

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO RIO
GRANDE DO SUL – CAMPUS FELIZ

VANESSA RHODEN

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE SUPERFICIAL EM PRÓTESE CRANIANA DE
PMMA FRENTE A DIFERENTES CONDIÇÕES DE pH

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de bacharelado em Engenharia
Química.

Área da Engenharia Química: Tecnologia Química

Sub-área: Polímeros

Orientador: Francisco Cunha da Rosa

Feliz

2021

VANESSA RHODEN

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE SUPERFICIAL EM PRÓTESE CRANIANA DE
PMMA FRENTE A DIFERENTES CONDIÇÕES DE pH**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de bacharelado em Engenharia Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharela em Engenharia Química.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. André Zimmer

Prof. Dra. Cinthia Gabriely Zimmer

ORIENTADOR

Prof. Dr. Francisco Cunha da Rosa

Feliz, 06 de Setembro de 2021.

AGRADECIMENTOS

Ao meu professor e amigo, Francisco Cunha da Rosa, que acreditou na possibilidade de desenvolver o presente tema de trabalho. Que não mediu esforços em traçar o caminho para o desenvolvimento do meu trabalho de conclusão, de modo a representar um exemplo essencial.

A Michele Stéfani Peters Enders, por compartilhar o seu conhecimento nas considerações extraordinariamente construtivas ao meu trabalho.

Aos professores, André Zimmer e Cinthia Gabriely Zimmer, pela participação como banca examinadora e por todas as considerações para o aperfeiçoamento deste trabalho.

A instrumentalista, Marcele Peruzzo, que disponibilizou seu tempo e conhecimento para o desenvolvimento da etapa experimental deste trabalho. Que fez do seu conhecimento o meu no uso da técnica de microscopia eletrônica de varredura.

A minha mãe, excelentíssima Mara Maria Klein e junto dela, o meu irmão Rafael Rhoden, que dispuseram de muito carinho e estímulo no decorrer desse semestre.

Ao meu companheiro, Elias Fell Plentz pela amizade, apoio e confiança durante essa caminhada, pela paciência e carinho afetivamente dispostos a mim, com cumplicidade e amor.

*“Se fui capaz de enxergar um pouco mais
adiante do que outros homens, foi porque
me apoiei em ombros de gigantes”.*

(Isaac Newton)

RESUMO

O polimetilmetacrilato (PMMA) é um biomaterial muito utilizado para a construção de próteses visando a substituição de partes ósseas das mais variadas partes do corpo humano, dentre as quais, partes do crânio. Seus efeitos estruturais sobre o corpo humano ainda não são conclusivos. Muitos trabalhos acadêmicos abordam técnicas de reconstrução craniana utilizando recursos computacionais, porém, pouco se encontra sobre a análise da interação entre as próteses cranianas e o meio em que elas irão se habituar, no interior do crânio. Por esse motivo, este estudo objetivou avaliar *in vitro* a estabilidade superficial do PMMA utilizado em próteses de crânio frente a diferentes meios líquidos que simulam fluidos corporais em temperatura média do corpo humano. Para tanto, sobre as amostras de PMMA foram realizadas análises por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e por termogravimetria (TGA). Além disso, para avaliar possíveis efeitos sobre os meios líquidos em contato com as próteses, foi feito o acompanhamento do pH destes meios no início e ao final dos dias de avaliação. Como resultados mais relevantes sobre as superfícies das próteses, pode-se destacar que o PMMA pode não ser considerado um material tão estável quanto esperado. Isso pode ser comprovado pelas alterações significativas de pH após os 14 dias de teste em todos os meios avaliados, assim como pelas alterações estruturais, principalmente observadas através da análise das imagens obtidas por MEV.

Palavras-chave: Próteses de crânio. MEV. TGA. PMMA. Interação superficial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração esquemática do MEV.....	31
Figura 2: Imagem da prótese de PMMA avaliada neste trabalho.....	35
Figura 3: Grânulos esféricos identificados na amostra controle de PMMA a partir da análise de MEV por SE, onde em (A) é uma imagem com magnificação de 20 μ m e em (B) é uma imagem com magnificação de 10 μ m.	42
Figura 4: Captura de imagem originada a partir da análise de MEV por SE da amostra controle de PMMA, com magnificação de 100 μ m.....	44
Figura 5: Captura de imagem originada a partir da análise de MEV por BSE da amostra controle de PMMA, com magnificação de 10 μ m.	45
Figura 6: Captura de imagem originada a partir da análise de MEV por BSE da amostra controle de PMMA, com magnificação de 2 μ m.	45
Figura 7: Captura de imagem originada a partir da análise de MEV por SE da amostra controle de PMMA, com magnificação de 2 μ m.	46
Figura 8: Capturas de imagens da análise de MEV por SE das amostras com magnificação de 2 μ m. Onde em (A) amostra acondicionada em solução com pH 9,00; em (B) com pH 7,40 e em (C) com pH 3,00.....	47
Figura 9: Capturas de imagens da análise de MEV por SE das amostras com magnificação de 20 μ m. Onde em (A) amostra acondicionada em solução com pH 9,00; em (B) com pH 7,40 e em (C) com pH 3,00.....	49
Figura 10: Capturas de imagens da análise de MEV por BSE das amostras com magnificação de 2 μ m. Onde em (A) amostra acondicionada em solução com pH 9,00; em (B) com pH 7,40 e em (C) com pH 3,00.....	51
Figura 11: Resultados da análise de MEV por EDS da amostra controle de PMMA, onde no lado esquerdo, tem-se a imagem da amostra com os pontos marcados para a análise e no lado direito, tem-se o gráfico com os resultados com os picos dos elementos encontrados.....	53
Figura 12: Resultados da análise de MEV por EDS da amostra com pH 9,00, onde no lado esquerdo, tem-se a imagem da amostra com os pontos marcados para a análise e no lado direito, tem-se o gráfico com os resultados com os picos dos elementos encontrados.....	54
Figura 13: Resultados da análise de MEV por EDS da amostra com pH 7,40, onde no lado esquerdo, tem-se a imagem da amostra com os pontos marcados para a análise e no lado direito, tem-se o gráfico com os resultados com os picos dos elementos encontrados.....	55
Figura 14: Resultados da análise de MEV por EDS da amostra com pH 3,00 onde no lado esquerdo, tem-se a imagem da amostra com os pontos marcados para a análise e no lado direito, tem-se o gráfico com os resultados com os picos dos elementos encontrados.....	56
Figura 15: Resultados da análise de MEV por EDS a uma magnificação de 100 μ m com base nos picos elementares obtidos para a amostra: a) controle; b) em pH 9,00; c) em pH 7,40 e d) em pH 3,00.	57
Figura 16: Gráficos dos resultados obtidos a partir da análise de TGA, onde em (A) corresponde a amostra padrão, (B) a amostra com pH 9,00, (C) a amostra com pH 7,40, (D) a amostra com pH 3,00 e (E) o gráfico com as curvas de todas as amostras conforme cada cor.	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação das propriedades do PMMA	24
Tabela 2: Composição da amostra de PMMA.....	36
Tabela 3: Identificação das amostras <i>versus</i> condição de avaliação	38
Tabela 4: Tabela com dados das amostras de antes e depois de colocar nas soluções.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

PMMA – Poli(metacrilato de metila), (origem do inglês *polymethyl metacrilato*).

TC – Tomografia Computadorizada.

RM – Ressonância Magnética.

DICOM – Imagem Digital e Comunicações em Medicina, (origem do inglês *Digital Imaging and Communications in Medicine*).

CAD – Desing com auxilio do computador, (origem do inglês *Computed Aided Desing*).

STL – Linguagem de triangulação padrão, (origem do inglês *Standard Triangulation Language*).

DMLS – Sinterização Direta de Material a Laser, (origem do inglês *Direct Laser Material Sintering*).

VCM – Moldagem fundida a vácuo, (origem do inglês *Vacuum Cast Molding*).

3DP – Impressão Tridimensional.

UV – Raios Ultravioletas.

qsp – Quantidade Suficiente para.

TCE – Traumatismo Crânio Encefálico.

SUS – Sistema Único de Saúde.

MO – Microscópio Ótico.

MET – Microscópio Eletrônico de Transmissão.

LSM – *Low Shear Mixing*.

HSM – *Higj Shear Mixing*.

EISA – Eletrofiação com Ativação Superficial Induzida.

PS – Poliestireno.

HA – Hidroxiapatita.

HR – Hospital de Restauração.

ASPS – American Society of Plastic Surgeons.

ICP-MS – Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado, (origem do inglês *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*).

MAD – Decomposição por micro ondas, (origem do inglês *Microwave Decomposition*).

LCR – Líquido cefalorraquidiano.

SNC – Sistema nervoso central.

Pd – Paládio.

Au – Ouro.

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura.

TGA – Análise Termogravimétrica.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS	15
1.1.1 Objetivo geral	15
1.1.2 Objetivos específicos.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 CRANIOPLASTIA.....	16
2.2 RECONSTRUÇÃO CRANIANA	18
2.3 MÉTODOS DE FABRICAÇÃO DE PRÓTESES CRANIANAS.....	19
2.3.1 Método por Prototipagem Rápida.....	19
2.3.2 Método por Impressão Tridimensional	20
2.3.3 Método por Estampagem Convencional.....	21
2.3.4 Método por Estereoligrafia	21
2.3.5 Método por Sinterização Direta de Metal a Laser	22
2.4 FABRICAÇÃO E PROPRIEDADES DO POLIMETACRILATO DE METILA.....	22
2.5 FLUIDOS CORPORAIS	26
2.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	28
2.6.1 Conceitos básicos sobre MEV.....	29
2.6.2 MEV em materiais poliméricos	32
2.7 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA	33
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
3.1 AMOSTRA.....	34
3.2 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	36
3.3 PREPARO DE SOLUÇÕES	37
3.4 MÉTODO.....	38
3.4.1 Análise de Superfície por MEV frente a diferentes condições.....	38
3.4.2 Análise termogravimétrica sobre PMMA	39
3.4.3 Avaliação de pH nas soluções de acondicionamento	40
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	41

4.1 ANÁLISE DE SUPERFÍCIE POR MEV	41
4.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA SOBRE PMMA	58
4.3 ANÁLISES DE PH DAS SOLUÇÕES AVALIADAS	65
5 CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS	68

1 INTRODUÇÃO

O fator etiológico mais comum dos defeitos cranianos adquiridos, é o traumatismo cranioencefálico decorrente de acidentes automobilísticos, quedas e agressões interpessoais, que leva muitas vezes à necessidade de uma abordagem neurocirúrgica para o tratamento de injúrias cranioencefálicas, durante a fase aguda do tratamento (SAHOO, 2010).

Nas perdas ósseas da calota craniana de espessura total, a cranioplastia tem o principal objetivo de proteger o encéfalo e corrigir uma deformidade estética extremamente aparente (YAREMCHUCK, 2006).

Na medicina atual cada vez mais, é possível observar o trabalho conjunto de equipes especializadas de forma a implementar tecnologias a serviço do bem comum. Um exemplo prático onde ocorre a colaboração de diversos setores acadêmicos e industriais é a medicina restauradora, também conhecida como plástica reconstrutiva, que atualmente está se desenvolvendo rapidamente.

Segundo a American Society of Plastic Surgeons (ASPS) (2003), a plástica reconstrutiva é executada nas estruturas anormais do corpo, causadas por defeitos de nascimentos ou de maneira adquirida, sendo por traumas ou ferimentos, infecções ou tumores. Conforme Meyer et al. (2003), em muito se compartilham informações das áreas de cirurgia, computação e engenharia para a confecção dos implantes médicos. De modo que, durante uma longa trajetória, a cranioplastia, vem evoluindo e apresentando soluções cada vez mais próximas da realidade de cada paciente. Atualmente, a cranioplastia é tratada através de implantes individuais que segundo Eufinger e Saylor (2001), a fonte de obtenção dos implantes podem ser:

- Autólogos: quando são retirados do próprio ser vivo;
- Não autólogos: evidenciado que é originário de outro, sendo subdividido em:
 - Homólogos: quando da mesma espécie;
 - Heterólogos: quando de outra espécie.
- Aloplásticos: com a utilização de materiais que são originários de resinas, polímeros, metais e as cerâmicas.

A reconstrução do defeito do crânio é uma das operações cirúrgicas mais difíceis, devido à complexidade da forma do crânio e a diferença da anatomia de cada crânio. A melhor maneira de tratar defeitos cranianos seria o transplante de osso

autólogo, pois isso teria menos complicações de infecção, menos reações que muitas vezes podem ser agressivas ao corpo, como um período de adaptação.

Com a evolução dos biomateriais, os materiais aloplásticos vêm sendo utilizados com maior amplitude nas diversas áreas da medicina, e em especial nas cranioplastias. A confecção de próteses customizadas, que possuem dimensões e formas adequadas para a correção de cada tipo de defeito, permite o uso cada vez mais abrangente do material aloplástico. Diversos são os métodos utilizados com essa finalidade. O recurso da prototipagem rápida na área da saúde, é um dos principais e consiste na confecção de um modelo tridimensional compatível com a estrutura anatômica a ser tratada, obtido por meio de informações coletadas a partir de dados do exame de imagem, como a tomografia computadorizada. É através destes protótipos, que retratam de forma fidedigna o defeito que as próteses customizadas são confeccionadas, tornando todo o processo de tratamento mais eficiente, simples e preciso (CHIM, 2005).

O PMMA é usado desde 1940 por Zander (apud SANAN e HAINES, 1997) para reparo dos defeitos craniofaciais e é a escolha de muitos autores, como: Matsuno et al. (2006) e Moreira et al. (2003). Segundo Sanan (1997), no Brasil é o aloplástico mais disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para a reconstrução craniana. O material consiste em um kit com um componente do polímero em pó, sendo geralmente numa proporção de 30 gramas e um componente do monômero líquido, sendo este geralmente em torno de 17 mL que, quando misturados, formam uma resina acrílica em um processo de polimerização. E, durante essa polimerização, o PMMA vai endurecendo gradativamente e pode ser moldado de forma que se adapte ao defeito ósseo desejado.

O presente trabalho utiliza como amostragem de análise, uma prótese customizada conforme descrito acima. A sua moldagem é geralmente realizada no transoperatório, podendo ser modelado utilizando um molde previamente confeccionado a partir das medidas necessárias (KANASHIRO et al., 2007).

Todavia, infelizmente o custo das próteses cranianas customizadas, seja qual for o material utilizado, ainda dificulta a sua disponibilidade de uma forma geral.

Instituições como, o Hospital da Restauração (HR), situado em Recife, no estado de Pernambuco, é uma das referências no atendimento a traumatismos cranianos e suas sequelas. As reconstruções de calota craniana nos pacientes

submetidos a craniectomias descompressivas eram realizadas no transoperatório com moldagem manual do PMMA em cima do defeito ósseo. E, a partir de 2014, o serviço de Cirurgia Plástica do HR passou a realizar estas reconstruções com próteses de PMMA customizadas por prototipagem (MARICEVICH; CAMPOLINA, 2015).

O procedimento intraoperatório para reconstrução de calotas cranianas é complexo e pode apresentar fatores agravantes, como o preparo da mistura de PMMA, também denominada como cimento ósseo, a qual produz reações exotérmicas e monômeros tóxicos quando em contato com a membrana cerebral, a dura-máter, além de uma dependência de técnicas de moldagem manual que são exigidas do cirurgião para a reconstrução (PENÃ, 2018).

O presente trabalho de conclusão de curso apresenta um estudo para avaliar a biocompatibilidade relativa a uma prótese de crânio, feita a partir da manufatura aditiva realizada por meio da reação de polimerização entre um composto em pó do polímero e um monômero líquido, originando o PMMA.

Uma das principais vantagens da utilização do PMMA, é a sua porosidade na arquitetura interna que se torna condição fundamental para a estabilização e neoformação tecidual junto ao mesmo. Também de extrema importância é a relação com a interconectividade e acessibilidade destes que juntos são cruciais para o crescimento do tecido ósseo.

O crescimento do tecido hospedeiro em direção aos poros do implante além de promover sua fixação também diminui a área do implante potencialmente exposta a infecções. Em casos de exposição ou contaminação, os processos infecciosos e inflamatórios ficarão restritos somente a área comprometida primeiramente, assim não envolvendo a totalidade da estrutura implantada.

Os corpos porosos, entretanto, tem também suas desvantagens, as principais estão relacionadas com a baixa resistência mecânica inicial, o intra crescimento ósseo é dependente das direções dos esforços de tensão e cisalhamento (SOUSA, 2009).

O homem descobre e produz novos materiais elaborados a partir de componentes encontrados na natureza e, desta forma, novos riscos à saúde também são introduzidos. Por exemplo, durante as décadas de 60 e 70, a utilização industrial e o consumo de Co e seus compostos aumentou à taxa de 2 a 5% ao ano (ELINDER; FRIBERG, 1986).

Segundo Alves; Rosa (2003), o Brasil já começou a enfrentar este novo desafio no que diz respeito à saúde ocupacional, ou seja, faz se necessário aplicar procedimentos preventivos para os efeitos adversos à saúde ocasionados pelo Co e outros compostos. Em função desses fatos, cresce a importância dos conhecimentos em relação a biocompatibilidade dos materiais com o seu meio de utilização, como nas próteses cranianas.

Entretanto, ainda há poucos estudos que tenham feito avaliações de interações físico-químicas entre polímeros e fluidos biológicos. Sendo assim, o uso de biomateriais deve passar essencialmente por análises em todo o seu percurso de avaliação científica englobando, desde ensaios *in vitro*, até os estudos que avaliem as possíveis contaminações com elevada toxicidade em próteses poliméricas. Neste âmbito, análises como espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) após decomposições ácidas por micro ondas (MAD) que determinaram doses elevadas de metais como Cd, Pd e Hg em suas composições.

Na sequência que outra análise que pode ser feita em superfícies de polímeros para maiores informações analíticas envolve MEV. Com o intuito de fazer com que o feixe de elétrons primários tenha efeito na amostra de modo a gerar uma imagem (COSTA, 2016).

Por fim, tendo em vista o pequeno número de estudos encontrados sobre próteses cranianas e a necessidade de maiores informações que possam prever danos a pessoas que necessitem de próteses de PMMA, lincado a um fato de uma vivência familiar, que serviu como estímulo. Sendo assim, o presente estudo busca avaliar a possível influência de fluidos biológicos simulados em diferentes valores de pH sobre a superfície do PMMA usando próteses cranianas.

1.1 Objetivos

Esse estudo se propõe a buscar mais informações analíticas a respeito da possível degradação superficial do polímero PMMA, utilizado em próteses cranianas, frente a uma condição *in vitro* que simula parâmetros físico-químicos de fluidos corporais, como o líquido cefalorraquidiano.

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a estabilidade superficial de próteses de crânio formadas por PMMA frente a um meio líquido que simule fluidos corporais humanos.

1.1.2 Objetivos específicos

Para que seja alcançado o objetivo do estudo, os seguintes objetivos específicos devem ser atendidos:

1. Avaliar o possível desgaste superficial de uma prótese de PMMA em um meio líquido que simule as condições físico-químicas do líquido cefalorraquidiano (ensaio *in vitro*), utilizando imagens de MEV;
2. Com o emprego de MEV, verificar a possível existência de deformidades na superfície do polímero empregado para próteses cranianas sintéticas;
3. Avaliar a influência do pH do meio líquido sobre a possibilidade de desgaste da prótese;
4. Avaliar possíveis efeitos sobre PMMA através de análise termogravimétrica (TGA);
5. Procurar contribuir com a literatura sobre o tema com mais informações a respeito das possíveis interações químicas entre PMMA e fluidos corporais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo será realizada a revisão da literatura a respeito de aspectos importantes associados às próteses poliméricas na medicina e a partir disso se discorrerá sobre a composição e importância de se avaliar a possível degradação dos materiais constituintes das próteses em contato com o organismo humano.

2.1 CRANIOPLASTIA

Cranioplastia é o nome dado à reconstrução de falhas cranianas e é um procedimento desafiador para neurocirurgiões devido à complexidade dos defeitos cranianos que podem ser encontrados em diferentes pacientes (ANDRABI, 2017).

A perda de parte da calota craniana representa grande risco para o paciente (FRITSCHER, 2018). Dessa forma, normalmente a cranioplastia é o tratamento relacionado a doenças congênitas, traumas, tumores cerebrais, dentre outros. Suas principais indicações são para uma estética natural do contorno craniano, proteção contra traumas e proteção contra síndrome de trefinado. Essa síndrome trata-se da deterioração neurológica ocasionada devido a ação da pressão atmosférica e pressão do tecido craniano atuando na região onde há remoção óssea considerável. Os procedimentos de reconstrução craniana normalmente utilizam ossos autólogos oriundos da tíbia, osso íliaco e costela, ossos alogênicos oriundos de bancos de ossos, ligas de titânio ou materiais aloplásticos como o polimetacrilato de metila (PMMA) (ANDRABI, 2017).

Apesar da diversidade de materiais, não existe um senso comum quanto a recomendação de um material específico para procedimentos de cranioplastia, por esse motivo trata-se de um tema de discussões em artigos científicos no mundo todo (JUNIOR, 2016).

As primeiras exposições de operações de cranioplastia que se tem registros, incidem do século XVI, onde se defendia a recolocação do osso no local do trauma se a dura-máter estiver intacta ou, como segunda opção, se defendia o uso de uma placa de ouro, se houvesse lesões nesta camada. Porém, o primeiro registro de uma cranioplastia bem-sucedida é apontada um século depois, quando o paciente teve um

trauma craniano, o qual foi corrigido com um osso do crânio de um cão. Ao longo dos anos, foram desenvolvidas técnicas melhores e com materiais diferentes (FRITCHER, 2018).

O uso de enxertos ósseos para a correção de defeitos da calota craniana começou no final do século XIX, as primeiras cirurgias foram realizadas com aloenxerto, um tipo de enxerto caracterizado por ser proveniente de um doador da mesma espécie. Em seguida, surgiram técnicas usando autoenxertos, que são transplantes realizados usando o próprio paciente como doador. Ao mesmo tempo, usava-se materiais metálicos em alguns procedimentos. O ouro foi um material muito usado e expôs-se com resultados satisfatórios na época, porém, por se tratar de um material de alto custo, não se tornou popular. A prata, sendo mais barata que o ouro, foi usada como substituta, mas o material não apresentava resistência mecânica suficiente para proporcionar proteção adequada. Já no caso do alumínio, material com baixo custo e melhor resistência mecânica, o problema foi o grande risco de infecções. Durante a segunda Guerra Mundial, o PMMA mostrou-se como uma boa alternativa na correção de defeitos da calota craniana (VALDEVI, 2015).

A utilização de enxertos ósseos autólogos é considerada melhor e mais recomendada. Todavia, seu uso é limitado nos grandes defeitos, também não é recomendado o uso quando pode ocorrer grande morbidade do sítio doador, quando o paciente está nos extremos de idade e o enxerto ainda está sujeito à reabsorção óssea. Então o uso de próteses de materiais aloplásticos se torna necessário e mais adequado em casos mais complexos. O material ideal para este tipo de implante deve ser biocompatível, resistente, leve, não-magnético e estável (FRITSCHER, 2018).

Historicamente, a cranioplastia trata-se de um procedimento que remonta antigas civilizações onde utilizavam materiais rudimentares para as correções estéticas. Na linha do tempo, pode-se destacar o avanço de materiais bem como de tecnologias de imagem como a Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM). Recentemente, graças ao desenvolvimento destas tecnologias, a utilização de impressão 3D tem-se mostrado bastante útil tanto para confecção de próteses com acabamento satisfatório e baixo custo quanto para a análise médica,

auxiliando no pré-operatório e reduzindo o tempo de cirurgia e os riscos relativos as particularidades de cada paciente (SHARMA, 2018).

2.2 RECONSTRUÇÃO CRANIANA

Após o tratamento das imagens oriundas de exames como a TC ou RM, utilizam-se diferentes ferramentas de manipulação para reconstrução da calota craniana. Segundo Fiaschi (2016), com o modelo tridimensional do crânio é possível fazer a reconstrução craniana através de estruturas obtidas da sobreposição da região da falha craniana com a região contralateral. Estas estruturas são então utilizadas para formar a calota sólida. Diversos autores utilizam diferentes softwares para a reconstrução craniana, não existindo um software ou método oficial.

Por exemplo, Bogu (2016), utilizou o software 3-Matic (Materialise) para a reconstrução da calota craniana e, segundo o autor, o processo de modelagem pode ser dividido em 2 etapas: o pré-processamento e o pós-processamento. No qual, o pré-processamento é a etapa a qual é confeccionada a calota craniana, através da demarcação do contorno de falha, do uso de simetria para o espelhamento da região não comprometida, do desenho de linhas guias, de subtrações booleanas e outros processos, conforme é ilustrado na Figura 3. O pós-processamento trata de todas as questões de acabamento da prótese. É a etapa onde se define a espessura variável da prótese, ângulos de alívio do canto interno e *off-set*.

Todavia, Ameen (2018), afirma que o crescimento da região é o processo pelo qual o ruído é minimizado e as estruturas que não estão conectadas na imagem, ou seja, os dados são eliminados, resultando em um conjunto de pixels que são conectados na mesma camada bem como com as camadas superior e inferior de dados, conforme esquematizado na Figura 5. O esquema ilustrado na figura demonstra a evolução desse processo, desde a reconstrução 3D como função, passando para um modelo 3D renderizado de anatomia, após a reconstrução desse defeito a partir de um implante, com um plano de simetria. Ou seja, assumindo a estrutura do corpo humano para ser simétrica, o lado do defeito à esquerda foi removido do centro usando o plano de referência e o lado direito, que corresponde ao lado saudável, é espelhado para reconstruir a área defeituosa.

Já Silva (2017), utiliza mesmos passos, no qual a partir de imagens tomográficas craniofaciais no formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), as mesmas podem ser processadas com softwares específicos (InVesalius e Rhinoceros) e transformadas no formato STL (Standard Triangulation Language), criando-se assim, o modelo virtual 3D do esqueleto craniofacial com o defeito ósseo e do implante personalizado, conforme ilustrado nas Figuras 6. Na sequência, uma réplica física - um biomodelo 3D do esqueleto craniofacial com o defeito da calota craniana e o respectivo implante - foi criada com poliamida, por meio da prototipagem rápida. Por conseguinte, o biomodelo 3D como molde positivo para confeccionar um molde negativo e assim obtém-se o implante.

Após a reconstrução craniana, diferentes técnicas de fabricação podem ser utilizadas para a obtenção da prótese craniana final, não existindo um método correto. Diversos autores defendem diferentes métodos de fabricação e os mais utilizados serão abordados na seção seguinte.

2.3 MÉTODOS DE FABRICAÇÃO DE PRÓTESES CRANIANAS

Atualmente, são diversos os métodos utilizados para a fabricação de próteses cranianas. Dessa forma, os processos de fabricação podem ser divididos em: método de obtenção direto, onde a própria prótese craniana é fabricada ou por método indireto, onde são fabricados aparatos para a posterior obtenção da prótese (COSTA; LAJARIN, 2012).

2.3.1 Método por Prototipagem Rápida

Os implantes personalizados desenvolvidos com tecnologias de prototipagem rápida vêm se tornando mais usuais devido aos benefícios que eles proporcionam aos pacientes. Porém, empresas privadas trabalham com o desenvolvimento dos implantes com preços elevados, tornando difícil para os hospitais públicos arcarem com os custos. A prototipagem rápida demonstra vantagens para a medicina como, a possibilidade de reparar fraturas que antes demandariam horas de cirurgia e não

apresentariam uma boa estética em comparação aos implantes personalizados (FERRARI, 2016).

Esta técnica se trata do conjunto de tecnologias utilizadas para abricar rapidamente modelos, protótipos e produções de baixa escala. Segundo Beaman *et al.* (1997), essas tecnologias são capazes de produzir objetos sólidos complexos diretamente de um modelo de computador (CAD), sem ferramental e conhecimento específico.

Também conhecido como Manufatura Aditiva, os modelos de prototipagem rápida, originalmente usados nas áreas de engenharia, passaram a ser utilizados na área médica. Isso se deveu a evolução das tecnologias e a qualidade das imagens radiológicas verificadas tanto em tomógrafos computadorizados como também na ressonância magnética. Assim, com estes equipamentos fornecendo dados volumétricos muito mais precisos, a geração de modelos 3D foi bem facilitada. (SILVA *et al.*, 1999 e 2004).

A Manufatura Aditiva fecha o ciclo, pois o equipamento recebe as informações do CAD e pode gerar vários tipos de biopeças como guias para cirurgia, biomodelos físicos, implantes e outro. De modo que, é construído a peça através da deposição camada por camada de material, o que possibilita a fabricação de peças únicas e de geometrias complexas e que é seguida a partir da normative ASTM F2792 (CARVALHO e VOLPATO, 2007).

2.3.2 Método por Impressão Tridimensional

Através da construção de modelos a partir da aplicação de um jato, o qual é constituído de materiais em pó, podendo ser de origem cerâmica ou polimérica. Esse pó é armazenado em um reservatório situado no eixo z do equipamento de impressão tridimensional.

As peças são criadas a partir da aglutinação desse pó em camadas com a posterior deposição de uma camada de líquido ligante, em seguida, é novamente

adicionado uma camada do pó e por conseguinte, esse processo é repetido até a obtenção da peça por completo (JÚNIOR, 2016).

2.3.3 Método por Estampagem Convencional

O processo de estampagem convencional ocorre normalmente a partir de um molde constituído por uma matriz e uma punção, a qual exerce força sobre a matriz de modo a obriga-la a ganhar a forma necessária e estabelecida inicialmente. Nas laterais desse conjunto, é acoplado o cerra-chapas, cujo objetivo é o de impedir deslocamentos verticais que possam desencadear em possíveis defeito na peça final.

Se trata de um processo, o qual é necessário um acompanhamento inerente para ser evitado possíveis comprometimentos como: a formação de rugas ou orelhas, fissuras ou a redução excessiva da espessura (ROCHA, 2014).

2.3.4 Método por Estereoligrafia

O processo consiste na construção de modelos tridimensionais através da fotopolimerização de resinas líquidas pela incidência de um feixe laser de raios ultravioletas (UV), com características de alta precisão de foco e de maneira direcionada por um conjunto de espelhos, no qual tem por objetivo desencadear na resina uma reação fotoquímica.

O modelo é construído a partir de uma plataforma furada e uma superfície localizada acima com um banho líquido de resina fotossensível, constituída de monômeros, fotoindicadores e aditivos. A primeira camada do modelo virtual a ser polimerizada, é transmitida pelo computador, enquanto que o controle numérico da máquina posiciona a plataforma na superfície da resina e os espelhos galvanométricos direcionam o feixe de laser para a posição de resina correspondente a primeira camada, no qual ao atingir essa camada, os fotoindicadores desencadeiam uma reação localizada, assim promovendo o desenvolvimento de uma cadeia polimérica entre as moléculas do monômero dispersas na resina e por conseguinte ocorre a solidificação da seção transversal do modelo e as demais áreas ficam líquidas.

Esse processo é repetido várias vezes até que o protótipo esteja completo (JÚNIOR, 2016).

2.3.5 Método por Sinterização Direta de Metal a Laser

Também conhecido como um dos métodos de conformação, a sinterização direta de metal a laser é caracterizada pela deposição de um pó metálico camada por camada, a partir da utilização de um laser de CO₂ de alta potência. O laser incide no material de modo a aquecê-lo na proporção necessária para a obtenção de uma poça de fusão pontual, de modo que o material da liga de menor ponto de fusão se apresentará liquefeito gerando uma molhabilidade adequada do sólido pelo líquido. A atmosfera da câmara de construção é controlada por um gás inerte, sendo normalmente utilizado o argônio ou o nitrogênio (GREGOLIN et al., 2014).

2.4 FABRICAÇÃO E PROPRIEDADES DO POLIMETACRILATO DE METILA

O polimetacrilato de metila (PMMA), também conhecido como acrílico, é caracterizado como um plástico de engenharia transparente. O qual apresenta propriedades como leveza e resistência ao estilhaçamento. Essas características o tornam um bom substituto ao vidro e como uma alternativa econômica ao policarbonato, sempre que não se deseja uma resistência externa (CUNHA, 2012).

O acrílico é obtido através da reação de polimerização do monômero metacrilato de metila. A polimerização é realizada através da reação de adição que envolve a formação destes compostos acrílicos, no qual é baseada na estrutura do ácido acrílico. Entretanto a polimerização também pode ser realizada através de reações de poliadição, no qual nenhuma molécula pequena é eliminada como produto das reações e a polimerização é caracterizada principalmente pela abertura ou quebra de ligações duplas entre átomos de carbono. Assim, há a formação de elétrons livres, ou seja, radicais livres associados aos átomos de carbono, quando uma ligação dupla é desfeita, que podem ser usados na formação de novas ligações com outras moléculas dos reagentes. Isso leva à produção de cadeias poliméricas. Esses radicais

livres, ou agentes iniciadores de polimerização, se decompõem com a introdução de energia, seja está na forma de calor ou por incidência de luz (VIEIRA, 2006).

A partir da decomposição dos agentes iniciadores, os radicais livres, são capazes de retirar um elétron confinado à ligação dupla do monômero, de modo a romper esta ligação e dando origem a formação de um elétron livre no átomo de carbono não atacado pelo agente iniciador decomposto. Essa reação entre o radical livre no final da cadeia em crescimento com outros monômeros permite a propagação da polimerização e o aumento da massa molar das cadeias (DRESSANO, 2015).

O término do processo de polimerização pode ocorrer por desproporcionamento, onde um átomo de hidrogênio de uma cadeia é retirado por uma cadeia em crescimento, ou pela combinação de radicais livres presentes nos finais de duas cadeias em crescimento (GONÇALVES, 2006).

O PMMA não contém vestígios de bisfenol-A, que se trata de um composto orgânico pertencente à classe dos bisfenóis, ou seja, um composto que apresenta dois núcleos fenólicos ligados por uma ponte de hidrocarbonetos, que se trata de um potencial nocivo associado ao policarbonato (SENCI, 2015).

O acrílico é um material que apresenta densidade entre 1,17 a 1,20 g cm⁻³, equivalente à metade da densidade do vidro. Sua resistência ao impacto é maior do que a do vidro e do poliestireno. Também, se refere a um composto que pode transmitir até 92% da luz visível com apenas 3 mm de espessura. Por exemplo, com um índice de refração de 1,4905 em 589,3 nm, pode refletir no máximo 4% da luz de sua superfície (BOEIRA; BECK, 2007).

Normalmente em um sistema imiscível é conveniente adicionar compatibilizadores para minimizar a tensão interfacial das fases poliméricas. Assim sendo, normalmente são utilizados copolímeros formados por duas ou mais unidades monoméricas dos polímeros envolvidos na mistura. De modo que, esses atuem na interface da mistura para promoverem fortes interações atrativas proporcionando a redução da tensão interfacial dessas blendas, isso ocorre com o PMMA (BROWN, 1993).

Dentre suas aplicações, o PMMA é aplicado em lentes de óculos ou nas vidraças de aquários. Todavia, destaca-se seu uso na medicina atual, de modo que, seu potencial uso está inserido em reconstruções baseadas em cortes tomográficos para confecção de próteses de defeitos ósseos cranianos (COTRIM, 2013).

Bruens *et al.* (2003) realizaram um estudo com 24 pacientes, os quais passaram pelo processo de inserção de próteses de PMMA do tipo poroso, moldadas durante o ato cirúrgico. Do presente estudo, caracteriza-se a aplicação de um composto auxiliar, a carboximetilcelulose aquosa biodegradável que, durante sua polimerização, cria poros no material. De modo que, apenas duas próteses foram removidas devido a necrose tecidual e infecção pós-operatória. Também, não houve efeitos colaterais que poderiam ser atribuídos ao PMMA poroso. Doze tomografias realizadas no período do estudo mostraram um crescimento ósseo nas próteses, de modo a provar a validade por trás do conceito de PMMA poroso.

A queima do acrílico, em comparação com outros tipos de materiais, é similar à da madeira, porém sem a emissão de fumaça (VIEIRA, 2006). Na Tabela 1 são apresentadas algumas propriedades do PMMA, com a classificação para cada propriedade.

Tabela 1: Classificação das propriedades do PMMA

Propriedades		Classificação
Ópticas	Oscilação térmica	Muito bom
	Resistência química ambiental	Muito bom
Químicas	Limpeza e manutenção	Bom
Segurança	Resistência à tração	Bom
Flexibilidade	Resistência à flexão	Muito bom
	Resistência ao impacto	Bom
	Resistência a riscos	Bom

	Rigidez	Muito bom
	Moldabilidade	Excelente

Fonte: Adaptado de VIEIRA *et al.*, 2006.

Chim *et al.* (2009) e Weng *et al.* (2009), apontam o PMMA como um dos materiais mais aceitos e utilizados como substituto ósseo em cirurgias de reconstrução óssea. De modo a apresentar uma complexa gama de possibilidades, os autores ainda reportam que esse material sintético deve ser biocompatível, inerte, rádio-transparente, não-magnético, leve, rígido, simples de preparar, de fácil aplicação e de baixo custo. Todos esses aspectos justificam a aplicabilidade do PMMA para reconstruções cranianas.

Em relação à estabilidade de PMMA utilizado em próteses, Rodrigues; Calado e Castro (2013) destacaram que podem ocorrer perdas assépticas de componentes deste material em próteses de quadril, isso é apontado como um motivo determinante para o insucesso dos implantes com PMMA a longo prazo. No estudo referido, a superfície do polímero foi avaliada a partir da análise de energia de superfície e de espectroscopia por difração de raios-X.

Também, segundo Ries *et al.* (2006), cerca de 90% das artroplastias cimentadas, ou seja, uma substituição total da articulação por implante, têm uma durabilidade de aproximadamente dez anos, sendo o PMMA um material biomecanicamente satisfatório principalmente para doentes idosos com uma média de idade de mais de 60 anos e sedentários. Todavia, com a utilização deste material em pacientes mais novos, a um número crescente de falência das próteses, de modo a referenciar taxas em torno de 57% dos casos, após cinco anos de implantação em pacientes com idade inferior a 30 anos. De modo que, segundo Amaral *et al.* (2003), o insucesso das artroplastias se deve sobretudo à deterioração da junção prótese com osso na zona de interface, com deslocamento e até a possível degradação de um dos componentes da prótese devido, por exemplo, a um fenómeno de degradação, ou ainda, associado a problemas de infecção.

O problema de infecção foi resolvido com o uso de antibióticos e com uma melhoria das técnicas cirúrgicas. Contudo, o problema da falência tardia das próteses, após um processo de perda asséptica, frequentemente sem uma causa clara é considerado a principal complicação pós-operatória tardia das próteses com PMMA, atualmente (GOODMAN, 2005; SUNDFELDT *et al.*, 2006).

De forma clínica, a falência é vista como o resultado da reabsorção e/ou inibição do crescimento do tecido ósseo, geralmente ocorrendo na interface entre o PMMA e o osso, como resultado da fratura do cimento acrílico (JAYABALAN, 1993). Uma membrana fibrosa tem sido observada regularmente em contato direto com o PMMA, de modo a ser associada a alterações osteolíticas adjacentes (MORREAU *et al.*, 2006).

Entre os fatores biológicos contribuintes incluem-se a necrose química do tecido ósseo por compostos tóxicos lixiviados, a necrose térmica devido ao calor liberado durante a polimerização *in situ* (MOHANTY, 1996), a formação de radicais livres durante o processo de polimerização (CIAPETTI *et al.*, 1995), por células existentes na zona peri-implante, a osteólise secundária à fragmentação do PMMA e, por último, a reação de corpo estranho às partículas de desgaste dos componentes da prótese (GOODMAN, 2005).

As controvérsias são grandes e não estando ainda completamente esclarecidos os fatores desencadeantes da intolerância a este biomaterial, fica claro que os materiais dos quais são constituídas as próteses de PMMA devem ser avaliados com muito cuidado e merecem fomento de desenvolvimento de mais estudos, visando não se transformar uma solução em maiores problemas futuros.

2.5 FLUIDOS CORPORAIS

A água é o principal solvente e meio dispersante do corpo, de modo a totalizar aproximadamente 50% em mulheres e 60% em homens. Considerando 40 litros de água em um adulto, 2/3 são constituídos de fluidos intracelulares, localizado no interior das células e 1/3 são fluidos extracelulares, localizados no exterior das células, sendo que a maior parte desta fração corresponde ao fluido intersticial, localizados entre as células de um tecido e ainda, 1/4 corresponde ao plasma sanguíneo. Para tanto, a

função essencial dos fluidos é a manutenção das células (CAMPBELL; SHAWN, 2007).

Os fluidos intracelulares são aqueles no qual as reações químicas do corpo ocorrem. Constituído de nutrientes necessários para o metabolismo celular, no qual são trazidos, primeiramente pelo plasma sanguíneo, de modo que passe para o fluido intersticial e então para o fluido intracelular. Todavia, esse tipo de fluido é difícil de ser analisado.

Sendo assim, o fluido com maior facilidade de análise é o fluido extracelular, que se dá através do plasma sanguíneo e fornece importantes informações sobre a composição química e a saúde de um indivíduo (MARZOCCO; TORRES, 1999).

Uma das propriedades físico-químicas de controle é o índice de pH, também conhecido como potencial hidrogeniônico. Já a homeostasia é a constância do meio interno. Essas duas características controlam o equilíbrio interno do organismo, de modo que o organismo dispõe de mecanismos para manter o número de hidroxilas [H⁺] dentro da normalidade (UCKO, 1992).

Segundo Dimas; Puccioni-Sohler (2008), o líquido cefalorraquidiano (LCR) é um fluido extracelular e considerado biológico que está em íntima relação com o sistema nervoso central (SNC) e seus envoltos (meninges). Se trata de um ultrafiltrado produzido pelos plexos coróides e está presente nos ventrículos cerebrais e no espaço subaracnóideo. Sendo assim, a sua análise é de suma importância para o diagnóstico e acompanhamento de doenças neurológicas.

O LCR tem como principal função a proteção mecânica que amortece o encéfalo e a medula espinhal contra choques e pressão. Além, de uma capacidade de flutuação, de modo a promover uma defesa do SNC contra agentes infecciosos e de circular nutrientes, mantendo assim, um equilíbrio (RAMONT, 2005).

A composição do LCR se assemelha a um transudato – um fluido com características específicas – contendo aproximadamente 99% de água e pequenas concentrações de magnésio, cloro, glicose, proteínas, aminoácidos, ácido úrico e fosfato, tendo como produto diária em torno de 500 mL/dia (JOHANSON et al., 2008).

A partir de estudos realizados, em experiências com técnicas de perfusão simples dos ventrículos cerebrais por meio de soluções com concentrações variáveis de bicarbonato (HCO_3^-) e ácido carbônico dissolvido fisicamente (H_2CO_3), estudou a influência das variações do equilíbrio hidrogênio-iônico do LCR sobre a respiração. De modo que, foi observado um aumento da atividade respiratória quando continha um excesso de ácido carbônico, e do contrário, uma depressão da ventilação pulmonar. Sendo assim, o autor também concluiu que, o LCR deve estar bem protegido contra variações do equilíbrio hidrogênio-iônico. Também, o pH do LCR indica com mais fidelidade as possíveis modificações acidobásicas do tecido cerebral, em comparação ao pH do sangue (LEUSEN, 1956).

Segundo Reis; Filho; Bei (1973), o LCR é uma solução salina bicarbonatada à qual se juntam pequenas quantidades de outros compostos iônicos e moleculares. Além disso, é possível admitir que, a barreira hematoencefálica protege o sistema nervoso central contra as variações súbitas do equilíbrio hidrogênio-iônico. De modo que, ela também apresenta uma vagarosa permeabilidade para as variações de concentrações dos íons HCO_3^- , Cl^- , H^+ , e Na^+ , de que resulta proteção ao pH do LCR e fácil permeabilidade ao CO_2 .

2.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

Durante o processo de produção, análise e desenvolvimento de materiais, normalmente se torna necessário analisar a sua estrutura. O estudo estrutural tem importância significativa, pois permite entender as correlações estruturais, como possíveis defeitos e propriedades dos materiais, além de, predizer as propriedades do material em questão quando estas correlações são estabelecidas.

O Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), é um instrumento imprescindível nas mais diversas áreas como: eletrônica, geologia, ciência, engenharias, dentre outras. Tem seu potencial ainda mais desenvolvido com a possibilidade de combinações de detectores, dentre eles o detector de raios-X o qual permite a realização de análise química nas amostras em estudo.

Se trata de um instrumento versátil, que apesar da complexidade dos mecanismos para a obtenção da imagem, o resultado é uma imagem de muito fácil interpretação. A magnificação máxima obtida pelo MEV, compreende a faixa intermediária entre o microscópio ótico (MO) e o microscópio eletrônico de transmissão (MET), de modo que, as vantagens são a alta resolução e a facilidade de preparação das amostras.

Entretanto, não são apenas estas características que fazem do MEV uma ferramenta tão importante e tão usada na análise dos materiais. A possibilidade de combinar a análise microestrutural com a microanálise química são fatores que em muito contribuem para o amplo uso desta técnica e a elevada profundidade de foco, ou seja, a obtenção de imagens tridimensionais. De modo que, os estudos relacionados com a morfologia e análises químicas de fraturas em diversos materiais tiveram um grande avanço com o uso do microscópio eletrônico de varredura nas últimas décadas.

2.6.1 Conceitos básicos sobre MEV

Historicamente, a técnica de microscopia eletrônica de varredura teve seu início a partir do trabalho de M. Knoll, em 1935, no qual descreveu a concepção do MEV. Pouco tempo depois, em 1938, o físico alemão Von Ardenne construiu o primeiro microscópio eletrônico de transmissão de varredura, no qual adaptou o microscópio eletrônico de transmissão a bobinas eletromagnéticas.

Modificações foram sendo introduzidas através de melhorias feitas nos detectores, como por exemplo, a introdução do cintilador, no qual converte os elétrons em sinal de luz e a sua captação, por uma fotomultiplicadora. Por conseguinte, em 1965 foi construído o primeiro MEV comercial pela companhia Cambridge Scientific Instrument. Desde então, muitos avanços tecnológicos tem sido feitos, como o desenvolvimento de programas específicos para o uso do MEV, a substituição do sistema analógico pelo digital, o qual permite que as imagens sejam armazenadas e processadas facilmente. E, em relação as fontes de elétrons e a parte eletrônica, sendo elas: diminuição do diâmetro do feixe, aceleração dos elétrons, novos materiais da fonte de elétrons, entre outros (MALISKA, 2011).

O princípio de funcionamento de um MEV consiste em uma coluna ótico-eletrônica, da câmara de amostra, do sistema de detectores e do sistema de obtenção da imagem. De modo que, o canhão de elétrons é usado para a produção do feixe de elétrons com energia e quantidade suficiente para ser captado pelos detectores. O feixe de elétrons gerado deve ser estável e com intensidade suficiente para que, ao atingir a superfície da amostra, tenha interação suficiente gerando sinais para obtenção de imagem e análises químicas. O feixe eletrônico é demagnificado por 4 lentes eletromagnéticas, cuja a finalidade é produzir um feixe de elétrons com o menor diâmetro possível em uma determinada região da amostra.

No presente trabalho, foi utilizado o MEV com filamento (ou fonte de elétrons) tipo tríodo, no qual é constituído pelo filamento de tungstênio, o cilindro de Wehnelt e um ânodo. O filamento de tungstênio tem seu funcionamento baseado no efeito termoiônico de emissão de elétrons, ou seja, a emissão de elétrons é fornecida quando houver calor suficiente, assim os elétrons ultrapassam a barreira de energia e são emitidos do material. Procura-se sempre utilizar como filamento um material que precise de baixa energia para emitir elétrons, para produzir um feixe eletrônico com alta densidade.

O cilindro de Wehnelt e o ânodo funcionam como um sistema de lentes eletrostáticas, o resultado é a produção de um feixe de elétrons com um pequeno diâmetro focalizado num ponto chamado *crossover*. É importante ressaltar que a imagem do primeiro foco seja a menor possível, isso porque a função das lentes condensadoras é a de tornar o feixe eletrônico divergente quando se afasta do canhão, em um feixe o mais fino possível, monocromático e focado na superfície da amostra. E, dessas lentes condensadoras (3 lentes), a última delas é denominada de objetiva, cuja a função é de reduzir aberrações esféricas, também como principal função é focar a imagem variando a distância focal do feixe eletrônico ao longo do eixo ótico (eixo Z), a coluna com auxílio de bobinas.

Assim, o resultado é a incidência de um feixe de elétrons sobre a amostra, então este é defletido sobre a amostra por 2 pares de bobinas eletromagnéticas e estas são responsáveis pelo aumento da imagem, ou seja, quanto maior o aumento, menor a região varrida e menor a deflexão do feixe (MALISKA, 2011). Na Figura 1,

qual se destaca quando se tem a possibilidade de utilização em análises químicas elementares na amostra (SOARES; SARON, 2010).

2.6.2 MEV em materiais poliméricos

Em materiais poliméricos, o MEV é usado para estudar as superfícies de diferentes estruturas, como por exemplo: plásticos em geral, filmes, membranas, fibras e compósitos. A seguir está desmistificado alguns estudos desenvolvidos utilizando como análise a microscopia eletrônica de varredura.

O estudo desenvolvido por Freire, Forte e Monteiro (2011), traz as diferenças observadas na morfologia das misturas processadas em dois tipos de misturas, de modo que um foi sob condições de baixo cisalhamento (LSM – *low shear mixing*) em reômetro de torque, e em condições de alto cisalhamento (HSM – *high shear mixing*) em misturador de alta velocidade tipo Drais, no qual o objetivo foi atribuído a mudanças na organização estrutural da mistura. No caso das misturas processadas em misturador HSM que sofreram extração, os domínios deixados pelo PMMA foram menores que aqueles das misturas processadas em taxas de cisalhamento menores. Também, segundo os padrões morfológicos apresentados pelas micrografias das amostras pós-extração processadas em misturador HSM apresentaram maior uniformidade nas regiões onde ocorreu a extração, podendo ser justificado devido ao maior cisalhamento imposto nas misturas.

Outra aplicabilidade da técnica de MEV está na detecção de amostras contaminadas com anticorpos, como por exemplo HIV. Através de um estudo realizado por Marfim (2016), no qual foi estudada a produção e caracterização de microestruturas porosas de PMMA superficialmente funcionalizadas, com terminais hidroxilas acopladas às cadeias poliméricas, empregando a técnica de Eletrofiação com Ativação Superficial Induzida (EISA). O material produzido foi então utilizado em ensaios de detecções biológicas, onde demonstrou-se a capacidade de detecção de amostras contaminadas com anticorpos de HIV. No qual, concluiu-se que, a simplicidade de produção destas estruturas, aliada ao baixíssimo custo do processo, garantem grande potencial de aplicação das microestruturas funcionalizadas de PMMA como substratos para ensaios biológicos de detecção de doenças.

Com base na sua alta resolução, a análise por MEV tem sido amplamente utilizada em estudos de grande interesse científico com base em nanopartículas. Por exemplo, em estudo realizado por Fernandes (2016), observou-se que as partículas de um sistema de miniemulsão e suspensão para a formação de partículas de PMMA e poliestireno (PS), alcançaram tamanhos inferiores a 200 nm e com característica morfológica bem definida e esférica.

Em estudo realizado por Sakamoto (2018), com o objetivo de analisar filmes confeccionados por meio da adição de moléculas de porfirina em concentrações diferentes, em solução polimérica do PMMA, de modo que, as análises de MEV proporcionaram uma boa visualização morfológica da composição considerando as diferentes porcentagens de porfirina.

2.7 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

A Análise Termogravimétrica (TGA) é a técnica termo analítica que acompanha a perda e/ou ganho de massa da amostra em função do tempo ou da programação de temperatura (DENARI; CAVALHEIRO, 2012).

O equipamento de TGA é composto basicamente por um termo balança, de modo que, o instrumento permite a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, ou seja, a medida em que a mesma é aquecida ou resfriada. Os principais componentes do instrumento são: a balança registradora, o forno, um suporte de amostra, o sensor de temperatura, o programador de temperatura do forno, o sistema registrador e o controle da atmosfera do forno. De modo que, todo esse conjunto permita conhecer as alterações que o aquecimento pode provocar na massa de substâncias, permitindo estabelecer a faixa de temperatura em que elas possuem composição química fixa, definida e constante, a temperatura em que começam a decompor, acompanhar o andamento de reações de desidratação, ou seja, perda de umidade, sendo de oxidação, combustão e decomposição (MARISKA, 2011).

A partir de uma análise de TGA é possível obter um resultado em forma de gráfico, cuja abscissa contém os registros de temperaturas, ou de tempo, e a ordenada, o percentual em massa perdido ou ganhado. Assim, ao sofrer degradação, o material perde massa, sob a forma de produtos voláteis (SOUZA, 2012).

Análises térmicas têm sido utilizadas para a estabilidade térmica dos nanocompósitos, por exemplo, no qual segundo um estudo realizado por Júnior (2016), que apresenta uma rota alternativa de síntese de nanocompósitos poliméricos de nanotubos de carbono de paredes múltiplas (NTCPMs) dispostos em matriz de PMMA para aplicação em fotoanodos de células solares fotovoltaicas. Assim sendo, o autor verificou que a introdução dos NTCPMs não melhorou significativamente a estabilidade térmica da matriz, pois não houve diferenças significativas de valores de T_{max} entre os casos de PMMA sintetizados e dos nanocompósitos.

A junção de estudo utilizando o PMMA em análises de TGA tem enaltecimento também em testes mecânicos, no qual Silva et al. (2017), em seu estudo teve por objetivo testar mecanicamente as propriedades do material PMMA em condições que simulem um ambiente muito mais agressivo do que o usual. Para tanto, foi realizado testes de TGA em conjunto com testes de tração e impacto. Os resultados obtidos revelaram que o PMMA é termicamente estável até aproximadamente 240°C, após essa temperatura o polímero sofre uma perda de massa de 98,98%.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo apresenta o método utilizado para o desenvolvimento do presente trabalho, bem como a composição da amostra utilizada para o sequenciamento das análises, o preparo das soluções e os equipamentos utilizados.

3.1 AMOSTRA

Para o desenvolvimento do presente trabalho foi utilizada uma amostra de polimetacrilato de metila (PMMA). A amostra (Figura 2) foi adquirida a partir da doação de uma empresa especialista em próteses de crânio.



Figura 2: Imagem da prótese de PMMA avaliada neste trabalho

Fonte: Autora, 2021.

Na Tabela 2, é apresentada a composição da amostra conforme o rótulo do produto. A prótese é resultado da mistura entre uma blenda líquida e uma blenda em pó.

Tabela 2: Composição da amostra de PMMA

Blenda líquida (porção de 17 mL)	
Metacrilato de Metila	98,8235 %
N,N Dimetil P-Toluidina	1,1765 %
Hidroquinona	18-20 ppm
Blenda em pó (porção de 30 g)	
Polimetacrilato de Metila	98,3 %
Peróxido de Benzoíla	1,7 %

Fonte: Autora, 2021.

Comercialmente, o cimento ósseo para cranioplastia é um composto acrílico, de solidificação espontânea, autopolimerizante, formado a partir da união entre um componente em pó, composto pelo polímero polimetacrilato de metila na presença do catalisador de polimerização peróxido de benzoíla, com um componente líquido contendo o monômero metacrilato de metila, estabilizado com hidroquinona e o ativador com N,N dimetil P-toluidina. Este cimento é indicado para neurocirurgia, cirurgia maxilo-facial, otorrinolaringologia e cirurgia plástica para a reparação de defeitos ósseos cranianos e faciais, de origem traumática, cirúrgica ou tumoral.

3.2 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

Para as análises por MEV foi utilizado um equipamento modelo EVO MA15 (Zeiss, País). Trata-se de um equipamento convencional de bancada, equipado com filamento de tungstênio, que opera em tensões de 0,2 kV a 30 kV. Este microscópio possui resolução aproximada de 3 nm operando em 30 kV. Compõe o equipamento detectores de elétrons secundários de câmara (SE), detectores de elétrons retroespalhados (BSD) e detector de raios-X característicos (EDS).

Para a preparação das amostras para a análise de MEV, foi realizada a metalização das mesmas em uma metalizadora modelo MD20 (Baltec, Brasil). Antes de se iniciarem as análises, a amostra inicial foi cortada em quatro porções de massas similares, utilizando-se uma serra mármore modelo Titan 1500 W (Bosch, Brasil), equipada com disco diamantado de 125 mm.

Para as análises de TGA nas quatro amostras de PMMA, foi utilizado o equipamento modelo 4000 (Perkin Elmer, USA), com rampa de temperatura de 20 a 900 °C, a uma taxa de 20 °C min⁻¹.

Nas determinações do potencial hidrogeniônico nas soluções para estudo *in vitro*, foi utilizado um equipamento para a medida pH modelo PG3000 (Gehaka, Brasil) com precisão na segunda casa após a vírgula, equipado por potenciômetro, termômetro e eletrodo combinado de vidro para a medida de pH. O equipamento sempre foi calibrado com soluções tampão de pH 4,00; 7,00 e 10,00 antes das medidas.

Para as pesagens de amostras e reagentes sólidos, utilizou-se uma balança analítica modelo MS-TS (Mettler Toledo, Brasil). Adaptado de Reis; Filho; Bei (1973), após a pesagem das amostras, as mesmas foram acondicionadas em um forno com capacidade de 18,4 L (Thermo Fisher Scientific, Brasil) a uma temperatura de 37 °C em frascos de polipropileno, frascos Falcon (Kasvi, China).

Todas as vidrarias e pipetas (Glaswarenfabrik, Alemanha) utilizadas para preparo ou acondicionamento de soluções estavam previamente aferidas segundo normativas do Inmetro e foram previamente descontaminadas com solução de ácido nítrico 5%.

3.3 PREPARO DE SOLUÇÕES

Para os ensaios *in vitro*, simulando o líquido cranioencefálico, foram preparados 100 mL de uma solução de bicarbonato de sódio 5%, ajustando-se o pH para 7,40. Para a simulação da exposição das próteses a situações mais extremas, foram preparadas outras duas soluções de 100 mL com bicarbonato de sódio 5% em

diferentes condições de pH 3,00 e 9,00. Os ajustes de pH das referidas soluções foram realizados a partir de adição de soluções de HNO_3 ou de NaOH conforme a necessidade. O controle do pH durante o preparo das soluções foi realizado com o pHmetro já mencionado.

3.4 MÉTODO

Para as avaliações superficiais do PMMA, foram empregadas as análises de MEV e TGA, tal como descrito a seguir. Em relação às soluções que simulam diferentes fluidos biológicos, o pH das mesmas foi monitorado no início do experimento e ao final do mesmo.

3.4.1 Análise de Superfície por MEV frente a diferentes condições

Como mencionado, a amostra de prótese foi dividida em 4 porções de tamanhos similares, que foram lavadas com água deionizada para evitar possíveis contaminações e, após secas em temperatura ambiente, foram devidamente pesadas individualmente. As quatro porções foram identificadas e submetidas às condições apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Identificação das amostras *versus* condição de avaliação.

Identificação	Condição para avaliação
Amostra 1	Amostra para análise com MEV (controle)
Amostra 2	Acondicionada em solução de bicarbonato de sódio 5% em pH 3,00
Amostra 3	Acondicionada em solução de bicarbonato de sódio 5% em pH 7,40
Amostra 4	Acondicionada em solução de bicarbonato de sódio 5% em pH 9,00

Fonte: Autora, 2021.

Segundo Reis *et al.* (1973), o pH estimado do sangue é de aproximadamente 7,40. Assim sendo, considerou-se o mesmo pH para uma das situações para análise da interação entre a prótese de crânio e o meio em que a mesma se encontra, no líquido cefalorraquiano.

As amostras 2, 3 e 4 foram acondicionadas em soluções em frascos tipo Falcon estéril de polipropileno graduados de 15 mL (Cralplast, China). Em seguida, foram identificados e organizados em um suporte para tubos Falcon. As soluções contendo as amostras foram colocadas em estufa a uma temperatura controlada de aproximadamente 37 °C, mantida constante por 14 dias.

A amostra 1 foi utilizada como controle para a análise de superfície inicial da prótese por MEV, antes do seu contato com os meios líquidos estudados. Para tanto, a mesma foi metalizada utilizando uma solução de ouro e paládio, por aproximadamente 60 minutos. O mesmo preparo foi realizado nas próteses das amostras 2, 3 e 4 devidamente secas, após os 14 dias do ensaio *in vitro*.

As quatro amostras foram analisadas por MEV, aplicando um potencial de 5 a 8 kV na fonte de elétrons. Para a obtenção das imagens foram utilizadas as seguintes magnificações:

- Análise por BSE com magnificação de 2 µm, 10 µm, 20 µm e 100 µm;
- Análise por SE com magnificação de 2 µm, 10 µm, 20 µm e 100 µm;
- Análise por EDS com magnificação de 10 µm e 20 µm.

3.4.2 Análise termogravimétrica sobre PMMA

Para uma avaliação complementar dos efeitos dos meios líquidos sobre as amostras de PMMA, foi realizado TGA nas próteses tanto na amostra controle, quanto nas amostras 2, 3 e 4 secas após os 14 dias nos diferentes meios líquidos.

Para tanto, as amostras foram avaliadas com cerca de 5 mg de cada amostra, no qual foram aquecidas na faixa de temperatura de 20 a 900 °C e com uma taxa de aquecimento de 20 °C.min⁻¹ sob uma atmosfera de fluxo constante de nitrogênio.

3.4.3 Avaliação de pH nas soluções de acondicionamento

O pH das soluções de acondicionamento das amostras 2, 3 e 4 foi monitorado nos dias 0 e 14, para a verificação de possíveis alterações que pudessem ser ocasionadas pelo contato da prótese com o líquido em contato com a mesma. Essas avaliações foram realizadas conforme procedimento já mencionado para as medidas de pH.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Como mencionado no capítulo 2, são vários os materiais que podem ser usados para reconstruir deformidades causadas por algum tipo de trauma. Uma das principais vantagens da utilização de materiais aloplásticos, como o PMMA, é a possibilidade de pré-fabricar a prótese no pré-operatório e dar continuidade no operatório, assim, reduzindo o tempo de operação e a complexidade cirúrgica, melhorando o resultado final.

Turgut *et al.* (2012), Michael *et al.* (2012) e Kim *et al.* (2012) apresentaram em seus estudos a aplicação de técnicas de prototipagem rápida a partir de reconstruções baseadas em cortes tomográficos para confecção de próteses de PMMA, o que garantiu maior precisão e rapidez durante o procedimento cirúrgico. De modo que, a evolução da técnica evita a probabilidade de danos no tecido devido a uma reação exotérmica durante o processo de polimerização e fornece implantes precisos que se encaixam exatamente nos defeitos.

Sendo assim, são apresentados a seguir os resultados discutidos a partir das análises de PMMA por MEV e TGA e de pH das soluções de acondicionamento.

4.1 ANÁLISE DE SUPERFÍCIE POR MEV

Neste item serão discutidos os resultados das análises por MEV nas quatro condições mencionadas no item 3.4.1. Sendo assim, será iniciada a discussão com a apresentação das imagens para a amostra controle e na sequência das imagens provenientes das soluções de acondicionamento em diferentes valores de pH.

Na Figura 3 são apresentadas duas imagens captadas da análise de MEV por elétrons secundários (SE) para a amostra controle, na qual está apresentada uma imagem com magnificação de 20 μm (Figura 3a) e uma imagem com magnificação de 10 μm (Figura 3b).

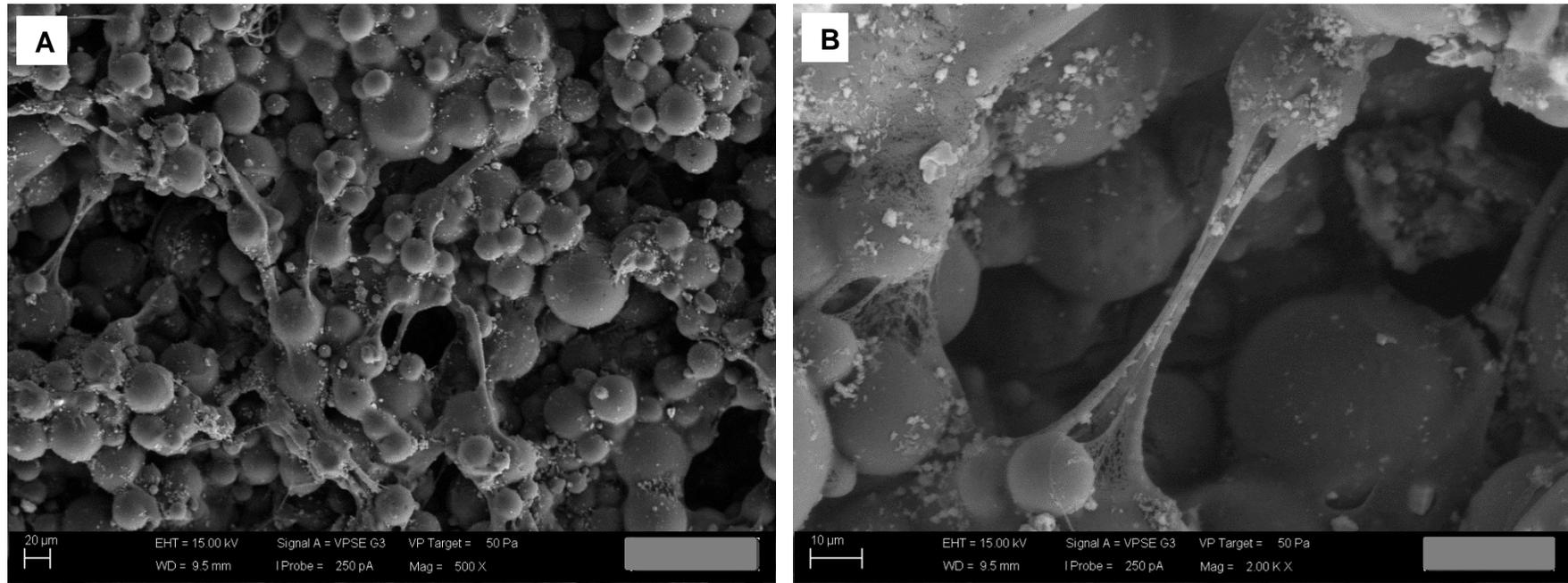


Figura 3: Grânulos esféricos identificados na amostra controle de PMMA a partir da análise de MEV por SE, onde em (A) é uma imagem com magnificação de 20 µm e em (B) é uma imagem com magnificação de 10 µm

Fonte: Autora, 2021.

Com base nessas imagens (Figura 3) é possível observar deste a amostra controle a existência de pequenos depósitos esbranquiçados, com dimensões de aproximadamente 2 μm , que possivelmente se referem à presença de cálcio na superfície dos grânulos do polímero. Observa-se ainda que os grânulos referentes ao polímero possuem diâmetro de de 20 a 40 μm aproximadamente.

Além disso, observa-se na Figura 3 a uma porosidade da amostra, o que vai ao encontro do que Bruens *et al.* (2003) apresentam em seu estudo, ao afirmarem que um PMMA poroso pode apresentar um crescimento ósseo ao redor das próteses. Entretanto, esta porosidade evidencia a importância de estudos futuros com maior prazo de avaliação para a verificação de degradações mais profundas desses tipos de próteses.

Na Figura 4 é apresentada imagem da amostra controle capturada por MEV com SE empregando-se magnificação de 100 μm . Nessa imagem, autores é possível se verificar a porosidade presumida anteriormente, o que pode contribuir para uma melhor interação futura com crescimento ósseo em meio à prótese de PMMA, mas também pode representar riscos de degradação mais acelerada ou rejeições por aumentar a superfície de contato do polímero com o fluido biológico onde está inserido.

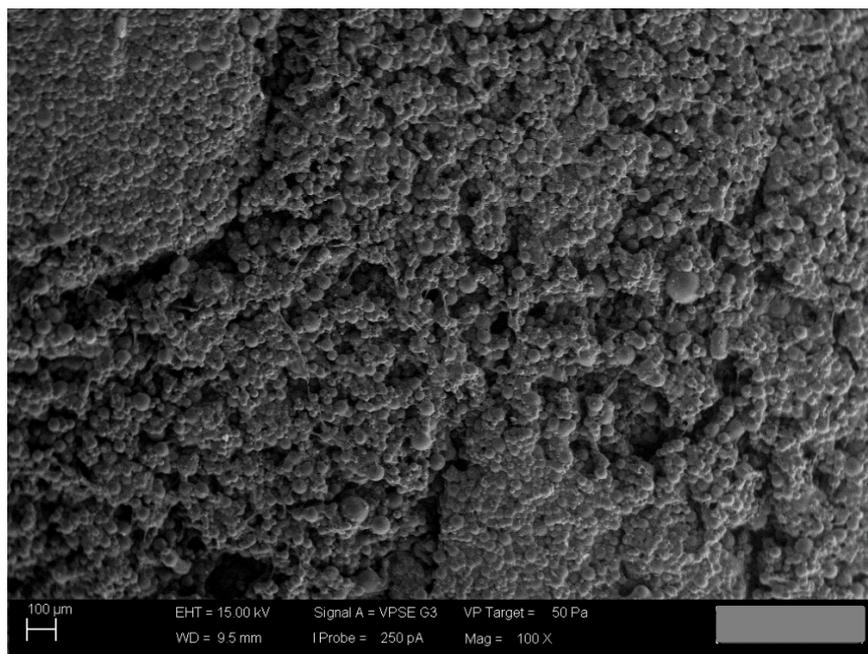


Figura 4: Captura de imagem originada a partir da análise de MEV por SE da amostra controle de PMMA, com magnificação de 100 μm

Fonte: Autora, 2021.

Partindo-se para uma análise com imagens de contraste empregando MEV com BSE em magnificação de 10 μm (Figura 5), observa-se novamente a morfologia do polímero em aglomerados de grânulos. Nesta imagem, acrescenta-se ainda que a presença de uma trinca, ou rompimento de estruturas no grânulo em destaque. Nas Figuras 5 e 6, envolvendo também a detecção por BSE, com magnificações de 2 μm , onde a morfologia do PMMA se apresenta da mesma forma, acrescentando uma morfologia tipo rede, de modo que uma está envolta à outra.

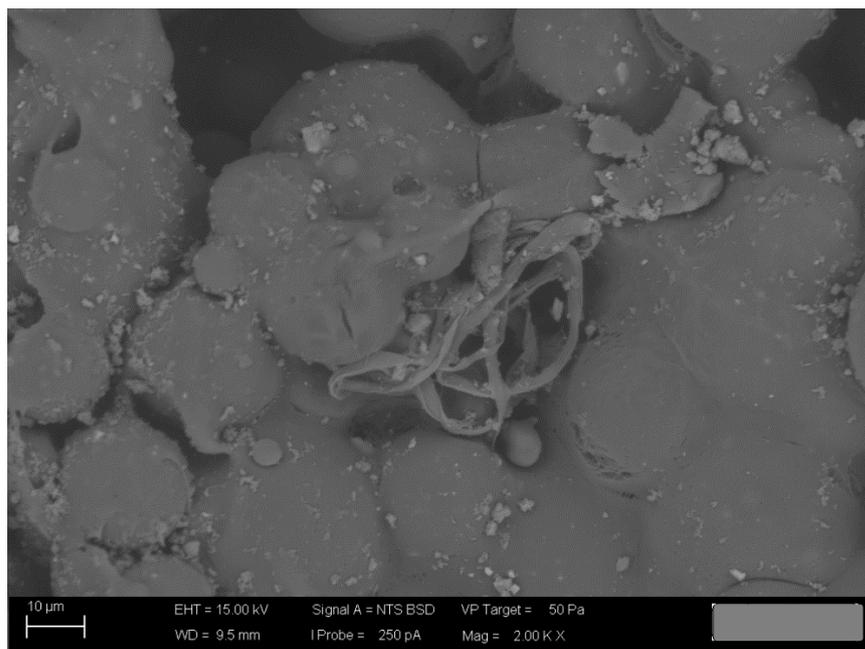


Figura 5: Captura de imagem originada a partir da análise de MEV por BSE da amostra controle de PMMA, com magnificação de 10 μm

Fonte: Autora, 2021.

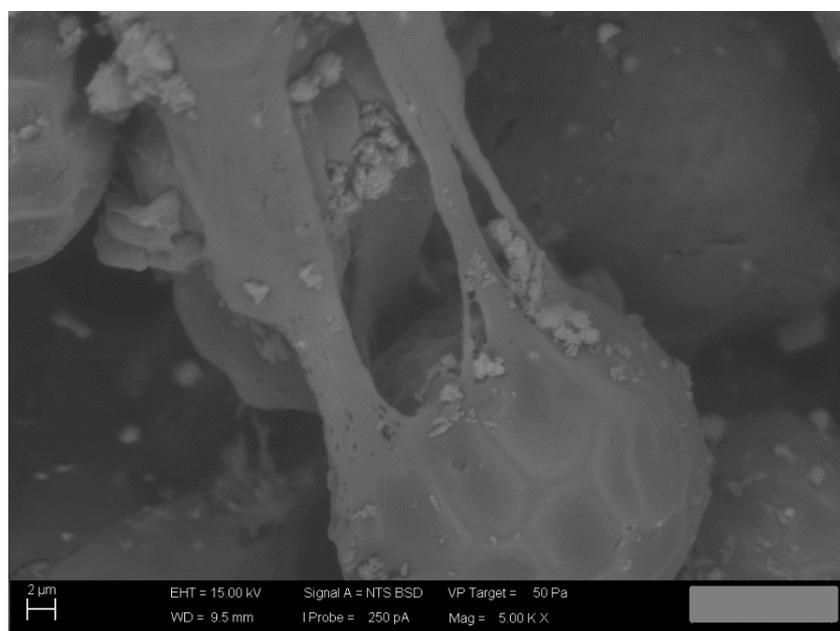


Figura 6: Captura de imagem originada a partir da análise de MEV por BSE da amostra controle de PMMA, com magnificação de 2 μm

Fonte: Autora, 2021.

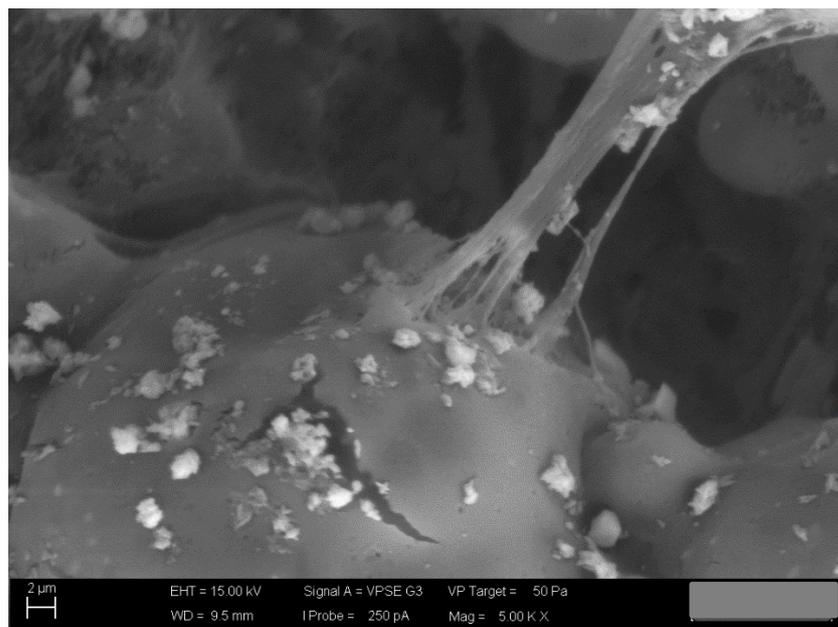


Figura 7: Captura de imagem originada a partir da análise de MEV por SE da amostra controle de PMMA, com magnificação de 2 μm

Fonte: Autora, 2021.

Na Figura 7, verifica-se também que o PMMA apresenta uma morfologia ondulada semelhante às ondas do mar, além de geometrias arredondadas, o que também foi conferido por Lima *et al.* (2002).

A partir desta avaliação da condição controle, foram avaliadas por MEV, nas mesmas condições da amostra controle, as superfícies das outras três amostras de PMMA submetidas a meios líquidos que simularam fluídos biológicos em diferentes condições de pH. Na Figura 8 são apresentadas as imagens obtidas por MEV, com SE a uma magnificação de 2 μm , para as amostras acondicionadas nas soluções com valores iniciais de pH de 9,00; 7,40 e 3,00.

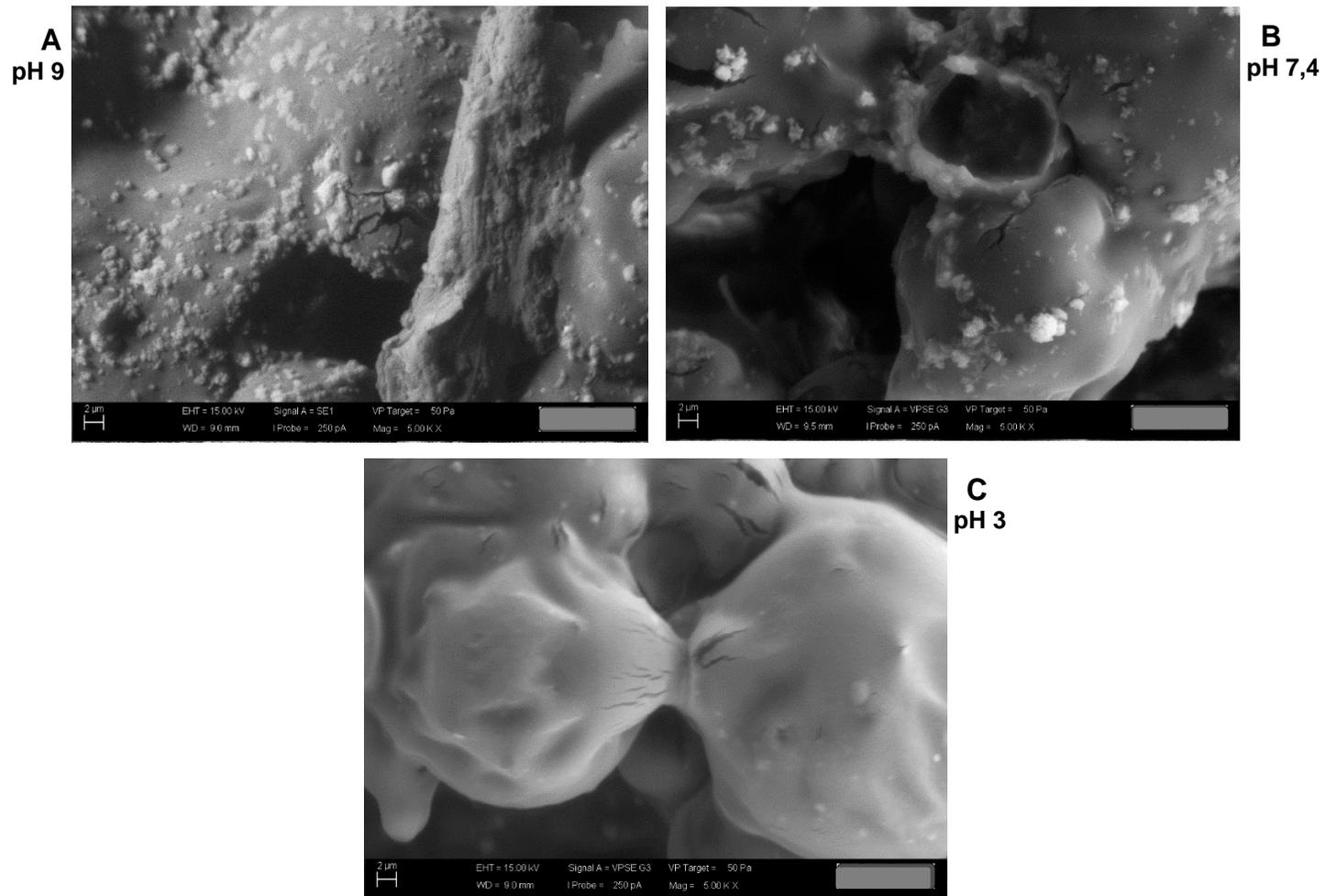


Figura 8: Capturas de imagens da análise de MEV por SE das amostras com magnificação de 2 μm . Onde em (A) amostra acondicionada em solução com pH 9,00; em (B) com pH 7,40 e em (C) com pH 3,00.

Fonte: Autora, 2021.

Com base nas imagens apresentadas na Figura 8, na condição de pH similar ao líquido cefalorraquidiano e ao sangue (pH 7,40) e em pH 9,00, condições mais alcalinas, é possível observar o aumento de depósitos que possivelmente podem ser atribuídos ao carbonato de cálcio, que pode ser uma contaminação do polímero estudado tal como observado no estudo de Souza (2012). Imagens similares associadas a esses sais em MEV foram observadas também por Garbin (2016).

A precipitação em maior quantidade dos íons cálcio com carbonato a um pH elevado pode ser associada a uma maior concentração de íons hidroxila, deslocando o equilíbrio do bicarbonato presente nas soluções deste estudo a carbonato, que forma sais menos solúveis na presença de Ca^{2+} . Na condição de pH 3,00, observa-se que possivelmente o cálcio foi lixiviado da superfície e o aspecto apresentado pelos grânulos aparenta indicar uma degradação acentuada da superfície estudada. Isso, demonstra que em uma condição um pouco mais extrema de pH o PMMA não é estável ao ataque químico e pode permitir a lixívia de contaminações para o meio.

Em um relato de estudo clínico sobre os efeitos de injeções do PMMA por razões estéticas, Manfro *et al.* (2020) alertaram sobre a possibilidade de hipercalemia (elevada concentração de cálcio no organismo) e consequente doença renal crônica em pacientes que tiveram esse polímero injetado. Além de representar risco ao organismo humano, isso corrobora com o que foi observado no presente trabalho, sobre a contaminação de cálcio presente no PMMA das próteses também,

Resultados similares podem ser observados também na Figura 9, que apresenta imagens de MEV por BSE com magnificação de 20 μm nas mesmas amostras. Nessas imagens, em valores de pH mais elevados (7,40 e 9,00) percebem-se com clareza os depósitos possivelmente associados a carbonato de cálcio e em pH 3,00 a corrosão significativa da superfície de PMMA. Além disso, como também fora observado na amostra controle (Figura 5), em todas as imagens da Figura 9 podem ser verificados com mais intensidade pontos de fissura (trincas) na superfície do polímero.

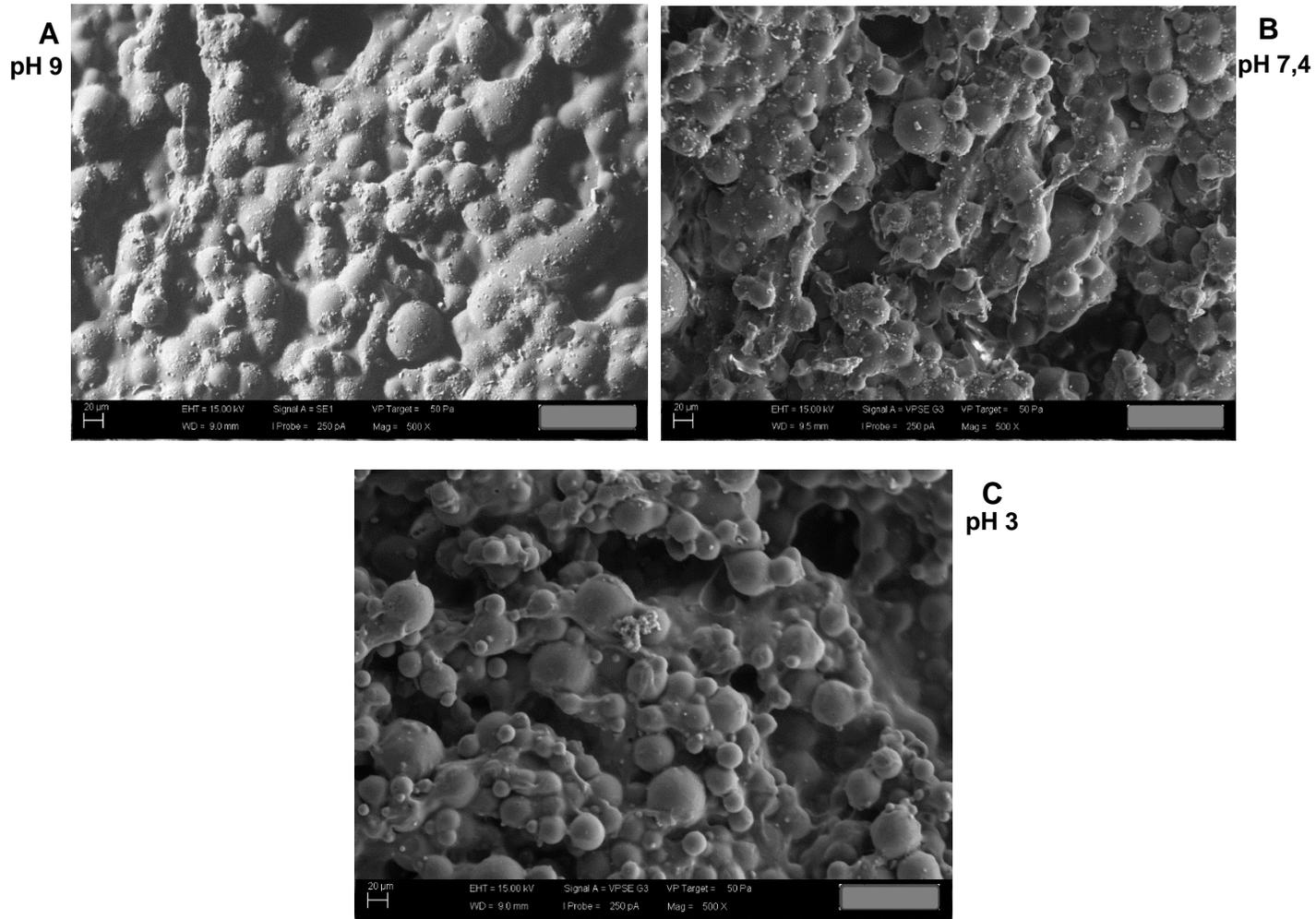


Figura 9: Capturas de imagens da análise de MEV por SE das amostras com magnificação de 20 μm . Onde em (A) amostra acondicionada em solução com pH 9,00; em (B) com pH 7,40 e em (C) com pH 3,00.

Fonte: Autora, 2021.

Ainda sobre as Figuras apresentadas acima, é possível afirmar que a avaliação qualitativa das alterações visíveis na superfície de plásticos é de grande importância, pois segundo Dong (2020), após a colonização microbiana a degradação se inicia na superfície. Efeitos usados para descrever a degradação são a rugosidade da superfície, a formação de buracos, rachaduras ou microfissuras, de modo que as evidências estão ilustradas nas Figuras 7 e 8, no qual foi evidenciado tanto na análise por SE quanto por BSE, com ampliações de 2 μm . Todavia, Silveira (2019) e Perez (2014), afirmam também terem encontrado. Essas mudanças não comprovam a presença de um processo de biodegradação, mas essas alterações visuais podem ser usadas como indicativo de um possível ataque microbiano por parte da solução.

Na Figura 10 são apresentadas as imagens capturadas em MEV por SE nas amostras submetidas aos três meios com diferentes valores de pH. Com essa detecção em ampliação de 2 μm é possível a visualização de informações estruturais a respeito da profundidade das estruturas.

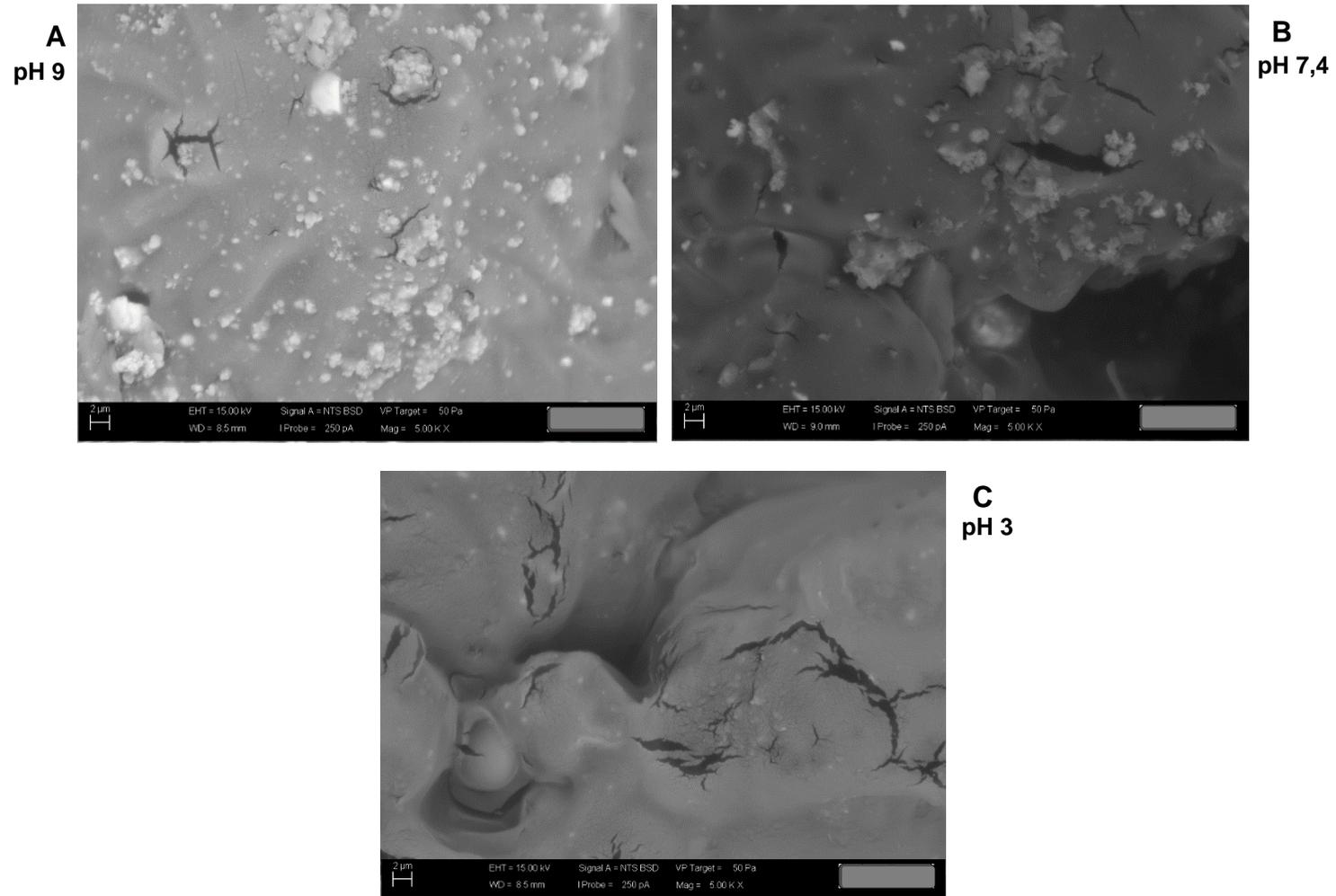


Figura 10: Capturas de imagens da análise de MEV por BSE das amostras com magnificação de 2 μm . Onde em (A) amostra acondicionada em solução com pH 9,00; em (B) com pH 7,40 e em (C) com pH 3,00.

Fonte: Autora, 2021.

Nesse sentido, na Figura 10, é possível verificar que a superfície submetida ao meio com pH 7,40 já apresenta leve diferença superficial em relação às mesmas condições capturadas na amostra controle (Figura 3a). Neste caso inclusive foi possível se notar um leve aumento de depósitos supostamente associados ao carbonato de cálcio. Esses depósitos por sua vez, parecem dominar (recobrir) a superfície da amostra na condição de pH 9,00 (Figura 10a), o que se evidencia pela ausência de pontos escuros (mais profundos) na imagem analisada. Como mencionado, acredita-se que tal fenômeno esteja relacionado com o equilíbrio de solubilidade do carbonato de cálcio, que pode ser deslocado no sentido de sua precipitação pelo aumento da concentração de carbonato da solução em meio alcalino.

Em solução de pH 3,00, a prótese apresentou uma remoção completa dos prováveis depósitos de carbonato de cálcio (Figura 10c), aumentado inclusive sua porosidade na comparação com a amostra controle avaliada em mesma condição (Figura 3a). Seguindo-se o raciocínio até aqui, ambos os efeitos se tornam previsíveis, tendo em vista que a dissolução de sais de carbonato é facilitada em meios ácidos, assim como o pH 3,00 já entra em uma faixa de concentração hidrogeniônica capaz de proporcionar a corrosão de materiais (HARRIS, 2005), neste caso a possível oxidação do polímero avaliado, tendo em vista que o ácido utilizado para ajuste de pH foi o ácido nítrico, reconhecidamente oxidante.

Tendo em vista as possibilidades apontadas e os problemas de hipercalcemia relatados em pacientes com PMMA injetado por questões estéticas, buscou-se a confirmação da presença de cálcio nas próteses, através das imagens da análise de MEV por EDS, com magnificação de 100 μm para todas as quatro amostras analisadas (controle e diferentes condições de pH).

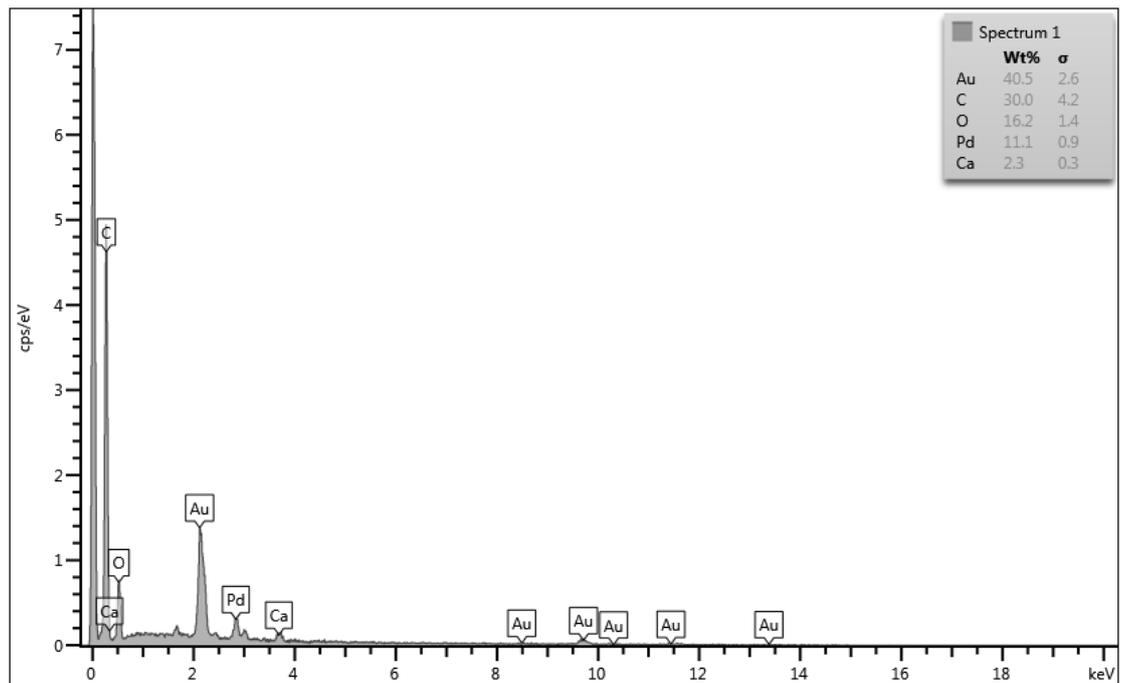
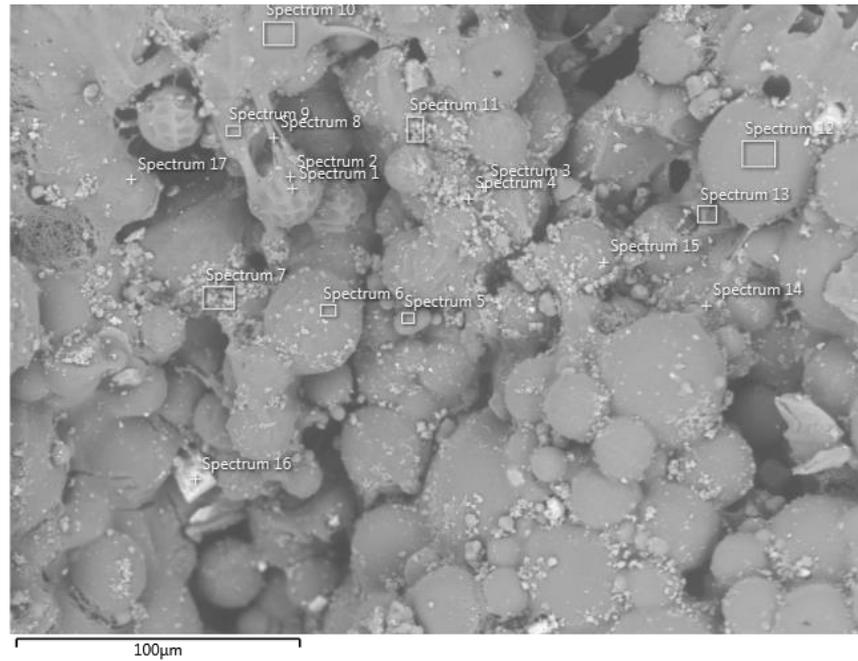


Figura 11: Resultados da análise de MEV por EDS da amostra controle de PMMA, onde no lado esquerdo, tem-se a imagem da amostra com os pontos marcados para a análise e no lado direito, tem-se o gráfico com os resultados com os picos dos elementos encontrados

Fonte: Autora, 2021.

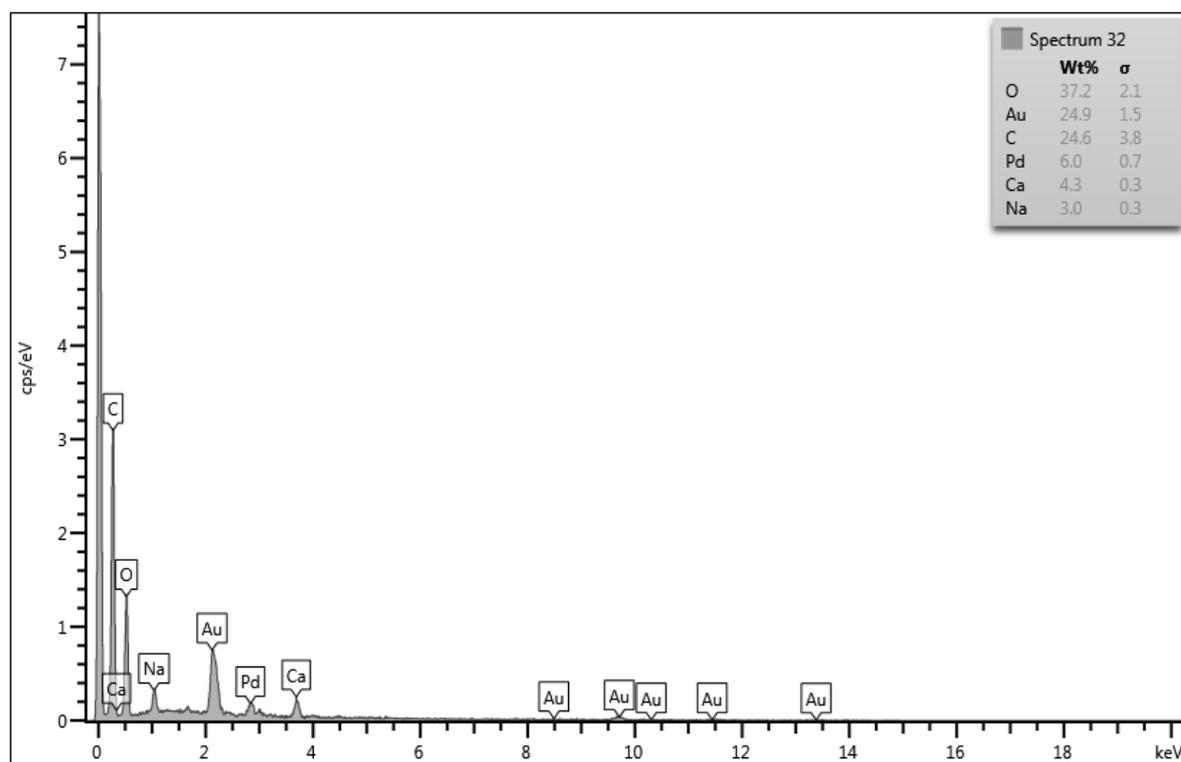
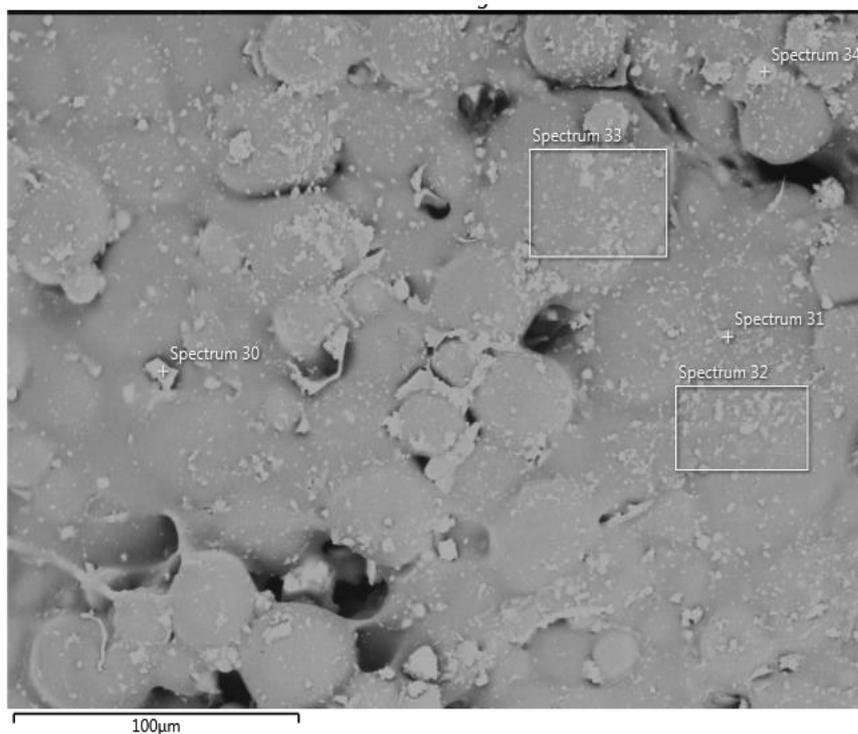


Figura 12: Resultados da análise de MEV por EDS da amostra com pH 9,00, onde no lado esquerdo, tem-se a imagem da amostra com os pontos marcados para a análise e no lado direito, tem-se o gráfico com os resultados com os picos dos elementos encontrados

Fonte: Autora, 2021.

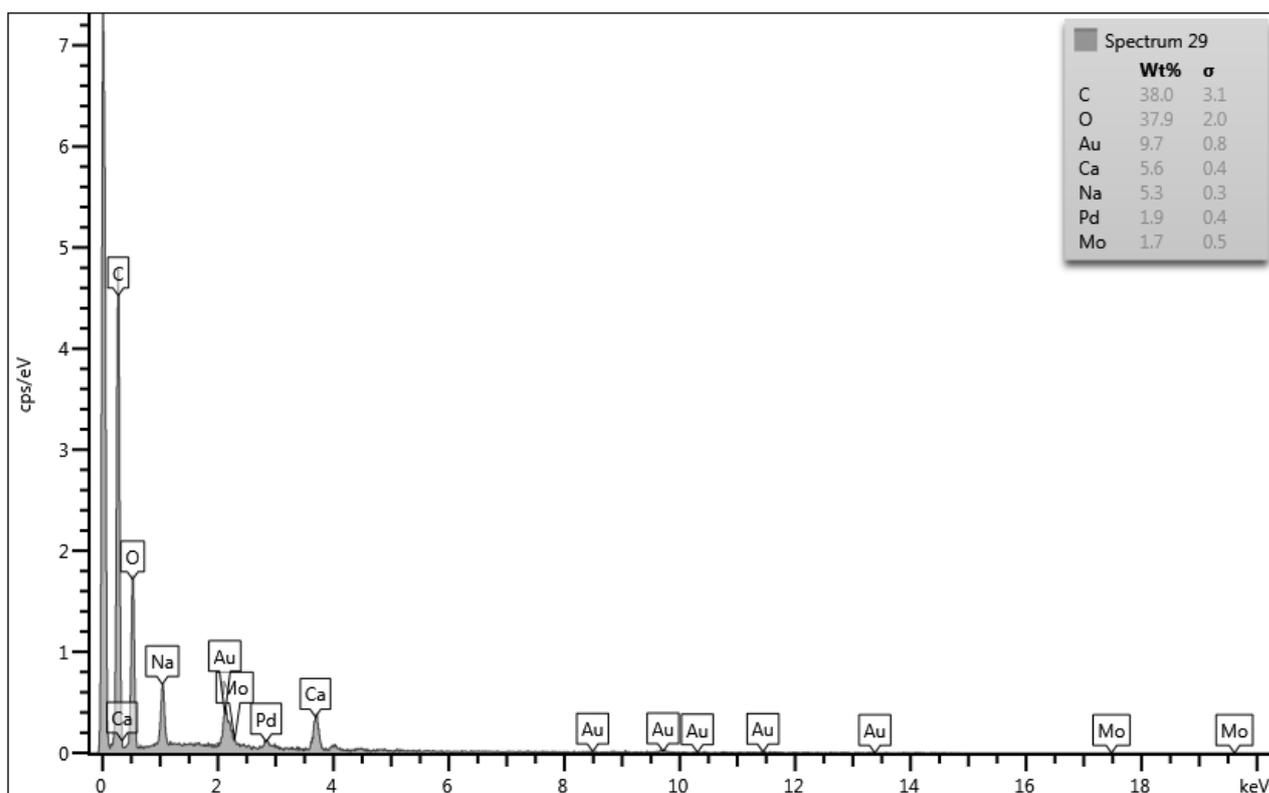
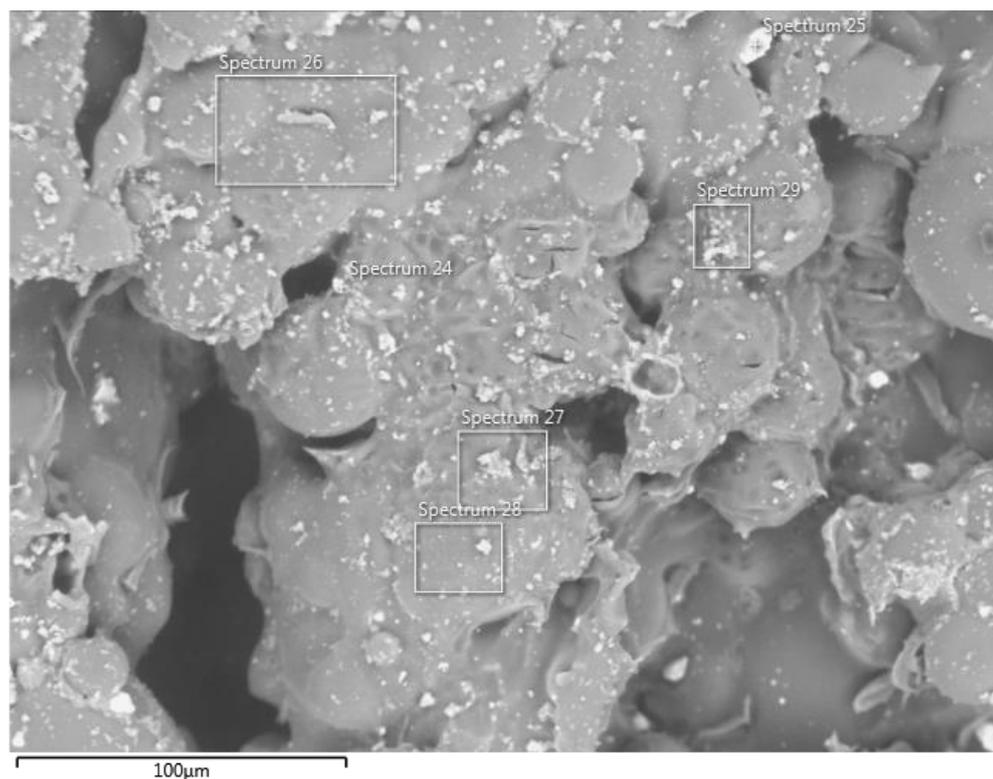


Figura 13: Resultados da análise de MEV por EDS da amostra com pH 7,40, onde no lado esquerdo, tem-se a imagem da amostra com os pontos marcados para a análise e no lado direito, tem-se o gráfico com os resultados com os picos dos elementos encontrados

Fonte: Autora, 2021.

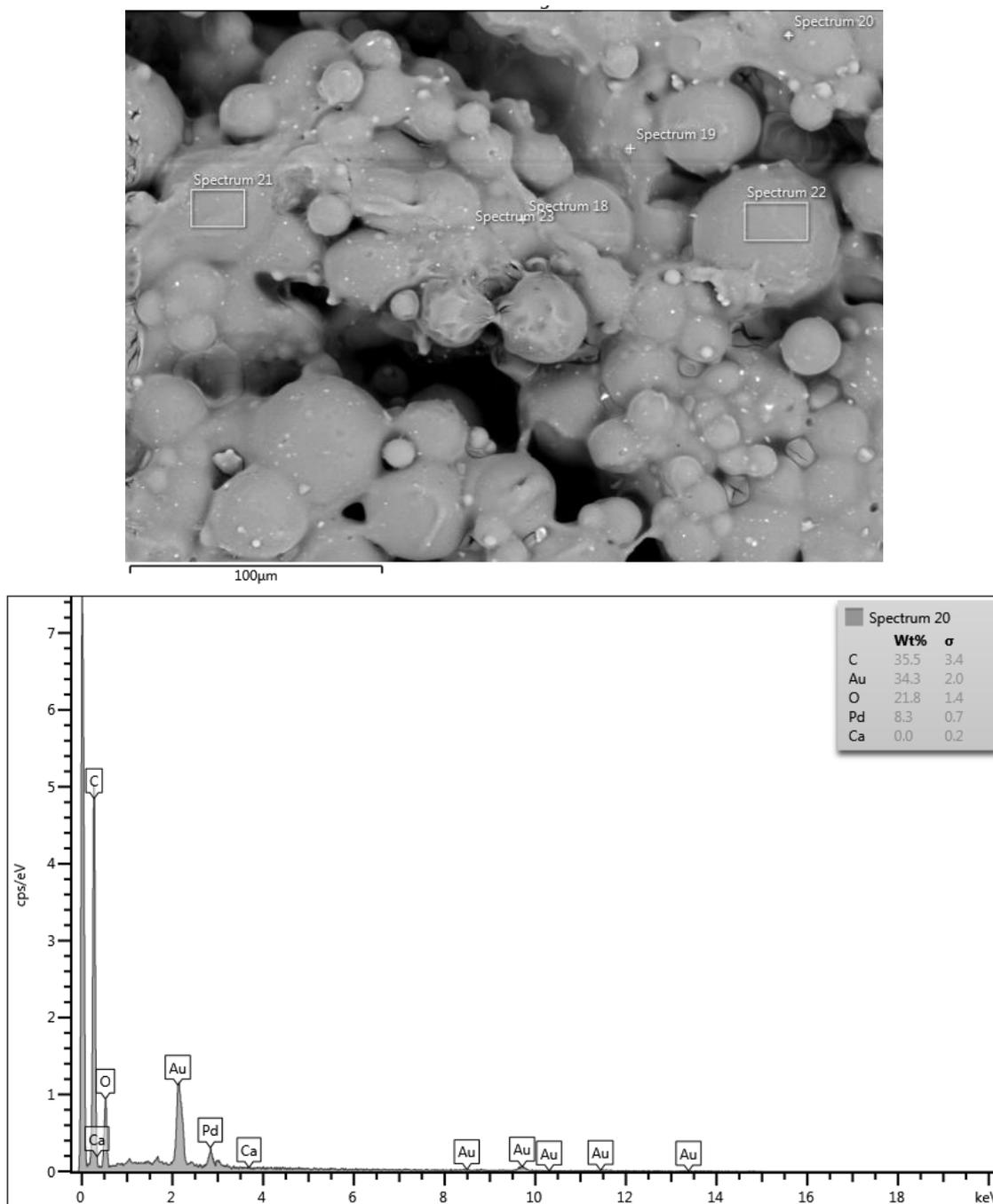


Figura 14: Resultados da análise de MEV por EDS da amostra com pH 3,00, onde no lado esquerdo, tem-se a imagem da amostra com os pontos marcados para a análise e no lado direito, tem-se o gráfico com os resultados com os picos dos elementos encontrados

Fonte: Autora, 2021.

Em todas as capturas de MEV por EDS (Figuras 11 a 14) com magnificação de 100 µm foi possível identificar o sinal de cálcio. O fato deste metal já estar presente

na amostra controle (Figura 11) reforça a ideia de que o PMMA usado em próteses cranianas já possui a contaminação de cálcio, assim como o utilizado em injeções estéticas. Os sinais para sódio, por sua vez, apareceram apenas nas condições alcalinas (Figuras 12 e 13). Isso era esperado, tendo em vista que para o ajuste de pH das soluções foi utilizada solução de hidróxido de sódio.

Nas imagens não ficou bem evidenciado o pico mais alto, porém, este corresponde ao nitrogênio e se justifica a sua presença por ser o gás que está em contato com a amostra para a realização da análise.

Complementarmente, outros pontos foram capturados com MEV por EDS em magnificação de 100 μm (Figura 15) e foram acrescentados aqui por apresentarem sinal de contaminação de enxofre na estrutura do polímero.

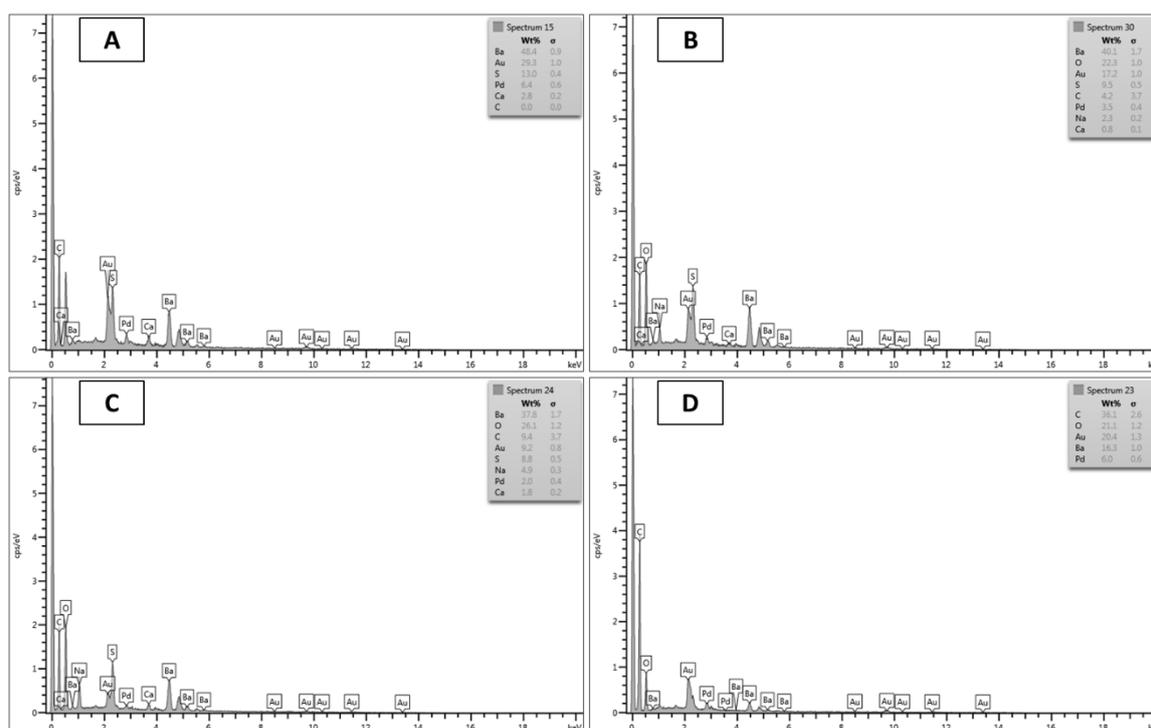


Figura 15: Resultados da análise de MEV por EDS a uma magnificação de 100 μm com base nos picos elementares obtidos para a amostra: a) controle; b) em pH 9,00; c) em pH 7,40 e d) em pH 3,00.

Fonte: Autora, 2021.

Na Figura 15, é possível observar nas condições controle e nas condições de acondicionamento em pH 7,40 e 9,00 que há sinal referente a enxofre na superfície do polímero. Entretanto, na condição de pH 3,00 (acidificada com ácido nítrico), o pico relativo a este elemento aparece de forma muito leve junto ao sinal de ouro. Acredita-

se que isso pode estar associado à possível oxidação a óxidos de enxofre (SO_x) em meio ácido oxidante (HARRIS, 2005).

4.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA SOBRE PMMA

Como mencionado no item 3.4.2, complementarmente realizou-se TGA nas quatro amostras deste estudo (controle e as submetidas aos três meios líquidos). Para tanto, na Figura 16, são apresentados os gráficos que representam os comportamentos de perda de massa mediante aquecimento.

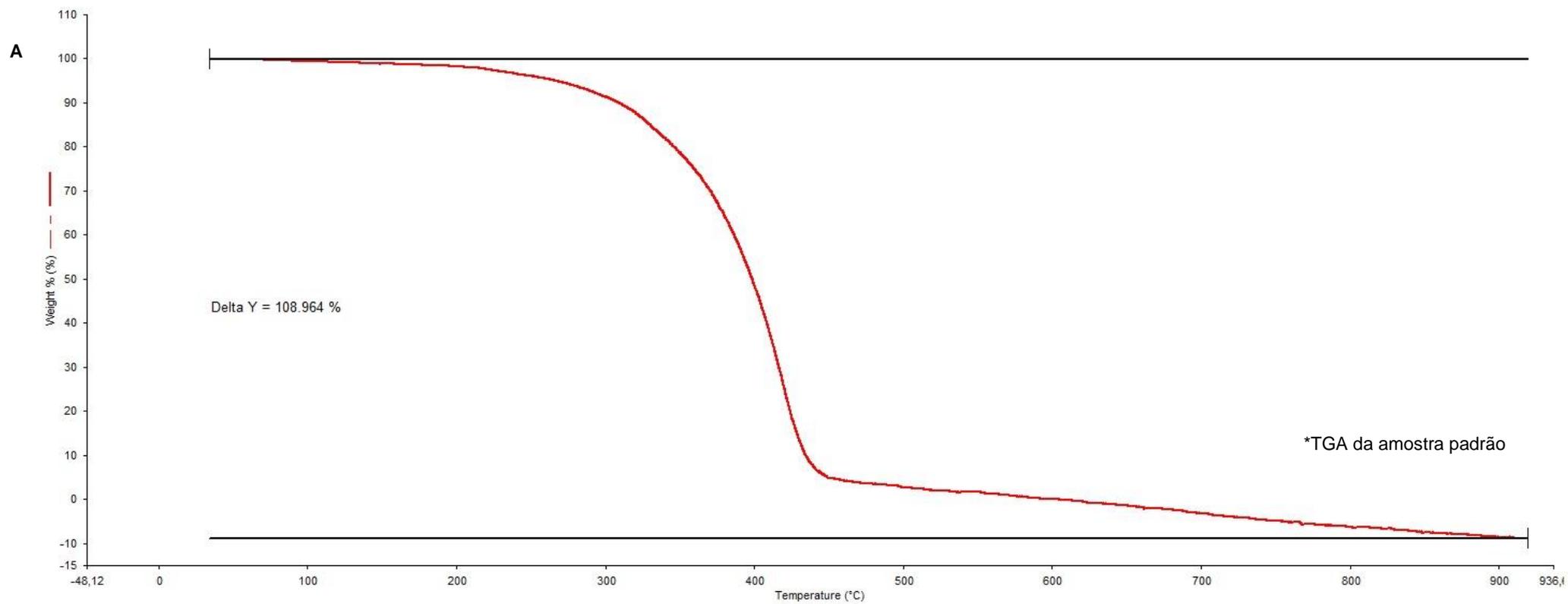


Figura 16: Gráficos dos resultados obtidos a partir da análise de TGA, onde em (A) corresponde a amostra padrão, e continua

Fonte: Autora, 2021.

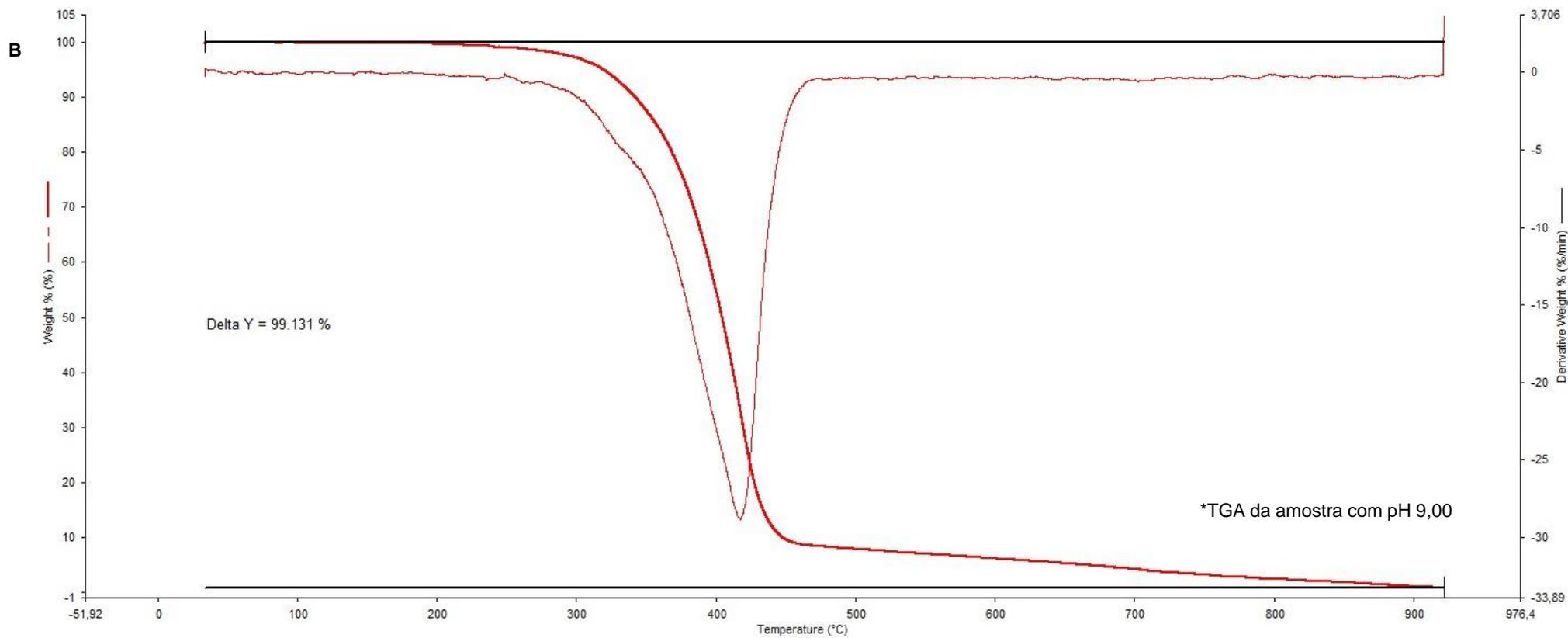


Figura 16: Gráficos dos resultados obtidos a partir da análise de TGA, onde em (B) a amostra com pH 9,00, e continua

Fonte: Autora, 2021.

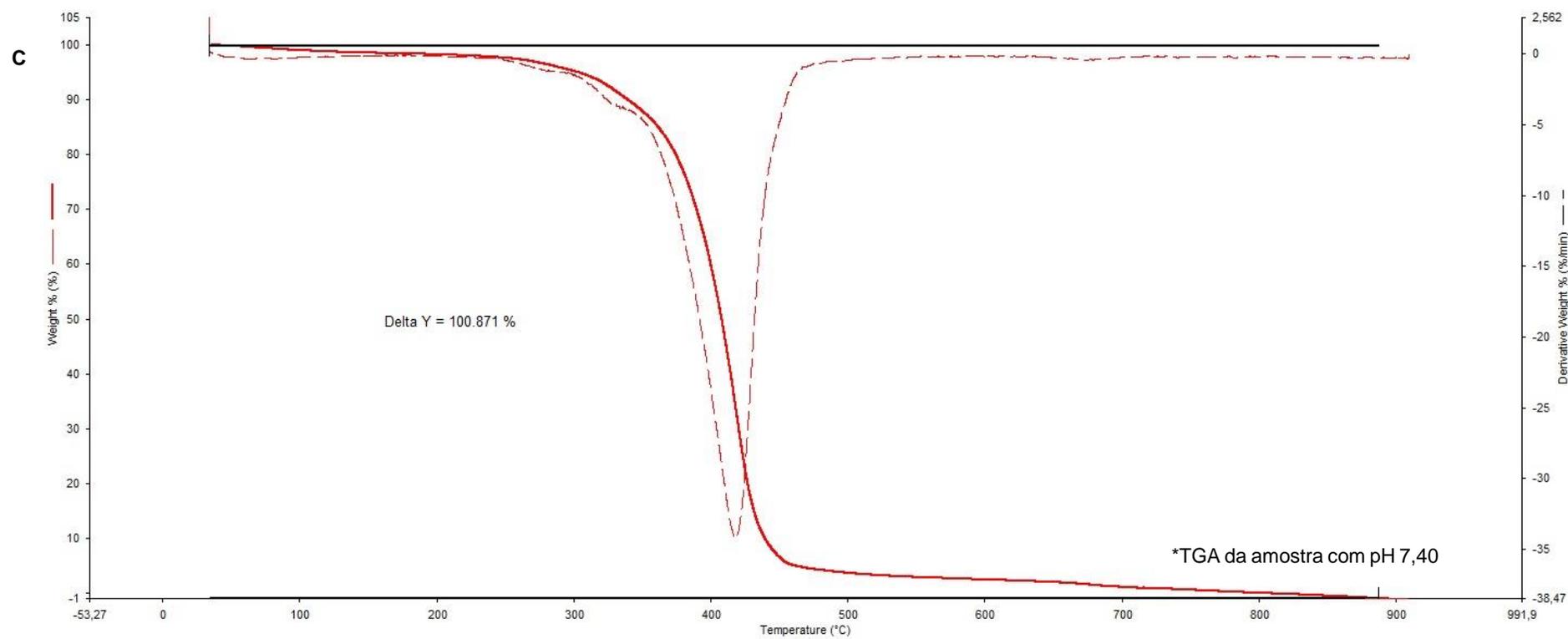


Figura 16: Gráficos dos resultados obtidos a partir da análise de TGA, onde em (C) a amostra com pH 7,40, e continua

Fonte: Autora, 2021.

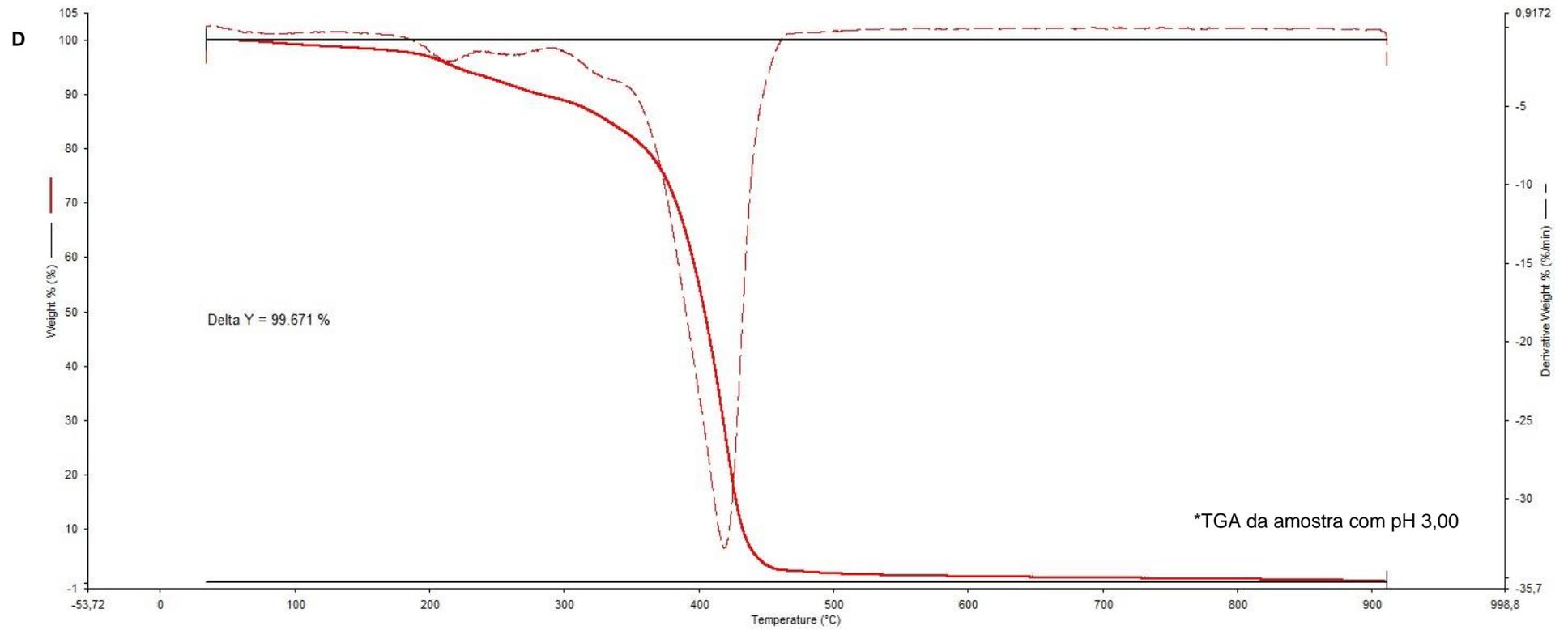


Figura 16: Gráficos dos resultados obtidos a partir da análise de TGA, onde em (E) o gráfico com as curvas de todas as amostras conforme cada cor

Fonte: Autora, 2021.

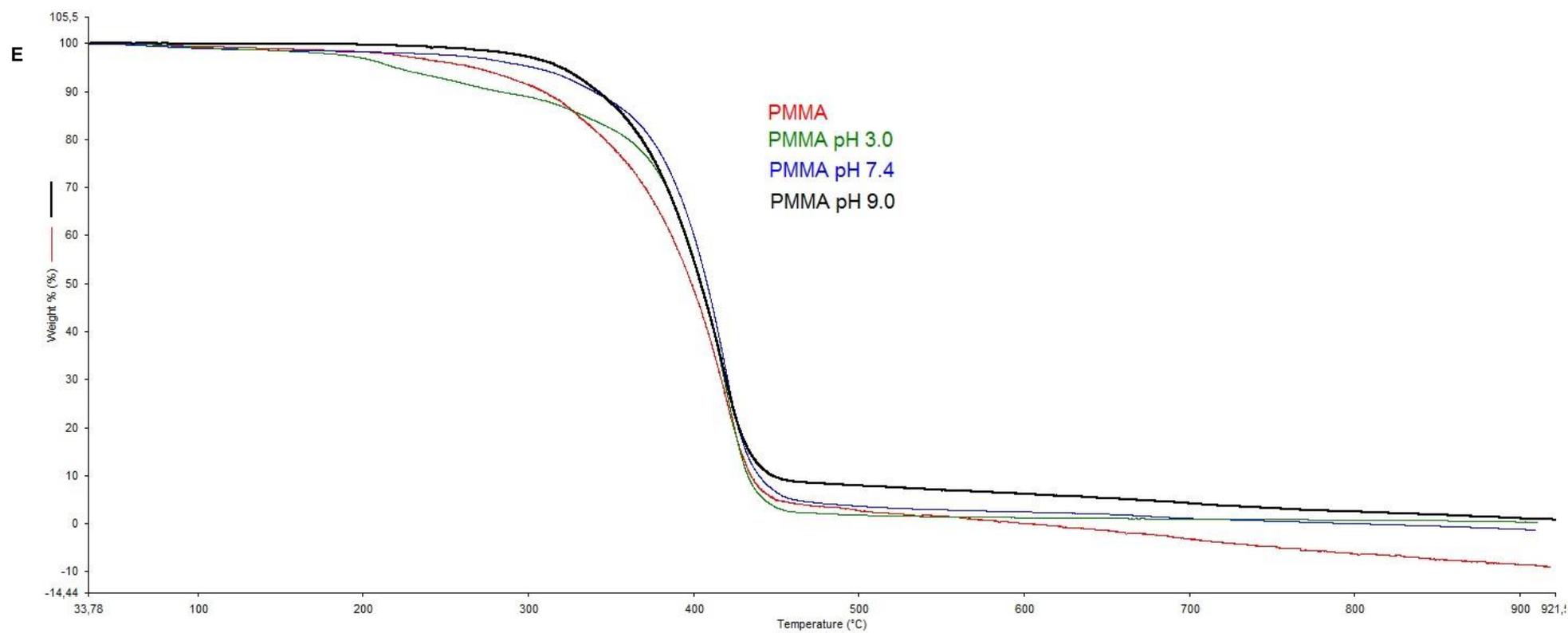


Figura 16: Gráficos dos resultados obtidos a partir da análise de TGA, onde em (A) corresponde a amostra padrão, (B) a amostra com pH 9,00, (C) a amostra com pH 7,40, (D) a amostra com pH 3,00 e (E) o gráfico com as curvas de todas as amostras conforme cada cor

Fonte: Autora, 2021.

Com base no que pode ser observado na Figura 16, o comportamento das amostras nas diferentes condições não difere significativamente daquele observado na amostra controle. A perda de massa observada entre 350 e 450 °C deve ser atribuída a degradação controlada pela descompactação da cadeia polimérica, tal como observado também por Assis Júnior (2016) em seu estudo sobre caracterização de nanocompósitos com PMMA com TGA e outros métodos. O resíduo de massa observado após 500 °C pode ser associado a resíduos grafiticos.

A ligeira diferença observada na curva abaixo de 400 °C para a amostra que foi submetida a pH 3,00 (Figuras 16d e 16e) pode ser atribuída à liberação de materiais voláteis durante à transição vítrea, tal como observado também por Assis Júnior (2016). Isso pode ser um indicativo que em pH 3,00 a amostra de PMMA já indica a possibilidade de alteração estrutural levem após os 14 dias de avaliação deste estudo. Com maior tempo de avaliação em estudos futuros é possível que tais alterações se acentuem nesta condição e que talvez possam ser evidenciadas nos outros valores de pH estudados.

Em uma comparação com a análise de MEV, sobretudo nos resultados evidenciados para a presença de enxofre no PMMA (Figura 15), acredita-se que a leve perda de massa evidenciada com DTG entre 200 e 300 °C (Figura 16d), para a amostra submetida ao pH 3,00, possa estar associada à volatilização de óxidos de enxofre formados pela oxidação do referido elemento.

Observa-se ainda que o percentual total de PMMA obtido teve diferença entre os resultados para as variações de pH, onde para a amostra com pH 9,00 o percentual de PMMA foi 1,74% menor em relação ao percentual obtido da amostra cujo pH foi 7,40. E para a amostra com pH 3 o percentual de PMMA foi 1,2% menor em relação ao percentual obtido para a amostra de pH 7,40. Assim sendo, o percentual de catalizador resultante a partir da análise de TGA foi menor para as amostras cujo o pH era de 9,00 e 3,00, em comparação a amostra com pH 7,40, ficando evidenciada a falta de uniformidade na mistura do PMMA.

4.3 ANÁLISES DE pH DAS SOLUÇÕES AVALIADAS

Como mencionado no item 3.4.3, para um melhor acompanhamento de possíveis influências de resíduos das próteses sobre as soluções que estão em contato com as mesmas, o pH foi avaliado após os 14 dias também. Na Tabela 4, os valores de pH iniciais e após 14 dias são apresentados.

Tabela 4: Tabela com dados das amostras de antes e depois de colocar nas soluções

Amostras	pH inicial	pH final	(X - X ₀)
1	3,00	4,00	1,00
2	7,40	9,00	1,60
3	9,00	9,50	0,50

Fonte: Autora, 2021.

Com base nos valores apresentados, é possível verificar que todos os meios apresentaram elevações de pH em relação aos valores originais. Isso pode ser atribuído a substâncias com caráter alcalino que são utilizadas para a síntese do PMMA ou, pelo o que foi observado na análise de MEV, à presença de contaminação de carbonato de cálcio no PMMA, que é um sal de caráter alcalino em solução.

Com relação às soluções, acredita-se que o pH variou mais a partir do meio em 7,40, possivelmente pela fraca capacidade tamponante da solução preparada, o que implicou em uma variação maior. Acredita-se que os fluídos biológicos devem sofrer influências menores que as deste estudo, tendo em vista que são clássicos tampões naturais (FIORUCCI; SOARES; CAVALHEIRO, 2001). Porém, ainda assim, ficou evidenciada a transferência de matéria provocando alteração de pH nos meios, o que sugere a necessidade de um estudo futuro mais longo nesse sentido, com a inclusão de uma análise multielementar das soluções por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) e molecular por cromatografia a líquido de alta eficiência (HPLC) por exemplo.

5 CONCLUSÕES

A partir dos desafios que está sendo vivenciados em meio a pandemia global do vírus SARS-COV-2, atividades como o presente trabalho tornaram-se um desafio ainda maior. De modo que, devido às limitações de acesso aos laboratórios definidas pelo Conselho Superior do IFRS, os experimentos empregados precisaram contar com disponibilidade e boa vontade de laboratórios externos.

Apesar de se encontrar uma grande variedade de trabalhos na área médica sobre o PMMA, ainda se observa uma carência de estudos estruturais sobre este polímero voltado ao emprego em próteses cranianas.

A avaliação das imagens obtidas por MEV apontaram regiões com aglomerados mais heterogêneos para os resultados da amostra controle e regiões com aglomerados mais homogêneos para os resultados obtidos a partir das amostras acondicionadas em soluções respectivamente com pH 9,00; 7,40 e 3,00 após os 14 dias de exposição às respectivas soluções. Também, verificou-se a presença de trincas e rachaduras nas amostras.

Além disso, com base nas imagens observadas, acredita-se que o PMMA empregado em próteses possui certa contaminação de íons cálcio em sua superfície, o que foi observado através de pequenos depósitos de carbonato de cálcio. Esses depósitos aparecem desde a análise da amostra controle e aumentam quando a amostra é submetida a um meio alcalino. Tal constatação pode representar riscos de hipercalcemia e problemas renais crônicos, conforme revisado em estudo da área médica.

Na amostra acondicionada em solução de pH 3,00 acredita-se que ficou evidenciada a possibilidade de desgaste e lixiviação de elementos da superfície do polímero, essa tendência já aparentou ocorrer também na condição normal do fluido cefalorraquidiano (pH 7,40). Isso demonstra que a estabilidade do PMMA a longo prazo pode ser questionável e estudos com maior tempo de avaliação são recomendáveis.

As análises termogravimétricas proporcionaram resultados similares entre as amostras em diferentes condições. Contudo, observou-se falta de uniformidade na

mistura do PMMA. Além disso, em conjunto com as análises de MEV, pode-se supor que há também contaminação de enxofre no PMMA usado para as próteses de crânio.

A partir das análises e avaliações realizadas acredita-se que o PMMA não se mostrou totalmente estável. Visto que na avaliação do pH das soluções de acondicionamento após 14 dias verificou-se aumento em todos os casos.

Com base no conjunto de análises realizado, estima-se que ocorram variações nas próteses em meio ao líquido cefalorraquidiano. No presente trabalho foram utilizadas características de análise mais extremas, para simular um cenário mais agressivo, todavia, em comparação com o meio em um ser humano, qualquer evidencia de alteração pode não ser diagnosticada cedo o suficiente para o paciente.

Por fim, acredita-se que estudos futuros podem contemplar uma avaliação ainda mais completa sobre o PMMA, envolvendo análises multielementares e moleculares sobre contaminações no polímero decomposto e nos fluidos biológicos em contato com as próteses. Isso não foi realizado neste estudo pela falta de acesso à instrumentação analítica necessária para tal finalidade.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. C. F.; BRASILEIRO, M. E. **Atuação do Enfermeiro no Atendimento ao Paciente com Traumatismo Crânioencefálico: Revisão Bibliográfica.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ed. 05, v.2, p. 139-148. São Paulo, BR. 2018.

ALVES, L. N. A.; ROSA, D. V. H. **Exposição ocupacional ao cobalto: aspectos toxicológicos.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v.39, n.2. São Paulo, BR. 2003.

AMARAL, I. *et al.* **Biotecnologia, Fundamentos e Aplicações.** Lidel-Edições Técnicas Limitadas, cap. 18, p. 380-397. 2003.

ANDRABI, S.; SARMAST, A.; KIRMANI, A.; BHAT, A.; ***Cranioplasty: Indications, procedures, and outcome - An institutional experience. Srinagar: Surgical Neurology.*** University of San Francisco. San Francisco, USA. 2017.

BOEIRA, P. A.; BECK, D. Ms. **Tecnologia dos Materiais.** Universidade de Ensino Passo Fundo, Centro Federal de Educação Tecnológica de Pelotas. Passo Fundo, BR. 2007.

CAMPBELL, M. K.; SHWN, O. F. **Bioquímica.** Bioquímica básica. v.1. São Paulo, BR. 2007.

CARVALHO, C. **História da tomografia computadorizada.** Rio de Janeiro: Revista Imagem. v.29, n.2, p. 61-66. Tijuca, BR. 2007.

CARVALHO, J.; Volpato, N. **Prototipagem rápida como processo de fabricação, in: Volpato, N. Prototipagem rápida: tecnologias e aplicações.** Edgar Blücher. cap.1, p.1-15. São Paulo, BR. 2007.

CASTELAN, J.; **Estampagem incremental do titânio comercialmente puro para aplicação em implante craniano.** Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

CASTRO, A. C. B. *et al.* **Necrose facial extensa após infiltração com polimetilmetacrilato.** Rev. Bras. Otorrinolaringologia. v.73, n.6, p.850. Porto Alegre, BR. 2007.

CHIM, H; GOSAIN, A. K. ***Biomaterials in Craniofacial Surgery Experimental Studies and Clinical Application.*** *Journal of Craniofacial Surgery.* v.20, n.1, p. 29-33. Oxford, USA. 2009.

CHIM, H, SCHANTZ, J. T. ***New frontiers in calvarial reconstruction: integrating computer-assisted design and tissue engineering in cranioplasty.*** *Plast Reconstr Surg.* v.116, n.6 p. 26-41. San Francisco, USA. 2005.

COSTA, D. D. **Usinagem de Próteses para Cranioplastia a partir de Imagens Tomográficas.** Universidade Federal do Paraná. Curitiba, BR. 2004.

COSTA, D.; LAJARIN, S. ***Comparison of cranioplasty implants produced by machining and by casting in a gypsum mold.*** Curitiba: *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, Curitiba, BR. 2012.

COSTA, T. R. F. **Microscopia Eletrônica de Varredura: potencialidades e aplicações.** Universidade Federal do Maranhão. São Luís, BR. 2016.

COTRIM, P. R. **Polimetilmetacrilato e suas aplicações na cirurgia Bucomaxilofacial.** Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG. 2013.

CUNHA C.; RODRIGUES, L. Da *et al.* **Biomateriais para reconstrução da órbita: revisão da literatura.** Rev. Bras. Cir. Plást. (Impr.), v. 26, n. 2, p. 337-342. Porto Alegre, BR. 2011.

DEDAVID, A. B.; GOMES, I. C.; MACHADO, G. **Microscopia Eletrônica de Varredura. Aplicações e preparação de amostras.** Edição do Centro de Microscopia Eletrônica e Microanálise (CEMM) do IDEIA-PUCRS. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, BR. 2007.

DENARI, B. G.; CAVALHEIRO, G. T. **Princípios e Aplicações de Análise Térmica.** Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos. São Carlos, BR. 2012.

DIMAS, F. L.; PUCCIONI-SOHLER, M. **Exame do líquido cefalorraquidiano: influência da temperatura, tempo e preparo da amostra na estabilidade analítica.** Bras. Patol Med Lab. v.44, n.2, p.97-106. Rio de Janeiro, BR, 2008.

DOLGUI, M. S. **Avaliação de Implantes de Polimetilmetacrilato (PMMA) para Procedimentos de Bioplastia.** Universidade Federal de Campina Grande. Centro de Ciência e Tecnologia. Campina Grande, BR. 2014.

DONG, J. G. **Biodegradability of plastics: the issues, recente advances, and future perspectives.** *Environmental Science and Pollution Research*, v. 28, p. 1278-1282. Berlin, AL. 2020.

DRESSANO, D. **Influência de Diferentes Sistemas de Fotoiniciação em Propriedades Químico-Físicas de Sistemas Adesivos Simplificados Experimentais.** Universidade Estadual de Campinas. Campinas, BR. 2015.

ELINDER, C. G.; FRIBERG, I. **Cobalt.** *In: Handbook on the toxicology of metals.* Elsevier. cap.9, p.68-78. Amsterdam, NL.1986.

EUFINGER, H. *et al.* **Performance of functionally graded implants of polylactides and calcium phosphate/calcium carbonate in an ovine model for computer assisted craniectomy and cranioplasty**, *Biomaterials*, v. 28, p. 475–485. Elsevier. Philadelphia, USA. 2007.

EUFINGER, H.; SAYLOR, B. **Computer-assisted Prefabrication of Individual Craniofacial Implants**. *AORN Journal*, v.74, n.5. San Francisco, USA. 2001.

FERNANDES, L. S. L. **Desenvolvimento de um Sistema de Polimerização por Atomização para a Formação de Partículas em Escala Micro e Sub-micro**. Departamento de Engenharia Química. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Tecnologia. Natal, RN. 2016.

FERRARI, G. L. **Desenvolvimento de Implantes Personalizados Através da Prototipagem Rápida: a contribuição do design na medicina**. Universidade Estadual Paulista – UNESP. Bauru, BR. 2016.

FERREIRA, R. C. **Estudo de Propriedades Físico-Químicas de Híbridos Argila-PMMA: Abordagem Experimental por Método *Grafting* e Abordagem Teórica por Cálculos *AB Initio***. Pós-Graduação em Química. Universidade Estadual Paulista Campus de Araraquara. Araraquara, SP. 2017.

FIORUCCI, A. R.; SOARES, M. H. F. B.; CAVALHEIRO, E. T. G. **O conceito de solução tampão**. *Química Nova na escola*, v. 13, p. 18-21, 2001.

FREIRE, E.; FORTE, M. C. M.; MONTEIRO, C. E. E. **Influência do Processamento na Morfologia de Misturas PVDF/PMMA Examinada por Microscopia Eletrônica de Varredura**. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Escola de Química. Rio de Janeiro, BR. 2011.

FRITSCHER, M. **Projeto Conceitual de uma Tela de Reconstrução Craniana Fabricada por Estampagem Incremental**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, BR. 2018.

GARBIN, G. R. **Estudo de biocimentação em solo arenoso**. Trabalho de Conclusão de Curso. UPF. Passo Fundo, RS. 2016.

GONÇALVES, C. M. **Estudo Experimental da Polimerização via Radical Livre Controlada em Presença de Radicais Nitróxido (NMRP)**. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, BR. 2006.

GOODMAN, S. ***Wear particle and osteolysis***. *Orthopedic Clinic of North American*. v.36, n.1, p.41-48. San Francisco, USA. 2005.

GREGOLIN, F. R. *et al.* **Prototipagem Rápida por Sinterização Direta a Laser de Metais de uma Prótese Mandibular Fabricada com o Pó Ultrafino da Liga de Titânio TI-6AL-4V**. Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais. Cuiabá, BR. 2014.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora SA. 6^o ed. Rio de Janeiro, BR. 2005.

HECK, X. J. **Resolução Nº 038**, de 21 de Agosto de 2020. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul. Conselho Superior. Feliz, BR. 2020.

JAYABALAN, M. ***Biological Interactions: Causes for Risks and Failures of Biomaterials and Devices***. *Journal of Biomaterials Applications*. v.1. California, USA. 1993.

JOHANSON, C. E. *et al.* ***Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease.*** University of Oxford. *Cerebrospinal Fluid Res.* p. 5-10. Oxford, USA. 2008.

JÚNIOR, A. A. V. **Desenvolvimento e Caracterização Reológica de Nanocompósitos de PMMA/NTCPMs via polimerização in situ assistida por ultrassom.** Universidade Estadual de Campinas. Campinas, São Paulo. 2016.

KANESHIRO, A. V. *et al.* ***Effects of a self-etching resin coating system to prevent demineralization of root surfaces.*** *Dental Materials.* v.24, p. 1420-1427. Philadelphia, USA. 2008.

LAJARIN, F. S. **Avaliação Dimensional de Implantes Sob Medida para Cranioplastia.** Universidade Federal do Paraná. Curitiba, BR. 2008.

LEITE, A. A. *et al.* **Análise do Líquido Cefalorraquidiano.** Revisão de Literatura. *Atas de Ciência da Saúde.* v.4, n.3, p.1-24. São Paulo, BR, 2016.

LEUSEN, I. R. ***Aspects of the acid-base balance between blood and cerebrospinal fluid.*** In *Cerebrospinal Fluid and Regulation of Ventilation.* Blackwell, University of Oxford. Oxford, USA. 1965.

LIMA, S. I.; ARAÚJO, S. E.; AZEVEDO, M. W. **Estudo de Miscibilidade da Mistura Física PMMA/OS: Compatibilização Induzida por Radiação Gama.** Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE. 2002.

LIRIO, J.; MARQUES, F.; ROCHA, A.; ISRAEL, C.; **Desenvolvimento de ferramenta para estampagem incremental de aços inoxidáveis austeníticos.** *Revista Ciência e Tecnologia.* v.20, n.36. Rio de Janeiro, BR. 2017.

MALISKA, M. A. **Microscopia Eletrônica de Varredura.** Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Engenharia Mecânica. Santa Catarina, BR. 2020.

MANFRO, G. A. **Relatos de casos hipercalcemia e doença renal crônica devidas a injeções de polimetacrilato (PMMA) por razões estéticas.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. 2020.

MARICEVICH, P.; CAMPOLINA, C. A. **Reconstrução de Calota Craniana com Prótese Customizada de PMMA após Craniectomias Descompressivas.** Revista Bras. Plás. Recife, BR. 2017.

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. **Bioquímica básica.** Editora Guanabara e Koogan. 2º ed. Rio de Janeiro, BR. 1999.

MEYER, U. *et al.* **Image-based Biomimetic Approach to Design and Fabrication of Tissue Engineered Bone.** *International Congress Series*, Elsevier. p. 726-732. Philadelphia, USA. 2003.

MOHANTY, T. C. **Under Western Eyes.** *JSTOR Collection*. v.28, n.2. Chicago, USA. 1996.

MOREAU, M.F. *et al.* **Free radicals and side products released during methylmethacrylate polymerization are cytotoxic for osteoblastic cells.** *J. Biomed. Materials Research*. v.40, p. 124-131. Willey, USA. 1998.

MORREAU, M.F. *et al.* **Free radicals and side products released during methylmethacrylate polymerization are cytotoxic for osteoblastic cells.** *J. Biomed. Materials Research*. v.40, p. 124-131. Willey, USA. 2006.

NEGRI, F. De *et al.* **Como a pesquisa científica e a inovação estão ajudando a combater o novo coronavírus no Brasil e no Mundo.** Ciência e Tecnologia frente à pandemia. Ipea Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade. 2020. Disponível em: < <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/182-corona> > Acessado em: 27 de Agosto de 2021.

OLIVEIRA, E. **Técnica de baixo custo para reconstrução craniana por prototipagem.** Escola de Saúde Pública do Ceará. Hospital Geral de Fortaleza. Ceará, Fortaleza, CE. 2019.

Países investem em pesquisa e inovação para superar a pandemia de Covid-19. Ipea Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2020. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=35588> Acessado em: 27 de Agosto de 2021.

PENÃ, A. *et al.* **Low-cost customized cranioplasty using a 3D digital printing model: a case report. México: 3D Printing in medicine.** v.4, n.1. Ciudad De Mexico, MX. 2018.

PIANYKH, O. S. **Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM).** Springer Publishing. Ed.1. Berlin, AL. 2007.

RAMONT, L. *et al.* **Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice.** Clin Chem Lab Med, v. 43, p. 1215-7. Berlin, AL. 2005.

REIS, B. J. *et al.* **Alterações do Líquido Céfalorraqueano e Perturbações do Sistema Nervoso Central em Distúrbios do Controle Hidrogênio-Iônico.** Arquivos de Neuro-psiquiatria. v.31, n.2. São Paulo, BR. 1973.

RIES, M. *et al.* **In vivo behaviour of acrylic bone cement in total hip arthroplasty.** Elsevier *Biomaterials*. v.27, p. 256-261. San Francisco, USA. 2006.

ROCHA, B. **Desenvolvimento do processo de produção de próteses em ligas de titânio.** Faculdade Engenharia Universidade do Porto. Porto, PT. 2010.

ROCHA, M. **Desenvolvimento do processo de produção de próteses crânio-maxilofaciais por processos alternativos à fundição.** Faculdade Engenharia Universidade do Porto. Porto, PT. 2014.

RODRIGUES, C. V. M. **Próteses Totais de Quadril: Diagnóstico do Panorama Nacional e Elaboração de Diretrizes para as Políticas Públicas.** Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, BR. 2006.

SAHOO, N.; ROY, I.; DESAI A., GUPTA V. **Comparative evaluation of autogenous calvarial bone graft and alloplastic materials for secondary reconstruction of cranial defects.** *J Craniofac Surg.* v.21, n.1, p. 79-82. Philadelphia, USA. 2010.

SAKAMOTO, B. **Scaffolds Poliméricos por Salt Leaching de Poli(metacrilato de metila) com Porfirina para Aplicações Biotecnológicas.** Universidade Federal de Uberlândia. Instituto de Física. Uberlândia, SP. 2018.

SANAN, A.; HAINES, S. J. **Repairing holes in the head: a history of cranioplasty.** *Neurosurgery.* v.40, n.3, p. 588-603. Oxford, USA. 1997.

SAURA, C.; **Metodologia para desenvolvimento de implantes cranianos personalizados.** Campinas: Universidade Estadual de Campinas. Campinas, BR. 2014.

SENCI S. R. **Efeitos do Bisfenol A: um desregulador endócrino.** Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis. Assis, BR. 2015.

SERAFIM, M. B. **Microestruturas Porosas de Poli(metil metacrilato) Depositadas/Funcionalizadas por Eletrofiação.** Universidade Federal do Paraná. Curitiba, BR. 2016.

SHARMA, A.; ASHOK, G.; VINOD, S.; JAIN SHASHI, K. **Single Stage Cranioplasty Following Benign Calvarial Tumor Resection using Anatomised Three**

Dimensional Printed Model. Clin Surg. Department of Neurosurgery, SMS Medical College. Rajasthan, IN. 2018.

SILVA, C. G. et al. **Avaliação da influência da temperatura na resistência à tração e na resistência ao Impacto Izod em Polimetacrilato de Metila (PMMA).** Universidade da Zona Oeste (UEZO), Rio de Janeiro, BR. 2017.

SILVA, J. V. L. et al. **Rapid Prototyping - Concept, Applications, and Potential Utilization in Brazil.** In: 15th International Conference on CAD/CAM, Robotics and Factories of the Future, Águas de Lindóia, BR. 1999.

SILVA, P. D. R. **Implantes de acrílico customizados para a reconstrução de defeitos extensos da calota craniana: uma abordagem de exceção para pacientes selecionados.** Instituto de Cirurgia Plástica Craniofacial. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. v. 44, n.2, p.154-162 Campinas, SP, 2017.

SILVA, J. V. L. et al. **Prototipagem Biomédica - Aplicações Cirúrgicas.** Anais do III Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais, Campinas, BR. 2004.

SILVEIRA, I. Q. D. **Análise das Características Antifúngicas e Mecânicas da Resina Acrílica Termopolimerizável, Convencional e em Micro-ondas, para Base de Próteses Dentárias, sob a Influência da Pigmentação e Nanopartículas de Prata.** Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde. Brasília, BR. 2019.

SINHORETI, C. A. M.; VITTI, P. R.; CORRER-SOBRINHO, L. **Biomateriais na Odontologia: panorama atual e perspectivas futuras.** Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas. v.67, n.4. São Paulo, BR. 2013.

SOARES, B. M. C.; SARON, E. S. **Microanálise elementar de materiais: aplicações do sistema MEV-EDX.** Boletim de Tecnologia e Desenvolvimento de Embalagens, v.22, n.1, Campinas: Instituto de Tecnologia de Alimentos, Campinas, BR. 2010.

SOUSA, S. H. T. **Projeto Conceitual de Implante Bioativo com Gradiente de Estrutura Funcional em Poli (metacrilato e metila) e Hidroxiapatita. Análises: *in vitro* e *in vivo*.** Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos. São Carlos, BR. 2009.

SOUZA, B. P. J. **Análise Térmica de Polímero DGEBA (Diglicidil Éter de Bisfenol A) e sua Relação na Resistência de Juntas Coladas.** Universidade Federal Fluminense. Escola de Engenharia. Niterói, São Paulo. 2012.

STEUBEN, J.; ***Design for Fused Filament Fabrication additive manufacturing.*** Boston: Conference: ASME International Design Engineering Technical Conferences & Computers and Information in Engineering Conference. Elsevier. San Francisco, USA. 2015.

SUNDFELDT, M. *et al.* ***Aseptic loosening, not only a question of wear, a review of different theories.*** Acta Orthopaedica. v.77, n.2, p. 177-197. 2006.

THAKRE, P. *et al.* ***Estimation of shrinkage and distortion in wax injection using Moldex3D simulation. Kanchanbagh: Journal Materials.*** School of Mechanical Engineering. Vellore Institute of Technology. Vellore, IN. 2018.

UCKO, D. A. **Química para ciências da saúde.** Editora Manole. 2º ed. São Paulo, BR, 1992.

VALDEVI, P. W. **Alterações cognitivas e de qualidade de vida após cranioplastia para reconstrução de craniectomia descompressiva.** Programa de PósGraduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, BR. 2015.

VASCONCELOS, P.; **Fabrico rápido indireto de ferramentas compósitas a partir de modelos de prototipagem rápida.** Cidade do Porto: Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, 2004.

VIEIRA, Á. et al. **Polimetacrilato**. Curso de Engenharia Química. Faculdade de Aracruz. Aracruz, ES. 2006.

WESTIN, R. **Cortes de verbas da ciência prejudica reações à pandemia e desenvolvimento do país. 2020.** Disponível em:<<https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2020/09/corte-de-verbas-da-ciencia-prejudica-reacao-a-pandemia-e-desenvolvimento-do-pais>>. Acesso em: 15 Agosto 2021.

YAREMCHUCK, M. J. ***Acquired cranial bone deformities. Plastic surgery.*** 2nd ed. Elsevier. p. 547-62. Philadelphia, USA. 2006.

YOO, T. S. **Insight into Images. Principles and Practice for Segmentation, Registration, and Image Analysis.** A. K. Petters, 1th edition, 2004.