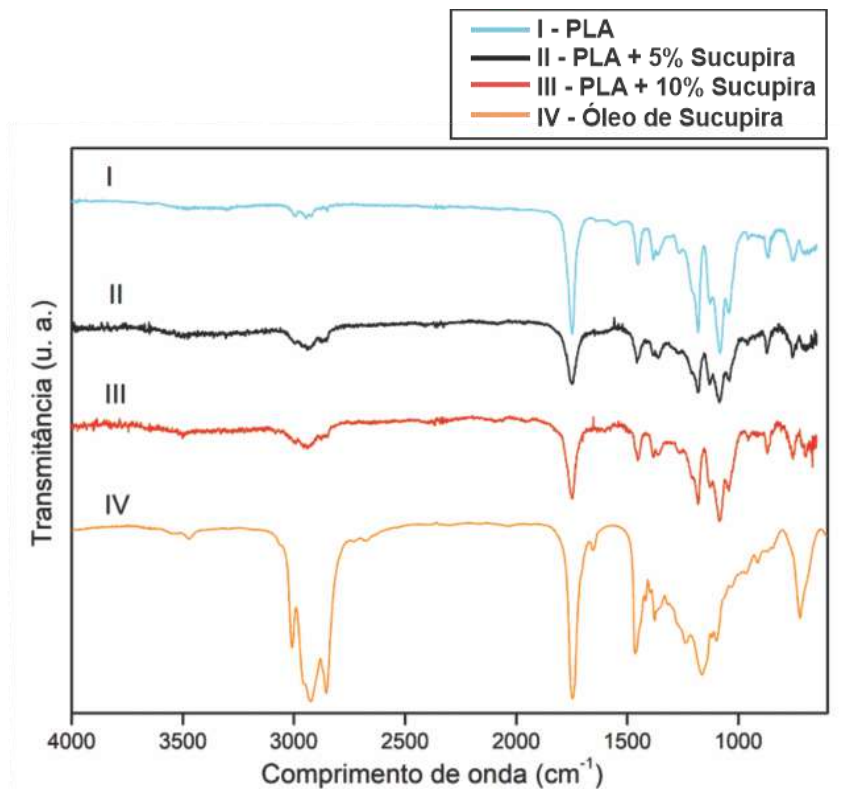


Figura 81 - Espectro de FTIR do óleo de sucupira, PLA e dos filmes 1(PLA + 5 % de sucupira) e 2 (PLA + 10 % de sucupira).

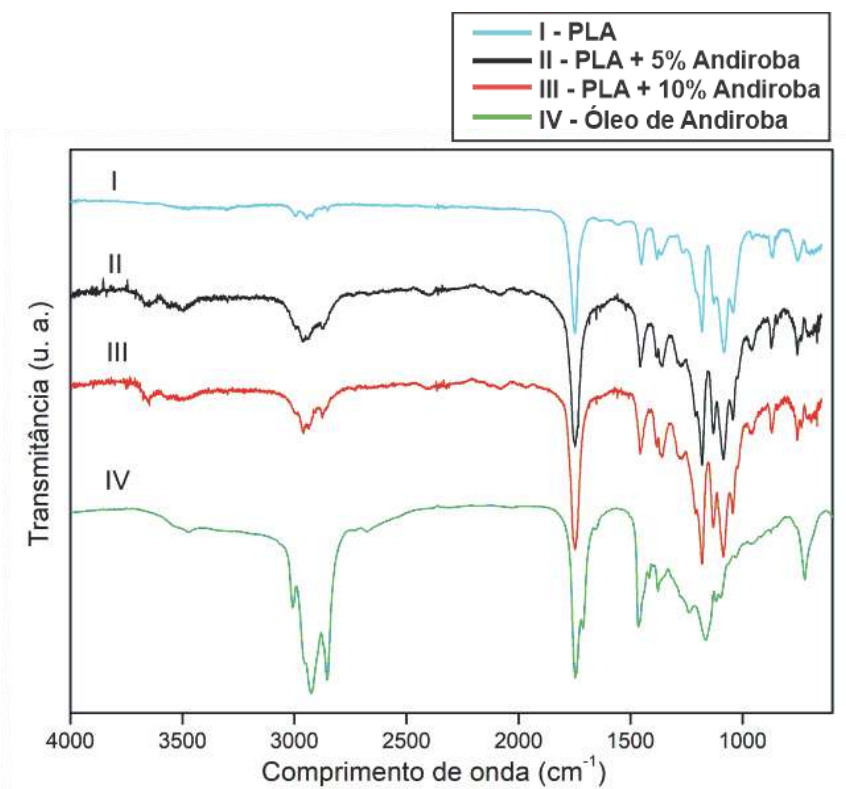


Figura 82 - Espectro de FTIR do óleo de andiroba, PLA e dos filmes 5 (PLA + 5 % de andiroba) e 6 (PLA + 10 % de andiroba).

O Quadro 15 resume os comprimentos de onda e absorbância das bandas dos espectros das Figuras 81 e 82. No espectro de PLA puro observa-se que as bandas em 2.993, 2.947, 2.994, 2.936 e 2.943 cm^{-1} são atribuídas as vibrações simétricas do CH do grupamento CH_3 (metila). As bandas em 1.752 e 1.748 cm^{-1} são associadas ao estiramento do $\text{C}=\text{O}$. As bandas em 1.456, 1.383, 1452 e 1.382 cm^{-1} correspondem a presença de $-\text{CH}(\text{CH}_3)$. A absorção das bandas em 1.180 e 2.181 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento assimétrico do $\text{C}-\text{O}$. As bandas em 1.087 e 1.083 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento simétrico do $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ (grupo éster), conforme Fang *et al.* (2009); Drumond, *et al.* (2004); Mofokeng *et al.* (2012) e Shuhong *et al.* (2020).

Quadro 15 - Comprimento de onda e absorbância das bandas dos espectros das Figuras 81 e 82.

PLA + Sucupira		PLA + Andiroba	
Comprimento de onda (cm^{-1})	Modo de vibração	Comprimento de onda (cm^{-1})	Modo de vibração
2.993	Estiramento simétrico do CH do CH_3 (metila)	2.994	Estiramento simétrico do CH do CH_3 (metila)
2.947	Estiramento simétrico do CH do CH_3 (metila)	2.943	Estiramento simétrico do CH do CH_3 (metila)
1.752	Estiramento $\text{C}=\text{O}$	1.748	Estiramento $\text{C}=\text{O}$
1.456	Presença de $-\text{CH}(\text{CH}_3)$	1.452	Presença de $-\text{CH}(\text{CH}_3)$
1.383	Presença de $-\text{CH}(\text{CH}_3)$	1.382	Presença de $-\text{CH}(\text{CH}_3)$
1.180	Estiramento assimétrico do $\text{C}-\text{O}$	2.181	Estiramento assimétrico do $\text{C}-\text{O}$
1.087	Estiramento simétrico do $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ (grupo éster).	1.083	Estiramento simétrico do $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ (grupo éster).

Conforme as Figuras 83 e 84, os espectros dos filmes de PCL com sucupira ou andiroba apresentam bandas com características similares ao espectro de seu polímero matriz em toda a faixa de comprimento de onda analisada, 4000 e 600 cm^{-1} , uma vez que é o componente majoritário do filme. Assim sendo, observou-se deslocamento da banda do espectro PCL, de 2.943 cm^{-1} para 2.924 cm^{-1} , em todos os filmes. Ainda, foi observado um leve aumento na intensidade nas bandas de 2.924 e 2.858 cm^{-1} no espectro dos filmes, em relação ao espectro do PCL. Esses comportamentos sugerem que grupos funcionais apolares do óleo (grupos $-\text{CH}_3$) interagiram quimicamente com cadeias alifáticas do PCL no filme com óleo de sucupira ou com óleo de andiroba, Senhorini *et al.* (2012) e Shoja *et al.* (2015).

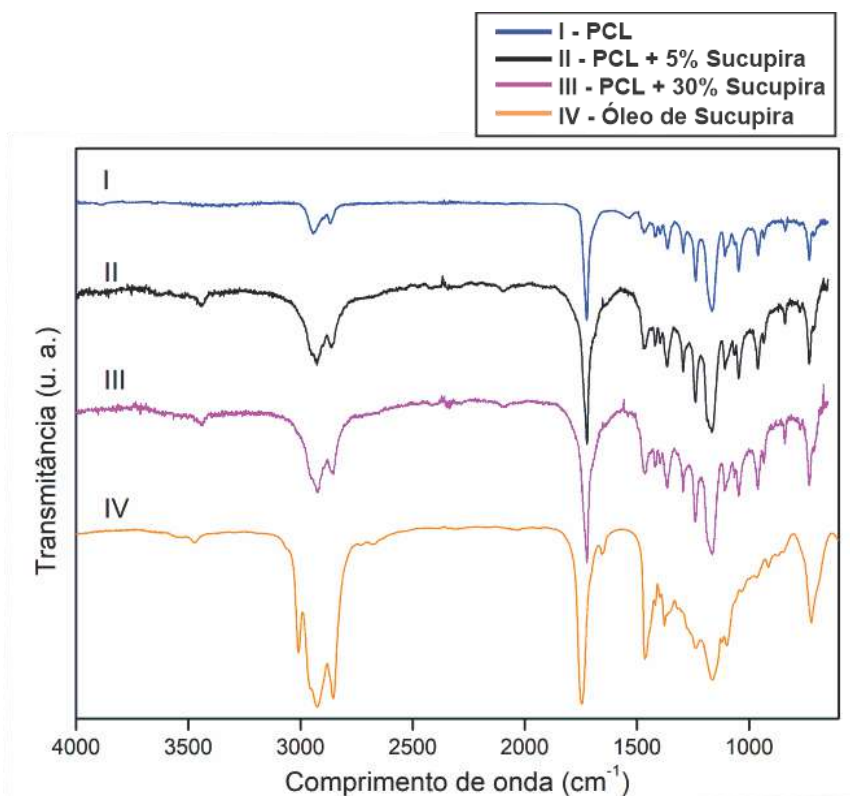


Figura 83 - Espectro de FTIR do óleo de sucupira, PCL e dos filmes finos 9 (PCL + 5 % de sucupira) e 12 (PCL + 30 % de sucupira).

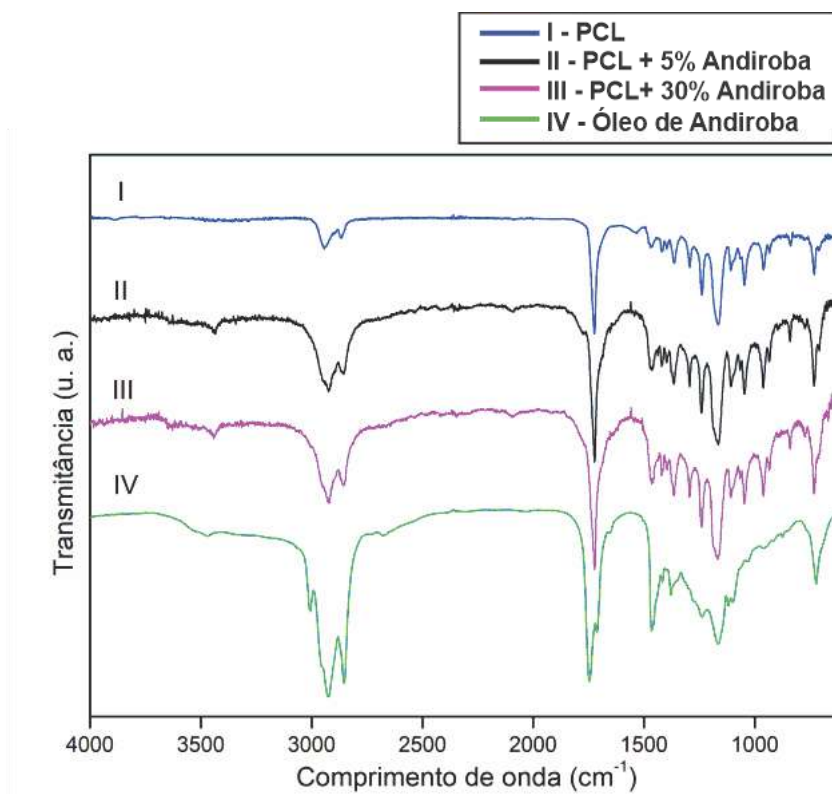


Figura 84 - Espectro de FTIR do óleo de andiroba, PCL e dos filmes finos 13 (PCL + 5 % de andiroba) e 16 (PCL + 30 % de andiroba).

O Quadro 16 resume os comprimentos de onda e absorbância das bandas dos espectros das Figuras 83 e 84. No espectro do PCL puro, as bandas em 2.944, 2.861, 2.943 e 2.861 cm^{-1} estão relacionadas ao estiramento assimétrico e simétrico das ligações C-H das cadeias alifáticas do PCL. A banda em 1.721 cm^{-1} está relacionada ao estiramento vibracional do C=O (carbonila) do grupo éster. As bandas em 1.235 e 1.293 cm^{-1} são características ao *backbone* dos modos de estiramento C-O e C-C da fase cristalina do PCL. As bandas em 1.291 e 1.241 cm^{-1} são associadas ao estiramento assimétrico C-O-C, enquanto as bandas em 1.169 e 1.167 cm^{-1} são relacionadas ao estiramento simétrico C-O-C, Shkarina *et al.* (2015) Montoya *et al.* (2016); Shoja *et al.* (2015) e Abderrahim *et al.* (2015).

Quadro 16 - Comprimento de onda e absorbância das bandas dos espectros das Figuras 83 e 84.

PCL + Sucupira		PCL + Andiroba	
Comprimento de onda (cm^{-1})	Modo de vibração	Comprimento de onda (cm^{-1})	Modo de vibração
2.944	Estiramento assimétrico dos grupos C-H	2.943	Estiramento assimétrico dos grupos C-H
2.861	Estiramento simétrico dos grupos C-H	2.861	Estiramento simétrico dos grupos C-H
1.721	Estiramento do grupo carbonila éster (C=O)	1.721	Estiramento do grupo carbonila éster (C=O)
1.235	Estiramento C-O e C-C da fase cristalina	1.293	Estiramento C-O e C-C da fase cristalina
1.291	Estiramento assimétrico C-O-C	1.241	Estiramento assimétrico C-O-C
1.169	Estiramento simétrico C-O-C	1.167	Estiramento simétrico C-O-C

4.7.4 Termogravimetria – TGA

A análise termogravimétrica foi utilizada para avaliar a estabilidade térmica e degradação dos filmes finos formados por polímeros (PLA ou PCL) e óleos (sucupira ou andiroba). No ensaio de termogravimetria (TG) ocorre a perda de massa devido à volatilização dos componentes, com o aumento de temperatura, Figuras 85 e 88. A partir da derivada da perda de massa em função do tempo (dm/dt) são obtidas as

curvas de termogravimetria derivativa (DTG) e as temperaturas em que ocorrem a máxima perda de massa podem ser identificadas.

Com base nas Figuras 85, 86 e Quadro 17, o óleo de sucupira apresenta perda de massa em apenas um estágio, entre 338,9 e 523,1 °C, com T_{max} de 437,6 °C. O óleo de andiroba apresenta perda de massa em dois estágios, um entre 209,9 e 348,3 °C ($\Delta m = 15,77\%$) e outro entre 353,4 e 517,5 °C ($\Delta m = 80,67\%$), com T_{max} de 288,9 e 434,4 °C para cada evento, respectivamente. Com base nos estudos de Senhorini *et al.* (2012) sobre TG, o óleo de andiroba teve três etapas de perda de massa: 300 a 401 °C, 401 a 490 °C e 490 e 526 °C. Na pesquisa de Kimura *et al.* (2016), a curva de TG do óleo de andiroba apresentou apenas uma etapa de perda de massa, degradado entre as temperaturas de 300 e 400 °C. Essa diferença de número de etapas na degradação do óleo de andiroba deve-se ao fato de ser tratar de uma amostra orgânica, considerado óleo fixo, que após seu processamento podem apresentar variações quanto aos seus componentes, conforme identificado via CG/EM.

Na Figura 85 e Quadro 17 identifica-se que, o filme de PLA + 5 % sucupira tem duas etapas de perda de massa. A primeira etapa teve volatilização de compostos do óleo de sucupira, entre 139,7 e 319,2 °C. Na segunda etapa, ocorreu a degradação desse filme, entre 329,0 e 329,5 °C, com T_{max} de 329,2 °C. No filme de PLA + 10 % sucupira, a perda de massa ocorreu em duas etapas. Na primeira, notou-se a volatilização dos compostos do óleo sucupira entre as temperaturas de 68 e 150 °C. Na segunda etapa, identifica-se a degradação do filme entre 375,0 e 375,7 °C, com T_{max} de 375,4 °C.

Na Figura 86 e Quadro 17, a análise da DTG mostrou que o filme de PLA + 5 % andiroba possui três estágios de perda de massa. No primeiro e segundo estágio ocorre a volatilização de compostos do óleo entre 146,2 e 310,3 °C e 320,4 a 353,5 °C, respectivamente. No terceiro estágio, acontece a degradação da matriz polimérica, em um pequeno intervalo de temperatura de 354,1 a 354,6 °C, com T_{max} de 354,2 °C. No filme de PLA +10% andiroba a perda de massa ocorre em dois estágios. No primeiro estágio, observou-se a volatilização dos compostos do óleo entre 70 e 127 °C. No segundo estágio, notou-se a degradação da matriz polimérica 362,2 a 362,8 °C, com T_{max} de 362,4 °C. Como mostrou a imagens de MEV essa amostra possui superfície com elevada porosidade e certa homogeneidade na distribuição e no tamanho dos poros, Figura 75 (2). Essa morfologia do filme PLA +10% andiroba pode ter contribuído para o aumento da estabilidade térmica se comparado ao filme de PLA + 5% sucupira, Figura 75 (1). Os filmes de PLA + 10 % andiroba são mais estáveis termicamente, demoram mais para degradar, do que os filmes de PLA + 5 % andiroba. Por meio do MEV observou-se que na morfologia do filme de PLA + 5% andiroba,

Figura 75 (5), contém mais poros que a do filme de PLA + 10% andiroba, Figura 75 (6), de modo que o filme com menor composição de óleo tem menor estabilidade térmica.

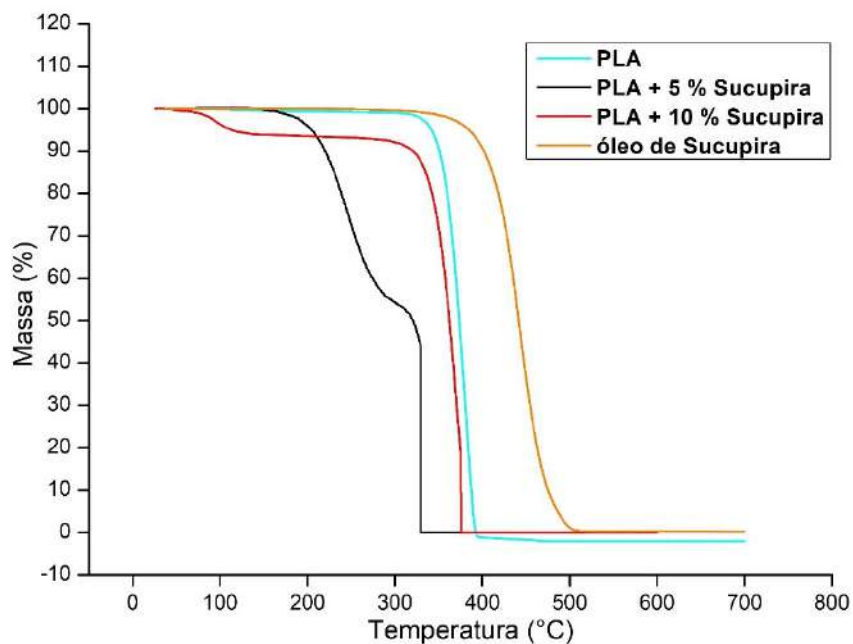


Figura 85 - Curvas das análises de TG do óleo de sucupira, PLA e dos filmes de PLA + 5% sucupira e PLA + 10% sucupira.

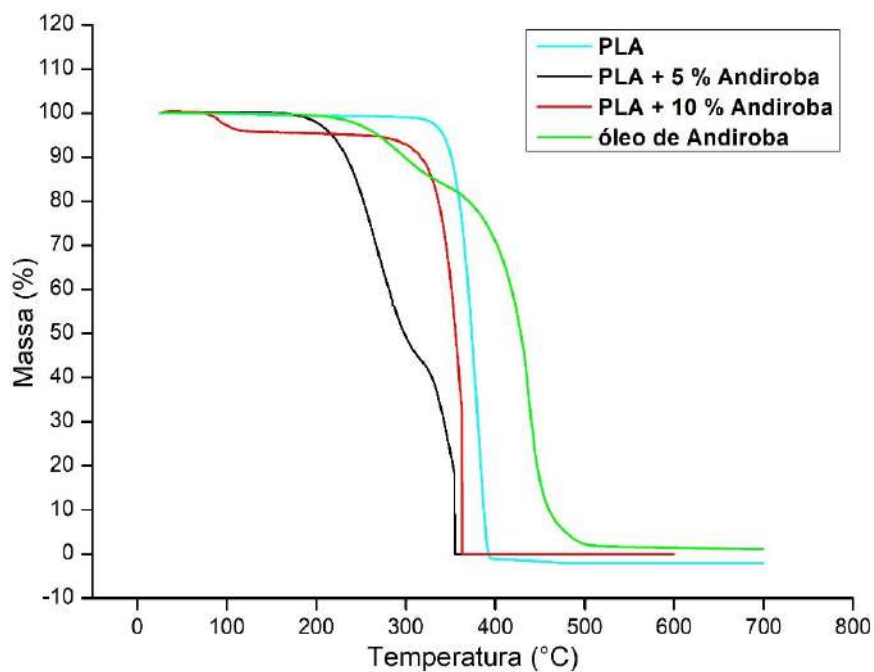


Figura 86 - Curvas das análises de TG do óleo de andiroba, PLA e dos filmes de PLA + 5% andiroba e PLA + 10% andiroba.

Quadro 17 - Intervalo de temperatura (°C) da degradação e o pico de temperatura no qual a perda de massa é máxima (T_{max}) das amostras: óleo de andiroba, óleo de sucupira, PLA e filmes de PLA + 5 % andiroba, PLA + 10 % andiroba, PLA + 5% sucupira e PLA + 10% sucupira.

Amostra	Intervalo de temperatura (°C)		T_{max} (°C)	
PLA	308,5 - 402,1		383,2	
Óleo de Sucupira	338,9 - 523,1		437,6	
Óleo de Andiroba	209,9 - 348,6	353,4 - 517,5	209,9	434,4
PLA + 5% Andiroba	354,1 - 354,6		354,2	
PLA+ 10% Andiroba	362,2 - 362,8		362,4	
PLA + 5% Sucupira	329,0 - 329,5		329,2	
PLA + 10% Sucupira	375,0 - 375,7		375,4	

Em suma, o quadro 17 mostra os intervalos de temperatura dos estágios de degradação (°C) e pico de temperatura, com perda de massa máxima (T_{max}) obtido pela DTG das amostras de PLA, óleos e filmes finos. O PLA possui apenas uma etapa de perda de massa, de acordo com Mofokeng *et al.* (2012). Assim, com base na Figura 85, 86 e Quadro 17, este comportamento foi observado e a curva de TG do PLA mostrou sua estabilidade térmica até 300 °C, com início de degradação no intervalo de temperatura de 308,5 a 402,1 °C e T_{max} de 383,2 °C.

Na Figura 87 e Quadro 18, os filmes de PCL + 5% sucupira e PCL + 30% sucupira apresentaram apenas um estágio de perda de massa, ocorrendo degradação desses filmes no intervalo de temperatura de 442,0 a 442,5 °C e 428,5 a 429,0 °C, com T_{max} de 442,1 e 428,7 °C para cada filme, respectivamente.

O filme de PCL + 5 % andiroba possui dois estágios de degradação. O primeiro estágio, entre 198,2 e 400,3 °C, com a curva de TG semelhante ao perfil da primeira etapa da curva de TG do óleo de andiroba, em que ocorre volatilização do óleo. No segundo estágio, observou-se a degradação do filme, entre 409,6 a 410,1 °C, com T_{max} de 409,8 °C. O filme de PCL + 30 % de andiroba tem apenas uma etapa de perda de massa, com degradação entre 436,9 e 440,0 °C, com T_{max} de 437,3 °C.

Os filmes de PCL + 30% de andiroba, PCL + 5% sucupira e PCL + 30 % sucupira possuem maior estabilidade térmica do que o filme de PCL + 5 % andiroba. Como mostrou as imagens de MEV o filme de PCL + 5% andiroba, Figura 76 (13), apresentou em sua superfície mais poros quando comparado ao filme de PCL + 30%

andiroba, Figura 76 (16). Esse grande número de poros torna a amostra menos densa e resultando na sua rápida degradação térmica.

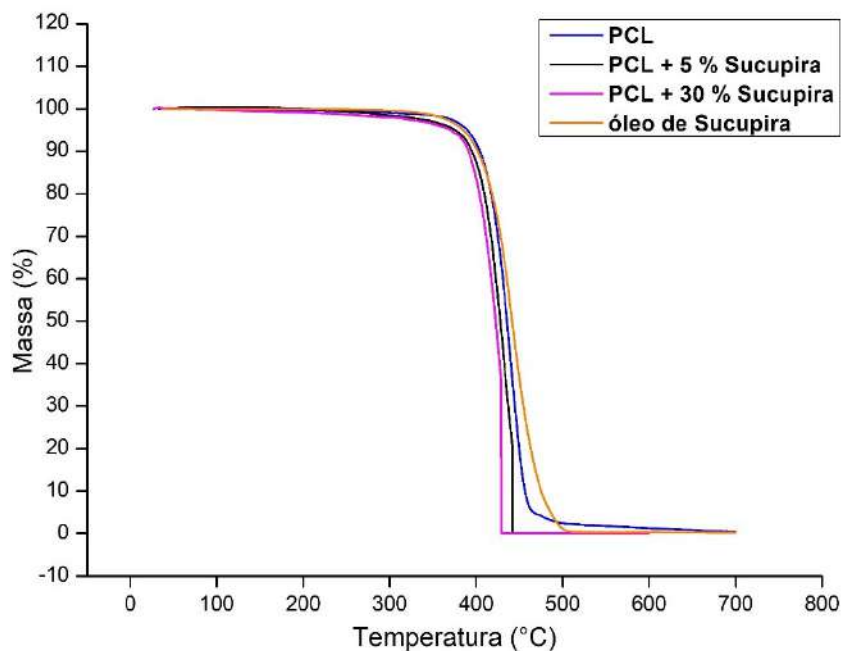


Figura 87 - Curvas das análises de TG do óleo de sucupira, PCL e dos filmes PCL + 5% sucupira e PCL+ 30% sucupira.

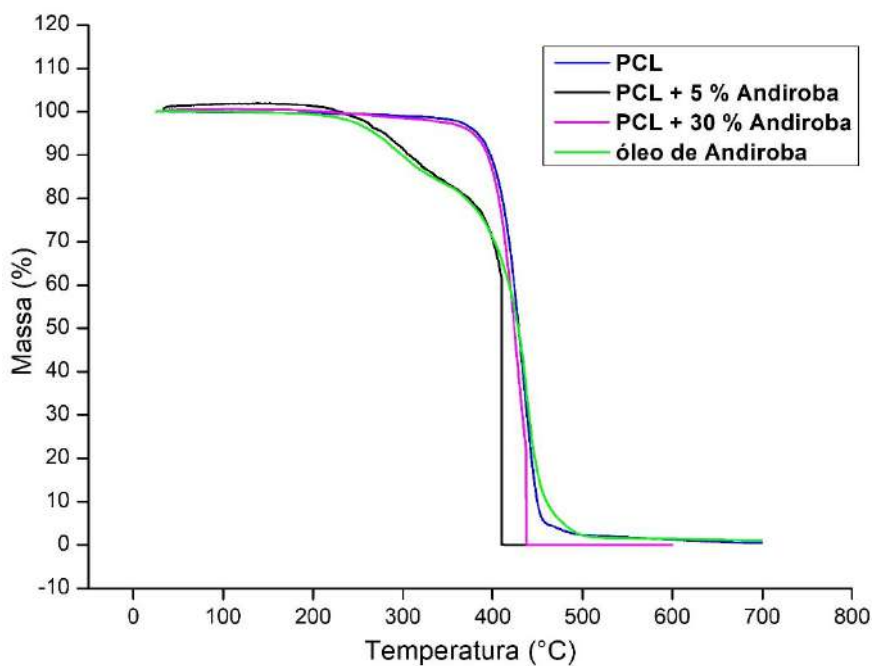


Figura 88 - Curvas das análises de TG do óleo de andiroba, PCL e dos filmes PCL + 5% de andiroba e PCL + 30% andiroba.

Quadro 18 - Intervalo de temperatura (°C) da degradação e o pico de temperatura, com perda de massa máxima (T_{max}) das amostras: óleos de andiroba, sucupira, PCL e filmes de PCL + 5 % andiroba, PCL + 30 % andiroba, PCL + 5 % sucupira e PCL + 30 % sucupira.

Amostra	Intervalo de temperatura (°C)	T_{max} (°C)
PCL	324,8 - 516,5	434,1
PCL + 5% Andiroba	409 - 410,1	409,8
PCL + 30% Andiroba	436,9 - 440,0	437,3
PCL + 5% Sucupira	442,0 - 442,5	442,1
PCL + 30% Sucupira	428,5 - 429,0	428,7

De modo geral, o Quadro 18 mostra os intervalos de temperatura dos estágios de degradação (°C) e pico de temperatura, com perda de massa máxima (T_{max}) obtido pela DTG das amostras de PCL, óleos e filmes finos. Assim, conforme as Figuras 87 e 88 e Quadro 18, o PCL apresenta apenas um estágio de degradação, Shoja *et al.* (2015). Esse resultado foi comprovado na curva de TGA do PCL, com degradação entre as temperaturas de 324,8 a 516,5 °C, com T_{max} de 434,1 °C.

4.7.5 Calorimetria Exploratória Diferencial – DSC

A análise por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) permitiu verificar a interação entre os constituintes da formulação e as transições térmicas dos polímeros. Assim, foram identificadas nos filmes finos com substâncias ativas as transições de primeira ordem como: as temperaturas de fusão cristalina (T_m), temperatura de cristalização (T_c) e as entalpias de transição (ΔH). O Quadro 19 mostra as temperaturas de transição e entalpias obtidas no segundo e terceiro ciclo de aquecimento das amostras.

Quadro 19: Temperaturas de transição e entalpia obtidas no segundo e terceiro ciclo de aquecimento das amostras.

Amostra	*T _c (°C)	*ΔH _c (J/g)	*T _m (°C)	*ΔH _m (J/g)
PLA	-	-	149,74	-
PLA + 5% Sucupira	65,28	12,15	136,60	-
PLA + 10% Sucupira	78,13	8,55	137,77	-
PLA + 5% Andiroba	66,81	10,88	134,75	-
PLA + 10% Andiroba	-	-	145,06	-
PCL	-	-	56,58	51,04
PCL + 5% Sucupira	32,87	-	54,29	39,10
PCL + 30% Sucupira	33,50	37,91	54,72	44,41
PCL + 5% Andiroba	32,38	37,97	54,29	39,49
PCL + 30% Andiroba	31,92	31,98	54,05	35,91
*T _c : Temperatura de cristalização *T _m : Temperatura de fusão cristalina *ΔH _c : Entalpia de cristalização *ΔH _m : Entalpia de fusão				

Conforme Quadro 19, a partir do Anexo E, a curva de DSC do PLA mostrou um pequeno pico de fusão com T_m de 149,74 °C. Conforme os estudos de Qin *et al.* (2017), a análise de DSC do PLA apresentou T_c e T_m de 108,4 e 166,7 °C, respectivamente. No Quadro 19, observou-se que a incorporação de óleos no filme reduziu a temperatura de fusão comparando com a temperatura de fusão do PLA puro. A incorporação dos óleos no filme alterou sua propriedade térmica e apresentou mudança na morfologia do mesmo, conforme identificado via MEV, no item 4.7.1. Além disso, a presença de extrato de óleo no PLA atua como plastificante, aumentando a mobilidade das cadeias e, conseqüentemente, reduzindo a T_g, Javidi *et al.* (2016) e Ahmed *et al.* (2019). Enquanto os valores de temperatura de fusão dos filmes de PLA contendo óleos foram deslocados para valores menores, a entalpia de fusão aumentou. Provavelmente, a estrutura molecular do óleo natural alterou a mobilidade das cadeias na matriz polimérica resultando em uma rápida cinética de cristalização, Qin *et al.* (2017).

Os valores de temperatura de cristalinidade dos filmes de PLA deveriam seguir o mesmo comportamento dos valores de temperatura de fusão observados no Quadro 19. A redução da temperatura de fusão cristalina indicou que o óleo aumentou a cristalização dos filmes de PLA, uma vez que esse óleo pode ter agido como um substrato para nucleação de cristalitos de PLA, Javidi *et al.* (2016); Qin *et al.*, (2017), Stoica *et al.* (2014) e Ahmed *et al.* (2019). Essa redução na T_m é um indício de que a presença dos óleos nos filmes induziu a formação de cristais de menor tamanho e menor perfeição.

A partir da análise via DSC do PCL, Quadro 19 a partir do Anexo E, constatou-se um pico de fusão com T_m e ΔH_m de 56,58 °C e 51,04 J/g, respectivamente. Com base em Ahmed *et al.* (2019), a análise de DSC do filme de PCL é de T_c e T_m de 29,03 e 56, 25°C, respectivamente. No Quadro 19, notou-se também uma diminuição nos valores de T_m e ΔH_m nos filmes de PCL com os óleos naturais em relação a entalpia de fusão do PCL puro, indicando mudanças nas propriedades térmicas dos filmes com óleos em relação ao PCL puro. Isto pode ser explicado pelo fato de que a incorporação de óleo na matriz ocasiona mudança na morfologia e, consequentemente, na propriedade térmica destes filmes, Senhorini *et al.* (2012). Assim como o ocorrido nos filmes de PLA, a redução da T_m para os filmes de PCL recobertos com óleos sugere a formação de cristais menores e de menor perfeição em função da presença do óleo de sucupira ou andiroba.

Com base em Monteiro e Tavares (2018) e Senhorini *et al.* (2012), os valores de entalpia de cristalinidade dos filmes de PCL com óleos deveriam seguir o mesmo perfil dos valores de entalpia de fusão e da entalpia de cristalinidade do PCL puro, uma vez que menos calor foi necessário para fundir o filme contendo óleo, visto que a porção cristalina diminuiu.

Nos filmes de PCL com óleos, a T_c do segundo aquecimento não foi detectada, pois a análise foi feita a partir da temperatura ambiente. No entanto, no segundo resfriamento, mais lento, houve tempo dos cristais se formarem, de modo que a T_c foi visualizada no terceiro aquecimento. Na análise dos filmes de polímeros puros, que possuem morfologia mais homogênea e diferente dos filmes contendo óleos de sucupira e andiroba, a T_c também não foi detectada devido a análise ter começado a partir da temperatura ambiente. Pelo mesmo motivo, as curvas dos filmes de PLA puro e PLA + 10 % andiroba T_c e ΔH_c não ocorreram.

Assim, a partir desta análise, foi possível caracterizar a estabilidade térmica dos filmes com matriz de PLA e PCL com óleos de sucupira e andiroba, identificando mudanças de fase, reações e calorimetria entre essas amostras. Cabe ressaltar que além de análises via DSC, essas devem ser complementadas com análises via

Difração de Raios X (DRX) para verificação das alterações morfológicas na estrutura cristalina dos filmes finos com substâncias ativas (óleos de sucupira e andiroba). Com base em Lima Junior (2016), quanto mais cristalino o polímero ou filme, maior será sua densidade, sua resistência mecânica, sua resistência à dissolução e ao amolecimento pelo calor.

4.8 Análises microbiológicas nos fios de AISI 420 recobertos por filmes finos com substâncias ativas

As análises microbiológicas foram realizadas apenas nos fios de AISI 420 recobertos também pelos filmes finos ativos que apresentaram melhores desempenhos na liberação por Espectrofotometria UV-Vis. Para essas análises foram utilizados os seguintes microrganismos: *C. albicans* (levedura), *S. aureus* (bactéria gram-positiva) e *P. aeruginosa* (bactéria gram-negativa). Cabe ressaltar que, a formação do biofilme ocorre por meio de uma série de eventos, iniciando-se pela aderência microbiana reversível à superfície, seguida por sua multiplicação e produção de matriz polimérica extracelular, Hall-Stoodley *et al.* (2004).

As Figuras 89, 90 e 91 mostram os resultados obtidos para essas amostras quanto à formação de biofilme através da mensuração de três parâmetros clássicos: biomassa (biofilme fixado com metanol e, em seguida, corado com cristal violeta para detectar a massa total do biofilme), matriz extracelular (baseada na coloração específica de componentes da matriz em biofilmes não fixados e corados com safranina) e viabilidade celular (baseada na atividade metabólica de células viáveis).

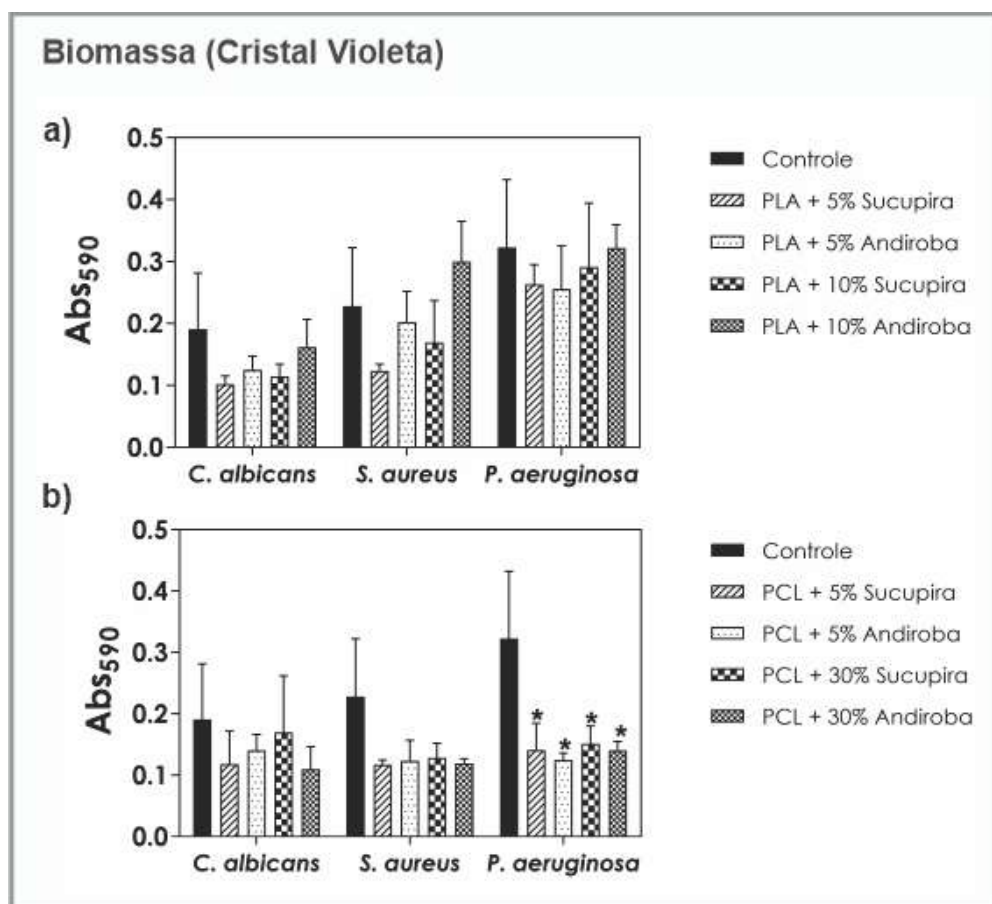


Figura 89 – Resultado comparativo da formação de biomassa nas amostras de fio AISI de 420 recobertos por filmes de PLA ou PCL com diferentes concentrações de óleos de sucupira e andiroba submetidos à microrganismos *C. albicans*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, por 48 horas a 37°C em meio BHI.

Conforme a Figura 89 (a) e (b), observa-se formação de biomassa em todas as amostras em relação ao controle. Nas análises com *C. albicans*, identifica-se diminuição na produção de biomassa, destacando-se as reduções apresentadas nas amostras de PLA + 5% sucupira e PCL + 30% andiroba.

Nos ensaios com *S. aureus*, com base na amostra controle, verifica-se diminuição na formação de biomassa, exceto no tratamento com PLA + 10% andiroba, em que ocorreu aumento.

Nas análises da *P. aeruginosa*, verificou-se que a amostra de PLA 10% andiroba apresentou similar formação de biomassa, quando comparadas ao controle, já as outras amostras com filmes de PLA exibiram uma leve diminuição. Todavia, todas as amostras de PCL apresentaram significativa redução da formação de biomassa.

Nesta análise de formação de biomassa, as amostras de PCL, nas diferentes concentrações, apresentaram os melhores resultados na redução de formação de

biomassa dos microrganismos *S. aureus* e *P. aeruginosa*. No sentido oposto, somente identifica-se aumento na formação de biomassa na amostra de PLA + 10% andiroba submetidas a *S. aureus*.

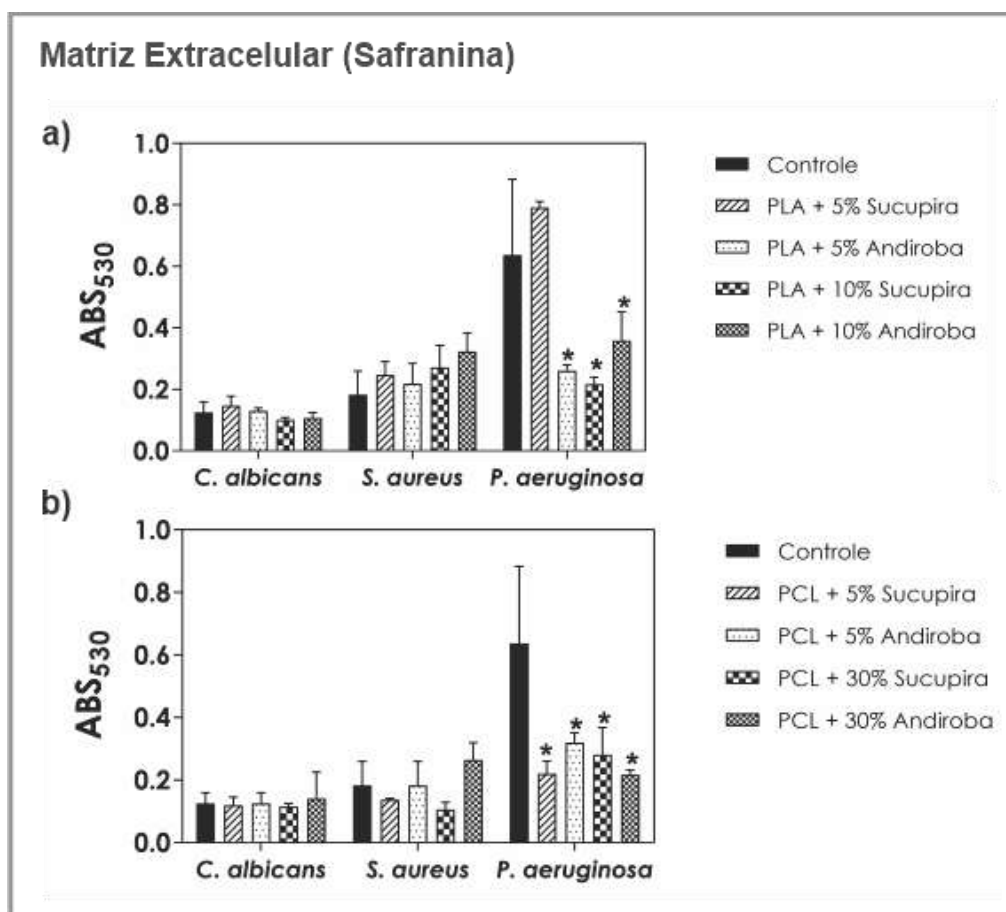


Figura 90 – Resultado comparativo da formação de matriz celular nas amostras de fio de AISI 420 recobertos por filmes de PLA ou PCL com diferentes concentrações de óleos de sucupira e andiroba submetidos à microrganismos *C. albicans*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, por 48 horas a 37°C em meio BHI.

Conforme a Figura 89 (a) e (b), todas as amostras apresentaram produção de material extracelular em comparação com a amostra controle. Segundo Bueno (2014), a matriz extracelular é composta por carboidratos, proteínas, lipídeos, DNA, minerais e água. Ressalta-se que, todas amostras submetidas a leveduras *C. albicans* apresentaram similar formação de matriz extracelular se comparadas ao controle.

Nas análises com as bactérias *S. aureus*, todas as amostras de PLA apresentaram acréscimo na formação matriz extracelular em comparação ao controle. Por outro lado, nas amostras de PCL não foi perceptível a mesma formação,

destacando-se as amostras de PCL + 5% sucupira e PCL + 30% sucupira, onde ocorreu diminuição na apresentação de matriz extracelular.

Nas análises com as bactérias *P. aeruginosa*, em comparação ao controle, constatou-se inibição na formação de biofilme, exceto na amostra de PLA + 5% sucupira que apresentou aumento na formação da matriz extracelular.

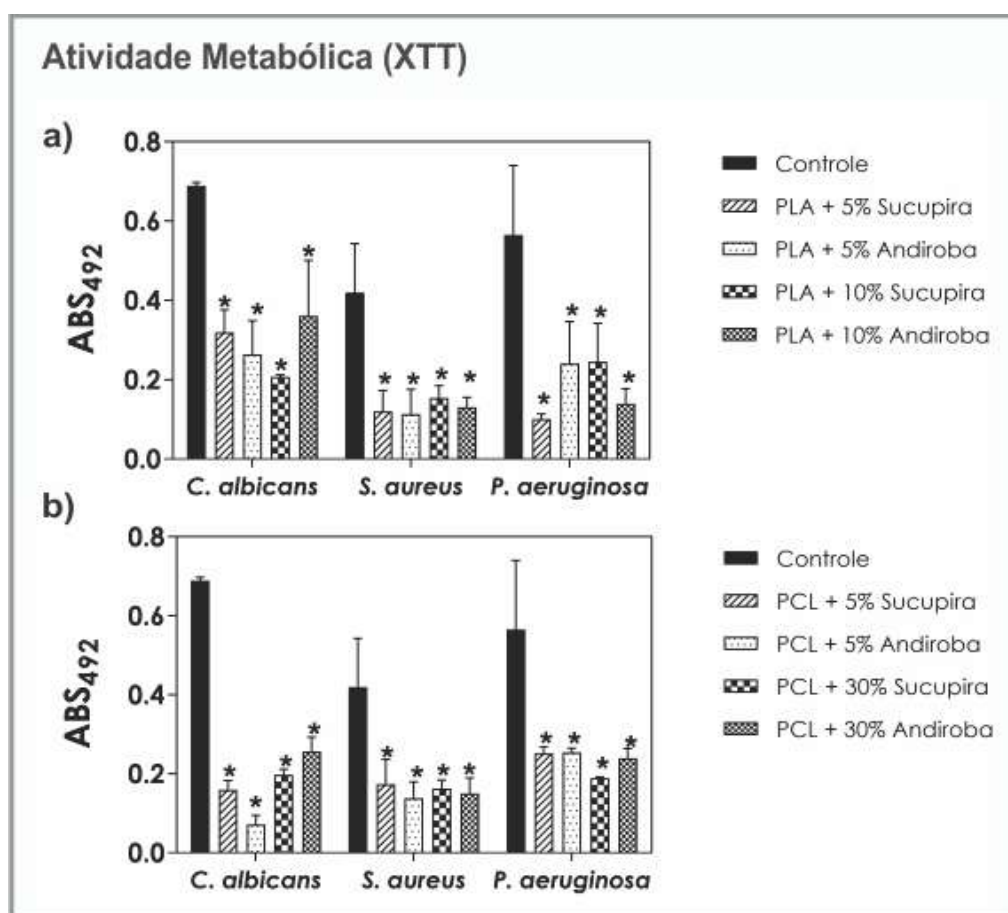


Figura 91– Resultado comparativo da atividade metabólica nas amostras de fio AISI 420 recobertos por filmes de PLA ou PCL com diferentes concentrações de óleos de sucupira e andiroba submetidos à microrganismos *C. albicans*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, por 48 horas a 37°C em meio BHI.

Conforme a Figura 91 (a) e (b), com base na análise da atividade metabólica dos microrganismos, constata-se uma diminuição na viabilidade celular comparado ao controle. Nas análises com *C. albicans* constata-se uma acentuada inibição da atividade metabólica das células componentes dos biofilmes nas amostras de PCL+ 5% andiroba, apresentando assim uma grande redução na viabilidade celular deste microrganismo.

Dentre as análises com *S. aureus*, comprovou-se similar inibição na atividade metabólica das células componentes dos biofilmes entre as amostras de PLA e PCL em comparação ao controle, apresentando considerável diminuição na viabilidade celular, destacando-se neste sentido as amostras de PLA+ 5% andiroba e PCL + 5% andiroba.

Nos ensaios com a bactéria *P. aeruginosa* também se identificou similar inibição na atividade metabólica das células componentes dos biofilmes entre as amostras de PLA e PCL em comparação ao controle, apresentando redução na viabilidade celular. Ressalta-se a melhor inibição da viabilidade celular na amostra de PLA + 5% sucupira.

Em suma, nesta análise de atividade metabólica, os filmes de PLA e PCL nas diferentes composições dos óleos de sucupira e andiroba apresentaram melhor redução de atividade metabólica quando submetidos a bactéria *S. aureus*, destacando assim sua inibição na viabilidade celular deste microrganismo.

Ressalta-se que a liberação das substâncias ativas dos óleos fixos ocorre através de uma matriz polimérica durante determinado período, confirmando que os microrganismos conseguem aderir à superfície ou formar biofilmes. Porém, com o passar do tempo, em paralelo à liberação dessa substância, as células e componentes dos biofilmes vão perdendo a viabilidade.

4.8.1 Análises nos fios de AISI 420 com e sem recobrimentos quanto a formação de biofilmes

As análises via MEV e EDS foram realizadas para demonstração da estrutura dos biofilmes e identificação da eficácia dos filmes finos na superfície das amostras. A seguir é mostrada a formação de biofilmes por *C. albicans*, *S. aureus* e *P. aeruginosa* em cada amostra recoberta.

Com base nas Figura 92, 93 e 94, as amostras de fios AISI 420 recobertos por filmes finos apresentam em suas superfícies regiões com tonalidades escuras ou claras. Esse aspecto nas amostras indica presença de recobrimento, representado por tonalidade escura, conforme indicação da seta, ou ausência de recobrimento, representado por tonalidade clara.

a) *C. albicans*

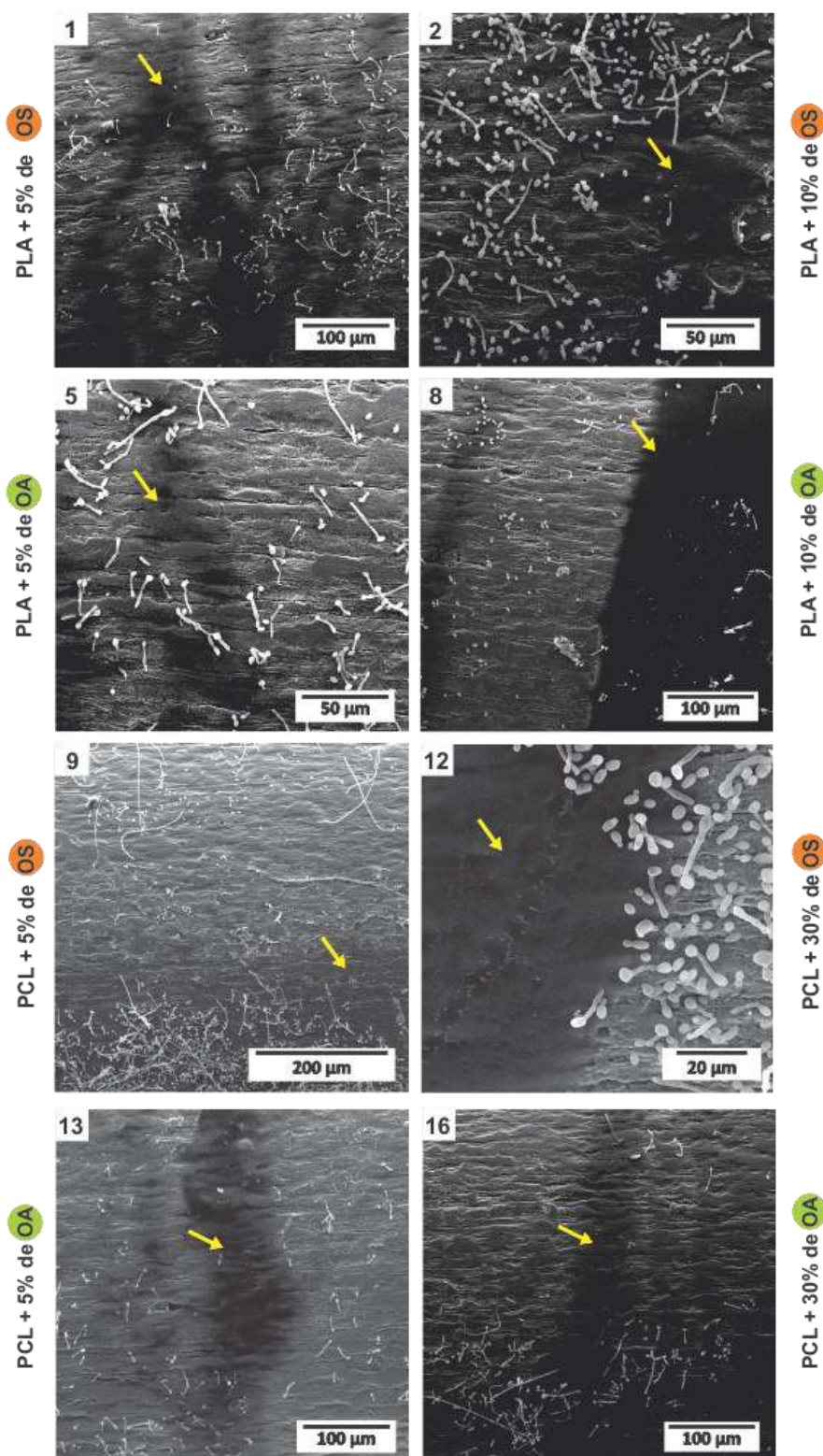


Figura 92 – Análises microbiológicas via MEV quanto à formação de biofilmes de *C. albicans* nos fios de AISI 420 recobertos por filmes finos de PLA e PCL com diferentes concentrações de óleos de sucupira e andiroba (5%, 10% e 30%).

Com base na Figura 92 a), nas regiões com tonalidades mais escuras, indicadas pela seta, ocorre ausência ou baixa adesão da *C. albicans*, identificando a inibição de biofilmes e comprovando ação antimicrobiana dos filmes finos ativos. Todavia, é evidente que nas regiões mais claras da amostra ocorre adesão desse fungo, com a alta formação de biofilmes e até de micro-colônias em determinadas regiões. Conforme Kumar e Anand (1998), os microrganismos podem facilmente se mover nas diversas superfícies. As forças de interação que influenciam a reversibilidade do processo de adesão são as forças de atração Van der Waals, forças eletrostáticas e interações hidrofóbicas.

Na Figura 93 b), as amostras recobertas apresentam baixa adesão de *S. aureus* em suas superfícies. Assim, nas regiões com tonalidades mais escuras, indicado por setas, observa-se ausência e menor formação de biofilmes, ocorrendo inibição desses microrganismos nas superfícies das amostras. Em contrapartida, nas regiões com tonalidades claras, observa-se adesão e maior formação de biofilmes por *S. aureus*, que é bastante evidente na amostra de PCL + 30% de andiroba, na Figura 93 a amostra 16.

b) *S. aureus*

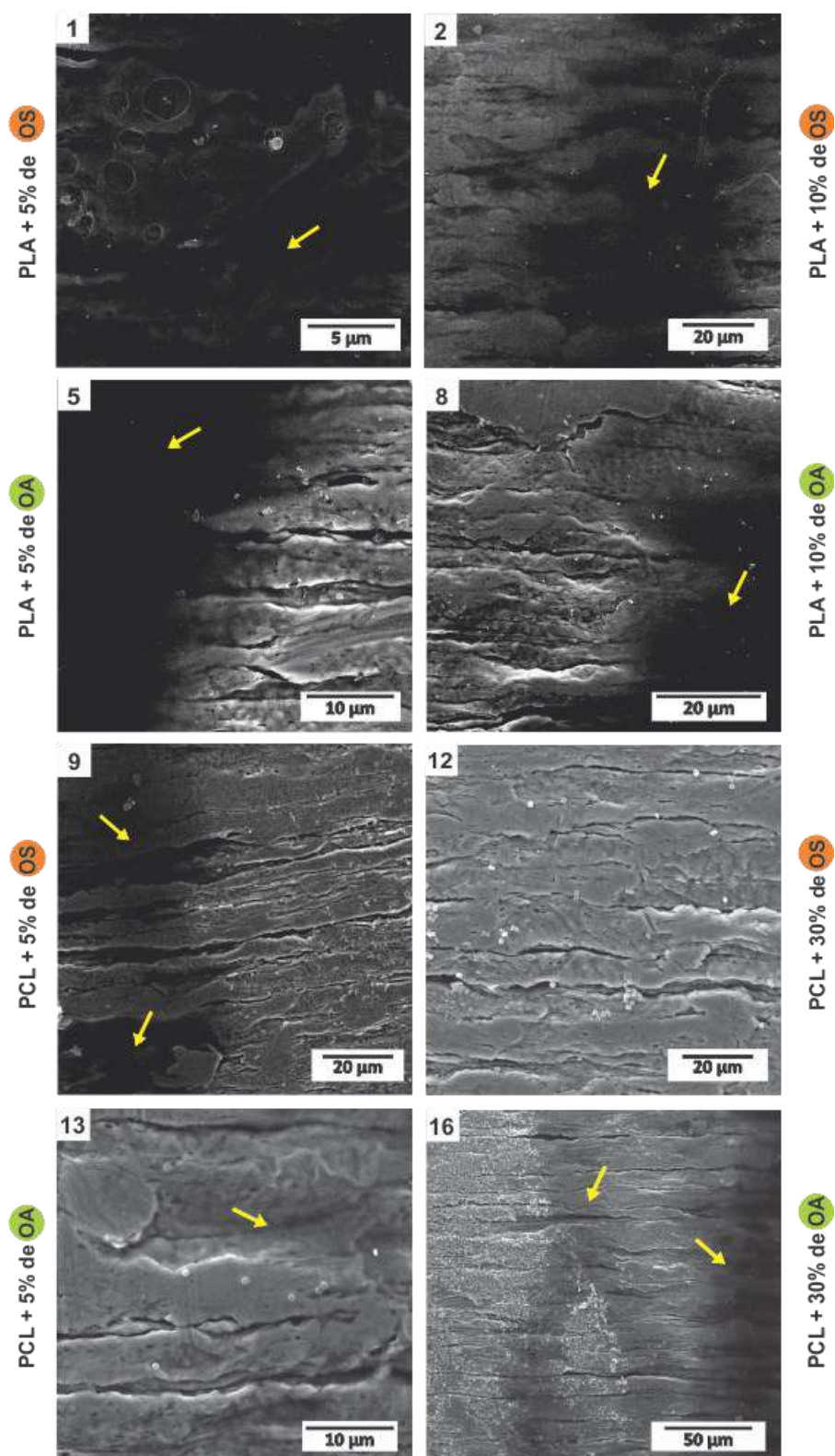


Figura 93 – Análises microbiológicas via MEV quanto a formação de biofilmes de *S. aureus* nos fios de AISI 420 recobertos por filmes finos de PLA e PCL com diferentes concentrações de óleos de sucupira e andiroba (5%, 10% e 30%).

c) *P. aeruginosa*

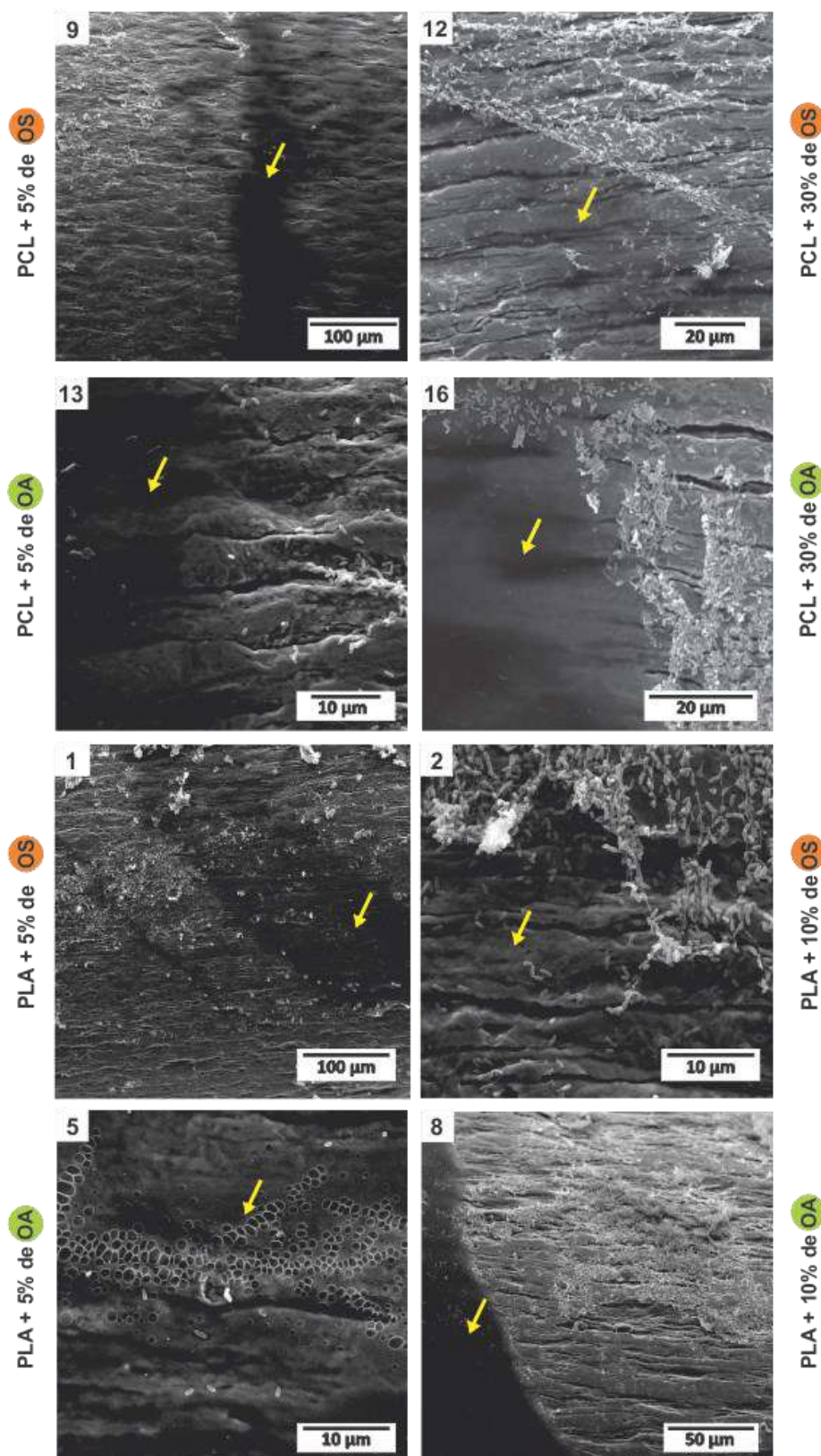


Figura 94 – Análises microbiológicas via MEV quanto a formação de biofilmes de *P. aeruginosa* nos fios de AISI 420 recobertos por filmes finos de PLA e PCL com diferentes concentrações de óleos de sucupira e andiroba (5%, 10% e 30%).

A Figura 94 c) mostra que, nas regiões mais claras das amostras observa-se adesão de leveduras *P. aeruginosa* em sua superfície, algumas com alta formação de biofilmes e até micro-colônias. Isso ocorre devido ausência ou/escassez do recobrimento de filme com ação antimicrobiana. Porém, constata-se que nas regiões escuras dessas amostras, indicadas por setas, ocorre menor adesão da bactéria e inibição na formação de biofilmes. É importante salientar que a falta de homogeneidade dos recobrimentos nas superfícies das amostras foi detectada e se deve ao tipo de técnica de recobrimento utilizada, neste caso, por *dip coating*, conforme Figura 34.

As análises pontuais via EDS foram realizadas em regiões das amostras recobertas para identificação dos elementos químicos e verificação quanto às inibições de microrganismos em sua superfície, conforme Figura 95.

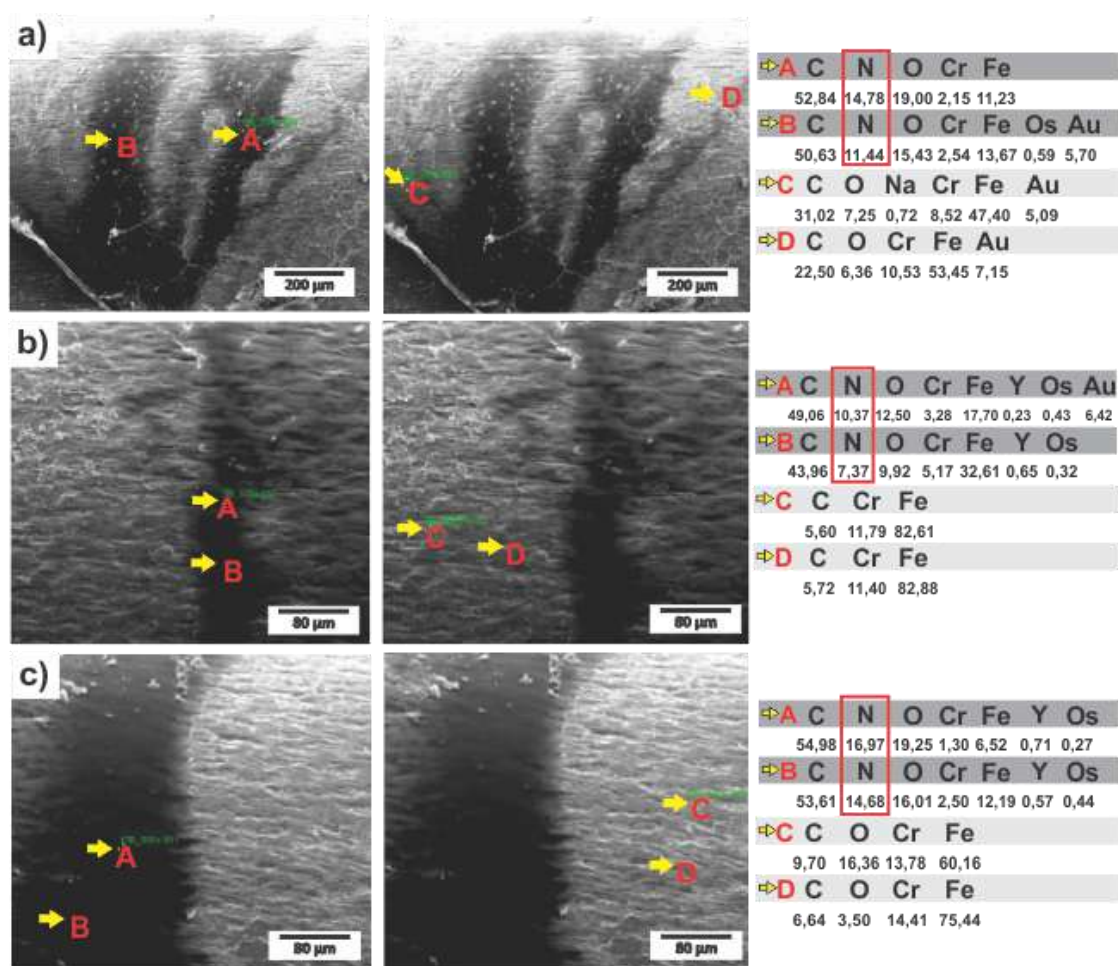


Figura 95 – Análises químicas pontual via EDS dos fios de AISI 420 recobertos com filmes finos (a), (b) e (c), identificando ponto A e B localizados na região mais escura, com presença do elemento N, e ponto C e D na região mais clara, com ausência do elemento N.

Com base na Figura 95 (a), (b) e (c), apenas nas regiões da amostra com tonalidade mais escuras apontam porcentagens do elemento nitrogênio (N) nos pontos A e B. Isso deve-se ao fato de que grande parte do N provém da decomposição de materiais orgânicos, conforme Schlöter *et al.* (2003). Assim, comprova-se que as regiões mais escuras das amostras possuem recobrimento contribuindo para que ocorra a ação antimicrobiana por parte dos filmes com substância ativa, resultando na morte dos microrganismos e, portanto, identificando concentrações de N no local.

Na Figura 96 (a), (b) e (c), é possível visualizar as amostras sem recobrimentos e, portanto, com formação abundante de biofilmes com a presença de muitas microcolônias envoltas por matriz extracelular, conforme a classificação de Gun *et al.* (2015). Com base em Akbari e Kjellerup (2015) e Melo *et al.* (2011), a formação de biofilme permite vantagens aos microrganismos como: resistência aos agentes antimicrobianos, proteção contra o sistema imunológico do hospedeiro, virulência acentuada, cooperação metabólica, troca de material genético e comunicação.

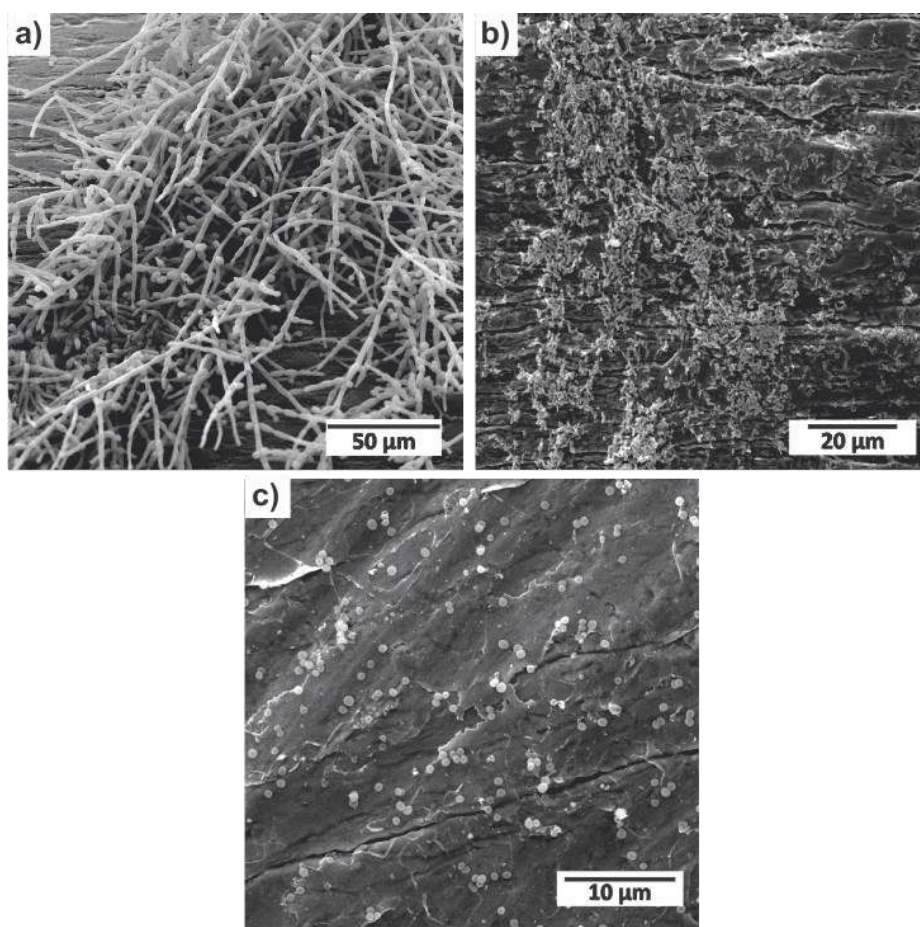


Figura 96 – Análises microbiológicas via MEV quanto a formação de biofilmes de a) *C. albicans*, b) *S. aureus* e c) *P. aeruginosa* nos fios de AISI 420 sem recobrimentos.

Mediante o exposto, constatou-se que os filmes finos com substâncias ativas apresentaram grande potencial como antimicrobianos, sendo constatada a inibição ou extinção de biofilmes dos microrganismos (leveduras e bactérias) das superfícies dos fios de AISI 420 com recobrimentos. Isso se deve ao fato de o óleo de sucupira ser constituído por fitoesteróis, que possuem atividade antimicrobiana. Por outro lado, o óleo de andiroba possui ácidos graxos, derivados do linoleico, que desempenham papel antimicrobiano, conforme identificado no item 4.5.

Cabe destacar que, ao longo do tempo, foi possível comprovar que comunidades microbianas, formando biofilmes em dispositivos médicos, tornaram-se um problema de saúde pública, já que se transformaram num exacerbar de resistências a agentes antimicrobianos e, conseqüentemente, proporcionaram um aumento de infecções, Barbosa (2015). Estima-se que, aproximadamente 65% das infecções humanas e mais de 500.00 mortes por ano estejam associadas à formação de biofilmes, Sardi *et al.* (2014).

Todavia, enquanto não é possível a eliminação total de infecções, faz-se necessário dar importância às medidas e estratégias de controle, redução e prevenção. Dessa forma, para impedir que a infecção se torne um problema maior, é essencial investir na elaboração de dispositivos médicos revestidos com antimicrobianos que inibam a formação de biofilme, tornando esses materiais mais resistentes à colonização microbiana, e assim, mais seguros em suas aplicações. Não obstante, a proposta de recobrimento do grampo biomimético desenvolvido é justificável e de extrema relevância, tornando a sutura mais segura e eficiente para os usuários.

Assim, a presente investigação fornece um caminho para a realização de pesquisas futuras, fortalecendo as ciências farmacológicas dos óleos fixos, além de refinar e utilizar o conhecimento tradicional para o bem-estar da sociedade.

5. CONCLUSÃO

A caracterização morfológica da formiga *Atta leavigata*, junto com as medidas de nanodureza e a determinação da composição química das suas mandíbulas, mostraram aspectos particulares desse inseto e inspirou o projeto mecânico do grampo de sutura.

Foram observados uma maior dureza e um maior módulo de elasticidade na face interna das mandíbulas que, dessa forma, se mostram bioadaptadas para as suas funções naturais de corte, incluindo um grande número de dentículos.

Essas mandíbulas têm dureza duas vezes maior que o seu exoesqueleto devido a presença de elementos metálicos como Zn, Mn e Fe na face interna, particularmente, devido presença de Zn.

A rugosidade da superfície da mandíbula na face externa é maior que da face interna.

A morfologia interna da cabeça da formiga mostra as fibras musculares contraídas quando a mandíbula se fecha e expandidas quando aberta, sendo esse o mecanismo do centro de força para o movimento da mesma.

O grampo foi projetado a partir do funcionamento da musculatura contida na cabeça da formiga e resultou em um grampo com duas molas, dividido em estrutura superior e inferior, aperfeiçoado através da simulação por elementos finitos parametrizados, com as propriedades do material selecionado e a carga de deformação desejada.

A fabricação do grampo nessas bases, a partir de fios de aço inoxidável AISI 420 com diâmetro 0,8 mm na condição temperado e revenido, apresentou resultados satisfatórios na fixação em peles de animais e sintética.

Os estudos que foram realizados para desenvolver os recobrimentos com ação antimicrobiana a partir de filmes finos de PLA ou PCL contendo óleos de sucupira ou andiroba na superfície do metal AISI 420 complementaram os requisitos de biofuncionalidade do grampo de sutura de du.

Os filmes finos contendo diferentes concentrações de agentes antimicrobianos naturais apresentaram diferentes morfologias, com ou sem poros, resultando em mudanças estruturais, diferentes decomposições térmicas, mudanças de fases e diferentes capacidades de calor.

Esses filmes apresentaram liberação controlada dos agentes antimicrobianos naturais em fluido aquoso durante sete dias, período mínimo de cicatrização. Os filmes com matriz de PLA resultaram em valores de absorbância maiores do que os filmes de matriz de PCL.

Os óleos de sucupira e andiroba confirmaram não toxicidade e ação antimicrobiana promissora contra levedura e bactérias, devido a presença de fitoesteróis e ácidos graxos, contribuindo para um eficiente processo de cicatrização.

Para a aplicação segura, rápida e eficiente do grampo de sutura de duas molas na pele foram projetadas pinça cirúrgica e ponteiras reutilizáveis, bioinspiradas no cupim da espécie *Cyrliliotermes angulariceps*.

Como complemento, no Apêndice A, o cartucho, estojo e maleta foram desenvolvidos para tornar essa prática de sutura mecânica versátil, eficiente e segura.

Esse conjunto de produtos podem ser utilizados em centros de emergência de grandes cidades até regiões longínquas, como na Amazônia, em populações ribeirinhas, fronteiras e programas de saúde indígena.

6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A pesquisa executada para a produção desta tese gerou novos conhecimentos principalmente em relação ao aperfeiçoamento do grampo de sutura e seus recobrimentos.

Diante dos resultados obtidos, surgiram novos questionamentos. Assim, os seguintes temas são apresentados como sugestão para trabalhos futuros:

- Mecanização do processo de fabricação do grampo para possível transferência de tecnologia;
- Redução das dimensões do grampo para aplicação em outras regiões do corpo humano.
- Teste do grampo de sutura *in vivo*;
- Métodos de esterilização para possível reutilização do grampo;
- Avaliação e aplicabilidade das diferentes técnicas de recobrimento;
- Mecanização da técnica de recobrimento do grampo para possível transferência de tecnologia;
- Caracterizações detalhadas dos filmes finos com substâncias ativas via DSC, DRX e RAMAN para maiores informações químicas e estruturais das amostras;
- Análises mais detalhadas dos óleos via CG – EM a fim de obter as porcentagens de cada composto;
- Avaliação da citotoxicidade nos filmes finos contendo óleos de sucupira e andiroba;
- Fazer uma curva analítica dos óleos naturais, via UV- Vis, a fim de quantificar a liberação dos óleos a partir da matriz polimérica.
- Avaliação das propriedades mecânicas dos filmes finos com substância ativa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDERRAHIM, B.; ABDERRAHMAN, E.; MOHAMED, A., FATIMA, T.; TAHANI, A; KRIM, O. "Kinetic Thermal Degradation of Cellulose, Polybutylene Succinate and a Green Composite: Comparative Study". In: **World Journal of Environmental Engineering**, v. 3, n. 4, p.95–110, 2015.
- ABDULKHANI, A.; HOSSEINZADEH, J.; ASHORI, A., DADASHI, S.; TAKZARE, Z. "Preparation and characterization of modified cellulose nanofibers reinforced polylactic acid nanocomposite". In: **Polymer Testing**, n. 35, p.73–79, 2014.
- ABREU-PEREIRA, F.; ALVES, G., G.; CASTRO, L., O.; *et al.* "Avaliação multiparamétrica da citotoxicidade in vitro de um fio ortodôntico à base de resina polimérica reforçada com fibra de vidro". In: **Implant. J., Biomater. Esthet.**, v.5, n.1, São Paulo, Jan./ Abr., 2010.
- ADAMS, R., P. "Identification of essential oils components by gas chromatography mass spectroscopy". In: **Allured Publishing Corporation**, Carol Stream, 4.ed., 804p., 2007.
- ADOMAVIČIUTE, E.; PUPKEVIČIUTE, S.; JUŠKAITE, V.; ŽILIUS, M.; STANYIS, S.; PAVILONIS, A.; BRIEDIS, V. "Formation and investigation of electrospun PLA materials with propolis extracts and silver nanoparticles for biomedical applications". In: **J. Nanomater**, v.11, 2017.
- AHMED, J.; HIREMATH, N.; JACOB, H. "Antimicrobial, rheological, and thermal properties of plasticized polylactide films incorporated with essential oils to inhibit *Staphylococcus aureus* and *Campylobacter jejuni*". In: **J. Food Sci**, v. 81, p.419 – 429, 2016 a.
- AHMED, J.; HIREMATH, N.; JACOB, H. "Efficacy of antimicrobial properties of polylactide/cinnamon oil film with and without highpressure treatment against *Listeria monocytogenes* and *Salmonella typhimurium* inoculated in chicken sample. Food Packag Shelf Life, v.10, p. 72–78, 2016 b.
- AHMED, J.; MULLA, M., Z; ARFAT, Y., A. "Thermo-mechanical, structural characterization and antibacterial performance of solvent casted polylactide/cinnamon oil composite films". In: **Food Control**, v. 69, p.196–204, 2016 c.
- AHMED, M., H.; BYRNE, J., A.; KEYES, T., E.; AHMED, W.; ELHISSI, A.; JACKSON, M., J.; AHMED, E. "Characteristics and applications of titanium oxide as a biomaterial for medical implants". In: **The design and manufacture of medical devices**. 1 ed. Chapter: One, Publisher: Wood Head Cambridge, UK, p.1-57, 2012.
- ALBALA, D., M. "Fibrin sealants in clinical practice". In: **Cardiovasc. Surg**, v.11, n.5, 2003.
- AL-MUBARAK, Luluah; AL-HADDAB. Mohammed. "Cutaneous Wound Closure Materials: An Overview and Update". In: **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 6, n. 4, 2013.

- ALBALA, D. M. "Fibrin Sealants in Cardiovascular Surgery". In: **Cardiovas Surg**, p.15–11, 2003.
- ALDINI, R.; MICUCCI, M.; CEVENINI, M.; FATO, R.; *et al.* "Antiinflammatory Effect of Phytosterols in Experimental Murine Colitis Model: Prevention, Induction, Remission Study". In: **Journal PLoS One**, v. 9, n. 9, 2014.
- ALLEN, L., V.; POPOVICH, N., G.; ANSEL, H., C. "Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos". In: **Artmed**. 9. ed, 2013.
- ALMEIDA, M., E; GOTTLIEB, O., R. "The chemistry of Brazilian Leguminosae. Further Nflavones from Pterodon apparicia". In: **Phytochemistry**, v.14, n. 2716, 1975.
- ALTINKAYA, S. A. "Controlled release of drugs from tablet coatings". In: **Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and processes**, pp. 1102 -1103, 2008.
- ALVES, S. de S. *Síntese de poli (ésteres-uretanas) à base de polióis de poli(hidroxibutirato) e poli(caprolactona)*. Dissertação. Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, SP, 2008.
- AMASS, W.; AMASS, A.; TIGHE, B. A. "A review of biodegradable polymers: uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies". In: **Polymer Internacionol**, v. 47, n.2, p.89-144, 1998.
- AMMIRATI, C., T. "Advances in wound closure material". In: **Advances in dermatology**, Mosby, 2002.
- AMY GREESON. Disponível em < <http://www.healingseekers.com/about-amy-greeseon/>> Acesso em: 18 de outubro de 2014.
- ANDERSON, D. "Wound Management in small animal practice". In: **Practice**, v.18, n.3, p.115-129, 1996.
- ANDREOPOULOS, A., G. *et al.* "Release of Propranolol and Diclofenac from Low Mw DL – Poly (lactic acid)". In: **Journal of Biomaterials Applications**, v.16, p. 177-190, 2002.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; JR, L. A. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6 ed., Editorial Premier, São Paulo, 2000.
- APOCALYPTO. Direção: Mel Gibson. EUA: Icon Entertainment International, 2006. 2 hr 19min.
- ARFAT, Y., A.; AHMED, J.; EJAZ, M.; MULLAH, M. "Polylactide/graphene oxide nanosheets/clove essential oil composite films for potential food packaging applications". In: **J. Biol. Macromol.**, v.107, p.194–203, 2018.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT) – NBR – ISSO – 6892. Materiais Metálicos – **Ensaio de Tração à Temperatura Ambiente**, Brasil, 2002.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Especificações geométricas do produto (GPS) – **Rugosidade: Método do perfil – Termos, definições e parâmetros da Rugosidade**. NBR ISO 4287, 2002.

- ASM HANDBOOK. **Metallography and Microstructures**, ASM International, v.09, 2004.
- ASM HANDBOOK. **Heat treating, cleaning and finishing**. ASM International, 8 ed., v. 2, 2004.
- ASM HANDBOOK. **Properties and Selection Irons, Steel, and High-Performance Alloy**. USA: ASM International. v.1, 2005.
- ASM HANDBOOK, **Heat Treating**, v. 04, 1991.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 13904 - **Fios para sutura cirúrgica**. Rio de Janeiro, 2003.
- ASTM F1744-96. **Standard Guide for Care and Handling of Stainless Steel Surgical Instruments**. Annual Books of ASTM Standard, American Society of Test and Materials, 2016.
- ASTM A484/ A484M - 03a. **Standard Specification for General Requirements for Stainless Steel Bars, Billets, and Forgings**. Annual Books of ASTM Standard, American Society of Test and Materials, 2019.
- ASTM A580. **Standard Specification for Stainless Steel Wire**. Volume 01. 03 Steel-Plate, Sheet, Strip, Wire; Stainless Steel Bar, 2018.
- ASTM F899. **Standard Specification for Stainless Steels for Surgical Instruments**. 4 ed. New York: ASTM, 2002.
- ATALA, M., *et al.* **Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds**. Boston, MA: Birkhauser, 1997.
- AURAS, R.; LIM, L., T.; SELKE, S., E., M.; TSUJI, H. "Poly (lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications". In: **Polymer Science & Technology General**. New Jersey: Jhon Wiley & Sons, INC., 2010.
- BACCARO, Fabrício Beggiato. "Chave para as principais subfamílias e gêneros de formigas (Hymenoptera: Formicidae)". Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia, Programa de Pesquisa em Biodiversidades, Manaus, AM, 2006.
- BAHTEN, L., C; NORONHA, L.; SILVEIR, F.; NICOLLELLI, G.; LONGHI, P.; PANTANALI, CAR. "Estudo da cicatrização nas lesões traumáticas esplênicas utilizando octil-2 cianoacrilato e fio de poliglecaprone". In: **Rev Col Brás Cir**, n. 33, v. 3, p.174-180, 2006.
- BARBOSA, Áurea, P., Campos. **Biofilmes e Resistência Antibiótica nas Infecções do Trato Respiratório Superior**. Dissertação. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2015.
- BAR-COHEN, Yoseph. "Biomimetics – Using nature to inspire human innovation", v.1, p.1-12, 2006.
- BAXTER, Mike. Projeto de produto: **Guia prático para o desenvolvimento de novos produtos**. 2 ed., São Paulo, Edgard Blucher, 2011.

- BENYUS, J. M. **Biomimética: Inovação Inspirada pela Natureza**. 3ª ed. São Paulo, Brasil: Cultrix, 2007.
- B'ERARD, F.; GANDON, J. "Postoperative wound infections: the influence of ultraviolet irradiation on the operation room and of various other factors". In: **Ann Surg**, 1964.
- BEWLEY, J., D; BLACK, M., J.; HALMER, P. "The encyclopedia of seeds: science, technology and uses". In: **CABI publishing**, 2006.
- BIEDRZYCKI, A., H.; BROUNTS, S., H. "Case series evaluating the use of absorbable staples compared with metallic staples in equine ventral midline incisions". In: **Equine Vet. Educ.**, v. 28, n. 83, 2016.
- BIERI, J., G. "Comments on the new dietary reference intake for vitamin E". In: **Am. J. Clin. Nutr.**, v.75, p.781, 2002.
- BONAN, R., F.; BONAN, P., R., F.; BATISTA, A., U., D.; *et al.* "In vitro antimicrobial activity of solution blow spun poly (lactic acid) / polyvinylpyrrolidone nanofibers loaded with Copaiba (*Copaifera* sp.) oil". In: **Mater Sci Eng C**, v.48, p. 372–377, 2015.
- BOOTHE, H., W. "Materiais de sutura, adesivos teciduais, grampeadores e grampos de ligaduras". In: **SLATTER, D. Manual de cirurgias de pequenos animais**. 2 ed. Manole, São Paulo, Cap. 19, p. 253 -263, 1998.
- BORGMEIER, T. *Estudos sobre Atta (Hym. Formicidae)*. Memórias do instituto Oswaldo Cruz, v. 48, 1950.
- BOYER, Leona. *A student guide to wound closure for medical students*. Health Sciences Building, University of Saskatchewan, 2012.
- BRESCIANI FILHO, E; SILVA, I.B; BATALHA, G.F; BUTTON, S.T. *Conformação plástica dos metais*. EPUSP, São Paulo, n. 1, 2011.
- BRENNAN, M. *Blood Review*. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse drug reaction and interactions, v. 5, n. 240, 1991.
- BRITO, T., O. *Biônica aplicada no estudo da mandíbula da formiga *atta laevigata* (f. smith 1858) para desenvolvimento de grampos de sutura na área médica*. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- BRNIC, J.; TURKALI, G.; CANADIJA, M.; LANC, D.; KRSCANSKI, S. "Martensitic stainless steel AISI 420 - mechanical properties, creep and fracture toughness". In: **Time Dependent Mater**, v.15, p. 341–352, 2011.
- BRON, T.; Zakine, G., **Aesthetic Surg. J.**, v.36, n.459, 2016.
- BRON, D.; AMIS, R., In: **J. Vitam. Nut. Res.**, v.72, p. 32, 2002.

- BROWN, M., E.; E., M., ANTUNES, B., D., GLASS, M., LEBETE, R., B., WALKER. DSC screening of potential prochlorperazine–excipient interactions in preformulation studies In: **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 56, p. 1317-22, 1999.
- BUCKTON, G., S., J.; RUSSEL; A., E., BEEZER, Pharmaceutical calorimetry: a selective review. In: **Thermochim. Acta**, v. 193, p.195-214, 1991.
- BUENO, J. “Ante-Biofilm Drug Susceptibility Testing Methods: Looking for New Strategies Against Resistance Mechanism”. In: **Journal of Microbial and Biochemical Technology**, v. 3, n. 4, 2014.
- BURT, S. “Essential oils: their antibacterial properties and potential Applications in foods-a review”. In: **International Journal of Food Microbiology**, v. 94, p. 223–253, 2004.
- CACCIAFESTA, P.; HALLAM, K., R.; WATKINSON, A., C.; ALLEM, G., C.; MILES, M., J. *et al.* “Visualisation of human plasma fibrinogen adsorbed on titanium implant surfaces with different roughness”. In: **Surface Science**, v. 491, p. 405-20, 2001.
- CAMPOS, A., C., L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A., K. “Cicatrização de feridas”. In: **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig**, v.20, n.1, p. 51-8, 2007.
- CAO, J.; JIANG, K., W.; YANG, X., D.; SHEN, Z., L.; GUO, P.; YAN, Y., C.; CUI, Y., C.; HAN, L.; LU, Y.; YE, Y; WANG, S., *Chin. J. Gastrointest*, v.16, n.772, **2013**.
- CALLEWAERT, M.; GOHY, J. F.; DUPONT-GILLAIN, C., C.; *et al.* “Surface morphology and wetting properties of surfaces coated with an amphiphilic deblock copolymer”. In: **Surf. Sci.**, v. 575, n.125, 2005.
- CAMARGO, R., Da Silva; HASTENREITER, I., Neto; FORTI, L., C.; LOPES, J., F., S. “Relationship between mandible morphology and leaf preference in leaf-cutting ants (Hymenoptera: Formicidae)”. In: **Rev. Colomb. Entomol.**, Bogotá, v. 41, n. 2, 2015.
- CASELLA, G.; SORICELLI, E.; RIZZELLO, M.; TRENTINO, P.; FIOCCA, F.; FANTINI, A.; SALVATORI, F., M.; BASSO, N. “Nonsurgical treatment of staple line leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy”. In: **Obes, Surg.** v.19, n.7, p. 821-6, 2009.
- CAVASSANA, S. *Estudo sobre agulhas hipodérmicas: variação do esforço de penetração em um tecido artificial*. Dissertação. Universidade Estadual Paulista “Júlio DE Mesquita Filho, Ilha Solteira, 2017.
- CHIAVERINI, V. **Aços e ferros fundidos**. 7 ed. São Paulo: Associação Brasileira de Metalurgia e Materiais - ABM, p. 599, 2005.
- CHIAVERINI, Vicente. **Aços e Ferros fundidos: características gerais, tratamentos térmicos, principais tipos**. ABM, São Paulo, n.7, 1996.
- CHIENG, B., W.; IBRAHIM, N., A.; YUNUS, W., M., Z., W.; *et al.* “Reinforcement of graphene nanoplatelets on plasticized poly(lactic acid) nanocomposites: mechanical, thermal, morphology, and antibacterial properties’. In: **J. Appl Polym Sci**, v. 132, p. 1–5, 2015.

- CHORILLI, Marlus; BRIZANTE, Adailton. C; RODRIGUES, Cláudio. A; SALGADO, Hérica. R. N. "Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos". In: **Revista Brasileira Farmacêutica**, v.88, n.1, p. 7-13, 2007.
- CHOI, N. Y. C.; KANG, S. Y. & KIM, K. J. "Artemisia princeps inhibits biofilm formation and virulence-factor expression of antibiotic-resistant bacteria". In: **BioMed Research International**. 2015.
- CHUN, J.; LEE, J.; YE, L.; EXLER, J.; EITENMILLER, R., R. "Tocopherol and tocotrienol contents of raw and processed fruits and vegetables in the United States diet". In: **J. Food Compos. Anal.**, v. 19, p.196 - 204, 2006.
- CLEMENT, R. *et al.* "Effects of axial vibration on needle insertion into the tail veins of rats and subsequent serial blood corticosterone levels". In: **Journal Am Assoc Lab Anim Sci.**, Memphis, v. 55, n. 2, p. 204–212, 2016.
- COLPAERT, H. **Metalografia dos produtos siderúrgicos comuns**. 4 ed. São Paulo: Blücher, p. 672, 2008.
- CONSTANTINO, Reginaldo. **Chave ilustrada para identificação dos gêneros de cupins (insecta: Isoptera) que ocorrem no Brasil**. Museo de zoologia da Universidade de São Paulo, 1998.
- CONSTANTINO, R.; CARVALHO, S. H.C. **A taxonomic revision of the neotropical termite genus *Cyrtillitermes* Fontes (Isoptera, Termitidae, Syntermitinae)**. *Zootaxa*, v. 3186, n. 1, p. 25-41, 2012.
- CORRÊA, M., P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, Rio de Janeiro, 153 p., 1975.
- CÔRTE, Ana C., R.; HERNANDEZ, Arnaldo J. "Termografia médica infravermelha aplicada à medicina do esporte". In: **Rev Bras Med Esporte**, v. 22, n. 4, 2016.
- COSTA-ORLANDI, C.; SARDI, J.; SANTOS, C.; FUSCO-ALMEIDA, A. & MENDES-GIANNINI, M. "In vitro characterization of *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* biofilms". In: **Biofouling**, n. 30, v.6, p. 719-727, 2014.
- COSTA, P.; LOBO, J., M., S. "Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada". In: **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. XLIX, n. 4, p. 181-190, 1999.
- COSTERTON, J. W. *et al.* "Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections". In: **Science**, 284, p.1318-1322, 1999.
- COULTHARD, P.; ESPOSITO, M.; WORTHINGTON, H., V.; VAN DER ELST, M.; VAN WAES, O., J.; DARCEY, J. "Tissue adhesives for closure of surgical incisions". In: **Cochrane Database Syst Rev.**, v.5, 2010.
- CRIBB, B., W.; STEWART, A.; HUANG, H.; TRUSS, R.; NOLLER, B.; RASCH, R. *et al.* "Insect mandibles - comparative mechanical properties and links with metal incorporation". In: **Die Naturwissenschaften**, n. 95, v.1, p.17-23, 2008.
- CRIBB, B., W.; LIN, C., L.; RINTOUL, L.; RASCH, R.; HASENPUSCH, J.; HUANG, H. "Hardness in arthropod exoskeletons in the absence of transition metals". In: **Acta Biomaterialia**, n. 6, v. 8, p. 3152-3156, 2010.

- CURRIE, L., J; SHARP, J., R; MARTIN, R. "The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review". In: **Plast. Reconstr. Surg.**, v. 108, n.1713, 2001.
- DAROUICHE, R., O. "Treatment of infections associated with surgical implants". In: **J. Med**, v. 35, p.1422–1429, 2004.
- DAS, U., N. "Arachidonic acid and other unsaturated fatty acids and some of their metabolites function as endogenous antimicrobial molecules: A review". In: **Journal of Advanced Research**, v.11, p. 57–66, 2018.
- DAVIS, J., R. *Overview of materials and their use in medical device*. Handbook of Materials for Medical Devices. ASM International, 2003.
- DAI, K., R.; HOU, X., K.; SUN, Y., H; *et al.* "Treatment of intraarticular fractures with shape memory compression Staples".In: **Injury**, v. 24, p. 651–5, 1993.
- DELLA LUCIA, T., M., C. *As formigas cortadeiras*. Viçosa, n.19, 1993.
- DEMIREL, A., H; BASAR, O., T; ONGOREN, A., U; BAYRAM, E.; KISAKUREK, M. "Effects of primary suture and fibrin sealant on hemostasis and liver regeneration in an experimental liver injury". In: **World J Gastroenterol**, v.14, n.1, p. 81-4, 2008.
- DEMING, T., J. "Mussel byssus and biomolecular materials". In: **Curr. Opin. Chem. Bio**, v. 3, n. 100, 1999.
- DE QUEIROZ, A., A., A.; FRANÇA, E., J.; ABRAHAM, G., A; ROMAN, J., S. "Ring – opening polymerization of epsilon caprolactone by iodine charge – transfer complex". In: **Journal of Polymer Science Part B Polymers in Physics**, p. 714-722, 2002.
- DETANICO, Flora Bittencourt. *Sistematização de Princípio de Solução da Natureza para Aplicação no Processo Criativo do Projeto de Produtos*. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2011.
- DILIKA, F., *et al.* "Antibacterial activity of linoleic and oleic acids isolated from *Helichrysum pedunculatum*: a plant used during circumcision rites". In: **Fitoterapia**, v. 71, n.4, p. 450 – 2, 2000.
- DIMAS., R. R. *La bioinspiración al alcance de las nuevas tecnologías*. Tese. Universidade Autónoma de México, 2009.
- DONACHIE Jr., M. J. **Titanium: a technical guide**. Metals Park, OH: ASM International, 1988.
- DONATO, M., T.; TOLOSA, L.; GÓMEZ-LECHÓN, M., J. **Culture and Functional Characterization of Human Hepatoma HepG2 Cells**. Springer Science Business Media, New York, v. 1250, 2015.
- DOWNEY, D., M.; ALI, S; GOLDBLATT, M., I.; SAXE, J., M; DOLAN, J., P. "Gastrointestinal staple line reinforcement". In: **Surg Technol Int.**, v. 16, p. 55-60, 2007.

- DONLAN, R., M; COSTERTON, J. W. "Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms". In: **Clin. Microbial. Rev**, v.15, p.167-193, 2002.
- DRESNER, H., S.; HILGER, P., A. ARCH. "Comparison of incision closures with subcuticular and percutaneous Staples". In: **Facial Plast. Surg.** v.11, n. 320, 2009.
- DRUMRIGHT, R., E.; GRUBER, P., R.; HENTON, D., E. "Polylactic acid technology". In: **Adv. Mater.**, v. 12, p. 1841–1846, 2000.
- DRUMOND, W., S.; WANG, S., H., MOTHÉ, C., G. "Síntese e Caracterização do Copolímero Poli (Ácido Lático-B-Glicol Etilênico)". In: **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 14, n. 2, p. 74-79, 2004.
- DUARTE, Alexandre Miranda; SANTOS, Elizabeth Gomes. "Suturas mecânicas". In: **Col. Bras. Cir.**, v. 29, n. 5, 2002.
- DUBOS, R., J. "The effect of lipids and serum albumin on bacterial growth". In: **J. Exp. Med.**, v.85, p. 9–22, 1947.
- DURAND-CHARRE, M. **Microstructure of steels and cast irons**. Berlin: Springer, p. 417, 2004.
- DURÁN, Nelson. **Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação- Polímeros biodegradáveis**. p. 153-157 São Paulo. Editora Artliber, 2006.
- DYSON, M. "Advances in wound healing physiology: the comparative perspective". In: **Veterinary Dermatology**, v. 8, n. 4, p. 227-233, 1997.
- EAGLSTEIN, W., H.; SULLIVAN, T. "Cyanoacrylates for Skin Closure, Dermatol Clin". v.23, p.193-198, 2005.
- EDGERTON, M. **The Art of Surgical Technique**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.
- ETHICON ENDO – SURGERY. *Johnson & Johnson Medical*, Estados Unidos, 2012.
- ETHICON PRODUCT CATALOG. *Johnson & Johnson Medical*. 6 ed, maio, Estados Unidos, 2014.
- ETHICON WOUND CLOSURE MANUAL. *Johnson & Johnson Co*. Estados Unidos, 2009.
- ETHICON KNOT TYING MANUAL. *Johnson & Johnson Co*. Estados Unidos, 2005.
- FANG, L; QI, R.; LIU, L.; JUAN, G.; HUANG, S. "Synthesis of Poly(L-lactide) via Solvothermal Method". In: **International Journal of Polymer Science**, 2009.
- FARAH, S.; ANDERSON, D., G.; LANGER, R. "Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications - A comprehensive review". In: **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 107, p. 367–392, 2016.
- FARR, D.; KARIM, A; LUTZ, M.; CALDER, J. "A biomechanical comparison of shape memory compression staples and mechanical compression staples: compression or distraction". In: **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.**, v.18, p. 212–7,

2010.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. Atheneu, São Paulo, n. 4, 1988.

FERNANDES, J., C. *Desenvolvimento de um Dispositivo tipo Carga Constante para Avaliação da Susceptibilidade à Corrosão sob Tensão de Aço Inoxidável Austenítico*. Dissertação. Universidade Federal de Itajubá, Minas Gerais, 2010.

FERRARIS, F. K.; RODRIGUES, R.; SILVA, V., P.; FIGUEIREDO, R.; PENIDO, C.; HENRIQUES, M., G., M., O. "Modulation of T lymphocyte and eosinophil functions in vitro by natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet". In: **International Immunopharmacology**, v.11, n.1, p.1-11, 2011.

FERRARIS, F., K.; MORET, K. H.; FIGUEIREDO, A., B., C.; PENIDO, C.; HENRIQUES, M. G. M. O. "Gedunin, a natural tetranortriterpenoid, modulates T lymphocyte responses and ameliorates allergic inflammation". In: **International Immunopharmacology**, v.14, n.1, p.82-93, 2012.

FERREIRA, P.; GIL, M. H. e ALVES, P. "An overview in surgical adhesives". In: **Reaserch Gate**, 2013.

FERREIRA I. *Mecânica e mecanismos de fratura*. Universidade Estadual de Campinas, 1998.

FISHER-CRIPPS, A., C. **Nanoindentation**. New York: Springe, 2 ed., 2004.

FLORENCE, A.T. ATTWOOD, D. **Physicochemical Principles of Pharmacy**. Londres: Creative Print & Design, 3 ed., p. 309-369, 2003.

FRANKEL, E., N. "Antioxidants in lipid foods and their impact on food quality". In: **Food Chem.**, v. 57, p.51-55, 1996.

GALERA, P., Diniz. *Apostila de Técnica Cirúrgica*. Universidade Federal de Brasília, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2005.

GANGRADE, N.; PRICE, J.C. "Properties of implantables pellets prepared from a biodegradable polyester". In: **Drug Developmet and Industrial Pharmacy**, v.18, n.15, p. 1633-1648, 1992.

GAO, W.; LI, W.; ZHOU, J.; HODGSON, P.D. "Thermodynamics approach to the hydrogen diffusion and phase transformation in titanium particles". In: **Journal of Alloys and Compounds**, n.509, p. 2523-2529, 2011.

GAUTHIER, L.; LAGOUTTE, F., J., Fr. "Use of a fibrin glue (Tissucol) for treating perforated or pre-perforated corneal ulcer". In: **Ophtalmol**, v.12, p. 469 - 76, 1989.

GEERLIS, Marion. *Skin Layer Mechanics*. Technische Universiteit Eindhoven, Holanda, 2009.

GEIM, A., K.; DUBONOS, S.; GRIGORIEVA, I.; NOVOSELOV, K.; ZHUKOV, A.; SHAPOVAL, S., Y. "Microfabricated adhesive mimicking gecko foot-hair". In: **Nat Mater**, n. 2, p. 461-3, 2003.

- GOLD, J., P.; PULSINELLI, W.; WINCHESTER, P.; BRILL, P., W.; *et al.* *Safety of Metallic Surgical Clips in Patients Undergoing High-Field-Strength Magnetic Resonance Imaging*. Departments of Surgery, Eurology, and Radiology, The New York Hospital-Cornell Medical Center, New York, n. 48, p. 643-5, 1989.
- GOFFI, Fábio, S. **Técnicas Cirúrgicas: bases anatômicas, fisiopatológicas e técnicas cirúrgicas**. Atheneu, São Paulo, n.4, 2004.
- GOLLWITZER, H.; IBRAHIM, K.; MEYER, H.; *et al.* "Antibacterial poly (D, L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology". In: **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, n. 51, p. 585-591, 2003.
- GOMAA, S.F.; MADKOUR, T., M.; MOGHANNEM, S.; EL-SHERBINY, I., M. "New polylactic acid/ cellulose acetate-based antimicrobial interactive single dose nanofibrous wound dressing mats". In: **J. Biol Macromol**, v. 105, p. 1148–1160, 2017.
- GONÇALVES, C., R. "Distribuição, biologia e ecologia das saúvas". In: *Divulgação Agronômica*, 1960.
- GROSS, K. "Bioceramics: An Overview Including Calcium Phosphates, Hydroxyapatite, Alumina, Zirconia and Pyrolytic Carbon", In: **AZoM**, 2002.
- GRONENBERG, W.; BRANDAO, C., R., F.; DIETZ, B., H.; JUST, S. "Trap-jaws revisited: the mandible mechanism of the ant *Acanthognathus*". In: **Physiol. Entomol.**, n. 23, p. 227-240, 1998.
- GUIMARÃES, Luciano. **A cor como informação: a construção biofísica, linguística e cultural da simbologia das cores**. Annablume, São Paulo, 2 ed., p.160, 2000.
- GU, W.; XU, D.; SUN, S. "In vitro models to study *Candida albicans* biofilms". In: **Journal of Pharmaceutics & Drug Development**, v. 3, 2015.
- GUPTA, A. *et al.* "Antidiabetic and antioxidant potential of β -sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia". In: **Journal of Diabetes**, v. 3 p. 29-37, 2011.
- GUTTORMSON, N.; ANDRISEVIC, J., H. "Experience with a novel absorbable subcuticular skin stapler in general surgery". In: **Incisive Surgical**, 2009.
- HABER, G., B. "Tissue glue for pancreatic fistula". In: **Gastrointest Endosc.**, n.59, v. 4, p. 535-7, 2004.
- HALL-STOODLEY, L.; COSTERTON, J. W.; STOODLEY, P. "Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases". In: **Nat Rev Microbiol.**, v. 2, n. 2, p. 95-108, 2004.
- HAMPDEN-SMITH, M. J.; KODAS, T. T.; LUDVIKSON, A. **Chemistry of Advanced Materials: An Overview**; Interrante, L.; Hampden-Smith, M. J., eds.; Wiley-VCH, Inc, p. 143, 1998.
- HATANAKA, E; CURI, R. "Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão". In: **Rev. Bras. Farmacol.**, v. 88, n.2, p. 53-8, 2007.

- HECZKO, P., B; LUTTICKEN, R.; HRYNIEWICZ W.; NEUGEBAUER, M.; PULVERER, G. "Susceptibility of Staphylococcus aureus and Group A, B, C, and G streptococci to free fatty acids". In: **J. Clin Microbiol**, v.9, p. 333–5, 1979.
- HEDLUND, C. S. "Cirurgia do Sistema Tegumentar". In: **FOSSUM**, T. W. Cirurgia de pequenos animais. Roca, São Paulo, n. 2, 2005.
- HEINZELMANN, M.; SCOTT, M.; LAM, T. "Factores predisposing to bacterial invasion and infection". In: **J. Surg.**, v.183, p.179-90, 2002.
- HENCH, L. L.; WILSON, J.; **Introduction to Bioceramics.**, v. 1, Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., p. 1-15, 1993.
- HERMANAWAN, H.; RAMDAN, D.; DJUANSJAH, J. R. P. **Metals for Biomedical Applications**, editado por FAZEL-REZAI, R. Biomedical Engineering - From Theory to Applications, In Tech, p. 411-430, 2011.
- HERING, Flávio; GABOR, Silvio; ROSENBERG, David. **Bases técnicas e teóricas de fios e suturas**. Roca, São Paulo, 1993.
- HERRIDGE, K., D. **Mechanical, Physical, and Chemical Properties of the Bioabsorbable PLGA Copolymer Utilized in the INSORB 20 Staple**, 2004. http://insorb.com/_documents/white_papers/StapleStrengthWhitePaper_Herridge.pdf
- HILLERTON, J., E.; REYNOLDS, S., E.; VINCENT, J., F., V. "On the Indentation Hardness of Insect Cuticle. In: **Journal of Experimental Biology**, n. 96, p. 45-52, 1982.
- HILLERTON, J., E; VINCENT, J., F., V. "The Specific Location of Zinc in Insect Mandibles". In: **Journal of Experimental Biology**, n. 101, p. 333-336, 1982.
- HILTUNEN, K.; SEPALA, J. V.; HARKONNEN, M. In: *Macromolecules*, v. 30, p. 373 - 79, 1997.
- HOCHBERG, Julio; MEYER, Kathleen M.; MARION, Michael D. **Suture Choice and Other Methods of Skin Closure**. Department of Surgery, Marshfield Clinic. Elsevier Inc, 2009.
- HOCHBERG, J.; MURRAY, G., F. "*Principles of operative surgery*". In: **Textbook of surgery**. WB Saunders, Philadelphia, n.15, 1992.
- HOIBY, N. *et al.* "The clinical impact of bacterial biofilms". In: **International Journal of Oral Science**, 3, p. 55-65, 2011.
- HOLSER, R., A.; BOST, G.; VANBOVEN, M. "Phytosterol composition of hybrid hibiscus seed oils". In: **Journal Agricultural and Food Chemistry**. Chicago, v.52, n.9, p. 2546-2548, 2004.
- HOON, Q., J.; PELLETIER, M., H.; CHRISTOU, C.; *et al.* "Biomechanical evaluation of shape-memory alloy Staples for internal fixation—an in vitro study". In: **J. Exp Orthop.**, v. 3, n. 19, 2016.

- HOSCHEID, J.; CARDOSO, M., L., C. "Sucupira as a Potential Plant for Arthritis Treatment and Other Diseases". In: **Hindawi Publishing Corporation Arthritis**, 2015.
- HUANG, Zih-Rou ; LIN, Yin-Ku; FANG, Jia-You. "Biological and Pharmacological Activities of Squalene and Related Compounds: Potential Uses in Cosmetic Dermatology". In: **Journal Molecules**, v.14, n. 1, p. 540–554, 2009.
- HULL, R., N.; CHERRY, W., R.; TRITCH, O., J. "Growth characteristics of monkey kidney cell strains llc-mk1, llc-mk2, and llc-mk2(nctc-3196) and their utility in virus research". In: **J. Exp. Med.**, v. 115, p. 903-18, 1962.
- HUN, Y., et al. "Porous polymer scaffolds surface – modified with arginine-glycine-aspartic acid enhance bone cell attachment and differentiation in vitro". In: **J. Biomed Mater Res.**, v. 64A, p. 583-90, 2003.
- HYACIENTH, D., C., DE SÁ. *Preparação de nanoemulsões a base da fração lipofílica obtida de frutos de açaí (euterpe oleraceae mart.)*. Dissertação. Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2017.
- HYON, S., H.; JAMSHIDI, K.; IKADA, Y. "Effects of residual monomer on the degradation of DL -lactide Polymer". In: **Polymer Int.**, v. 46, p.196–202, 1998.
- ICHIKI, M.; ZHANG, L.; YANG, Z.; IKEHARA, T.; MAEDA, R. "Microsyst. Technol. Micro. Nanosyst". In: **Storage Processing Syst.**, n.10, v. 360, 2004.
- IGLESIAS, R., C.; TABOADA, S.; SOUTO, R.; MARTINEZ PACHECO, J., L.; GÓMEZ-AMOZA, A., CONCHEIRO. "Development of tablets for controlled joint release of nifedipine and atenolol". In: **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 24, p. 835-40, 1998.
- INPI. Universidade Federal do Amazonas e Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (Manaus, AM). *Grampo Metálico*. Brasil patente BR n. MU 9002473-7, 2011.
- INPI. Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (Manaus, AM). *Grampo bioabsorvível*. Brasil patente BR n. MU9102934-1, 2012.
- INTERNATIONAL STANDARD ISO 109935." Biological evaluation of medical devices- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity". In: **International Organization for Standardization**, Geneva, 2009.
- ISFAHANY, A. Nasery; SAGHAFIAN, H.; BORHANI, G. "The effect of heat treatment on mechanical properties and corrosion behavior of AISI420 martensitic stainless steel". In: **Journal of Alloys and Compounds**, v. 509, p.3931–3936, 2011.
- KURT, B.; ORHAN, N.; SOMUNKIRAN, I.; KAYA, M. "The effect of austenitic interface layer on microstructure of AISI 420 martensitic stainless steel joined by keyhole PTA welding process". In: **Materials and Design**, v. 30, p. 661-664, 2009.
- JACOBS, I.C.; MASON, N.S.; "Polymer delivery systems concepts". In: **Polymeric delivery systems**, El-Nokaky; M.A., Piatt, D.M.; Charpentier, B.A. (ed.); American Chemical Society, Washington, p.1-17, 1993.

- JAMSHIDIAN, M.; TEHRANY, E. A.; IMRAN, M.; AKHTAR, M. J.; CLEYMAND, F.; DESOBRY, S. "Structural, mechanical and barrier properties of active PLA-antioxidant films". In: **Journal of Food Engineering**, n.110, p. 380-389, 2012.
- JANARTHANAN, G.; KIM, In Gul; CHUNG, Eun-Jae; NOH, Insup. "Comparative studies on thin polycaprolactone-tricalcium phosphate composite scaffolds and its interaction with mesenchymal stem cells". In: **Biomaterials Research**, v.23, n.1, 2019.
- JAVIDI, Z.; HOSSEINI, S., F; REZAEI, M. "Development of flexible bactericidal films based on poly(lactic acid) and essential oil and its effectiveness to reduce microbial growth of refrigerated rainbow trout". In: **LWT- Food Sci Technol**, v. 72, p. 251–260, 2016.
- JIANG, T.; SUN, J.; LIU, H.; WANG, Y.; GUO, S.; SUN, Y.; LIU, Y. "A high performance martensitic stainless steel containing 1.5 wt% Si". In: **Materials and Design**, v. 125, p. 35–45, 2017.
- JU, D. Y.; JI, V.; H. J. GASSOT. In: **Phys. IV (Proc.)**, v.120, n. 381, 2004.
- JUDD, J., T.; BAER, D., J.; CHEN, S., C.; CLEVIDENCE, B., A.; MUESING, R., A.; KRAMER, M.; MEIJER, G., W. "Plant sterol esters lower plasma lipids and most carotenoids in mildly hypercholesterolemic adults". In: **Lipids**. Chicago, v.37, n.1, p. 33-34, 2002.
- JULIAN, T. B; RAVITCH, M., M. "Closure of the urinary bladder with stainless steel and absorbable staples". In: **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 204, n. 2, p. 186 -192, ago, 1986.
- JÜRGEN, P.; WULFILA, G. "Optimizing force and velocity: mandible muscle fibre attachments in ants". In: **Journal of Experimental Biology**. Germany, n. 202, p. 797–808, 1999.
- KABARA, J., J.; SWIECZKOWSKI, D.M.; CONLEY, A., J.; TRUANT, J., P. "Fatty acids and derivatives as antimicrobial agentes". In: **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 2, p. 23–28, 1972.
- KAI, W. "Thermal and mechanical properties of a poly (ϵ caprolactone) / graphite oxide composite". In: **Journal of Applied Polymer Science**, v. 207, p. 1395 – 1400, 2008.
- KAI, W.; HUA, L.; HIROTA, Y.; INOUE, Y. "Thermal and mechanical properties of a poly (ϵ caprolactone) /graphite oxide composite". In: **Journal Applied Polymer Science**, v. 107, p. 1395 – 1400, 2008.
- KANIS, Luiz Alberto. *Caracterização de filmes ema e ema/pcl-t e aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos*. Tese Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.
- KANTOR, Jonathan. **Atlas of suturing techniques: approaches to surgical wound, laceration, and cosmetic repair**. New York: McGraw-Hill Education, 2016.

- KARAN, S. K. et al. "Isolation of β - sitosterol and evaluation of antidiabetic activity of *Aristolochia indica* in alloxan induced diabetic mice with reference to in-vitro antioxidant activity". In: **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, n. 7, p. 1219-1223, 2012.
- KAWACHI, E., Y.; BERTRAN, C., A.; DOS REIS R. R.; ALVES, L. **Biocerâmicas: tendências e perspectivas de uma área interdisciplinar**. Química Nova, n. 23, v.4, 2000.
- KELLOG, D., L.; PÉRGOLA, P. "Skin Response to exercise and training". In: **Garrett, WE, Kirkendall DT. Exercise and Sports Science**. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; p. 239-50, 2000.
- KENAWY, E., R.; WORLEY, S., D.; BROUGHTON, R. "The chemistry and applications of antimicrobial polymers: a state-of-the-art review". In: **Biomacromolecules**, v.8, p.1359–1384, 2007.
- KIMURA, Vanessa Tiemi; MIYASATO, Cintia Satiyo; GENESI, Bianca Pereira, *et al.* "The effect of andiroba oil and chitosan concentration on the physical properties of chitosan emulsion film". In: **Polímeros**, n.26, v.2, p.168-175, 2016.
- KINDLEIN JÚNIOR, W., & GUANABARA, A. S. "Methodology for product design based on the study of bionics". In: **Materials & Design**, v. 26, n. 2, p.149-155, 2005.
- KISNERS, R., S.; EAGLSTEIN, W., H. "The Wound Healing Process". In: **Dermatol Clinics**, v. 4, n.11, p. 629-40, 1993.
- KLOKKEVOLD, P., R; NISHIMURA, R., D; ADACHI, M; CAPUTO A. "Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit". In: **Clinical Oral Implants Research**., v. 8, n. 6, p. 442-447, 1997.
- KNAPP, H., R.; MELLY, M., A. "Bactericidal effects of polyunsaturated fatty acids". In: **J. Infect. Dis.** v. 154, 84–94, 1986.
- KOHN, A.; GITELMAN, J.; INBAR, M. "Unsaturated free fatty acids inactivate animal enveloped viroes". In: **Arch Virol**, v. 66, p. 301–6, 1980.
- KOCH, S.; BUSCHER, R.; TIKHOVSKI, I.; BRAUER, H.; *et al.* "Mechanical, chemical and tribological properties of nickel-free high nitrogen steel X13CrMnMoN18-14-3 (1.4452)". In: **Material wissenschaft und werkstofftec**, v. 33, p. 705-715, 2002.
- KOVEKER, G. "Clinical application of fibrin glue in cardiovascular surgery". In: **Thorac. Cardiouasc. Surg.**, v. 30, n. 228, 1982.
- KRAUSS, George. **Steels: processing, structure and performance**. ASM International. Ohio, USA, n.1, 2005.
- KSIQZCZAK, A., T.; KSIQZCZAK, T.; ZIELENKIEWICZ. J. In: **Therm. Anal. Calorim.**, v. 77, p. 233 - 42, 2004.
- KUNDUR, M., H; PAI, S., B; SRIPATHI, H.; PRABHU, S. "Sutures and suturing techniques in skin closure". In: **J. Dermatol. Venereol Leprol**, v.75, p. 425-34, 2009.

- KUMAR, C., G.; ANAND, S., K. "Significance of microbial biofilms in food industry: a review". In: **J. Food Microbiol.**, v.42, p.9-27, 1998.
- LAI, A.; CHRISTOU, C.; BAILEY, C.; et al. "Biomechanical comparison of pin and ninitol bone staple fixation to pin and tension band wire fixation for the stabilization of canine olecranon osteotomies". In: **Vet. Comp. Orthop. Traumatol**, v. 30, p. 324–30, 2017.
- LARSSON, K.; NOREN, B.; ODHAM, G. "Antimicrobial effect of simple lipids with different branches at the methyl end group". In: **Antimicrob Agents Chemother**, v.8, p. 742–50, 1975.
- LAU, O., W.; WONG, S., K. "Contamination in food from packaging material". In: **J. Chromatogr A**, v. 882, p. 255–270, 2000.
- LEE, H.; LEE, B., P; MESSERSMITH, P., B. "A reversible wet/dry adhesive inspired by mussels and geckos". In: *Nature*, v. 448, p. 338–41, 2007.
- LEE, M., G; JONES, D. "Applications of fibrin sealant in surgery". In: **Surg Innov.** Sep, v.12, n. 3, p. 203-13, 2005.
- LEMONS, J., E. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. Londres: Elsevier Academic Press, p.1-9, 2004.
- LEON, L.; HERBERT, A. L; JOSEPH, L., K. **The theory and practice of industrial pharmacy**. Bombay, Varghese Publishing House, p. 412-428, 1990.
- LIH, E.; JUNG, J., W; JOUNG, Y., K.; AHN, D., J; HAN, D., K. "Synergistic effect of anti-platelet and anti-inflammation of drug-coated Co-Cr substrates for prevention of initial in –stent restenosis". In: **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, n. 140, p. 353-360, 2016.
- LIMA, Marco Antônio Magalhães. **Introdução aos materiais e processos para designers**. Nova ed. rev. Rio de Janeiro, RJ: Ciência Moderna, 2006.
- LIMA JÚNIOR, R., G.; VINHAS, G., M.; SOUTO-MAIOR, R., M.; SANTOS, A., M., P.; SANTOS, E., J., P.; ALMEIDA, Y., M., B. "Desenvolvimento e caracterização de filmes à base de poli (3-hidroxibutirato) aditivado com ZnOnano". In: **Brazilian Journal of food Technology**, v. 19, 2016.
- LIPP, R. "Selection and use of crystallization inhibitors for matrix-type transdermal drug-delivery systems containing sex steroids". In: **Journal Pharmaceutical and Phamracology**, n. 50, p. 1343-1349, 1998.
- LIPTAK, J. M. "An Overview of the tropical management of wounds". In: **Australian Veterinary Journal**, v. 75, p. 408-413, 1997. Disponível em: <<http://animalcancersurgeon.com>> Acesso em: 20 maio 2013.
- LIPPOLD, J., C.; DAMIAN, K., J. **Welding Metallurgy and Weldability of Stainless Steels**. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA. 2005.
- LIU, D.; LI, H.; JIANG, L.; CHUAN, Y.; YUAN, M.; CHEN, H. "Characterization of active packaging films made from poly(lactic acid)/poly(trimethylene carbonate) incorporated with oregano essential oil". In: **Molecules**, v. 21, p. 695–709, 2016.

- LIU, R.; MA, G.; MENG, F.; SU, Z. "Preparation of uniform-sized PLA microcapsules by combining Shirasu Porous Glass membrane emulsification technique and multiple emulsion-solvent evaporation method". In: **Journal of Controlled Release**. v. 103, p. 31-43, 2005.
- LIU, Y.; WANG, S.; ZHANG, R.; LAN, W. QIN, W. "Development of poly(lactic acid)/chitosan fibers loaded with essential oil for antimicrobial applications". In: **Nanomaterials**, v.7, p. 94–207, 2017.
- LLANA-RUIZ-CABELLO, M.; PICHARDO, S.; BÑANOS, A., NÚÑEZ, C.; *et al.* "Characterisation and evaluation of PLA films containing an extract of *Allium* spp. to be used in the packaging of ready-to-eat salads under controlled atmospheres". In: **LWT- Food Sci Technol**, v. 64, p.1354–1361, 2015.
- LOPES, C., M.; LOBO, J., M., S; COSTA, P. "Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos". In: **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p.143-154, 2005.
- LOPES, C., M.; LOBO, J., M., S.; COSTA, P. "Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos". In: **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 2, 2005.
- LOPES, W. *Estudo do encruamento dos aços AISI 304 e AISI 409 com uso da técnica de cisalhamento planar simples*. Dissertação. Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.
- M., S., LOPES; JARDINI, A., L.; MACIEL FILHO, R. In: **Procedia Eng.**, v. 42, p. 1402–1413, 2012.
- LOUW, Deon, F.; ASFORA, Wilson, T.; SUTHERLAND, GARNETTE, R. "A brief history of aneurysm clips". In: **Neurosurg Focus**, v.11, n.2, 2001.
- LUTOSA, S., A; MATOS, D.; ATALLAH, A., N; CASTRO, A., A. "Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials". In: **Cochrane Database Syst Rev**, n.3, 2001.
- LV, B.; ZHANG, X.; LI, J.; LENG, S.; LI, S.; ZENG, Y.; WANG, B.; *et al.* "Absorbable polymeric surgical clips for appendicular stump closure: a randomized control trial of laparoscopic appendectomy with Lapro-Clips". In: **Oncotarget**, v. 7, n. 27, p. 41265-73, 2016.
- LYRA, M., A., M.; SOBRINHO, J., L., S; BRASILEIRO, Marina. T; ROCA, *et al.*, Osnir S. de; NETO, Pedro. J.R. "Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para a liberação controlada de fármacos. In: **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n. 5, p.784-93, 2007.
- MAGALHÃES, Hélio Pereira de. **Técnica cirúrgica e cirurgia experimental**. São Paulo: Sarvier, 1989.
- MAHDAVI, A.; FERREIRA, L.; SUNDBACK, C.; NICHOL, J., W.; *et al.* "A biodegradable and biocompatible gecko-inspired tissue adhesive". In: **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 105, n. 2307, 2008.
- MANAVBAS, Y., I.; KEREM, H; ERDEM, A. "The use of titanium clips in septal surgery for correction and strengthening". In: **British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons**, Elsevier, 2011.

- MAO, L. *et al.* "Nanophasic biodegradation enhances the durability and biocompatibility of magnesium alloys for the next-generation vascular stents". In: **Nanoscale**, n. 5, p. 9517–9522, 2013.
- MAO, Lin; SHEN, Li; CHEN, Jiahui; ZHANG, Xiaobo; *et al.* "Promising biodegradable magnesium alloy suitable for clinical vascular stent application". In: **Scientific Reports**, n. 7, 2017.
- MARICONI, F.A.M. **As Saúvas**. São Paulo: Agronômica Ceres, 1970.
- MARSDEN, C.; WEST, D.; STEEN, W. Steen. "Laser surface alloying of stainless steel with carbon, Laser Surf". In: **Treat. Metals**, v.115, p. 461–473, 1986
- MARTINS, Marcus Vinicius Dantas de Campos; SKINOVSKY, James; CHIBATA, Maurício. "Comparação da pressão de ruptura da linha de sutura com grampeamento simples, como sobressutura e com reforço biológico: estudo experimental". In: **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.**, v. 26, n. 2, p. 80-83, 2013.
- MARTIN, A., SWARBRICK, J. E CAMMARATA, A. In: **Physycal Pharmacy**. 4 ed. Pensilvania: Lippincott Williams & Willians, 1993.
- MARQUES, Ruy Garcia. **Técnica Operatória e Cirurgia Experimental**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- MASSON, A., O.; LOMBELLO, C., B. "Metodologias de avaliação citotóxica: estudo comparativo segundo tempo de exposição". In: **COLOAB**, Foz do Iguaçu, 2016.
- MASUCHI, M., H.; CELEGHINI, R. M. S.; GONÇALVES, L., A., G.; GRIMALDI, R.; **Quim. Nova**, n. 31, p.1057, 2008.
- MATHEWS, A.G. **Studies on termites from the Mato Grosso state**, Brazil. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 1977.
- MCCARTHY, J., G. "Introduction to plastic surgery". In: **Plastic Surgery**. Philadelphia, W.B. Saunders, p. 48–54, 1990.
- MCGUIRE, M. **Stainless Steels for Design Engineers**. American Society for Metals International, Materials Park, Ohio, p. 285, 2008.
- MCKNIGHT, R., R.; LEE, S., K., GASTON, R., G. "Biomechanical properties of nitinol staples: effects of troughing, effective leg length, and 2-staple constructs". In: **J. Hand Surg Am**, v.1, p.1-9, 2018.
- MECCIA, G.; QUINTERO, P.; ROJAS, L.; B; USUBILLAGA, A; VELASCO, J.; *et. al.* "Chemical composition of the essential oil from the leaves of Carapa guianensis collected from Venezuelan Guayana and the antimicrobial activity of the oil and crude extracts". In: **Nat Prod. Commun**, v.8, n.11, p. 1641-2, 2013.
- MEDEIROS, A., C., D.; N., A., B., CERVANTES; A., P., B., GOMES; R., O., MACÊDO. In: **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 64, p. 745-50, 2001.
- MEEKER, M., H.; ROTHROC, J., Alexander. **Cuidados de Enfermagem ao Paciente Cirúrgico**. 10 ed., Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, 1997.

- MCNANEY, JM; IMBENI, V., JUNG, Y.; PAPADOPOULOS, P.; RITCHIE, R., O. "An experimental study of the superelastic effect in a shape-memory nitinol alloy under biaxial loading". In: **Mech Mater**, n.35, p. 969–86, 2003.
- MENTHE, E. *et al.* "Structure and properties of plasma nitrided stainless steel". In: **Surface and Coatings Technology**, v. 74-75, p. 412-416, 2000.
- MESSERSMITH, P. B.; Giannelis, E., P. "Synthesis and Barrier Properties of Poly (ε caprolactone) layered silicate nanocomposites". In: **Journal of Polymer Science**. Part A, Polymer Chemistry, v. 33, p. 1047 -1057, 1995.
- MESSERSMITH, P., B; ZENG, X., P; WESTHAUS, E.; LEE, B.; EBERLE, N. Abstr. Pap. Am. In: **Chem. Soc.**, v. 219, n. U442, 2000.
- MEYER, R., D; ANTONINI, C., J. "A review of sutures materials, part II. In: Compendium of CME in dentistry". In: **Jamesburg Dental Learning Systems Co.**; 1989.
- MEHDIZADEH, M.; YANG, J. "Design Strategies and Applications of Tissue Bioadhesives". In: **Macromol Biosci**, n.13, v. 3, p. 271–288, 2013.
- MEHDIZADEH, M.; WENG, H.; GYAWALI, D.; TANG, L.; YANG, J. "Injectable citrate-based mussel-inspired tissue bioadhesives with high wet strength for sutureless wound closure". In: **Biomaterials**, v. 33, n. 7972, 2012.
- MIDDLETON, J. C.; TIPTON, A.; J. "Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices". In: **Biomaterials**, v. 21, p. 2335 – 2346, 2000.
- MIRANDA, R., N., C., Jr., DOLABELA, M., F.; SILVA, M., N.; PÓVOA, M., M.; MAIA, J., G., S. "Antiplasmodial activity of the andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) oil and its limonoid-rich fraction". In: **Journal of Ethnopharmacology**, v.142, n.3, p. 679-683, 2012.
- MISHRA, S., K; FERREIRA, J.M.F; KANNAN, S. "Mechanically stable antimicrobial chitosan – PVA- silver nanocomposite coatings deposited on titanium implants". In: **Carbohydrate Polymers**, n.121, p. 37-48, 2015.
- MOFOKENG, J., P.; LUYT, A. S.; TÁBI, T.; KOVÁCS, J. "Comparison of injection moulded, natural fibre-reinforced composites with PP and PLA as matrices". In: **Journal of Thermoplastic Composite Materials**, v. 25, n. 8, p. 927–948, 2011.
- MONACO, J., A., L. LAWRECE, T. "Acute Wound Healing: an Overview". In: **Clin. Plastic Surg.**, v. 30, p.1-12, 2003.
- MOSMANN, T. "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays". In: **J. Immunol Methods**, n. 65, p. 55 – 63, 1983.
- MONTEIRO, M., S., de S. B.; TAVARES M., I., B. The "Development and Characterization of Polycaprolactone and Titanium Dioxide Hybrids". In: **Advances in Nanoparticles**, v.7, p. 11-27, 2018.

- MONTOYA, E., M.; CASILLAS, Perla García; REQUENA, C., V.; *et al.* "Polycaprolactone/Amino- β -Cyclodextrin Inclusion Complex Prepared by an Electrospinning Technique". In: **Polymers**, v. 8, n. 395, 2016.
- MORIYA, Takachi; VICENTE, Y., A. M. de A.; TAZIMA, M., de F., G., S. "Instrumental Cirúrgico". In: **Simpósio: Fundamentos em Clínica Cirúrgica 3ª Parte**, Capítulo II. Ribeirão Preto, v. 44, n. 1, p. 18-32, 2011.
- MOTA, Pedro. "A latitude do Olhar: Expedição Amazônica". In: **Revista Perspectiva. Matosinhos** - PT, n. 13, p. 6-7, 2008.
- MOY, R.; L. WALDMAN B.; HEIN, D., W. "A review of sutures and suturing techniques". In: **J. Dermatol Surg Oncol**, 1992.
- MUBARAK, L.; HADDAB, M. "Cutaneous wound closure materials: an overview and update". In: **J. Cutan Aesthet Surg**, n. 6, v. 4, p.178-88, 2013.
- NADINE, B; SEMER, M. D. **Practical Plastic Surgery for Nonsurgeons**. California: Global Help, p. 400, 2011.
- NAGATANI, Tetsuya; SHIBUYA, Masato; OOKA, Keiji; SUZUKI, Yoshio; *et al.* "Titanium aneurysm clips: mechanical characteristics and clinical trial". In: **Neurol Med Chir Suppl**, Tokyo, n. 38, 1998.
- NAKAGAWA, H.; MIYAZAKI, T. "Effect of retained austenite on the microstructure and mechanical properties of martensitic precipitation hardening stainless steel". In: **J. Mater. Sci.**, v. 34, p.3901–3908, 1999.
- NASCIMENTO FILHO, W., B.; SILVA, H., E., B.; SOUSA, R., C., P.; SOUZA, O., S. "Espectroscopia no Infravermelho FT-IR e Difractometria de Raios X Aplicada no Acompanhamento do Processo de Polimerização do Óleo de Andiroba". In: **Rev. Virtual Quim.**, v.11, n.3, p. 922-936, 2019.
- NASCIMENTO, T.; TAVEIRA, N. "Os biofilmes microbianos como agentes causais de doenças humanas". In: **Biologias**, 4, p. 1-6, 2001.
- NAVARRO, M., *et al.* "Development and cell response of a new biodegradable composite scaffold guided bone regeneration". In: **J. Mater Sci Mater Med.**, v.15, p. 419-22, 2004.
- NAYAK, B. S.; KANHAI, J.; MILNE, D. M.; SWANSTON, W. H.; MAYERS, S.; EVERSLEY, M.; RAO, A. V. C. "Investigation of the wound healing activity of *Carapa guianensis* L. (Meliaceae) bark extract in rats using excision, incision, and dead space wound models". In: **Journal of Medicinal Food**, v.13, n.5, p.1141-1146, 2010.
- NAYAK, B., S.; KANHAI, J.; MILNE, D., M.; PEREIRA, L., P.; SWANSTON, W. H. "Experimental evaluation of ethanolic extract of *Carapa guianensis* L. leaf for its wound healing activity using three wound models". In: **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 419612, n.6, 2011.
- NEPOMUCENO, N., C.; BARBOSA, M., A.; BONAN, R., F.; *et al.* "Antimicrobial activity of PLA/PEG nanofibers containing t e r p i n e n - 4 - o l a g a i n s t Aggregat i b a c t e r actinomycetemcomitans". In: **Journal Appl Polym Sci**, v. 135, p.1–9, 2018.

- NIEMAN, C. "Influence of trace amounts of fatty acids on the growth of microorganisms". In: **Bacteriol Ver.**, v. 18, p.147– 62, 1954.
- NISHIYAMA, Z. **Martensitic Transformation**, Elsevier, 2012.
- NITSCHKE, J.; HOWELL, C.; HOWELL, T. Arch. Gynecol. Obstet., v. 285, n. 979, 2012.
- NORMAN, J., J.; PRAUSNITZ, M., R. "Improving patient acceptance of insulin therapy by improving needle design". In: **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 6, p. 336-338, 2012.
- NORRMAN, K.; GHANBARI-SIAHKALI, A.; LARSEN, N. B. "Studies of spin-coated polymer films". In: **Annu Rep. Prog. Chem.**, Sect. C, v.101, p.174–201, 2005.
- NOSEI, L. et al. "Stability under temperature of expanded austenite developed on stainless steel AISI 316L by ion nitriding". In: **Thin Solid Films**, v. 468, p.134-141, 2004.
- NOSTRO, A.; SCAFFARO, R.; GINESTRA, G.; D'ARRIGO, M.; BOTTA, L.; *et al.* "Control of biofilm formation by polyethylene- co-vinyl acetate films incorporating nisin". In: **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 87, n.2, p. 729–737, 2010.
- NOSTRO, A.; SCAFFARO, R.; D'ARRIGO, M.; BOTTA, L.; *et al.* "Study on carvacrol and cinnamaldehyde polymeric films: mechanical properties, release kinetics and antibacterial and antibiofilm activities". In: **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 96, p.1029– 1038, 2012.
- NOSTRO, A.; SCAFFARO, R.; D'ARRIGO, M.; BOTTA, L.; FILOCAMO, A.; MARINO, A.; BISIGNANO, G. "Development and characterization of essential oil component-based polymer films: a potential approach to reduce bacterial biofilm". In: **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 97, p. 9515–9523, 2013.
- NOSTRO, A.; SCAFFARO, R.; BOTTA, L.; FILOCAMO, A.; *et al.* "Effect of temperature on the release of carvacrol and cinnamaldehyde incorporated into polymeric systems to control growth and biofilms of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*". In: **Biofouling**, v.31, p. 639–649, 2015.
- NOVAES, F., J., M.; OIGMAN, S., S.; SOUZA, R., O., M.; *et al.* "New approaches on the analyses of thermolabile coffee diterpenes by gas chromatography and its relationship with cup quality". In: **Elsevier B.V.**, 2015.
- OCHSNER, M., G. J. "Implants. Fibrin solutions to control hemorrhage in the trauma patient". In: **Long Term Eff. Med.** v. 8, n. 2, p. 161-73, 1998.
- OLIVER, W., C.; PHARR, G., M. "Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: Advances in understanding and refinements to methodology". In: **Journal of Materials Research**, n.19, n.1, p. 3-20, 2004.
- OLIVEIRA, A., R., M.; ZARBIN, A., J., G. **Quim. Nova**, v. 28, n.141, 2005.
- OLIVEIRA, A., S., D. **Aços inoxidáveis: Engenharia de superfície**. UFPR, 1998.
- ORÉFICE, R., L.; PEREIRA, M., M.; MANSUR, H., S. **Biomateriais: Fundamentos e aplicações**, Editora Cultura Médica, 2006.
- OSHIRO JUNIOR, J., A.; SHIOTA, L., M.; CHIAVACCI, L. "Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada

de fármacos e tratamento de feridas”. In: **Revista Matéria**, v. 19, n. 01, p. 24-32, 2014.

PADILHA, A., F.; RIOS, P., R. “Decomposition of austenite in austenitic stainless Steels”. In: **ISI J. International**, v. 42, n. 4, p. 325-337, 2002.

PAIVA CASTRO, U.; ZAMITH, A., P., L.; MARICONI, F., A., M. “Contribuição para o conhecimento da “saúva de vidro” *Atta laevigata* Fred. Smith, 1858”. In: **XIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**, v. 18, jul., 1961, Minas Gerais. Anais. Minas Gerais, p. 314-325, 1961.

PANIAGUA-PÉREZ, R. *et al.* “Cell protection induced by beta-sitosterol: inhibition of genotoxic damage, stimulation of lymphocyte production, and determination of its antioxidant capacity”. In: **Archives of Toxicology**, v. 82, n. 9, p. 615-622, 2008.

PARVEEN, S.; MISRA, R.; SAHOO, S., K. “Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging”. In: **Nanomedicine: Nanotechnology, biology, and medicine**, v. 8, p.147-166, 2012.

PARK, K., H.; SEONG, Keum-Yong; YANG, S., Y.; SEO, S. “Advances in medical adhesives inspired by aquatic organisms’ adhesion”. In: **Biomaterials Research**, v. 21, n. 16, 2017.

PATEL, M., R; LOUIE, W.; RACHLIN, J., Am., J. “Postoperative cerebrospinal fluid leaks of the lumbosacral spine: management with percutaneous fibrin glue”. In: **Neuroradiol**, v. 17, n. 495, 1996.

PAULA, F., B., A; GOUVÊA, C., M., C., P; ALFREDO, P., P; SALGADO, I. “Protective action of a hexane crude extract of *Pterodon emarginatus* fruits against oxidative and nitrosative stress induced by acute exercise in rats”. In: **BMC Complement Altern Med**, v. 5, p.1-9, 2005.

PAVLETIC, M. M. **Atlas of small animal reconstructive surgery**. 3 ed. Iowa: Wiley-Blackwell, p.679, 2010.

PEETERS, E.; NELIS, H. J. & COENYE, T. “Comparasion of multiple methods for quantification of microbial biofilms grown in microtiter plates”. In: **J. Microbiol. Methods**, n.72, p.157–165, 2008.

PENIDO, C.; COSTA, K., A.; PENNAFORTE, R., J.; COSTA, M., F., S.; PEREIRA, J., F., G.; SIANI, A., C.; HENRIQUES, M., G., M., O. “Anti-allergic effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on allergen-induced vascular permeability and hyperalgesia”. In: **Inflammation Research**, v. 54, n. 7, p.295-303, 2005.

PENIDO, C.; COSTA, K., A.; COSTA, M., F., S.; PEREIRA, J., F., G.; SIANI, A., C.; HENRIQUES, M., G., M., O. “Inhibition of allergen-induced eosinophil recruitment by natural tetranortriterpenoids is mediated by the suppression of IL-5, CCL11/eotaxin and NFkappaB activation”. In: **International Immunopharmacology**, v. 6, n. 2, p. 109-121, 2006.

PICKERING, F. **Physical Metallurgy and the Design of Steels**. Applied Science Publishers, London, 1978.

- PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. **Biomaterials: types, applications, and market**. Quím. Nova, São Paulo, v. 38, n. 7, p. 960, 2015.
- PILLIAR, R. M., "Manufacturing Processes of Metals: The Processing and Properties of Metal Implants". In: **Metal and Ceramic Biomaterials**, Boca Raton, v. 1, 1994.
- PINEDO, C.E.; MONTEIRO, W.A. "On the kinetics of plasma nitriding a martensitic stainless steel type AISI 420". In: **Surface and Coatings Technology**, v. 179, p. 119-123, 2004.
- PENIDO, C.; CONTE, F. P.; CHAGAS, M. S. S.; RODRIGUES, C. A. B.; PEREIRA, J. F. G.; HENRIQUES, M. G. M. O. "Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on zymosan-induced arthritis in mice". In: **Inflammation Research**, v.55, n.11, p. 457-464, 2006.
- PIÑEROS-FERNANDEZ, A; SALOPEK, L., S; RODEHEAVER, P., F.; *et al.* "A Revolutionary Advance in Skin Closure Compared to Current Methods". In: **Journal of Long-Term Effects of Medical Implants**, 2006.
- PRINCE, H., N. "Effect of pH on the antifungal activity of undecylenic acid and its calcium salt". In: **J. Bacteriol**, v. 78, p. 788–91, 1959.
- QIN, Yuyue; LI, Wenhui; LIU, Dong, YUAN, Minglong, LI, Lin. "Development of active packaging film made from poly (lactic acid) incorporated essential oil". In: **Progress in Organic Coatings**, n.103, p. 76–82, 2017.
- QUICKE, D., L., J; WYETH, P.; FAWKE, J., D; BASIBUYUK, H., H; VINCENT, J., F., V. "Manganese and zinc in the ovipositors and mandibles of hymenopterous insects". In: **Zoological Journal of the Linnean Society**, n. 124, v. 4, p. 387-396, 1998.
- QUINN, J., V. **Tissue Adhesives in Clinical Medicine**. BC Decker Inc; Hamilton, p. 27, 2005.
- RAO, RK.V. DEVI, P., BURI, P. "Cellulose matrices for zero order release of soluble drugs, Marcel Dekker". In: **Drug Development and Industry Pharmacy**, n.14, p. 2299-2320, 1988.
- RAO, P., R. e DIWAN, V., P. "Permeability studies of cellulose acetate free films for transdermal use: Influence of plasticizers". In: **Pharmaceutical Acta Helvetiae**, Elsevier Science n.72, p. 47-51, 1997.
- RATNER, B., D; HOFFMAN, A., S; SCHOEN, F., J; LEMONS, J., E. Biomaterials Science – **An Introduction to Materials in Medicine**; Elsevier: Oxford, cap. Biomaterials Science: An Evolving, Multidisciplinary Endeavor, 2013.
- RAWSHAW, J., A. "Distribution of type III collagen in bovine skin of various ages". In: **Connect Tissue Res**, 1986.
- REECE, T., B.; MAXEY, T., S.; KRON, I., L. "A prospectus on tissue adhesives". In: **Am J. Surg.**, v.182, n. 2, p. 40S-44S, 2001.
- REMINGTON, J., P. **The science and practice of pharmacy**. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

- RIVIÈRE, J.P. et al. "Microstructure of expanded austenite in ion-nitrided AISI 316L single crystals". In: **Surface and Coatings Technology**, v.201, p. 8210-8214, 2007.
- RIBEIRO, A., R. e GRAZIANO, Kazuko U. "Os fios de sutura cirúrgica e a enfermeira de centro cirúrgico: critérios de previsão e provisão segundo a natureza das instituições hospitalares". In: **Rev. Esc. Enferm**, v. 37, n. 4, p. 61-8, 2003.
- RIBEIRO, S., D. *Síntese de caracterização de membranas de triacetato de celulose a partir do aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar para a liberação controlada de 87 drogas*. Dissertação. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012.
- RINALDO, L.; SORENSON, T., J.; T.; GIORDAN, E; CASTILLA, L., R. "How I do it: surgical clip reconstruction of a large, partially thrombosed, ruptured middle cerebral artery aneurysm". In: **Springer-Verlag GmbH**, Austria, 2020.
- RIZZI, S., C., et al. "Biodegradable polymer/ hydroxyapatite composites: surface analysis and initial attachment of human osteoblasts". In: **J. Biomed. Mater Res.**, 2001, v. 55, p. 475-86, 2001.
- RODRIGUES, C., A., D.; ENOKIBARA, F.; LEIVA, T., P.; NUNES, I., A.; ROLLO, J., D., A. "Qualidade do aço inoxidável martensítico do tipo AISI-420 utilizado na confecção de ferramentas cirúrgicas". In: **REM: R. Esc. Minas**, v. 62, n. 4, p. 475-480, 2009.
- ROGERO, S. O.; LUGÃO, A. B.; IKEDA, T. I.; CRUZ, A. S. "Testes in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias". In: **Materials Reserach**, v.6, n. 3, p. 317-320, 2003.
- ROSS, M., H.; PAWLINA, W. **Histology: a text and atlas**. Lippincott Philadelphia: Williams & Wilkins, 5 ed., 2008.
- ROUSOU, J.; LEVITSKY, S.; GONZALEZ-LAVIN, L.; COSGROVE, D.; et al. "Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations". In: **A multicenter study. Thorac. Cardiovasc. Surg**, v. 97, n.194, 1989.
- ROY, A; FRANCO, O., L; MANDAL, S., M. "Biomedical exploitation of self assembled peptide based nano-structures". In: **Curr Protein Peptide Science**, v. 14, p. 580-587, 2013.
- SAEIDNIA, S.; MANAYI, A.; GOHARI, A., R.; ABDOLLAHI, M. "The Story of Beta-sitosterol- A Review". In: **European Journal of Medicinal Plants**, v. 4, n. 5, p. 590-609, 2014.
- SAKAMOTO, A.; Quinn, Y.; INOUE, T.; KIKUCHI, T.; KAJIMOTO, T.; et al. "Andirolides Q-V from the flower of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae)". In: **Fitoterapia**, v. 90, p. 20-29, 2013.
- SAMANI, S., M.; MONTASERIM H.; KAZEMI, A. "The effect of Polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. In: **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, n. 55, p. 351-355, 2003.

- SAMIH, Y.; MARCOS, G.; STEIN, N.; ALLAIN, N.; F.; *et al.* “Microstructure modifications and associated hardness and corrosion improvements in the AISI 420 martensitic stainless steel treated by high current pulsed electron beam (HCPEB)”. In: **Surface & Coatings Technology**, v. 259, p.737–745, 2014.
- SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, L.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, C.; CHIRALT, A.; HÁFER, M. “Physical and antimicrobial properties of chitosan-tea tree essential oil composite films”. In: **Journal of Food Engineering**, v. 98, p. 443 – 452, 2010.
- SANCHES, Leonardo Paiva. **Estudo comparativo quanto à resistência à corrosão entre os aços inoxidáveis utilizados em trocador de calor**. Rio de Janeiro – RJ, 2009.
- SANDS, J.; AUPERIN, D.; SNIPES W. “Extreme sensitivity of enveloped viruses, including herpes simplex, to long chain unsaturated monoglycerides and alcohols”. In: **Antimicrob Agents Chemother**, v. 15, p. 67–73, 1979.
- SANTO, M., A; TAKEDA, F., R.; SALLUM, R., A., A. “Staplers in digestivo surgery”. In: **Techological advancemente in surgeons’ own hands**. São Paulo, v. 48, n.1, 2011.
- SANTOS, A., P.; MORAES, F.; ZATTA, D., T.; BARA , M., T., F. “Chemical composition, antimicrobial activity of essential oil and the occurrence of steroids in the leaves of *Pterodon emarginatus* Vogel, Fabaceae”. In: **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 891-896, 2010.
- SARDENBERG, T.; MULLER, S., S.; SILVARES, P., R., de A.; *et al.* “Avaliação das propriedades mecânicas e dimensões de fios de sutura utilizados em cirurgias ortopédicas”. In: **Acta Ortopédica Brasileira**, v.11, n. 2, 2003.
- SARDI, J., C., O., *et al.* “Highlights in pathogenic fungal biofilms”. In: **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 31, n.1, p. 22 -29, 2014.
- SAWYER, R., G. PRUET, T., L. “Wound Infections”. In: **Surg Clin North Am**, 1994.
- SCAFFARO, R.; LOPRESTI, F. “Processing, structure, property relationships and release kinetics of electrospun PLA/Carvacrol membranes”. In: **Eur Polym J**. **100C**, p. 165–17, 2018.
- SCHEUER, J., C. *Comportamento Tribológico e Resistência à Corrosão do Aço Inoxidável Martensítico AISI 420 Cementado por Plasma a Baixa Temperatura*. Tese. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.
- SCHIPPER, O., N.; ELLINGTON, J., K. “Nitinol Compression Staples in Foot and Ankle Surgery”. In: **Orthop Clin N Am**, v. 50, p. 391–399, 2019.
- SCHOFIELD, R., M., S; NESSON, M., H; RICHARDSON, K., A. “Tooth hardness increases with zinc-content in mandibles of young adult leafcutter ants”. In: **Die Naturwissenschaften**, n. 89, v.12, p. 579-583, 2002.
- SCHLINDWEIN, M.N. *Avaliação das estratégias de forrageamento de Atta sexdens rubropilosa Forel, 1908 (Hymenoptera: Formicidae) com o uso de manipulação espaço-temporal de recursos vegetais*. Tese, UNESP, Rio Claro, 1996.

- SCHRUFER-POLAND, T., L.; RUIZ, M., P.; KASSAR, S.; C., TOMASSIAN; ALGREN, S. D.; YEAST, J. D. Eur. In: **J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 206, n. 53, 2016.
- SCRIVEN, L., E. "Physics and applications of dip coating and spin coating", In: **Better Ceramics Through Chemistry III Symposium**, Reno –USA, p.717-729, 1988.
- SCHENK, W., G. GOLDTHWAITE C., A., Jr.; BURKS, S.; SPOTNITZ W., D. "Fibrin sealant facilitates hemostasis in arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts for renal dialysis access". In: **Am. Surg.** 3 ed, v. 68, n. 728, 2002.
- SCHLOTTER, M.; DILLY, O.; MUNCH, J.C. "Indicators for evaluating soil quality". In: **Agriculture Ecosystems & Environment**, v.98, p.255-262, 2003.
- SCHNELLER, T.; WASER, R.; KOSEC, M.; PAYNE, D. "Chemical Solution Deposition of Functional Oxide Thin Films". In: **Springer Wien Heidelberg**, New York Dordrecht London, 2013.
- SEITZ, J., M; DURISIN, M.; GOLDMAN, J.; DRELICH, J., W. Adv. In: **Healthcare Mater.** v 4, n.1915, 2015.
- SENHORINI, G., A.; ZAWADZKI, S., F.; FARAGO, P., V.; ZANIN, S., M., W.; MARQUES, F., A. "Microparticles of poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) loaded with andiroba oil: Preparation and characterization". In: **Materials Science and Engineering C**, v. 32, p.1121–1126, 2012.
- SEPHEL, G. C.; WOODWARD, S. C. "Reparação, regeneração e fibrose". In: **RUBIN, E. Patologia: bases clinicopatológicas da medicina.** 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 89-120, 2006.
- SEN, A. *et al.* "Analysis of IR, NMR and Antimicrobial Activity of β -Sitosterol Isolated from *Momordica charantia*". In: **Science Secure Journal of Biotechnology**, v. 1, n. 1, p. 9-13, 2012.
- SHAFFREY, C., I; SPOTNITZ, W., D; SHAFFREY, M., E; JANE, J., A. "Neurosurgical applications of fibrin glue: augmentation of dural closure in 134 patients". In: **Neurosurgery**, v. 26, n. 2, p. 207-10, 1990.
- SHAHIDI, F.; HAN, X., Q. "Encapsulation of food ingredients. Critical Reviews". In: **Food Science and Nutrition.** v. 33, n. 6, p. 501-547, 1993.
- SHIBUYA, N.; MANNING, S., N.; MESZAROS, A.; BUDNY, A., M; MALAY, D., S; YU, G., V. "A compression force comparison study among three staple fixation systems". In: **J. Foot Ankle Surg**, v. 46, p. 7–15, 2007.
- SHIMP, T., A. **Propaganda e promoção: aspectos complementares da comunicação integrada de marketing.** Porto Alegre: Bookman, 2002.
- SHIN, S., C. AND BYUN S., Y. "Controlled release of ethinylestradiol from ethylvinyl acetate membrane". In: **International Journal of Pharmaceutics.** Elsevier Science; n. 137, p. 95-102, 1996.
- SHOJA, M.; SHAMELI, K.; AHMAD, M., B.; ZAKARIA, Z. "Preparation and characterization of poly (ϵ - caprolactone) / TiO₂ micro-composites". In: **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 10, n. 2, p. 471 – 477, 2015.

- SHUHONG, L.; SHUANG, Z.; YAJIE, H.; GUIYUN, C.; YEN, C.; ZHENYA, Z. "Polylactic Acid (PLA) Modified by Polyethylene Glycol (PEG) for the Immobilization of Lipase". In: **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 109, p. 982 – 996, 2020.
- SIERRA, D., H.; SALTZ, R. "Surgical Adhesives and Sealants". In: **Current Technology and Applications**. Technomic Pub; Lancaster, p. 3, 1995.
- SILVA, A. L. V. C.; MEI, P. R. **Aços e ligas especiais**. 3 ed. São Paulo: Edgard Blücher, p. 648, 2010.
- SILVA, I., D.; TAKATSUKA, F., S., ROCHA, M., R.; CUNHA, M., G. "Efeito do extrato de sucupira (*Pterodon emarginatus* Vog.) sobre o desenvolvimento de fungos e bactérias fitopatogênicos". In: **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 35, n. 2, p.109-15, 2005.
- SILVA, O., S.; PROPHIRO, J., S.; NOGARED, J., C.; KANIS, L.; *et al.* "Larvicidal effect of andiroba oil, *Carapa guianensis* (Meliaceae), against *Aedes aegypti*". In: **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 22, n. 4, p. 699-701, 2006.
- SILVA, V., S., A.; RODRIGES, Lorena, S.; TESSARO, Tiago, S.; *et al.* "Tipos de suturas e nós específicos na operação vídeolaparoscópica: uma revisão de literatura". In: **Revista UNINGÁ Review**. Ipatinga – MG, v. 17, n. 2, 2014.
- SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. **Brunner & Suddarth: Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, n. 10, 2005.
- SMITH, L., T.; HOLBROOK, K., A.; BYERS, P., H. "Structure of the dermal matrix during development and in the adult". In: **J. Invest Dermatol**, 1982.
- SINHA, V., R.; BANSAL, K; KAUSHIK, R; KUMRIA, R.; TREHAN, A. "Poly (ε caprolactone) microspheres and nanospheres: an overview". In: **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, n. 4, p. 1-23, 2004.
- SINGER, A., J; CLARK, R., A., F. "Mechanisms of disease: cutaneous wound healing". In: **N. Engl J. Med.** 1999.
- SINGER, A. J.; THODE, H., C., Jr. "A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive". In: **Am J Surg**, EUA, v. 187, n. 2, p. 238-248, 2004.
- SINGER, Adam J. **Lacerations and Acute Wounds, An Evidence-Based Guide**; F.A. Davis Company, 2003.
- SOARES, M. A. *Biomimetismo e Ecodesign: Desenvolvimento de uma ferramenta criativa de apoio ao design de produtos sustentáveis*. Lisboa, Portugal: Universidade Nova de Lisboa, 2008.
- SOARES JÚNIOR, C.; GOMES C., G.; PEIXOTO, R., O.; GOMES, C., A; SOUZA, C. "Uso de adesivos teciduais em cirurgia digestiva". In: **ABCD Arq Bras Cir Dig.**, v. 23, n. 3, p. 187-9, 2010.
- SOSKOLNE, W., A.; FREIDMAN, M., F. "Intra – periodontal pocket drug delivery systems". In: **RATHBONE, M.J. Oral mucosal drug delivery**. 1ed. New York, Marcel Dekker, v. 74, pp. 359 – 379, 1996.

- SOUSA, C.; RODRIGUES, D.; OLIVEIRA, R.; SONG, W.; MANO, J., F.; AZEREDO, J. "Superhydrophobic poly (L-lactic acid) surface as potential bacterial colonization substrate". In: **AMB Express**, v.1, p.34, 2011.
- SOUZA, S., C.; BRIGLIA, C., H. "Estudo comparativo entre etilcianocrilato e sutura intradérmica no fechamento de excisões cutâneas". In: **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 26, n. 4, 2011.
- SOUZA, S., C; OLIVEIR, W., L., SOARES, D. F; BRIGLIA C. H, *et al.* "Comparative study of suture and cyanoacrylates in skin closure of rats". In: **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v. 22, n. 4, 2007.
- SPOTNITZ, W., D. "Fibrin sealant in the United States: clinical use at the University of Virginia". In: **Thromb. Haemost.** v. 74, n. 482, 1995.
- STAIGER, M., P.; PIETAK, A., M.; HUADMAi, J.; DIAS, G. "Magnesium and its alloy as orthopedic biomaterials: A review". In: **Biomaterials**, n. 27, p. 1728–1734, 2006.
- STARK, J.; DE-LEVAL, M. "Experience with fibrin seal in operations for congenital heart defects". In: **Ann. Thorac. Surg.**, v. 38, n. 411, 1984.
- STENZ, L; *et al.* "Impact of oleic acid (cis-9-octadecenoic acid) on bacterial viability and biofilm production in Staphylococcus aureus". In: **FEMS Microbiol. Lett**, v. 287, n. 2, p. 149-55 2008.
- STOCK, C., C; FRANCIS, Jr., T. "The inactivation of the virus of epidemic influenza by soaps". In: **J. Exp. Med.**, v. 71, p. 661–81, 1940.
- STRAUSBERG, R., L; LINK, R., P. "Protein-based medical adhesives". In: **Trends Biotechnol**, v. 8, n. 53, 1990.
- SUDHA, T.; CHIDAMBARAMPILLAI, S.; MOHAN, V., R. "GC-MS Analysis of Bioactive Components of Aerial parts of *Fluggea leucopyrus* Willd. (Euphorbiaceae)". In: **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 5, pp. 126-130, 2013.
- SUGITA, K.; KOBAYASHI, S.; INOUE, T., *et al.* "Characteristics and use of ultra-long aneurysm clips. In: **J. Neurosurg**, n. 60, p. 145–150, 1984.
- SUMITA, M.; HANAWA, T.; TEOH, S. H. "Development of nitrogen – containing nickel – free austenitic stainless steels for metallic biomaterials – Review". In: **Mater Sci & Eng C- Biom and Supr Sys. Eng.**, v.24, p.753, 2004.
- SUN, Q., P; HWANG K., C. "Micromechanics modelling for the constitutive behavior of polycrystalline shape memory alloys – i. Derivation of general relations". In: **J. Mech Phys Solids**, n. 41, p. 1–17, 1993.
- SZARMACH, R., R; LIVINGSTON J.; RODEHEAVER, G., T. "An innovative surgical suture and needle evaluation and selection program". In: **Long Term Eff Med Implants**, 2002.
- TYAGI, T.; AGARWAL, M. "Phytochemical screening and GC-MS analysis of bioactive constituents in the ethanolic extract of *Pistia stratiotes* L. and *Eichhornia crassipes* (Mart.) solms". In: **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, n. 6, v. 1, p. 195-206, 2017.

- TANJA, M; LJERKA, S.; PROSPER, M. "Structure and properties of biomedical Co-Cr-Ti alloys". In: *Journal of Alloys and Compounds*, v. 407, n. 1-2, p. 294 -298, 2006.
- TALEBI, Fazeleh; MISAGHI, A.; KHANJARI, A.; KAMKAR, A.; GANDOMI, H.; REZAEIGOLESTANI, M. "Incorporation of spice essential oils into poly-lactic acid film matrix with the aim of extending microbiological and sensorial shelf life of ground beef". In: **Food Science and Technology**, n. 96, p.482–490, 2018.
- TAMAYOL, A.; KHADEMHOSEINI, A.; ANNABI, N. "A highly adhesive and naturally derived sealant". In: **Biomaterials**, v. 140, p.115 – 127, 2017.
- TANAKA, Y., SAKAMOTO, A., INOUE, T., YAMADA, T., KIKUCHI, T.; *et al.* "Andirolides H-P from the flower of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae)". In: **Tetrahedron**, v.68, n.18, p.3669-3677, 2012.
- TATEHATA, H.; MOCHIZUKI, A.; KAWASHIMA, T.; YAMASHITA, S.; YAMAMOTO, H. In: **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 76, n. 929, 2000.
- TATEHATA, H.; MOCHIZUKI, A.; OHKAWA, K.; YAMADA, M.; YAMAMOTO, H. Tissue adhesive using synthetic model adhesive proteins inspired by the marine mussel In: **J. Adhes. Sci. Techno**, v. 15, n.1003, 2001.
- THAMARAISELVI, T., V.; RAJESWARI, S. Biological Evolution of Bioceramic Materials: A Review Trends. In: **Trends in Biomaterials Artificial Organs**, v.18, n.1, p. 9-17, 2004.
- THOMPSON, K., C. "Thermochim". In: **Acta**, v. 355, p. 83-7, 2000.
- TOO, C., H. *Sensitization of austenitic stainless steels*, Dissertação. Department of Materials Science and Metallurgy, University of Cambridge, Cambridge, 2002.
- TORIUMI, D., M.; O'GRADY, K.; DESAI, D., BAGAL, A. "Use of octyl-2-cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery". In: **Plast Reconstr Surg**, v. 102, p. 2209-19, 1998.
- TRABER, M., G. "Vitamin E: too much or not enough". In: **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 73, n. 6, p. 997-8, 2001.
- TSCHIPTSCHIN, A., P.; PINEDO, C., E. "Estrutura e propriedades do aço inoxidável austenítico AISI 316L Grau ASTM F138 nitretado sob plasma à baixa temperatura". In: *Revista Escola de Minas*, v. 63, p. 137-141, 2010.
- UJI, H.; ISHIDA, T. "Poly (L -lactide). X. Enhanced surface hydrophilicity and chain-scission mechanisms of poly(L -lactide) film in enzymatic, alkaline, and phosphate-buffered solutions". In: **Appl. Polym. Sci**, v. 87, p. 1628–1633, 2003.

- TSUJI, H.; OKINO, R.; DAIMON, H.; FUJIE, K., J. "Water vapor permeability of poly(lactide)s: Effects of molecular characteristics and crystallinity". In: **Appl. Polym. Sci.**, v. 99, p.2245–52, 2006.
- TURRER, C., L; FERREIRA, F., P., M. "Biomateriais em cirurgia craniomaxilofacial: princípios básicos e aplicações: revisão de literatura". In: **Revista Bras. Cir. Plást**, v. 23, n. 3, p. 234-239, 2008.
- UNITED STATES PATENT. "Stanless Steel Surface Treatment. Estados Unidos patente", **US005275696A**, 1994.
- URBÁN, P; VALLE-DELGADO, J; MOLES, E; MARQUES, J; *et al.* "Nanotools for the Delivery of Antimicrobial Peptides". In: **Current Drug Targets**, v. 13, p. 1158-1172, 2012.
- US PHARMACOPEIA. Disponível em http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m80190.html Acesso em: 20 de agosto de 2016.
- VALENTA, C.; AUNER, B., G. "The use of polymers for dermal and transdermal delivery". In: **Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 279-89, 2004.
- VAN DE VELDE, K. KIEKEN, P. "Biopolymers: overview of several properties and consequences on their applications". In: **Polymer Testing**, n. 21, v. 4, p. 433-442, 2002.
- VENEZUELA, J.; DARGUSCH, M. S. "The influence of alloying and fabrication techniques on the mechanical properties, biodegradability and biocompatibility of zinc: A comprehensive review". In: **Acta Biomater.**, v. 87, n. 1, 2019.
- VENEZUELA, J. J., D.; JOHNSTON, S., DARGUSCH, M., S. "The Prospects for Biodegradable Zinc in Wound Closure Applications". In: **Adv. Healthcare Mater**, 2019.
- VASCONCELLOS, F., C.; GOULART, G., A., S.; BEPPU, M., M. "Production and characterization of chitosan microparticles containing papain for controlled release applications". In: **Powder Technology**, v. 205, p. 65-70, 2011.
- VEIGA, F.J.B. "Medicamentos orais de liberação controlada". In: **Coimbra: Bol. Farm.** Coimbra; v. 12, n.2, p. 17-87, 1988.
- VENDRAMINI, M., C., R.; MATHIAS, M., I., C.; FARIA, A., U.; *et al.* "Action of andiroba oil (*Carapa guianensis*) on *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) semi-engorged females: morphophysiological evaluation of reproductive system". In: **Microscopy Research and Technique**, v. 75, n.12, p.1745- 1754, 2012.

- VERT, M.; LI, S., M.; SPENLEHAUER, G.; GUERIN, P. "Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters". In: **J. Mater. Sci. Mater. Med**, v.3, p. 432 – 446, 1992.
- VIERHOUT, B., P.; DE KORTE, J., D.; DE VOS, B.; BOTTEMA, J., T.; ZEEBREGTS, C., J. "First Application of an Absorbable Skin Stapler in Peripheral Vascular Surgical Procedures". In: **Journal Aesthetic Reconstr. Surg.**, v. 3, n. 1, 2017.
- VILA JATO, J. L. **Tecnologia Farmacêutica**. Madrid: Editorial Sínteses, v.2, 1995.
- VILLARES METALS. Disponível em <
http://www.villaresmetals.com.br/portuguese/1016_PTB_HTML.htm>. Acesso em: 16 de junho de 2014.
- WAITE J., H.; TANZER, M., L. BIOCHEM. "The bioadhesive of Mytilus byssus: a protein containing L-dopa". In: **Biophys. Res. Commun**, n. 96, p. 1554, 1980.
- WAITE, J., H. "Nature's underwater adhesive specialist". In: **J. Adhesion and Adhesives**, v.7, n. 9, 1987.
- WAITE, J., H. "The phylogeny and chemical diversity of quinone-tanned glues and varnishes". In: **Comp. Biochem. Physiol. B**, v. 97, n. 19, 1990.
- WAITE, J., H.; QIN, X. "Polyphosphoprotein from the adhesive pads of Mytilus edulis". In: **Biochemistry**, v. 40, n. 2887, 2001.
- WANG, J.; LIU, C.; LU, X.; YIN, M. "Co-polypeptides of 3,4-dihydroxyphenylalanine and L-lysine to mimic marine adhesive protein". In: **Biomaterials**, v. 28, n. 3456, 2007.
- WYSS, O.; LUDWIG, B., J.; JOINER, R., R. "The fungistatic and fungicidal action of fatty acids and related compounds". In: **Arch Biochem**, v. 7, p. 415–24, 1945.
- WEN, P.; ZHU, D-H.; FENG, K.; LIU, F-J.; LOU, W-Y.; LI, N.; ZONG, M-H.; WU, H. "Fabrication of electrospun polylactic acid nanofilm incorporating cinnamon essential oil/ β -cyclodextrin inclusion complex for antimicrobial packaging". In: **Food Chem**, v. 196, p. 996–1004, 2016.
- WHEAT, J., C; WOLF, J., S., Jr. "Advances in bioadhesives, tissue sealants, and hemostatic agents". In: **Urol. Clin. North. Am.**, v. 36, n. 265, 2009.
- WHITENACK, L., B; SIMKINS, D., C. Jr.; MOTTA, P., J.; HIRAI, M.; KUMAR, A. "Young's modulus and hardness of shark tooth biomaterials". In: **Archives of Oral Biology**, n. 55, v. 3, p. 203-209, 2010.
- WILD, Alexander. Atta Laevigata. Disponível em
 <<http://www.alexanderwild.com/Ants/Taxonomic-List-of-Ant-Genera/Atta/>>
 Acesso em: 25 de outubro de 2013.
- WILLEY, R.; R. **Practical Design and Production of Optical Thin Films**, Marcel Dekker Inc., New York, 2 ed., 2002.

- WOODRUFF, Mia; HUTMACHER, Dietmar. "The return of a forgotten polymer- Polycaprolactone in the 21st century". In: **Progress in Polymer Science**, v. 35, n. 10, p. 1217-1256, 2010.
- WOYENGO, T., A.; RAMPRASATH V., R; JONES, P., J., H. "Anticancer effects of phytosterols". In: **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, p. 813-820, 2009.
- WU, J., C.; MILLS, A.; GRANT, K., D.; WIATER, P., J. "Fracture Fixation Using Shape-Memory (Nitinol) Staples". In: **Orthopedic Clinics of North America**, v. 50, n.3 p. 367–374, 2019.
- WU, H.; ZHAO, C.; NI, J.; ZHANG, S.; LIU, J.; YAN, J.; CHEN, Y.; ZHANG, X. "Research of a novel biodegradable surgical staple made of high purity magnesium". In: **Bioact. Mater**, v. 1, n. 2, p.122-26, 2016.
- YADAV, S., K., KHAN, G., MISHRA, B. "Advances in Patents Related to Intrapocket Technology for the Management of Periodontitis". In: **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 9, n. 2, p.129-145, 2015.
- YAMAMOTO, H.; ASAI, M.; TATEHATA, H.; OHKAWA, K. In: **Peptide Chem**, v.349, 1996.
- YANG, Y., Y., CHUNG, T., S., N., G, N., P. "Morphology, drug distribution, e in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method". In: **Biomaterials**, n. 22, p. 231-241, 2001.
- YAS, Argil, M., G.; VISE, W., M.; BADER, D., C. "Technical adjuncts in neurosurgery". In: **Surg Neurol**, v. 8, p. 331–336, 1977.
- YOSHIDA, Y.; NIKI, E.; NOGUCHI, N. "Cell Death Caused by Selenium Deficiency and Protective Effect of Antioxidants". In: **Chem. Phys. Lipids**, v. 41, n. 278, p. 39428-34, 2003.
- YU, M., E; J; HWANG; DEMING, T. "Role of L-3,4-dihydroxyphenylalanine in mussel adhesive proteins". In: **J. Am. Chem. Soc**, v. 121, p. 5825–6, 1999.
- ZARTNER, Peter; M. D.; CESNJEVAR, Robert, M. D., H. S. M. & M. W. M. "First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby". In: **Catheterization & Cardiovascular Interventions**, v. 66, p. 590–594, 2005.
- ZBERG, B.; UGGOWITZER, P., J.; LÖFFLER, J., F. "MgZnCa glasses without clinically observable hydrogen evolution for biodegradable implants". In: **Nature Materials**, v. 8, p. 887–891, 2009.
- ZHANGA, T.; ZHANG, C.; AGRAHARI, V.; MUROWCHICKC, J. B.; OYLER, N., A.; YOUANA, B., C. "Spray drying tenofovir loaded mucoadhesive and pHsensitive microspheres intended for HIV prevention". In: **Antiviral Research**, v. 97, p. 334–346, 2013.
- ZHU, X; HUANG, H.; XU, K.; HE, J. "Structure and properties of plasma nitrided austenitic stainless steel". In: **20th ASM Heat Treating Society Conference Proceedings**, p. 217-221, 2000.

APÊNDICE A - DESENVOLVIMENTOS DE CARTUCHO, ESTOJO E MALETA PARA O ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DOS PRODUTOS DESENVOLVIDOS.

A embalagem faz parte do ciclo de vida no desenvolvimento de biomateriais até sua aplicação final no produto, Ratner *et al.* (2013). Mediante esse entendimento, foi projetado embalagem do tipo cartucho para armazenamento do novo grampo de sutura de duas molas, conforme esquematizado na Figura 1 e detalhado no Anexo F.

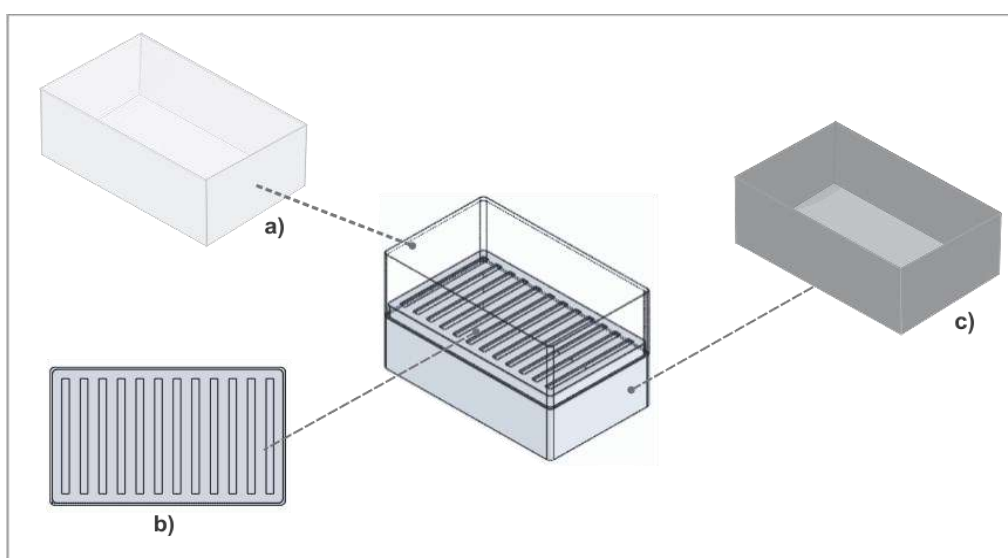


Figura 1 – Cartucho para armazenamento do grampo de sutura: (a) tampa de material acrílico transparente (b) divisória com cavidades para organização e (c) caixa para encaixe da divisória com cavidades.

O cartucho foi desenvolvido para organizar e conservar os grampos de duas molas recobertos com substâncias ativas. Esse possui tampa de material acrílico na cor transparente, Figura 1 (a), e divisória com cavidades para organização dos grampos de material polipropileno (PP), Figura 2 (b). Salienta-se que a caixa de encaixe da divisória com cavidades também é de material polipropileno, Figura 3 (c). É importante destacar que, a organização e posicionamentos dos grampos no cartucho facilita a sua rápida e segura manipulação com o aplicador, conforme mostrado na Figura 65.

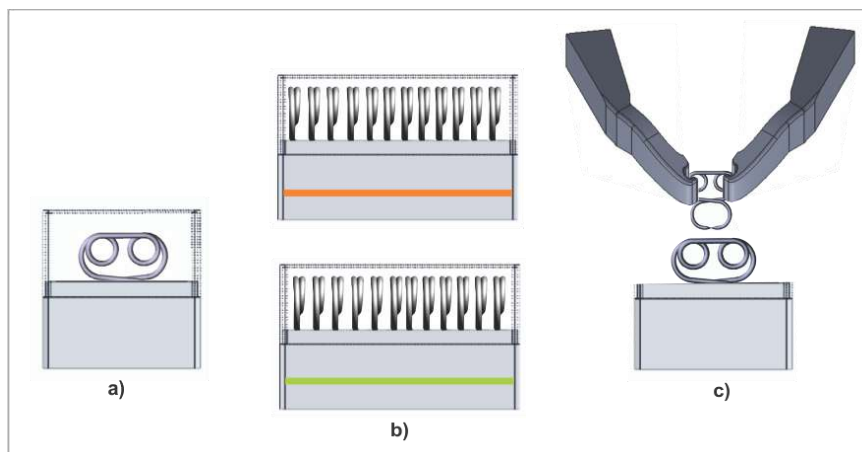


Figura 2 – (a) Vista frontal do cartucho com o grampo de sutura posicionado na embalagem; (b) cartucho em vista lateral mostrando a disposição dos grampos e com identificação via cores sobre tipo de recobrimento; (c) manipulação do grampo com aplicador sendo retirado do cartucho.

Em cada cartucho pode ser acondicionado doze grampos. Na lateral dessas embalagens foram propostos indicativos como faixas com cores verde e alaranjado sobre o tipo de recobrimento antimicrobiano, filmes finos de sucupira ou andiroba.

Para o armazenamento e organização dos cartuchos de grampos, ponteiros ou aplicador, bem como para facilitar a esterilização dos instrumentos, foi desenvolvido um estojo autoclavável com repartições reguláveis de material AISI 304, conforme identificado na Figura 3 e detalhado no Anexo G.

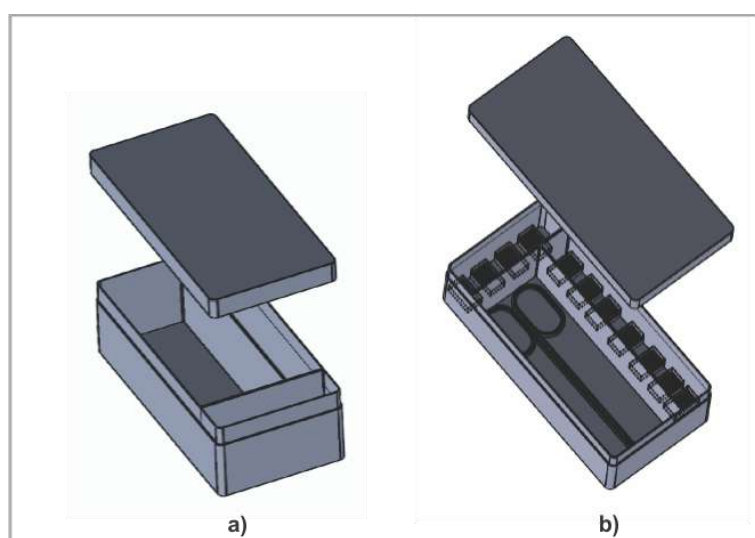


Figura 3 – (a) Projeto estojo autoclavável de AISI 304 e (b) organização interna com cartuchos de grampos e instrumentos.

Para compactar, organizar e facilitar o transporte do estojo contendo grampos e aplicadores, principalmente se tratando do uso deste em áreas longínquas em situações emergenciais e corriqueiras, foi projetado uma maleta de material polipropileno, como mostra a Figura 4 e Anexo H.

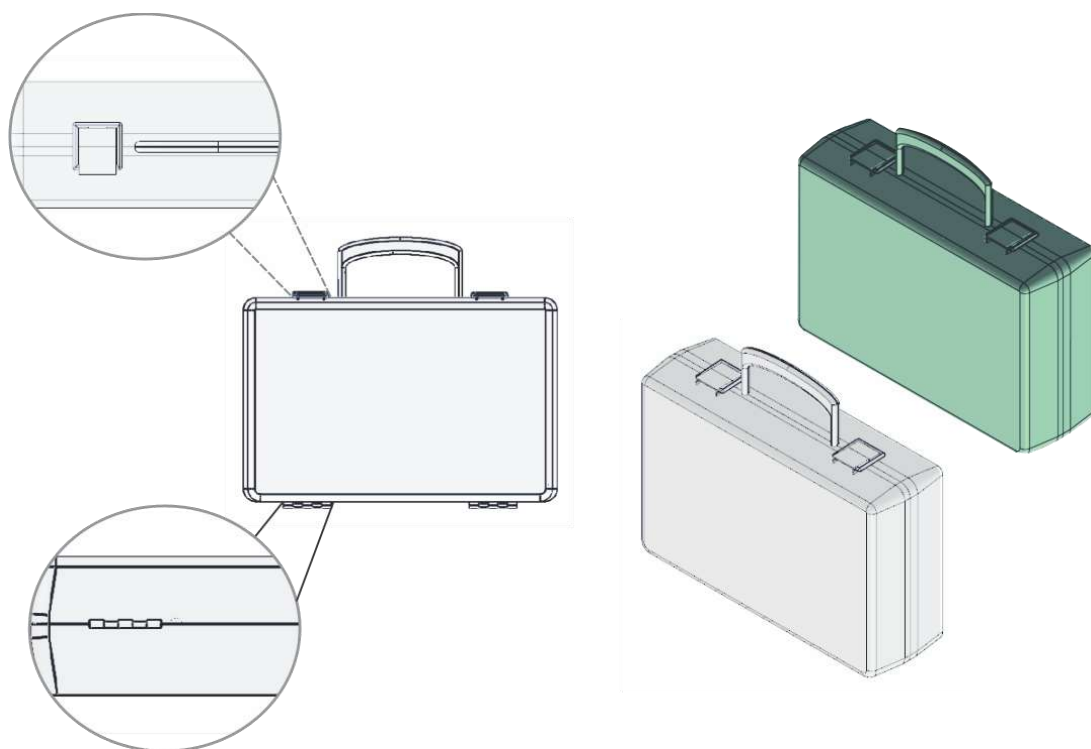


Figura 4 – Projeto maleta organizadora e de transporte com identificação dos sistemas de fechamento, vedação e dobradiças e com duas opções de cores, branco e verde.

Conforme a Figura 4, o design da maleta apresenta duas tampas e sistemas de fechamento e dobradiça em polipropileno ou polietileno (PE). Fabricação via processo de rotomoldagem, através desse processo obtêm-se peças ocas ou abertas, simples ou com alto nível de complexidade a baixo custo, Crawford (1996) e Beall (1998).

De acordo com a Figura 5, as embalagens desenvolvidas podem ser empilhadas umas nas outras para facilitar a organização e transporte.

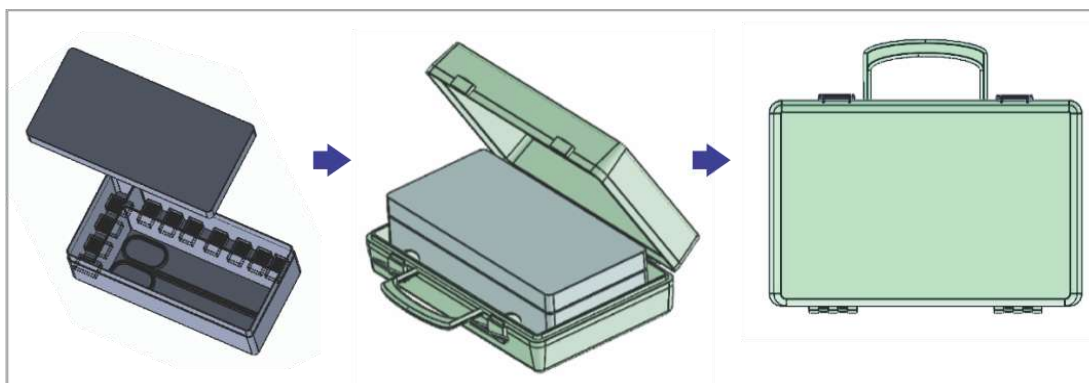


Figura 5 – Esquema de empilhamento das embalagens para facilitar a organização e transporte.

Além das cores, aplicação personalizada foi proposta para a maleta, visto que o grampo de sutura foi bioinspirado na formiga *Atta laevigata*. A proposta visa diferenciar o kit de produtos, personalizando-os, conforme demonstrado na Figura 6.



Figura 6 – Maletas em diferentes cores e personalizadas com simbologia referente ao projeto do grampo bioinspirado na *Atta laevigata*.

Moura e Banzato (2000) ressalta que, a função da embalagem é conter e proteger os produtos durante sua movimentação, transporte, armazenagem, comercialização e consumo. Com o decorrer do tempo essa adquiriu outras funções em diversas situações, não sendo possível mais considerar um produto sem a sua embalagem, dada a forte inter-relação entre ambas. Dessa forma, todas as embalagens desenvolvidas a partir do projeto de produto do grampo biomimético visaram tornar a prática de sutura mais eficiente e segura. O conjunto de produtos e embalagem permitem utilizações versáteis, podendo ser empregadas desde centros de emergência em grandes cidades até regiões longínquas, como é o caso no interior dos estados que compreendem a Amazônia, populações ribeirinhas, fronteiras e programas de saúde indígena.

REFERÊNCIAS:

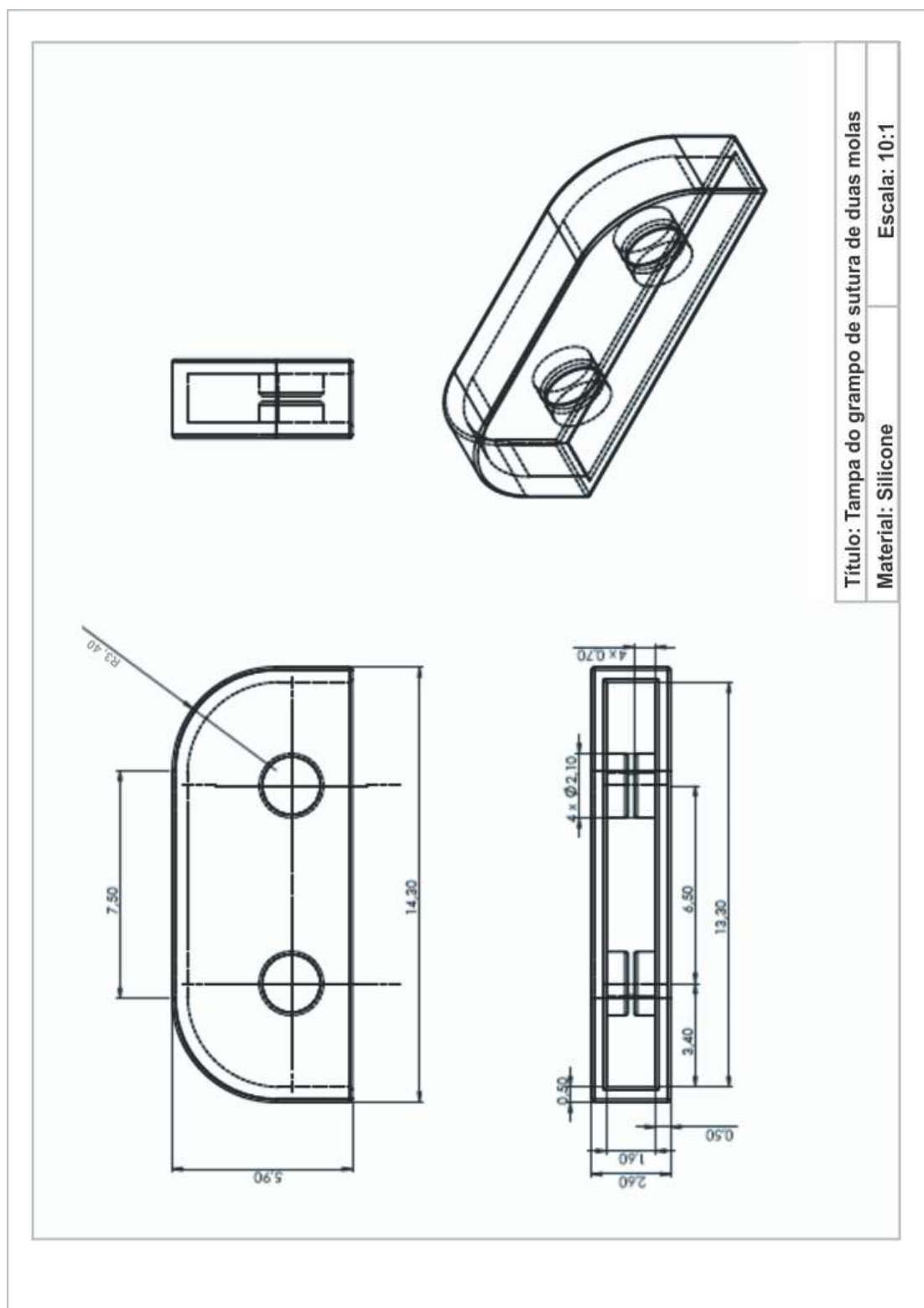
BEALL, G., L. *Rotational Molding: Design, Materials, Tooling and Procesing*. Carl Hanser Verlag, Munich, 1998.

CRAWFORD, R., J. *Rotational moulding of plastics*. John Willey, New York, 1996.

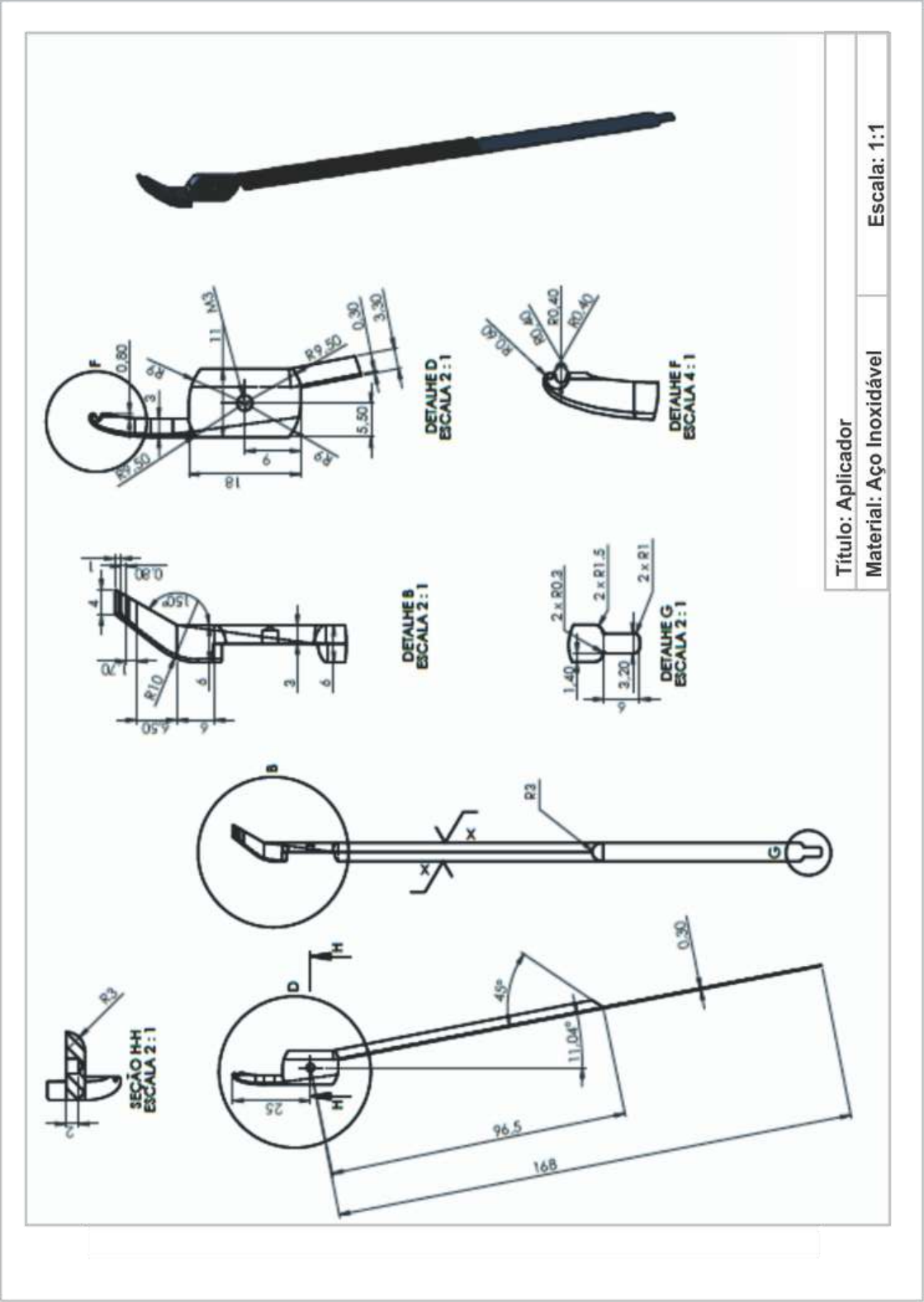
MOURA, R. A.; BANZATO, J. M. *Embalagem, Unitização & Containerização*. IMAM, São Paulo, 2000.

RATNER, B., D; HOFFMAN, A., S; SCHOEN, F., J; LEMONS, J., E. *Biomaterials Science – An Introduction to Materials in Medicine*; Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds; Elsevier: Oxford, cap. Biomaterials Science: An Evolving, Multidisciplinary Endeavor, 2013.

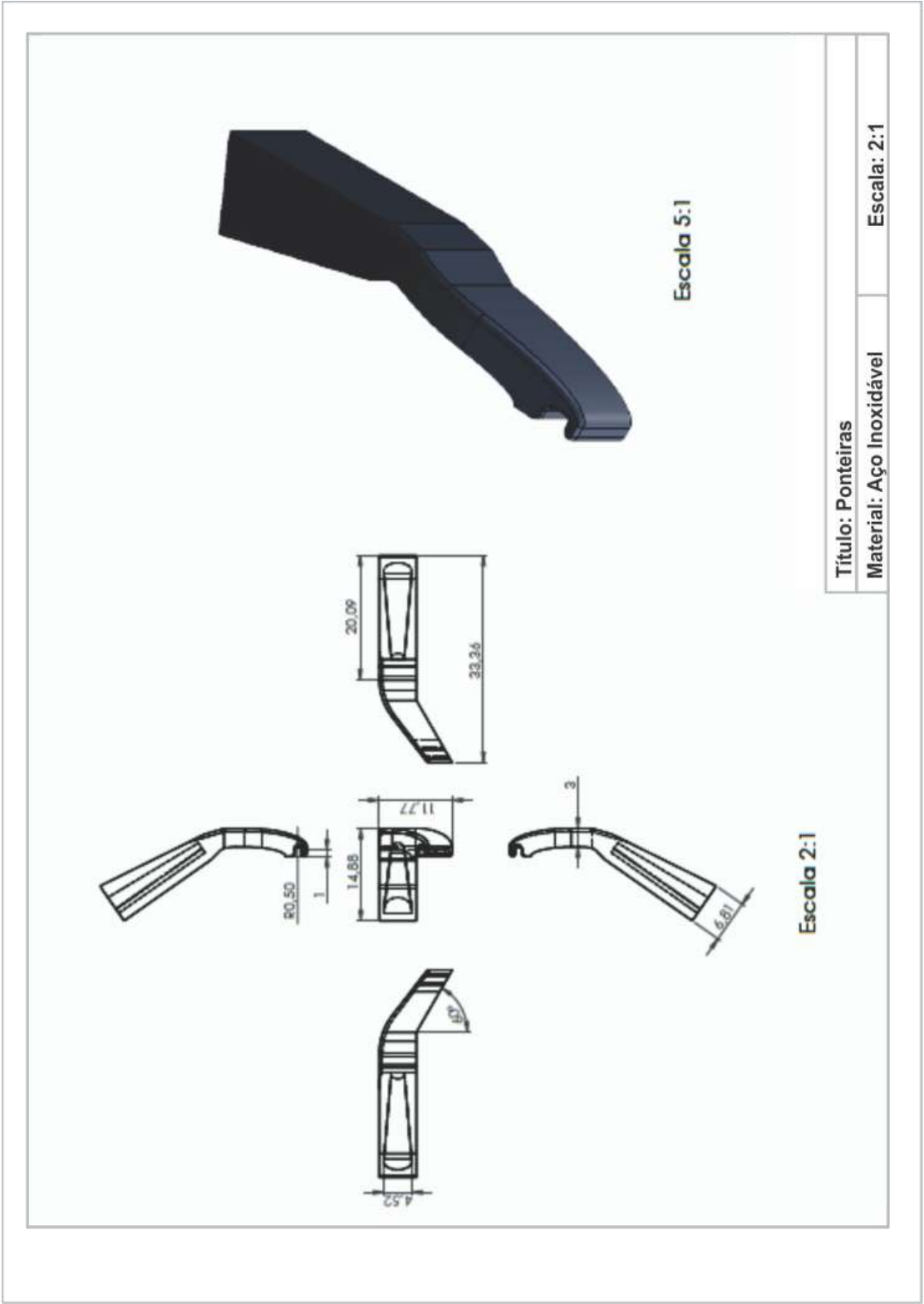
ANEXO A – DIMENSÕES DA TAMPA DO GRAMPO DE DUAS MOLAS



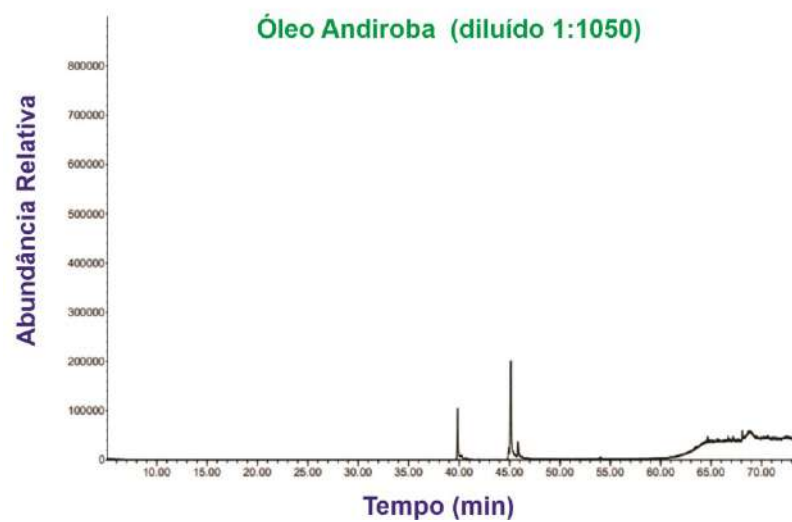
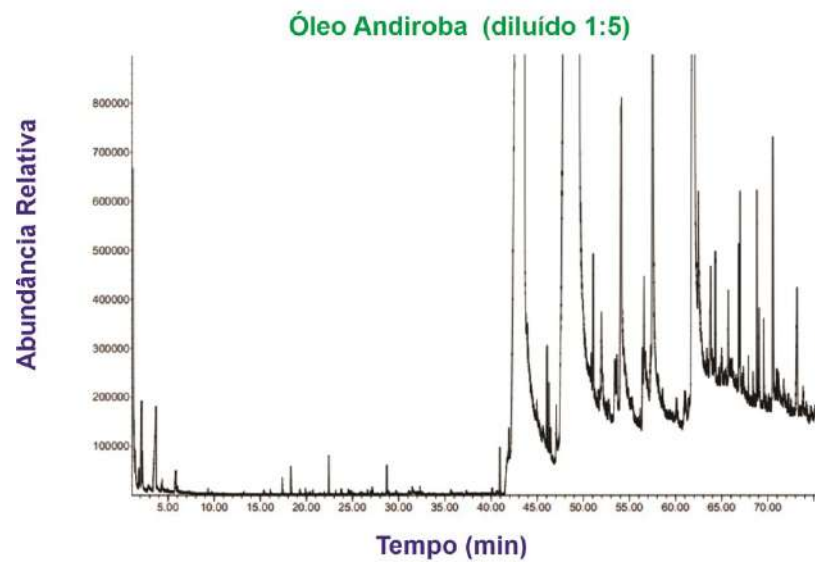
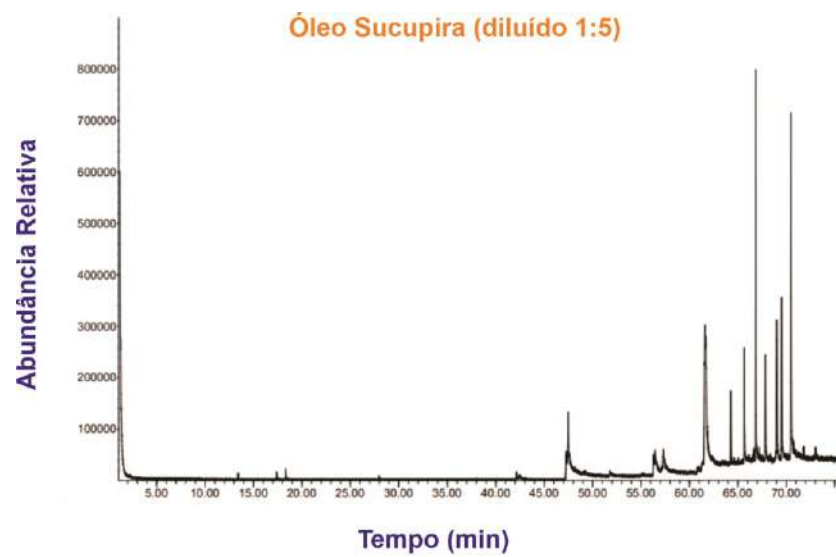
ANEXO B – DIMENSÕES DO APLICADOR OU PINÇA CIRÚRGICA



ANEXO C – DIMENSÕES DAS PONTEIRAS PARA ENCAIXE

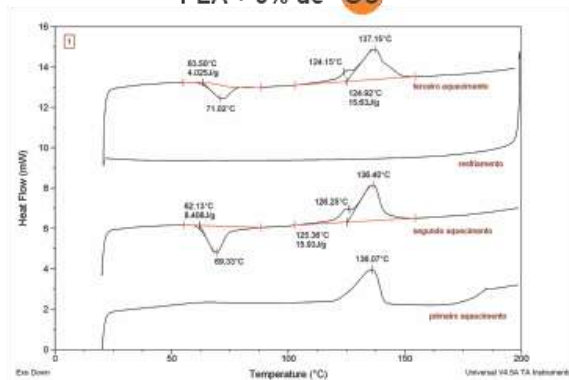


ANEXO D – CROMATOGRAMAS DOS ÓLEOS

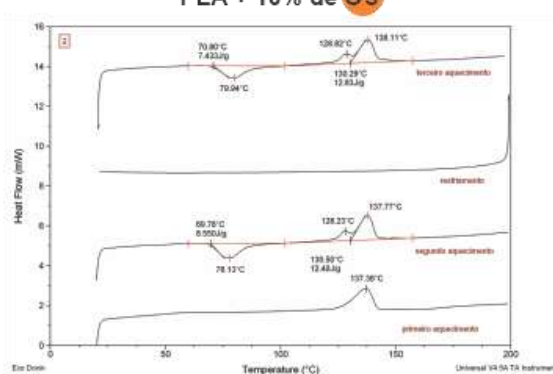


ANEXO E – GRÁFICOS DAS AMOSTRAS ANALISADAS POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

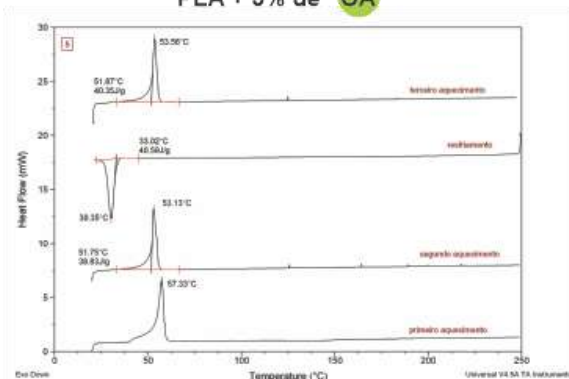
PLA + 5% de OS



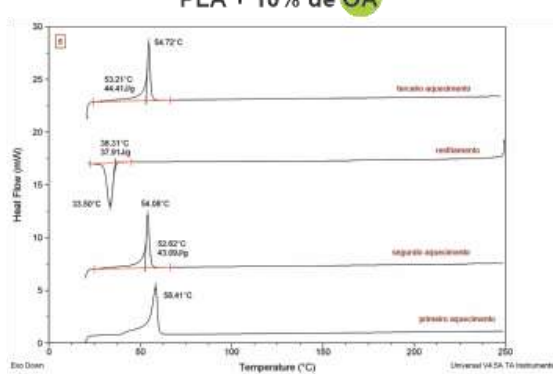
PLA + 10% de OS



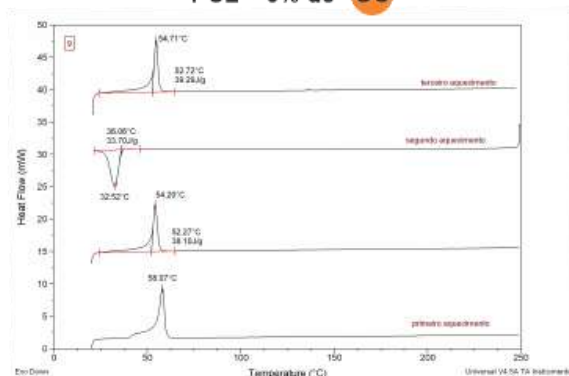
PLA + 5% de OA



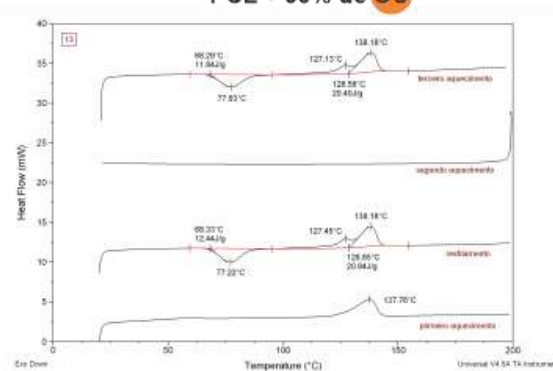
PLA + 10% de OA



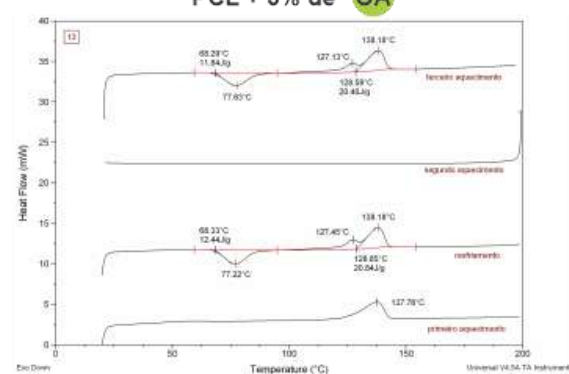
PCL + 5% de OS



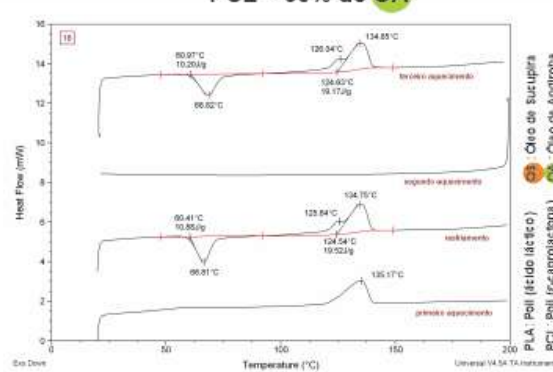
PCL + 30% de OS



PCL + 5% de OA

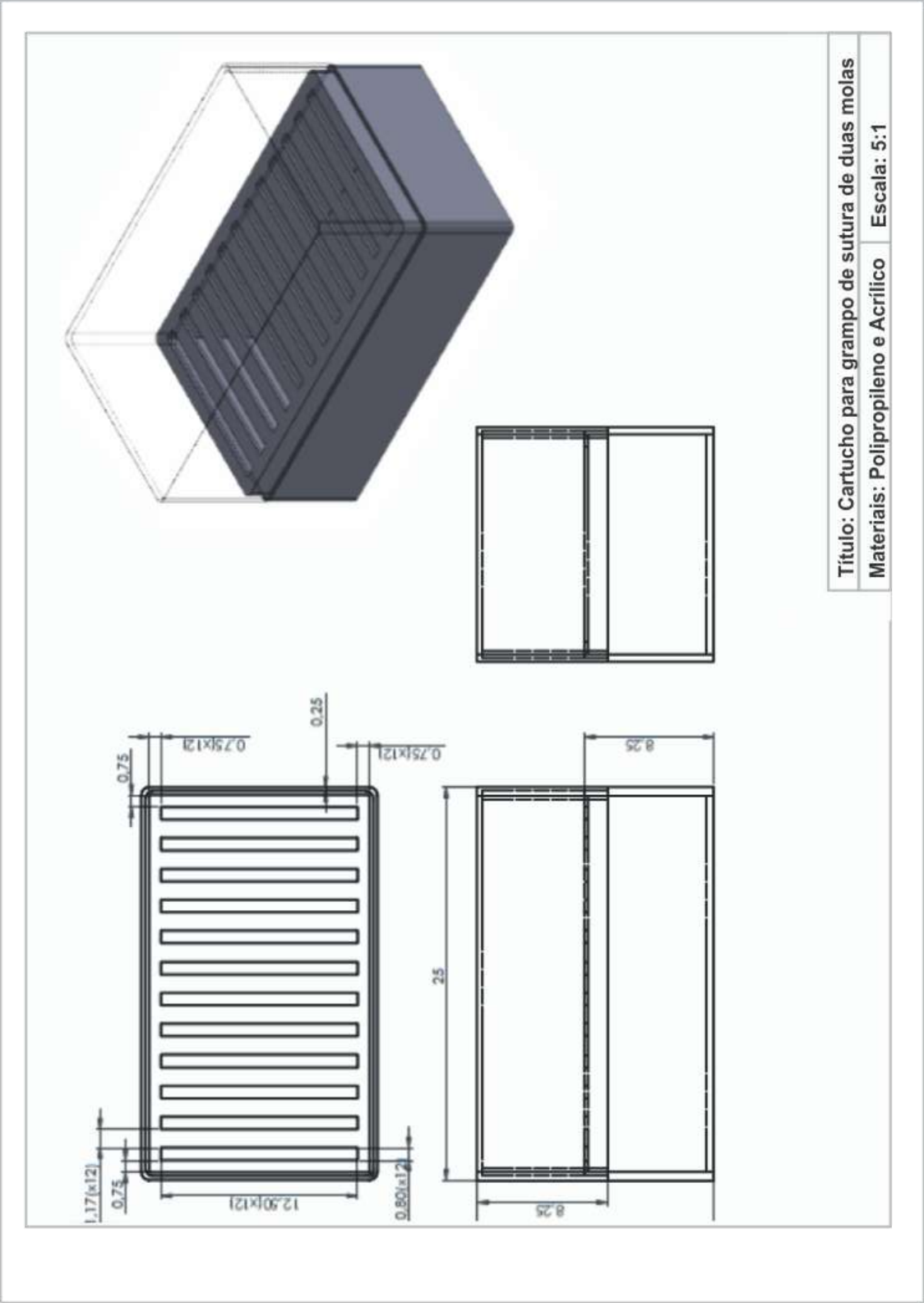


PCL + 30% de OA

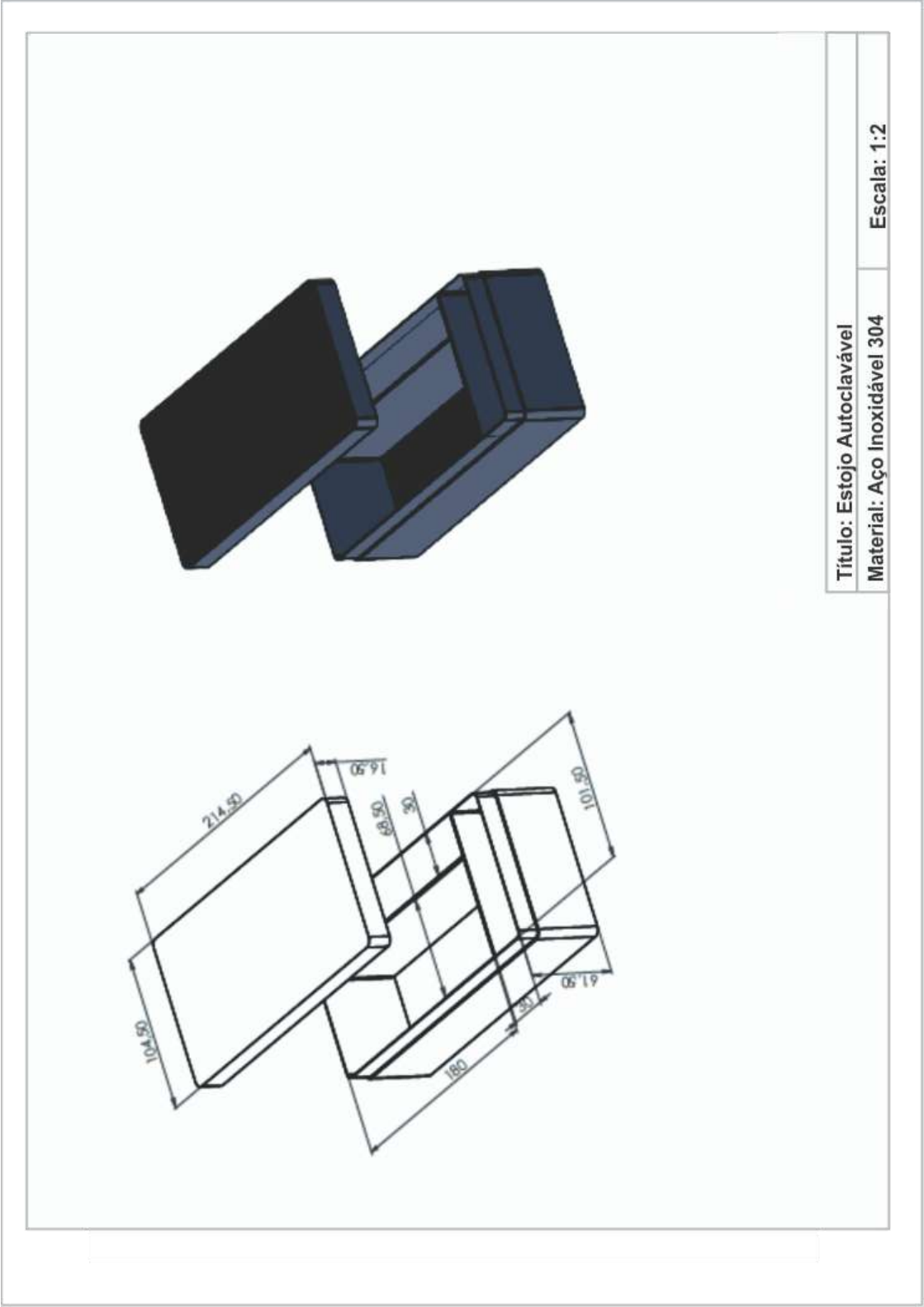


PLA: Polí (ácido láctico)
PCL: Polí (ε-caprolactona)
OA: Óleo de Algodão
OS: Óleo de Sussupira

ANEXO F – DIMENSÕES DO CARTUCHO PARA O GRAMPO DE SUTURA DE DUAS MOLAS



ANEXO G – DIMENSÕES DO ESTOJO AUTOCLAVÁVEL



ANEXO H – DIMENSÕES DA MALETA ORGANIZADORA E DE TRANSPORTE

