

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA
NÍVEL MESTRADO**

TAYNÁ COPES RODRIGUES

**DESENVOLVIMENTO DE *SCAFFOLDS* CONDUTIVOS DE PLA E PVA COM
PEDOT PARA ENGENHARIA DE TECIDOS**

São Leopoldo

2022

TAYNÁ COPES RODRIGUES

**DESENVOLVIMENTO DE *SCAFFOLDS* CONDUTIVOS DE PLA E PVA COM
PEDOT PARA ENGENHARIA DE TECIDOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica, pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Orientador(a): Prof.^a Dra. Tatiana Louise Avila de Campos Rocha

São Leopoldo

2022

R696d Rodrigues, Tayná Copes.
Desenvolvimento de scaffolds condutivos de PLA e PVA
com PEDOT para engenharia de tecidos / Tayná Copes
Rodrigues. – 2022.
106 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Vale do Rio
dos Sinos, Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Elétrica, 2022.
“Orientador(a): Prof.^a Dra. Tatiana Louise Avila de Campos
Rocha.”

1. Scaffolds. 2. PLA. 3. PVA. 4. PEDOT. 5. Engenharia
de tecidos. I. Título.

CDU 621.3

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Bibliotecária: Amanda Schuster – CRB 10/2517)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu pai, Rudimar, e à minha irmã, Keyla, por todo incentivo, apoio e carinho. Agradeço, também, à Luíse pelas sugestões, ideias e principalmente pelo apoio emocional.

Agradeço a minha orientadora, Prof.^a Tatiana, por todos os ensinamentos, apoio e orientações.

Gostaria de agradecer ao Instituto Tecnológico de Semicondutores – itt Chip, a Universidade do Vale do Rio dos Sinos e ao Instituto Tecnológico de Alimentos para Saúde – itt Nutrifer pelo tempo e infraestrutura dispostos. Principalmente a Patrícia, Emily e Ana do itt Nutrifer por toda ajuda na cultura celular.

Agradeço também a Universidade do Vale do Taquari e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelas análises realizadas.

RESUMO

Na área de medicina regenerativa têm-se aplicado conhecimentos multidisciplinares para construir tecidos e órgãos funcionais, visando prolongar a qualidade e o tempo de vida. Um dos métodos utilizados para o desenvolvimento destes tecidos é a incorporação de células em *scaffolds*. O material dos *scaffolds* deve ser biodegradável e bioabsorvível, além de apresentar condutividade elétrica para aprimorar a comunicação entre células. Assim, dentre os principais materiais utilizados para o desenvolvimento de *scaffolds*, citam-se polímeros biodegradáveis como poli (ácido láctico) (PLA), poli (álcool vinílico) (PVA), alginato e polímeros condutores como o PEDOT:PSS. Desta forma, realizou-se um estudo visando o desenvolvimento de *scaffolds* com características condutivas tendo como base PLA ou PVA e como elemento condutivo o PEDOT. Para isso, realizou-se primeiramente a síntese química do PEDOT:PSS avaliando-se o método de obtenção e características obtidas, além da possibilidade de substituição do PSS pelo alginato. Posteriormente, o PEDOT:PSS foi adicionado a soluções de PLA e de PVA com glicerol. Produziu-se, então, *scaffolds* através do método de moldagem de cinco composições diferentes de PLA, PVA e PEDOT:PSS. Os *scaffolds* foram caracterizados por espectrometria no infravermelho com transformada de Fourier, calorimetria diferencial de varredura, análise termogravimétrica, ensaio de compressão, medição da resistividade elétrica pelo método de quatro pontas, capacidade de absorção de água, ensaio de degradação e viabilidade celular. Não foi possível substituir o PSS pelo alginato utilizando a mesma metodologia. Produziu-se *scaffolds* termicamente estáveis, com porosidade na faixa de 75 – 96 %, com rigidez apropriada para diferentes tipos de tecidos humanos e com capacidade de absorção de água que abrange de 567% para *scaffolds* a base de PVA e PEDOT:PSS à 26,5% para PLA com 10% de PEDOT:PSS. Os *scaffolds* de PVA com PEDOT:PSS apresentaram condutividade de $8,9 \times 10^{-4} \pm 6,6 \times 10^{-4}$ S/cm, e os de PLA $2,7 \times 10^{-6} \pm 9,7 \times 10^{-6}$ S/cm para com 10% de PEDOT:PSS, suficientes para incentivar a proliferação e diferenciação celular. Os *scaffolds* de PLA com 10% de PEDOT:PSS não apresentam citotoxicidade quando comparado ao cultivo 2D convencional em placas, enquanto os demais *scaffolds* testados apresentaram menor viabilidade celular. Assim, o *scaffold* de PLA 10% é o mais indicado para aplicações em engenharia de tecido.

Palavras-chave: *scaffolds*; PLA; PVA; PEDOT; engenharia de tecidos.

ABSTRACT

In the area of regenerative medicine, multidisciplinary knowledge has been applied to build functional tissues and organs, aiming to prolong the quality and duration of life. One of the methods used for the development of these tissues is the incorporation of cells in scaffolds. The scaffold material must be biodegradable and bioabsorbable, in addition to having electrical conductivity to improve cell-to-cell communication. Thus, among the main materials used for the development of scaffolds, biodegradable polymers such as poly (lactic acid) PLA, poly (vinyl alcohol) PVA, alginate and conductive polymers such as PEDOT:PSS. The aim of this study was the development of scaffolds with conductive characteristics based on PLA or PVA and PEDOT as conductive element. For this, the chemical synthesis of the PEDOT:PSS was first performed, evaluating the method of obtaining and characteristics obtained, in addition to the possibility of substituting PSS for alginate. Subsequently, PEDOT:PSS was added to PLA and PVA with glycerol solutions. Then, scaffolds were produced through the method of molding with five different compositions of PLA, PVA and PEDOT:PSS. The scaffolds were characterized by Fourier transform infrared spectrometry, differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis, compression test, resistivity measurement by the four-point method, water absorption capacity, degradation assay and, cell viability. It was not possible to substitute PSS for alginate using the same methodology. Thermally stable scaffolds were produced, with porosity in the range of 75 – 96%, with appropriate rigidity for different types of human tissues, and with water absorption capacity ranging from 567% for scaffolds based on PVA and PEDOT:PSS at 26.5% for PLA with 10% PEDOT:PSS. The PVA scaffolds with PEDOT:PSS showed a conductivity of $8.9 \times 10^{-4} \pm 6.6 \times 10^{-4}$ S/cm, and the PLA scaffolds $2.7 \times 10^{-6} \pm 9.7 \times 10^{-6}$ S/cm for 10% PEDOT:PSS, sufficient to encourage cell proliferation and differentiation. PLA scaffolds with 10% PEDOT:PSS did not show cytotoxicity when compared to conventional 2D culture in plates, while the others scaffolds tested showed lower cell viability. Thus, the 10% PLA scaffold is most suitable for tissue engineering applications.

Keywords: scaffolds; PLA; PVA; PEDOT; tissue engineering.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Representação dos diferentes tipos de tecidos humanos que podem ser restaurados através da aplicação da engenharia de tecidos	19
Figura 2 – Representação esquemática do uso de <i>scaffolds</i> para a restauração de tecidos danificados.....	20
Figura 3 – Processo de solubilização de polímeros	22
Figura 4 – Representação esquemática da incorporação de cargas em uma matriz polimérica através de “ <i>casting</i> ”.....	23
Figura 5 – Estruturas química do ácido lático e PLA e reação de polimerização do PLA	24
Figura 6 - Estruturas química do acetato de vinilo e do PLA e reação de polimerização do PLA	24
Figura 7 – Orbitais π resultantes das ligações duplas conjugadas	25
Figura 8 – Estruturas dos principais polímeros condutores intrínsecos	26
Figura 9 – Estruturas do EDOT e do PEDOT.....	26
Figura 10– Reação de formação do PEDOT:PSS.....	27
Figura 11 – Estrutura e morfologia do PEDOT:PSS.....	28
Figura 12 – Ligação de hidrogênio entre o PSS e a água.....	28
Figura 13 – Distribuição do tamanho de partícula de PEDOT:PSS antes e depois de processo de cisalhamento.....	29
Figura 14 - Interação entre o PEDOT e o alginato	31
Figura 15 - Tipos de mecanismo de degradação de compósitos poliméricos	33
Figura 16 – Representação do cristalito e dos tipos comuns de defeitos existentes nos polímeros sólidos.....	36
Figura 17 – Representação do gráfico típico da análise de DSC.....	38
Figura 18 – Condutividade elétrica para diferentes materiais	39
Figura 19 – Representação dos estados polaron e bipolaron e suas influências na cadeia de PEDOT.	40
Figura 20 – Fluxograma geral da metodologia.....	51
Figura 21 – Fluxograma esquemático da síntese de PEDOT:PSS	52
Figura 22 – Meio reacional da síntese do PEDOT:PSS: a) após a mistura do EDOT com o PSS; b) após 24h da adição do APS e cloreto de Ferro (III)	60
Figura 23 – Condutividade elétrica do PEDOT:PSS	62

Figura 24 – Estágios da síntese de PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato	63
Figura 25 - Interação do Alginato com o Ferro	64
Figura 26 - Dispersões de PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato	64
Figura 27 – Espectro no UV-Vis para o PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato	65
Figura 28 – Condutividade elétrica para o PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato	66
Figura 29 – <i>Scaffold</i> PLA 20% sem porogen a) imagem em microscópio estéreo; b) ampliação em 5 vezes da imagem a; c) imagem microscópio ótico; d) ampliação de 2,5 vezes da imagem c	67
Figura 30 – <i>Scaffold</i> PLA 20% com porogen a) imagem em microscópio estéreo; b) ampliação em 5 vezes da imagem a; c) imagem microscópio ótico; d) ampliação de 2,5 vezes da imagem c	67
Figura 31 – <i>Scaffolds</i> produzidos	68
Figura 32 – PLA 10% antes (a) e após (b) aquecimento a 220 °C	69
Figura 33 – Morfologia dos <i>scaffolds</i>	69
Figura 34 – Porosidade dos <i>scaffolds</i>	70
Figura 35 – FTIR do PEDOT:PSS	71
Figura 36 – FTIR dos <i>scaffolds</i> de PVA e PVA 10% comparado ao do PEDOT:PSS	72
Figura 37 - FTIR dos <i>scaffolds</i> de PLA, PLA 10% e PLA 20%	73
Figura 38 – TGA dos <i>scaffolds</i> de PVA e PVA 10% em comparação ao do PEDOT:PSS	76
Figura 39 - TGA dos <i>scaffolds</i> de PLA, PLA 10% e PLA 20% em comparação ao do PEDOT:PSS	77
Figura 40 - DSC dos <i>scaffolds</i> de PVA e PVA 10% em comparação ao do PEDOT:PSS	78
Figura 41 - DSC dos <i>scaffolds</i> de PLA, PLA 10% e PLA 20% em comparação ao do PEDOT:PSS	78
Figura 42 – Curvas do ensaio de compressão na região até 10% de deformação dos <i>scaffolds</i> de (a) PVA e PVA 10% e de (b) PLA, PLA 10% e PLA 20%	80
Figura 43 – Flexão, compressão e retorno a forma original de <i>scaffold</i> de PVA 10%	81
Figura 44 – Comparação dos módulos de Young de materiais sintéticos (acima) e tecidos (abaixo) com os <i>scaffolds</i> produzidos	82

Figura 45 – Capacidade de absorção de água dos <i>scaffolds</i> após 24 horas e 15 dias	83
Figura 46 – <i>Scaffolds</i> de PVA 10%, PLA 10% e PLA 20% em água após (a) 0 min (b) 5 min (c) 24 h (d) 48 h	84
Figura 47 – Ensaio de degradação para os diferentes <i>scaffolds</i>	85
Figura 48- Processo de erosão de <i>scaffolds</i> de PLA 20%	85
Figura 49 – Viabilidade celular dos <i>scaffolds</i> em relação ao cultivo 2D	86
Figura 50 – Etapas da cultura celular: a) após adição das células, b) após adição de meio DMEM, c) após incubação por 24 horas, d) após adição de MTT, e) após incubação de 2 h e f) após adição de DMSO e agitação	88
Figura 51 – Estrutura dos <i>scaffolds</i> produzidos	89
Figura 52 - Tabela comparativa dos <i>scaffolds</i> em relação as propriedades estudadas	90

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Algumas propriedades do PLA, PVA e PEDOT	45
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Algumas propriedades das dispersões comerciais de PEDOT:PSS	46
Tabela 2 - <i>Scaffolds</i> desenvolvidos nos últimos anos	48
Tabela 3 – Dados utilizados para a determinação das concentrações mássica e volumétrica da dispersão de PEDOT:PSS com e sem diálise	61
Tabela 4 – Condutividade elétrica do PEDOT:PSS.....	62
Tabela 5 - Concentrações das dispersões de PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato.....	65
Tabela 6 – Média da condutividade elétrica para o PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato	66
Tabela 7 – Comprimento de onda associados às vibrações das ligações na espectrometria FTIR para o PEDOT:PSS	72
Tabela 8 - Comprimento de onda associados às vibrações das ligações na espectrometria FTIR para o PVA e glicerol	73
Tabela 9 - Comprimento de onda associados às vibrações das ligações na espectrometria FTIR para o PLA.....	74
Tabela 10 - Condutividade dos <i>scaffolds</i>	75
Tabela 11 – Temperaturas de transições dos <i>scaffolds</i> de PLA, PLA 10% e PLA 20%	79
Tabela 12 – Módulo de Young para os diferentes <i>scaffolds</i>	80

LISTA DE SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
APS	Persulfato de amônio (<i>Ammonium persulfate</i>)
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
ATR	Refletância total atenuada (<i>Attenuated Total Reflectance</i>)
CAD	Desenho assistido por computador (<i>Computer Aided Design</i>)
CMC	Carboximetilcelulose
Cp	Capacidade calorífica
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetria exploratória diferencial (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
ECM	Matriz extracelular (<i>Extracellular matrix</i>)
EDOT	3,4-Etilenodioxitiofeno
EDS	Espectroscopia de dispersão de energia de raios-X
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDM	<i>Fused deposition modelling</i>
FTIR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
LA	Ácido láctico
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)
PANI	Polianilina
PBS	Tampão fosfato-salino (<i>phosphate buffered saline</i>)
PEDOT	Poli (3,4-etilenodioxitiofeno)
PET	Poli (tereftalato de etileno)
PGA	Poli (ácido glicólico)
PLA	Poli (ácido láctico)
PSS	Poli (estireno sulfonato)
PVA	Poli (vinil álcool)
STL	<i>Standard Triangle Language</i>
Td	Temperatura de decomposição
Tg	Temperatura de transição vítrea
TGA	Análise termogravimétrica (<i>Thermogravimetric analysis</i>)

Tm Temperatura de fusão
UV-Vís Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBJETIVOS	16
1.1.1 Objetivo geral	16
1.1.2 Objetivos específicos.....	16
1.5 JUSTIFICATIVA	17
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
2.1 ENGENHARIA DE TECIDOS.....	19
2.2 MATERIAIS UTILIZADOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE <i>SCAFFOLDS</i> ...	21
2.2.1 Poli (ácido láctico).....	23
2.2.2 Poli (vinil álcool).....	24
2.2.3 PEDOT:PSS.....	25
2.2.3.1 PEDOT:Polianion	29
2.3 PROPRIEDADES DOS MATERIAIS	31
2.3.1 Mecanismo de condução elétrica	38
2.3.1.1 Condutividade elétrica em <i>scaffolds</i>	42
2.4 TRABALHOS NA LITERATURA	45
3 METODOLOGIA	51
3.1 PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS E <i>SCAFFOLDS</i>	52
3.1.1 Reagentes e Equipamentos das Síntese.....	52
3.1.2 Métodos.....	52
3.1.2.1 Síntese do PEDOT:Contraíon	52
3.1.2.2 Produção dos <i>Scaffolds</i> de PLA/PEDOT:PSS	53
3.1.2.3 Produção dos <i>Scaffolds</i> de PVA/PEDOT:PSS	54
3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS E <i>SCAFFOLDS</i>	54
3.2.1 Concentração mássica e volumétrica do PEDOT:contraíon	54
3.2.2 Espectrometria UV-Vis.....	55
3.2.3 Condutividade elétrica – método de quatro pontas	55
3.2.4 Espectrometria de infravermelho com transformada de Fourier - FTIR....	56
3.2.5 Calorimetria exploratória diferencial – DSC e Análise termogravimétrica - TGA.....	56
3.2.6 Capacidade de absorção de água.....	56
3.2.7 Porosidade.....	57

3.2.8 Degradação.....	58
3.2.9 Ensaio de compressão	58
3.2.10 Avaliação preliminar de viabilidade celular	59
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
4.1 ESTUDO PRELIMINAR.....	60
4.1.1 Síntese de PEDOT:PSS.....	60
4.1.2 Comparação entre PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato.....	63
4.1.3 Produção de <i>scaffold</i> por moldagem com PLA 20%.....	67
4.2 ESTUDO PRINCIPAL.....	68
4.2.1 Aspecto e morfologia.....	68
4.2.1.1 Porosidade	70
4.2.2 FTIR	71
4.2.3 Propriedades elétricas	74
4.2.4 Propriedades térmicas.....	76
4.2.5 Propriedades mecânicas	79
4.2.6 Capacidade de absorção de água.....	82
4.2.7 Degradação.....	84
4.2.8 Viabilidade celular	86
4.3 DISCUSSÃO	88
5 CONCLUSÃO	92
5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	93
REFERÊNCIAS.....	94

1 INTRODUÇÃO

A engenharia de tecidos tem como objetivo desenvolver substitutos biológicos que restauram, suprem ou regeneram tecidos defeituosos, mantendo a funcionalidade de tecidos e órgãos originais. O interesse neste campo reside na diminuição da demanda por transplante de órgãos e no acompanhamento da produção de novos fármacos (ATALA, 2008, 2009; DE LA VEGA *et al.*, 2019; GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018).

Os dois principais constituintes da engenharia de tecido são células e *scaffolds*. As células são os agentes vivos, metabolicamente ativos e terapêuticos sendo responsáveis pela regeneração do tecido funcional (DEHQAN NIRI *et al.*, 2019). Os *scaffolds* são estruturas tridimensionais (3D) que suportam e possibilitam o crescimento das células em novos tecidos com função e estrutura apropriadas (ATALA, 2008, 2009; GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018).

Uma das estratégias de atuação da engenharia de tecidos é a utilização de *scaffolds* artificiais que estimulem a capacidade de regeneração natural do corpo (ATALA, 2008, 2009; GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018). Estes suportes acelulares podem ser preparados através da fabricação de estruturas artificiais que tendem, lentamente, a degradar-se enquanto são substituídas pelas proteínas da matriz extracelular (ECM) secretadas pelas células entrelaçadas ao *scaffold*. Visando o comportamento descrito, utilizam-se biomateriais que imitam a função mecânica e biológica da ECM natural do corpo atuando como ECM artificial (ATALA, 2008, 2009; WAHID *et al.*, 2018). É importante que o *scaffold* mimetize a matriz extracelular (ECM) e restaure as interações célula-ECM (ZHANG, F.; KING, 2020).

Existem muitos requisitos e limitações para o desenvolvimento de *scaffolds* 3D eficientes. A biocompatibilidade e a bioatividade dos *scaffolds* impactam os passos iniciais de adesão das células, antes da proliferação e diferenciação celular. A porosidade macroscópica e microscópica dos *scaffolds* pode melhorar o crescimento celular e a entrega de nutrientes e oxigênio para as células. Outros importantes fatores são o controle de propriedades mecânicas e da degradação dos *scaffolds*, que possuem um papel crítico na engenharia de tecidos devido a sua importância para a taxa de crescimento celular e proliferação (FEIG; TRAN; BAO, 2018).

Dentre os tipos de materiais mais utilizados na área de engenharia de tecidos podem ser citados materiais de origem natural como o colágeno, matrizes de tecido

acelular como a submucosa da bexiga e polímeros sintéticos como o poli (ácido láctico) (PLA) (ATALA, 2008, 2009; GUO; MA, 2018). Apesar da vantagem dos materiais de origem natural e dos tecidos acelulares em relação ao potencial de reconhecimento biológico, os polímeros sintéticos podem ser produzidos em grande escala com propriedades e características como microestrutura, taxa de degradação e propriedades mecânicas controladas (ATALA, 2009, 2012).

Polímeros intrinsecamente condutores, como polianilina, politiofenos e polipirróis são bastante utilizados no campo de bioeletrônica como materiais que melhoram a interface entre eletrônica e biologia (MANTIONE *et al.*, 2017). Esses polímeros são utilizados na fabricação de substratos eletricamente condutivos na interface direta entre *scaffolds* e tecidos eletricamente ativos. Ainda, podem aumentar a biomassa da interface e modular as respostas das células como proliferação e diferenciação (HEO *et al.*, 2019c).

Entre os diferentes polímeros condutores, poli (3,4-etilenodioxítiofeno):poli (estireno sulfonato) (PEDOT:PSS) é o mais promissor devido a sua alta condutividade, fácil processamento e disponibilidade comercial. Contudo, procura-se alternativas para substituir o PSS por polímeros de maior biocompatibilidade (MANTIONE *et al.*, 2017).

Desta forma, neste trabalho estudou-se o desenvolvimento de *scaffolds* com condutividade elétrica a base de polímeros sintéticos como o PLA e o PVA utilizando o PEDOT como elemento condutivo.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Estudar e avaliar o desenvolvimento de *scaffolds* através da comparação das composições de mistura polimérica a base de PLA e PVA com PEDOT como carga condutiva.

1.1.2 Objetivos específicos

Para alcançar o objetivo geral, determinou-se os seguintes objetivos específicos:

- a) Estudar a síntese e caracterização do polímero condutor PEDOT:PSS;
- b) Avaliar a substituição do PSS pelo Alginato utilizando a mesma metodologia de síntese de PEDOT:Contraíon;
- c) Estudar a obtenção de *scaffolds* produzidos por moldagem;
- d) Avaliar e caracterizar os diferentes *scaffolds* compostos por PLA e PVA com polímero condutor;
- e) Analisar as propriedades elétricas, mecânicas e biológicas dos *scaffolds* produzidos.

1.5 JUSTIFICATIVA

Na área da saúde, inúmeros são os desafios existentes. Dentre esses o setor de órgãos tem despertado a atenção de diversos estudos, pois a falência destes ou fatores como lesões e demais problemas clínicos representam elevado risco à vida. Atualmente, transplantes de órgãos e implantação de próteses de materiais metálicos são utilizados como alternativa para amenizar e/ou solucionar estes problemas. (ATALA, 2008, 2009, 2012). Os materiais das próteses podem levar a migração de íons ao organismo, causar infecções e pacientes podem ter sensibilidades aos metais utilizados (FDA, 2019). A carência de doadores de órgãos tem aumentado cada vez mais ao longo dos anos, devido ao envelhecimento da população ao mesmo tempo que novos casos de falência de órgãos aparecem (ATALA, 2008, 2009, 2012). No Brasil, mais de 37 mil pessoas estão na fila de espera para um transplante, enquanto que aproximadamente 5 mil transplantes foram realizados no ano de 2022 até o mês de outubro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Ainda, muitas doenças ocasionam a perda de tecidos celulares especializados, como é o caso da perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na região de substância negra do cérebro, causada pela doença de Parkinson, ou da perda de tecidos, relacionada ao metabolismo e funções corporais, resultante de doenças como esclerose múltipla e outros distúrbios autoimunes (FODOR, 2003). No mundo, mais de 10 milhões de pessoas já foram diagnosticadas com Parkinson (PARKINSON'S FOUNDATION, 2022), a cada 5 minutos uma pessoa é diagnosticada com esclerose múltipla, e mais de 2,8 milhões de pessoas já foram diagnosticadas com a doença (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2020).

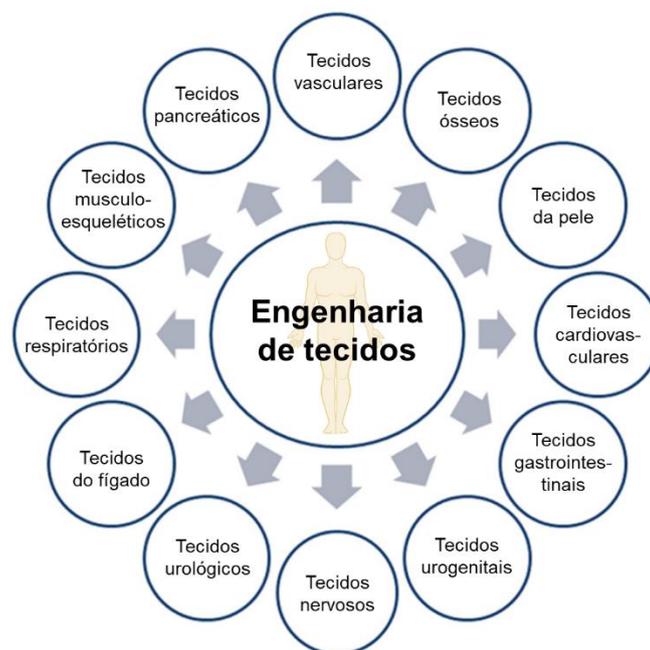
O desenvolvimento de materiais que possam ser utilizados para construir tecidos e órgãos funcionais visando prolongar a qualidade e o tempo de vida surge como um ramo de pesquisa multidisciplinar englobando conhecimentos de ciência dos materiais e de bioengenharia (ATALA, 2008, 2009; GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018). O presente estudo avaliou o desenvolvimento de *scaffolds* com capacidade condutora e de fácil manufatura visando aplicação em engenharia de tecidos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ENGENHARIA DE TECIDOS

Em um workshop da Fundação Nacional de Ciência (*National Science Foundation*) em 1988, o termo “engenharia de tecido” foi oficialmente utilizado para significar a aplicação de princípios e métodos de engenharia e ciências da vida. Esse estudo teria como direção o entendimento fundamental das relações de estrutura e função, tanto de tecidos de mamíferos normais quanto de tecidos patológicos e, também, o desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter e melhorar a função tecidual (WAHID *et al.*, 2018). Como indicado na Figura 1, diferentes tipos de tecidos do corpo humano podem ser reparados com o uso da engenharia de tecidos.

Figura 1– Representação dos diferentes tipos de tecidos humanos que podem ser restaurados através da aplicação da engenharia de tecidos



Fonte: Adaptado de Wahid *et al.* (2018, p. 702).

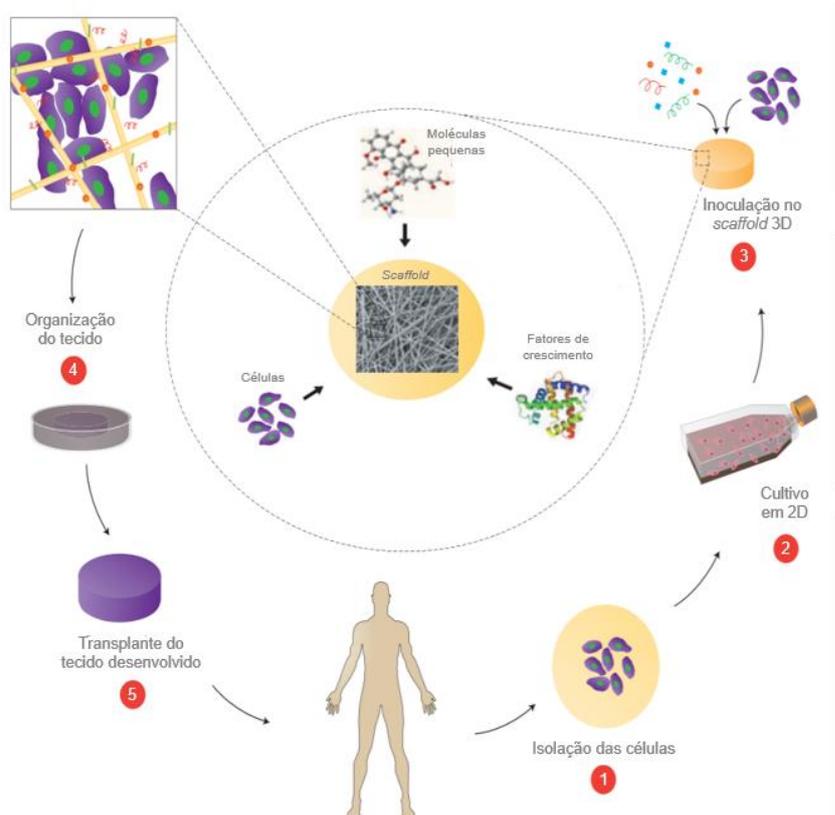
Desta forma, a engenharia de tecidos surgiu como um campo multidisciplinar que envolve as áreas de biologia, química e engenharia, aplicando os conhecimentos de transplante celular, ciência dos materiais e bioengenharia, com o objetivo de

regenerar e restaurar os tecidos celulares danificados ou machucados (ATALA, 2008, 2009; GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018).

Um dos principais focos da engenharia de tecidos envolve o desenvolvimento de substitutos biológicos funcionais utilizando uma combinação de células, *scaffolds* e moléculas biológicas através da produção e uso de materiais com características semelhantes a matriz extracelular (ECM) natural, na qual o *scaffold* atua como matriz e suporte mecânico (GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018).

Como demonstrado na Figura 2, primeiramente, células são isoladas do paciente e cultivadas em uma superfície bidimensional (2D). Em seguida, as células são cultivadas no *scaffold* junto com fatores de crescimento e, após, o conjunto é encaminhado para biorreatores onde são fornecidas condições ótimas para as células se organizarem em um tecido funcional. Depois do desenvolvimento do tecido, o conjunto é transplantado no paciente para restaurar o tecido danificado (DVIR *et al.*, 2011).

Figura 2 – Representação esquemática do uso de *scaffolds* para a restauração de tecidos danificados



Fonte: Adaptado de Dvir *et al.* (2011, p. 14).

Os *scaffolds* atuam como substitutos da ECM natural e devem proporcionar condições que permitam a célula secretar sua própria nova ECM natural (GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018). A ECM é constituída de proteínas e polissacarídeos que formam uma rede interconectada complexa. Esta rede proporciona suporte físico para as células e possibilita a transmissão de sinais bioquímicos, contribuindo para a morfogênese e homeostase (estado de equilíbrio) do tecido (LODISH *et al.*, 2014; WAHID *et al.*, 2018).

A morfogênese é uma etapa do desenvolvimento embrionário em que os tecidos e órgãos são formados através dos rearranjos celulares. Esta etapa depende da adesão de células em outras células e da adesão de células na matriz. Assim, as adesões célula-célula e célula-ECM são imprescindíveis nas interações celulares para a formação de tecidos e na determinação da forma e função celular (LODISH *et al.*, 2014). A hidrofiliçidade do material do *scaffold* promove melhor adesão, migração, proliferação e diferenciação celular (KIM *et al.*, 2006).

2.2 MATERIAIS UTILIZADOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE *SCAFFOLDS*

Ao longo dos anos, diversos materiais foram estudados para serem utilizados no desenvolvimento de *scaffolds*, tanto de origem natural quanto sintéticos (ATALA, 2008; WAHID *et al.*, 2018). Em especial, nos últimos anos, destacam-se os polímeros condutores (CHEN *et al.*, 2018; GUO; MA, 2018; INAL *et al.*, 2018; MASSOUMI *et al.*, 2019; SHU *et al.*, 2019).

O termo polímero refere-se às macromoléculas formadas por unidades de repetição (meros), conectados por ligações covalentes a partir de monômeros. Não há limite definitivo para o número de unidades de repetição necessárias, porém, estipula-se que o número n , ou seja, o grau de polimerização, deve ser suficientemente alto para que a cada nova adição de um novo mero na cadeia polimérica não ocorra uma modificação significativa nas propriedades físico-químicas da molécula resultante (KOLTZENBURG; MASKOS; NUYKEN, 2017).

Um critério utilizado para classificar os polímeros é referente à sua origem, podendo estes serem naturais ou sintéticos. Alguns exemplos de polímeros que ocorrem naturalmente são a celulose, a lignina e a borracha natural, enquanto polietileno, poliamidas e poliestireno são exemplos de polímeros sintéticos (BRAUN *et al.*, 2013). A maior vantagem da utilização de polímeros sintéticos é o controle sobre

as suas condições de produção, especificidade e reprodutibilidade de propriedades mecânicas e físicas (WAHID *et al.*, 2018).

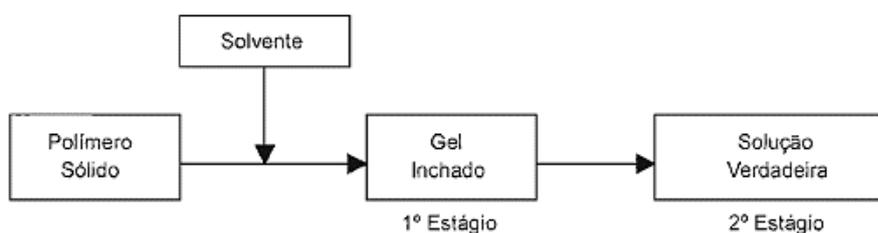
Em relações às características moleculares dos polímeros, estes podem ser classificados quanto à composição dos meros presentes, quanto à massa molecular do polímero formado, quanto à sua forma molecular e também quanto à sua estrutura química e morfológica (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

Apesar da interação intramolecular manter os meros e estruturas cruzadas ou em redes ligados, as interações intermoleculares mantêm as diferentes cadeias próximas e determinam a maioria das propriedades físicas dos polímeros (CANEVAROLO JR., 2006).

Uma classificação importante dos polímeros está relacionada ao seu comportamento térmico, onde estes podem ser termorrígidos ou termoplásticos. Os polímeros termorrígidos, quando submetidos a um aquecimento, formam ligações cruzadas entre as cadeias passando para um estado rígido, não sendo possível retornar ao estado anterior, fato este que afeta as propriedades do material final como, por exemplo, a solubilidade destes materiais em solventes. Os polímeros termoplásticos ao serem submetidos a um aumento de temperatura não formam ligações cruzadas, possibilitando que o polímero volte a um estado fluido devido à quebra de ligações intermoleculares presentes através da aplicação de calor (RAVVE, 2012).

Para algumas aplicações e processamento de um polímero é necessário solubilizá-lo. A solubilização de um polímero é um processo físico, lento, reversível e ocorre através de dois estágios, como mostrado na Figura 3. Primeiramente, o solvente se difunde no polímero, inchando-o, formando um gel para, então, formar uma solução verdadeira com a desintegração do gel e afastamento das cadeias poliméricas com a adição de mais solvente (CANEVAROLO JR., 2006).

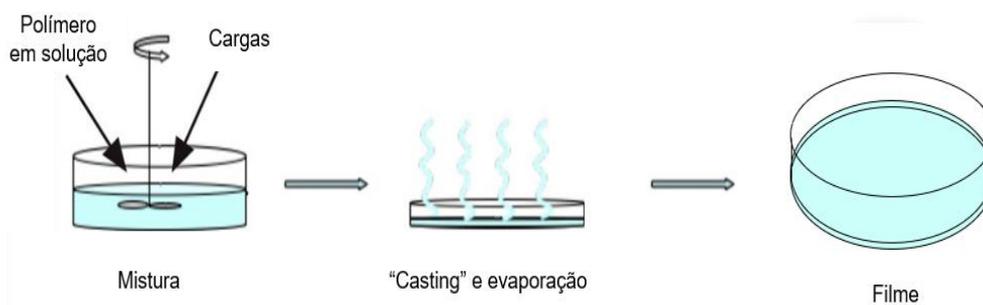
Figura 3 – Processo de solubilização de polímeros



Fonte: Canevarolo Jr. (2006, p. 74).

Um dos métodos utilizados para a modificação de propriedades dos polímeros é através da adição de materiais com características almejadas no polímero em solução e posterior evaporação do solvente, como demonstrado na Figura 4 (LULE; KIM, 2019; MATHEW; OKSMAN, 2014; SINHA RAY, 2012).

Figura 4 – Representação esquemática da incorporação de cargas em uma matriz polimérica através de “casting”



Fonte: Adaptado de Mathew e Oksman (2014, p. 36).

Ainda, pode-se usar diálise para purificação de polímeros através da remoção de íons derivados do processo de síntese. A diálise é uma técnica baseada na difusão de íons e pequenas moléculas de uma solução concentrada para uma solução de menor concentração através de uma membrana semipermeável até atingir o equilíbrio. Essas membranas podem ser de materiais como o celofane (CARVALHO; DIP; LUCAS, 2020; MITCHELL; KAZMI, 1973; ONNAINTY; GRANERO, 2019).

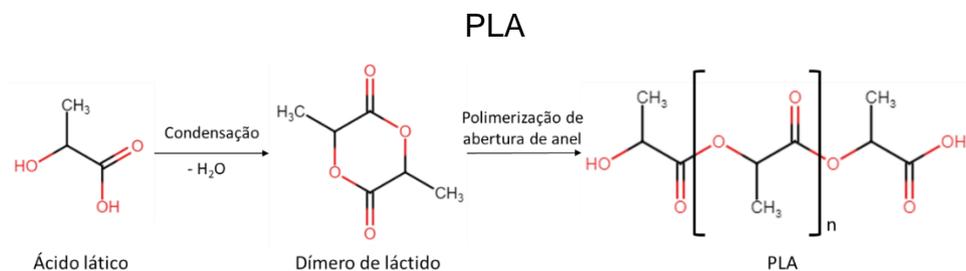
Na área médica, alguns polímeros sintéticos como o poli (ácido glicólico) (PGA) e o poli (ácido lático) (PLA) são utilizados desde 1960. Atualmente, dentro do campo de engenharia de tecidos, os polímeros sintéticos que apresentam maior destaque são: poli (ácido lático), poli (vinil álcool), poli (ácido glicólico), policaprolactona, polihidroxibutirato, poli (succinato de butileno) e poli (propileno fumarato) (WAHID *et al.*, 2018).

2.2.1 Poli (ácido lático)

O poli (ácido lático) é um poliéster termoplástico alifático linear produzido a partir do ácido lático (LA). Foi descoberto por Carothers em 1932 na DuPont e, atualmente, é produzido a partir de fontes renováveis, como açúcar, milho, batata, cana e beterraba (LANGER; BASU; DOMB, 2016; LULE; KIM, 2019; SINHA RAY, 2012; WAHID *et al.*, 2018). O PLA é sintetizado por polimerização de abertura de anel

do LA utilizando, normalmente, alcóxidos de alumínio e estanho como catalisadores, demonstrado na Figura 5 (LANGER; BASU; DOMB, 2016; SINHA RAY, 2012; WAHID *et al.*, 2018).

Figura 5 – Estruturas química do ácido láctico e PLA e reação de polimerização do



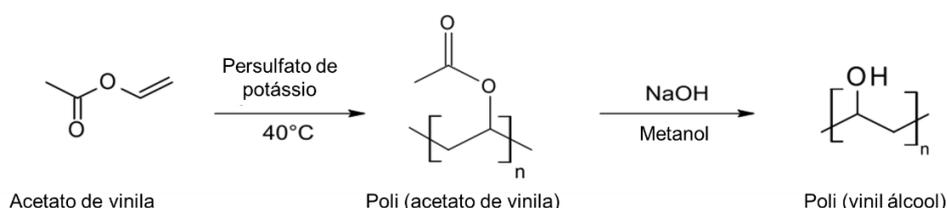
Fonte: Adaptado de Sinha Ray (2012, p. 1711).

Além de ser hidrofóbico e semicristalino (SINHA RAY, 2012; LANGER 2016; WAHID, 2018), o PLA é completamente biodegradável e bioabsorvível, pois suas ligações éster são hidroliticamente cliváveis, resultando em fragmentos menores metabolizáveis que são facilmente eliminados do corpo. Desta forma, nas últimas cinco décadas, o PLA tem sido o principal polímero usado em pesquisas e aplicações biomédicas (SINHA RAY, 2012; LANGER 2016; WAHID, 2018).

2.2.2 Poli (vinil álcool)

O poli (vinil álcool) (PVA) é um polímero sintético semicristalino, sendo a forma hidrolisada do acetato de polivinila, como mostra a Figura 6. O PVA é um copolímero que consiste em unidades hidroxila e acetil remanescentes da hidrólise incompleta do poli (acetato de vinila) de origem. Portanto, os polímeros com mais de 50% de grupos hidroxila são considerados poli (vinil álcoois), enquanto aqueles com mais de 50% de grupos acetil são poli (acetatos de vinila) (SAPALIDIS, 2020).

Figura 6 - Estruturas química do acetato de vinila e do PLA e reação de polimerização do PLA



Fonte: Adaptado de Marin, Rojas e Ciro (2014, p. 676).

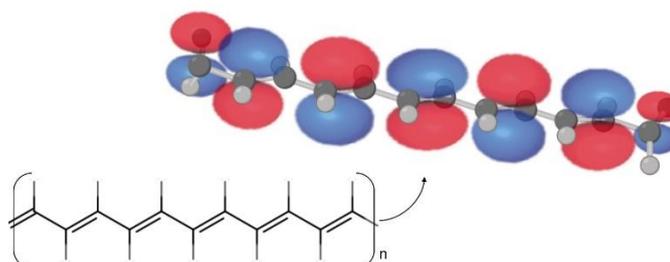
O PVA é amplamente utilizado em várias aplicações biomédicas e é um material aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) (HOU; WANG, 2017; MARIN; ROJAS; CIRO, 2014; PENG *et al.*, 2018). Esse polímero é um excelente material para a produção de espumas e emulsões. Desta forma, tem sido amplamente utilizado para produzir matrizes de espuma para cultura de células 3D e regeneração de tecidos devido à combinação de biocompatibilidade, não toxicidade, fácil processamento e relativo baixo custo (FERREIRA *et al.*, 2020). Além disso, o PVA tem grande capacidade de reter uma quantidade significativa de água ou fluidos biológicos, inchando sem dissolver (DATTOLA *et al.*, 2019). As espumas de PVA proporcionam excelente estabilidade mecânica e de pH, flexibilidade e semipermeabilidade, o que permite o transporte de oxigênio e nutrientes que são necessários para a sobrevivência celular, bem como para a remoção de resíduos secretados pelas células (FERREIRA *et al.*, 2020).

2.2.3 PEDOT:PSS

Os polímeros eletricamente condutores são divididos em dois grandes grupos: os polímeros condutores extrínsecos e os polímeros condutores intrínsecos. Nos polímeros extrínsecos são adicionadas cargas condutoras como negro de fumo e fibras metálicas, que são responsáveis pelo transporte elétrico. Já os polímeros intrínsecos conduzem eletricidade sem a incorporação destas cargas (FAEZ *et al.*, 2000).

Os polímeros intrinsecamente condutores são polímeros que possuem em sua cadeia ligações duplas carbono-carbono conjugadas, ou seja, ligações simples e duplas intercaladas, como mostrado na Figura 7 (FAEZ *et al.*, 2000; INAL *et al.*, 2018; REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

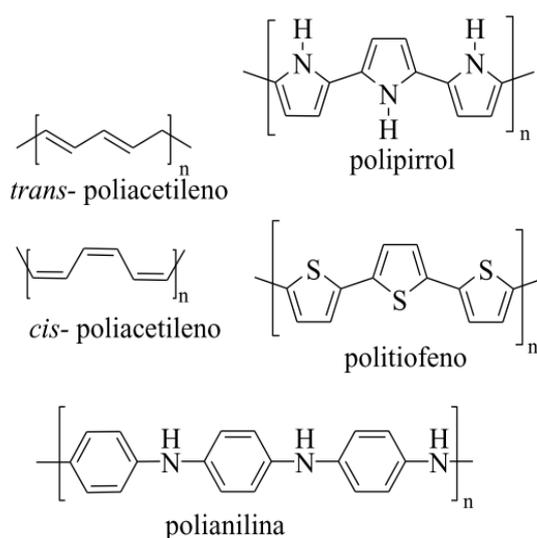
Figura 7 – Orbitais π resultantes das ligações duplas conjugadas



Fonte: Augusto (2012, p. 28).

Os principais materiais com estas propriedades são os baseados em politiofenos, polifenilenos, polianilinas, polipirróis e poli (p-fenileno vinileno). As estruturas químicas de alguns dos principais polímeros condutores intrínsecos estão dispostas na Figura 8 (AUGUSTO, 2012).

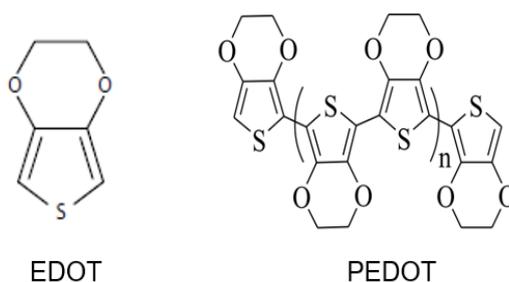
Figura 8 – Estruturas dos principais polímeros condutores intrínsecos



Fonte: Augusto (2012, p. 29).

O poli (3,4-etilenodioxitiofeno), comumente conhecido com PEDOT, é um polímero condutor intrínseco derivado do politiofeno, o qual apresenta uma condutividade bastante interessante (ELSCHNER *et al.*, 2011). Estudos relatam valores de até 6000 S/cm (GUEYE *et al.*, 2016; WANG, X. *et al.*, 2018). Ele é obtido a partir do monômero 3,4-etilenodioxitiofeno (EDOT). A fórmula estrutural de ambos está demonstrada na Figura 9 (ELSCHNER *et al.*, 2011).

Figura 9 – Estruturas do EDOT e do PEDOT

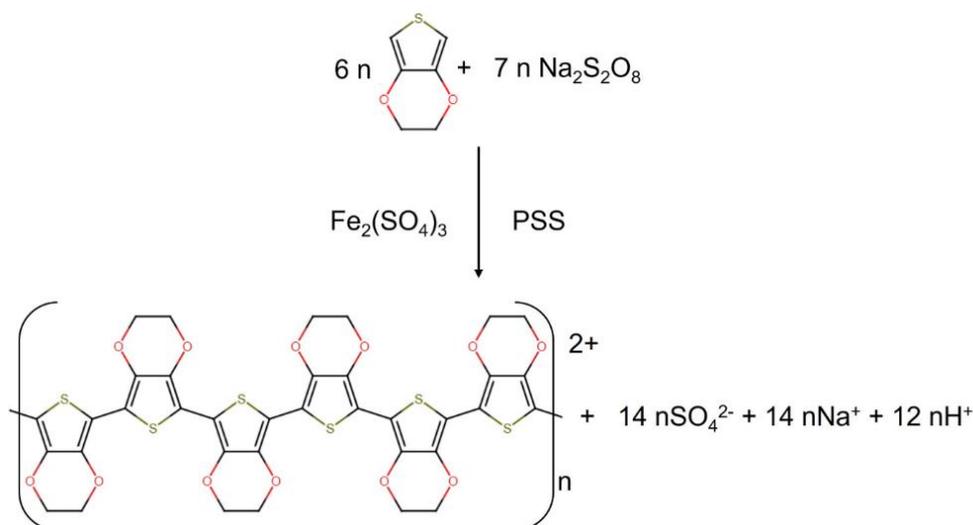


Fonte: Adaptado de Elschner *et al.* (2011, p. 92).

Esse polímero foi desenvolvido pela Bayer®, mas apesar de sua elevada condutividade elétrica, apresentava baixa processabilidade. Contudo, esse problema foi resolvido adicionando-se ao sistema o poli (estireno sulfonato) (PSS), o qual atua como um contraíon ao PEDOT, formando um complexo polieletrólito. Este complexo é obtido como dispersões de PEDOT:PSS (AUGUSTO, 2012; ELSCHNER *et al.*, 2011; REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

A formação do complexo polieletrólito de PEDOT:PSS ocorre *in situ*, através da polimerização oxidativa do monômero EDOT na presença de PSS em água, como indicado pela reação na Figura 10. Utiliza-se um sal de Fe (III) como catalisador e um agente oxidante, por exemplo persulfatos, para polimerizar e dopar o PEDOT, pois o PSS não tem efeito oxidativo (ELSCHNER *et al.*, 2011; REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

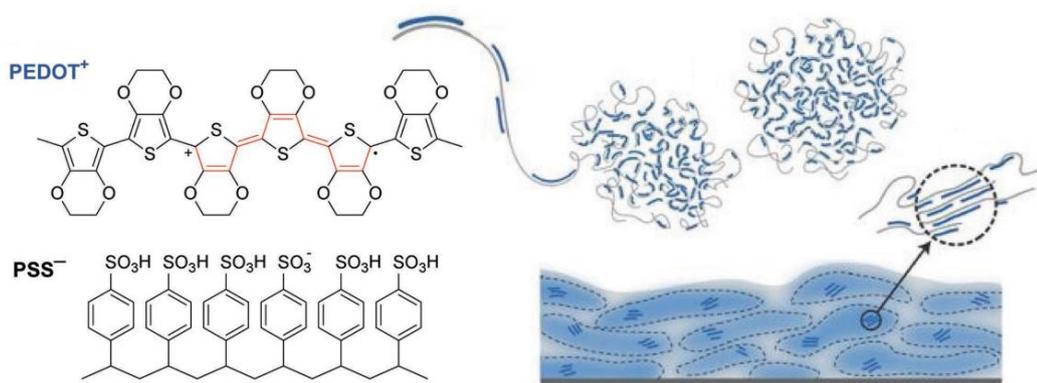
Figura 10– Reação de formação do PEDOT:PSS



Fonte: Adaptado de Elschner *et al.* (2011, p. 119).

As cargas negativas nos grupos sulfonato (SO_3^-) do PSS neutralizam as cargas positivas no PEDOT dopado enquanto, através da repulsão de Coulomb entre partículas coloidais, as cargas superficiais fornecidas pelos grupos de ácido extra sulfônico (SO_3H^+) estabilizam a dispersão coloidal aquosa, fazendo com que o PEDOT, que não é solúvel em qualquer solvente, seja disperso na água. Na Figura 11 está apresentada a forma esquemática da estrutura química e dispersão do PEDOT:PSS, na qual cadeias azuis representam o PEDOT e as cinzas o PSS (ELSCHNER *et al.*, 2011; REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

Figura 11 – Estrutura e morfologia do PEDOT:PSS

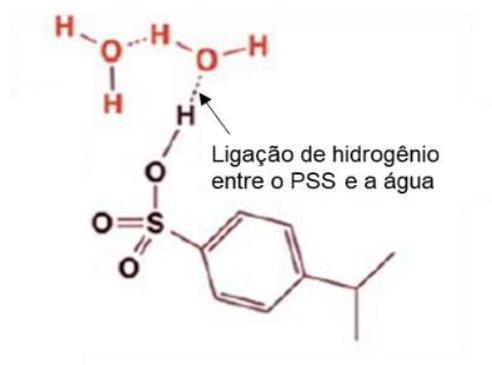


Fonte: Adaptado de Rivnay *et al.* (2016, p. 2).

É necessário que haja uma quantidade excessiva não estequiométrica de PSS para manter a dispersão estável. A proporção molar mais utilizada comercialmente de PEDOT:PSS, ou seja, de grupos tiofenos (unidades de EDOT) para grupos de ácidos sulfônicos (unidades de estireno sulfonato) é de 1:1,9, o que corresponde a uma proporção em massa de 1:2,5 (ELSCHNER *et al.*, 2011; REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

O PSS é altamente higroscópico e absorve facilmente a água do ambiente. Em um primeiro grau de sorção, as moléculas de água são absorvidas nos grupamentos de ácido sulfônico hidrofílico através de ligações de hidrogênio, Figura 12, e em um grau maior de sorção, quando os sítios ativos estão saturados, as moléculas apresentam-se como água livre nos filmes de PEDOT:PSS. A água ocupa um certo volume entre os grãos de PEDOT:PSS, aumentando a distância entre as cadeias, o que leva a um aumento da resistividade do filme (ZHANSHAYEVA; FAVARON; LUBINEAU, 2019).

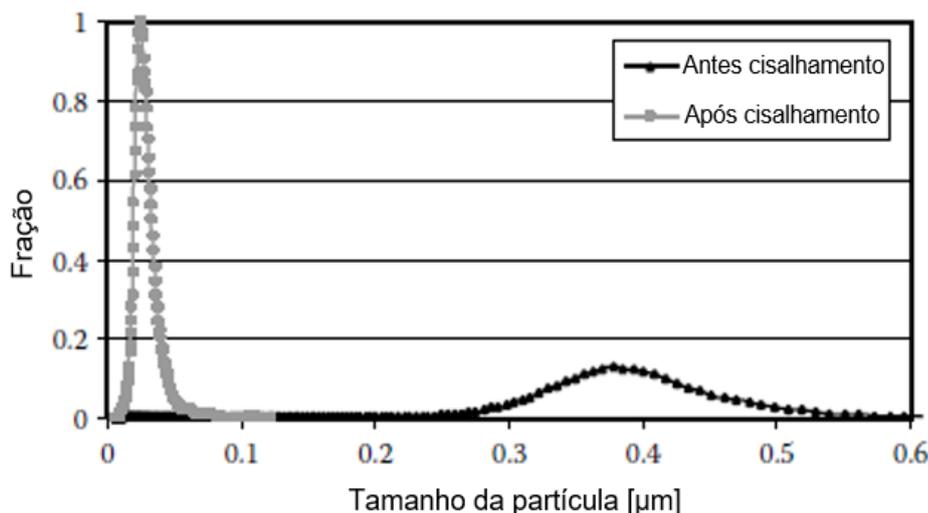
Figura 12 – Ligação de hidrogênio entre o PSS e a água



Fonte: Adaptado de Zhou *et al.* (2014, p. 5).

O tamanho médio de partículas PEDOT: PSS, normalmente, encontra-se na faixa de 10 nm a 1 μ m. Contudo, observou-se que este pode ser diminuído através de um processo de cisalhamento, Figura 13, no qual partículas com 380 nm passaram a apresentar um tamanho médio de 23 nm após o processo (ELSCHNER *et al.*, 2011).

Figura 13 – Distribuição do tamanho de partícula de PEDOT:PSS antes e depois de processo de cisalhamento



Fonte: Adaptado de Elschner *et al.* (2011, p. 122).

2.2.3.1 PEDOT:Polianion

O objetivo dos *scaffolds* é promover um ambiente que estimule o crescimento celular e, apesar de comprovado que o PEDOT:PSS pode ser utilizado para cultura de células, o PSS apresenta baixa biocompatibilidade. Desta forma, tem-se buscado substituir o PSS por alguns biopolímeros carregados, como os polissacáridos aniônicos (MANTIONE *et al.*, 2017).

Os polissacárideos são polímeros produzidos naturalmente com bioatividade, biocompatibilidade e biodegradabilidade inerentemente desejáveis. Compostos de polímeros condutores e polissacárideos podem ser eletroativos, biodegradáveis e biocompatíveis (LV *et al.*, 2012).

LV *et al.* (2012) eletropolimerizou filmes de PEDOT dopados com sais inorgânicos e diferentes polissacárideos aniônicos como carboximetilcelulose (CMC), ácido hialurônico (HA), goma xantana, pectina e goma gelana, em que os filmes dopados com os polissacárideos aniônicos naturais apresentaram propriedades eletroquímicas estáveis.

Dispersões aquosas de PEDOT com biopolímeros também foram sintetizados por polimerização química, utilizando DNA, celulose sulfatada, sulfonato de dextran, ácido hialurônico, heparina, sulfato de condroitina, pectina e goma guar como dopantes (MANTIONE *et al.*, 2017). Conforme apresentado por Mantione et al., essas dispersões apresentaram aspecto macroscópico semelhante às dispersões PEDOT:PSS obtendo-se também dispersões azuis escuras (MANTIONE *et al.*, 2017).

As propriedades eletroquímicas de filme de PEDOT:biopolímero, por exemplo, PEDOT:sulfato de dextran ou PEDOT:DNA, são semelhantes a filmes de PEDOT:PSS. Além disso, a condutividade elétrica de filmes produzidos por *drop-cast* ou *spin-coating* é semelhante ao PEDOT:PSS puro, sem tratamentos adicionais, com valores entre 10^{-1} e 10 S/cm (MANTIONE *et al.*, 2017).

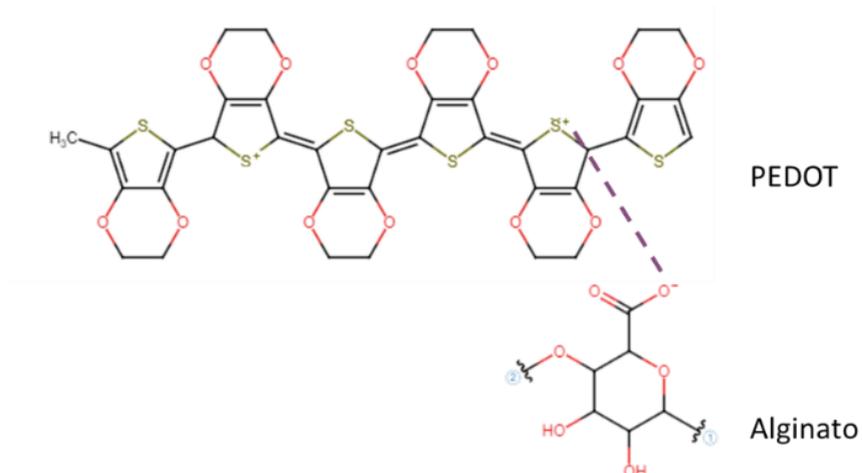
Em relação ao PEDOT:sulfato de dextran, este não interferiu com o crescimento celular de células L-929, em contraste com a diminuição do número de células em cultura quando utilizou-se o PEDOT:PSS. Além disso, o PEDOT:sulfato de dextran foi absorvido pelas células PC12, enquanto PEDOT:PSS não foi. O PEDOT:DNA e o PEDOT:sulfato de celulose apresentam maior condutividade em relação ao PEDOT:PSS. No caso do PEDOT:sulfato de condroitina, o complexo fornece suporte funcional em processos neuroregenerativos e proteção adicional em meio oxidativo (MANTIONE *et al.*, 2017).

O alginato é amplamente utilizado para engenharia de tecidos cardíacos devido à sua biocompatibilidade, natureza não trombogênica e processo de gelificação leve. Ainda, o alginato foi aprovado para ensaios clínicos de fase II para o tratamento de infarto do miocárdio. Os hidrogéis à base de alginato podem inchar em grande extensão na água e manter sua estrutura de rede 3D no estado inchado, o que é benéfico para a formação de *scaffolds* macroporosos (YANG *et al.*, 2020). Existem diferentes estudos que comprovam a biocompatibilidade do alginato *in vitro* e *in vivo* (BONI *et al.*, 2018).

No trabalho de Yang *et al.* (2020), o PEDOT foi sintetizado *in situ* na matriz de alginato reticulado com diferentes concentrações. O monômero EDOT é um líquido oleoso insolúvel em água, mas pode formar uma emulsão estável em solução de alginato. A polimerização ocorre nas gotículas de EDOT e partículas de PEDOT são formadas na matriz de alginato. A adição de PEDOT pode formar emaranhamento nas cadeias de alginato por meio de interações de hidrofiliicidade/hidrofobicidade e a

coordenação subsequente entre PEDOT e as cadeias de alginato pode formar um ponto de reticulação, como mostra a Figura 14.

Figura 14 - Interação entre o PEDOT e o alginato



Fonte: Adaptado de Yang *et al.* (2020, p. 3175)

Os *scaffolds* resultantes apresentaram módulo de elasticidade ajustável na faixa de 10 a 100 kPa, que é semelhante ao do miocárdio natural (10-20 kPa) no início da diástole. A condutividade variou de 10^{-3} a 10^{-2} S/cm, que é próxima à do tecido cardíaco nativo. Além disso, a taxa de degradação aumentou com o aumento da concentração de PEDOT (YANG *et al.*, 2020).

Embora existam estudos de biocompatibilidade dessas dispersões de PEDOT, pouco se sabe sobre seus efeitos a longo prazo quando implantadas. O teste citotóxico mais longo realizado até o momento teve duração de 96 h no caso do PEDOT: sulfato de dextrana (MANTIONE *et al.*, 2017).

2.3 PROPRIEDADES DOS MATERIAIS

Entre as principais características de um *scaffold*, este deve apresentar biocompatibilidade de forma que proporcione um ambiente para que as células possam facilmente se aderir, proliferar, migrar e se diferenciar. Os produtos de sua degradação devem ser facilmente eliminados do organismo e atóxicos. Além disso, o *scaffold* precisa ser biodegradável, com uma taxa de degradação controlável e compatível com a taxa de formação dos tecidos a partir da secreção da nova ECM natural e absorção do *scaffold* pelo organismo (GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018).

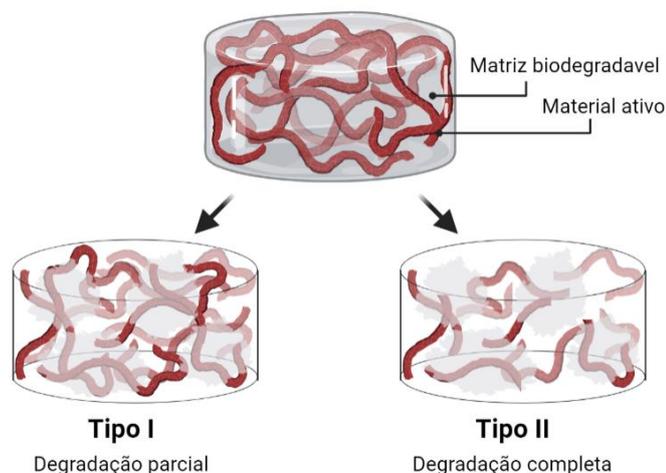
Ainda, o *scaffold* necessita manter integridade mecânica que permita o manuseio, deve possuir uma grande quantidade de poros que facilite o transporte de nutrientes e a migração celular, mantendo um equilíbrio entre porosidade, rigidez e dureza. A estrutura do *scaffold* está condicionada à morfologia celular como, por exemplo, quando aplicadas às células nervosas, características como poros alongados são indispensáveis e sua superfície deve permitir alterações para o controle de migração e adesão celular (GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018).

Para que ocorra a substituição do tecido sem inflamação, o material do *scaffold* deve ser biodegradável e bioabsorvível, proporcionando um ambiente que viabilize a regularização do comportamento celular como adesão, proliferação, migração e diferenciação para que seja formado um tecido funcional (ATALA, 2009, 2012; GUO; MA, 2018; WAHID *et al.*, 2018). Uns dos materiais mais usados em aplicações na área da saúde são os polímeros biodegradáveis devido a sua biodegradabilidade, biocompatibilidade, facilidade de processamento, estabilidade térmica e baixo custo (ZHANG; KING, 2020).

Em sua definição mais simples, o termo biodegradabilidade refere-se a dado material passível a ser quebrado em constituintes menores em condições biologicamente benignas ou fisiológicas. Para diversas aplicações a completa quebra das cadeias poliméricas é desnecessária e apenas a desintegração da matriz é suficiente para evitar procedimentos subsequentes de remoção destes materiais (FEIG; TRAN; BAO, 2018). Assim, não há a necessidade de uma completa desestruturação do *scaffold* caso a biocompatibilidade do material seja mantida após a formação do tecido (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020).

Os compósitos poliméricos podem se degradar através de dois tipos de mecanismos, como mostra a Figura 15. Pelo mecanismo tipo I, a matriz se decompõe em pequenas moléculas, enquanto a fase contendo o material ativo mantém-se inteira. Por outro lado, no mecanismo tipo II, tanto a matriz como os materiais ativos são totalmente decompostos em monômeros ou oligômeros (FEIG; TRAN; BAO, 2018).

Figura 15 - Tipos de mecanismo de degradação de compósitos poliméricos



Fonte: Adaptado de Feig *et al.* (2018, p. 338)

Materiais com degradação parcial possuem um grande impacto em aplicações de engenharia de tecidos. A transitoriedade da degradação na mesma escala de tempo da cura ou regeneração é crítica para tais aplicações *in vivo*, uma vez que *scaffolds* não degradáveis podem causar uma resposta inflamatória crônica (FEIG; TRAN; BAO, 2018). Além, a cinética de degradação deve ser controlada de forma adequada. Essa deve ser projetada considerando a interação entre o crescimento de novo tecido com as propriedades mecânicas, perda de massa molecular e de massa dos *scaffolds* (HENKEL; HUTMACHER, 2013).

Para qualquer aplicação *in vivo*, o material e seus produtos de degradação devem ser não citotóxicos e capazes de serem descartados pelo corpo por meio de processos como fagocitose, metabolização ou bioabsorção (FEIG; TRAN; BAO, 2018). Ainda, os *scaffolds* precisam corresponder ao máximo possível de características do tecido no momento da implantação (HENKEL; HUTMACHER, 2013)

Entre os materiais derivados naturalmente, polissacarídeos à base de plantas (por exemplo, celulose, alginato, dextrano) e polímeros derivados de animais (por exemplo, colágeno, seda, quitosana) têm sido empregados para aplicações transitórias devido à sua degradabilidade enzimática intrínseca (FEIG; TRAN; BAO, 2018).

O processo de degradação pode envolver diversos mecanismos que estão relacionados ao tipo e composição química do material. Para *scaffolds* de espuma polimérica, os principais mecanismos de degradação *in vitro* envolvem dissolução ou

solvatação em água, erosão, clivagem enzimática ou ligações hidrolisáveis (FERREIRA *et al.*, 2020). No entanto, a maior parte da literatura relacionada com polímeros biodegradáveis e eletrônica tem sido, até o momento, limitada à utilização das ligações hidrolisáveis presentes nos grupos funcionais como éster, amida, tioéster, imina, imida, anidrido, carbonato, uretano e ureia, para degradar o compósito em condições aquosas fisiológicas (FEIG; TRAN; BAO, 2018).

A taxa de hidrólise depende da arquitetura química e morfologia do polímero, bem como da composição e temperatura do ambiente. A taxa de degradação normalmente aumenta com a presença de grupos hidrolisáveis, hidrofiliidade e área superficial acessível, porém diminui com o aumento da cristalinidade (FEIG; TRAN; BAO, 2018) sendo também influenciada pela porosidade e tamanho dos poros (HENKEL; HUTMACHER, 2013). Considerando coletivamente esses parâmetros, os tempos de degradação de materiais biodegradáveis sintéticos comuns podem ser ajustados a partir de alguns dias até vários anos (FEIG; TRAN; BAO, 2018).

A degradação dos polímeros PLA, PGA e PCL inicia-se, principalmente, por meio da hidrólise da ligação éster. Normalmente, decorre de 3 a 6 anos para que o PLA seja completamente degradado; 1–3 anos para PCL; 3-4 meses para PGA. A taxa de degradação do PLA tende a ser rápida em ambientes ácidos e básicos em comparação com uma condição neutra. Os produtos de degradação do PLA são unidades monoméricas ou oligoméricas de ácido láctico, que podem ser metabolizadas por neurônios no cérebro, oxidadas em piruvato pelas células cardíacas, musculares e cerebrais e convertidas em glicose por gliconeogênese no fígado (ZHANG; KING, 2020). São os produtos da degradação metabólicos naturais não tóxicos em baixas concentrações e que são eliminados do corpo na forma de dióxido de carbono e água (ALAM *et al.*, 2020; ATALA, 2008, 2009).

Os poliésteres de α -hidroxiácidos, incluindo o PLA, já possuem aprovação do FDA em diversas aplicações de uso humano (ALAM *et al.*, 2020; ATALA, 2008, 2009). Por serem termoplásticos, esses polímeros podem ser facilmente moldados em *scaffolds* de três dimensões, com forma, dimensão e microestrutura pré-estabelecidos (ATALA, 2008, 2009). Embora PLA, PGA e PCL e copolímeros tenham muitas vantagens, sua principal limitação, que é comum à maioria dos polímeros sintéticos, é a falta de bioatividade (ZHANG; KING, 2020).

Uma estratégia para polímeros condutores biodegradáveis é misturar polímeros conjugados com polímeros isolantes biodegradáveis. Misturas condutoras

feitas dessa maneira exibem degradação do tipo I e são capazes de se desintegrar mesmo se os polímeros não puderem ser totalmente decompostos em seus constituintes monoméricos. Como o componente que promove a condução elétrica não é degradável, o objetivo é maximizar a condutividade elétrica, minimizando a concentração relativa do componente conjugado não degradável (FEIG; TRAN; BAO, 2018).

A concentração do componente condutor deve estar acima do limite de percolação para formar vias de condução dentro da matriz isolante. Uma vez que minimizar a proporção de materiais condutivos é importante para alcançar alta biodegradabilidade, esses materiais são úteis para aplicações onde a alta condutividade não é necessária, como estimulação elétrica moderada para promover o crescimento celular e regeneração do tecido. Uma vez que a regeneração do tecido normalmente ocorre em um período de 1 a 2 meses, esses tipos de materiais devem se desintegrar em escalas de tempo semelhantes (FEIG; TRAN; BAO, 2018).

As propriedades dos polímeros são variadas e dependem de vários parâmetros como: tipo de monômeros, ligação química entre as unidades repetidas, grau de polimerização, arquitetura da cadeia (linear ou reticulada), adição de monômeros diferentes ao longo das cadeias poliméricas (copolimerização), organização dos monômeros em uma copolimerização, interações intramoleculares presentes, além de fatores relacionados ao processamento e aditivção (KOLTZENBURG; MASKOS; NUYKEN, 2017).

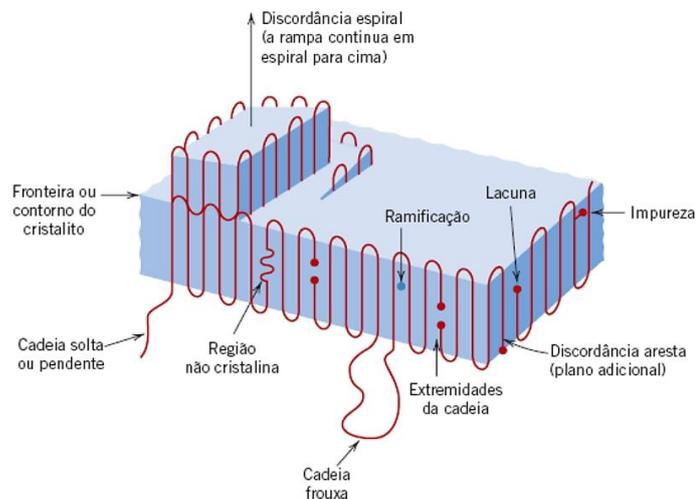
Diferentes técnicas podem ser utilizadas para caracterizar propriedades específicas dos materiais apresentados. A composição química e interação dos grupos funcionais dos polímeros podem ser determinadas através da Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) devido à presença de bandas características a estes grupos (THOMAS; GROHENS; JYOTISHKUMAR, 2015).

A espectroscopia no UV-Visível também pode ser utilizada para caracterização de materiais. Nessa técnica, fundamentada na lei de Lambert-Beer, o espectrofotômetro mede a absorção de radiação pela amostra nas regiões ultravioleta e visível. Por exemplo, as dispersões aquosas de PEDOT apresentam uma banda larga na região de 600 a 1000 nm referente ao seu estado oxidado e condutor (ABDIRYIM *et al.*, 2014; NABID *et al.*, 2010; PACIOS *et al.*, 2007).

As propriedades mecânicas dos materiais são influenciadas por diversos parâmetros como morfologia, parâmetro que está associado à presença de regiões

amorfas e/ou cristalinas, assim como a presença de defeitos como discordâncias, lacunas (vazios) e átomos e íons intersticiais. Nas regiões amorfas as cadeias estão desalinhadas e desorganizadas, enquanto nas regiões cristalinas as cadeias estão alinhadas apresentando diferentes graus de cristalinidade. As regiões cristalinas são chamadas de cristalitos e têm forma de plaquetas em que as cadeias dobram sobre elas mesmas, como representado na Figura 16 (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

Figura 16 – Representação do cristalito e dos tipos comuns de defeitos existentes nos polímeros sólidos



Fonte: Callister e Rethwisch (2016, p. 521).

As propriedades mecânicas dos polímeros podem ser determinadas através de ensaios de compressão. A tensão (σ) é a força aplicada (F) sobre a área de seção transversal (A_0), calculada pela Equação 1, e possui unidade em MPa. Já a deformação (ϵ) é determinada pela razão entre a variação do comprimento e o comprimento inicial do corpo de prova. A deformação é adimensional, mas comumente é expressa em “milímetros por milímetros” (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

$$\sigma = \frac{F}{A_0} \quad (1)$$

Conforme a Lei de Hooke, na região de deformação elástica do ensaio de tração, a tensão é diretamente proporcional à deformação do material e o módulo de

elasticidade (E) é a constante de proporcionalidade desta relação, como indicado pela Equação 2 (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

$$\sigma = E\epsilon \quad (2)$$

O módulo de elasticidade, ou módulo de Young, representa a resistência do material à deformação elástica, ou seja, a rigidez do material. Assim, quanto maior for o módulo de Young, maior será a deformação do material para uma mesma tensão aplicada (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

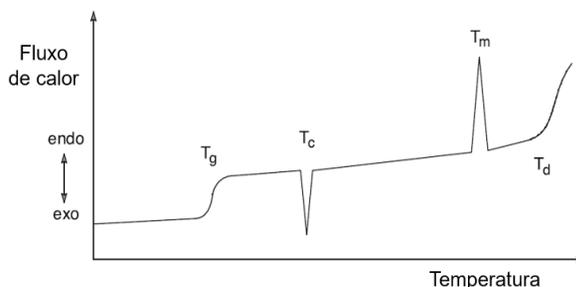
A fratura de polímeros termoplásticos pode ser tanto de modo frágil quanto dúctil. Ainda, estes polímeros podem apresentar transição de frágil para dúctil. Qualquer modificação na estrutura dos polímeros, que promova o aumento da temperatura de transição vítrea, favorece a fratura frágil. Normalmente, os termoplásticos são frágeis abaixo de sua temperatura de transição vítrea e, conforme eleva-se a temperatura, começa a apresentar deformação plástica (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

Os polímeros podem apresentar três temperaturas de transição características, são estas: a temperatura de transição vítrea (T_g), a temperatura de fusão (T_m) e a temperatura de transição da cristalização (T_c). A temperatura de transição vítrea representa o valor médio da faixa de temperatura em que as cadeias da fase amorfa do polímero passam a ter maior mobilidade, possibilitando a sua conformação. A temperatura de fusão é evidenciada em polímeros semicristalinos, pois representa o valor médio da faixa de temperatura em que ocorre a fusão dos cristalitos desaparecendo as regiões semicristalinas. A temperatura de cristalização representa a faixa de temperatura em que durante o resfriamento de um polímero semicristalino, que estava fundido, as cadeias começam a se organizar espacialmente (CANEVAROLO JR., 2006).

Uma das técnicas utilizadas para determinar essas temperaturas é a Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), na qual a amostra é aquecida a uma taxa constante e é medido o fluxo de calor necessário para manter esta taxa. Esse fluxo de calor está relacionado à energia necessária para a aumentar em 1°C a temperatura de uma determinada substância, ou seja, a capacidade calorífica (C_p). Na Figura 17 está apresentado um gráfico típico de DSC. Normalmente, a T_g é considerada no meio da linha de inclinação, a T_c no ponto mais alto do pico exotérmico e a T_m no ponto

mais alto do pico endotérmico (BRAUN *et al.*, 2013; CANEVAROLO JR., 2006; KOLTZENBURG; MASKOS; NUYKEN, 2017).

Figura 17 – Representação do gráfico típico da análise de DSC



Fonte: Adaptado de Braun *et al.* (2013, p. 116).

Pode-se, também, determinar o grau de cristalinidade do polímero através da análise de DSC. O grau de cristalinidade é obtido através da Equação 3, onde divide-se a entalpia de fusão da amostra (ΔH_m), obtida pela área do pico endotérmico de fusão, pela entalpia de fusão se o polímero fosse totalmente cristalino (ΔH_m^*) (BRAUN *et al.*, 2013; CANEVAROLO JR., 2006).

$$\text{Grau de cristalinidade (\%)} = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^*} \times 100\% \quad (3)$$

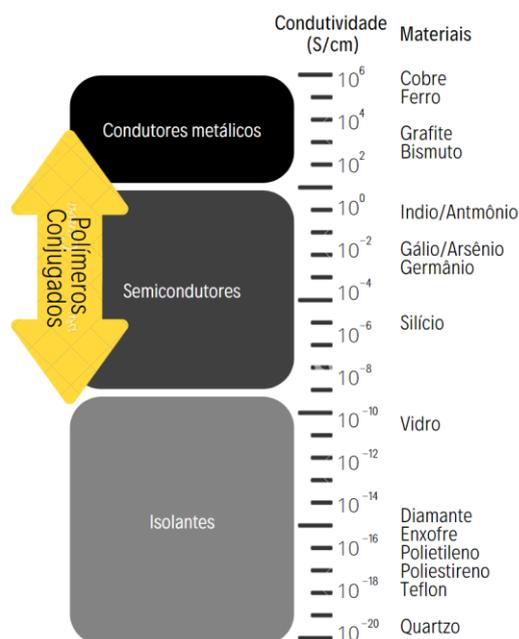
Para avaliar a estabilidade térmica e composição dos materiais utiliza-se a análise termogravimétrica (TGA). Nessa análise, sob atmosfera controlada, mede-se a quantidade e a taxa em que ocorre perda de massa em função da temperatura. Como cada substância apresenta um decaimento em zonas diferentes, com conhecimento prévio descrito na literatura, detêm-se informações quanto a composição e percentual de componentes na amostra (SEPE, 1997).

2.3.1 Mecanismo de condução elétrica

O transporte elétrico é uma das características primordiais quando há interesse em materiais com habilidades condutoras. Nos polímeros condutores intrínsecos, os elétrons π da ligação dupla podem ser removidos por oxidação ou adicionados por redução, formando um íon polimérico. Um agente de transferência de carga é o responsável por promover a oxidação ou redução da cadeia, transformando o

polímero isolante em um polímero semiconductor ou condutor conforme o valor da condutividade elétrica indicado na Figura 18. Esses agentes de transferência de carga podem ser aceptores ou doadores de elétrons, sendo chamados de dopantes analogicamente aos dopantes utilizados em semicondutores inorgânicos (ELSCHNER *et al.*, 2011; FAEZ *et al.*, 2000; REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

Figura 18 – Condutividade elétrica para diferentes materiais



Fonte: Adaptado de Elschner *et al.* (2011, p. 3).

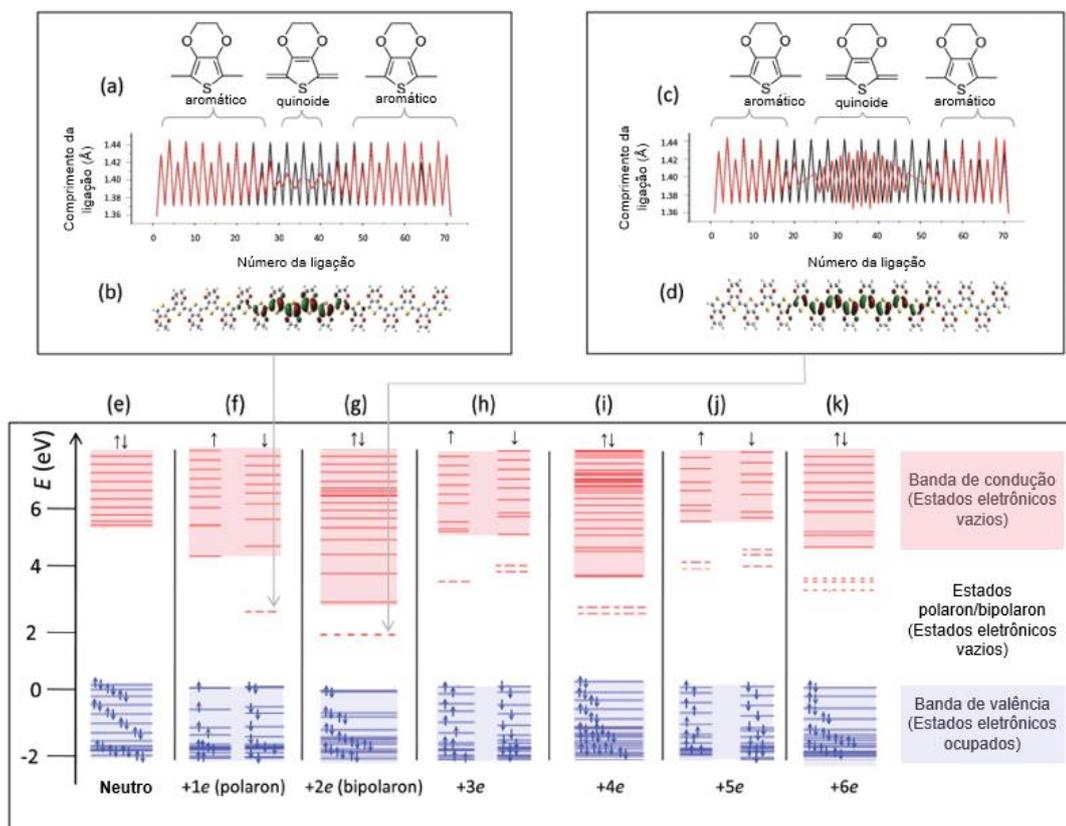
Um dos modelos utilizados para explicar a condutividade elétrica dos polímeros é o modelo das bandas. A interação da célula unitária, tanto em um polímero como em um cristal, com os seus vizinhos, promove a formação de bandas eletrônicas. A Banda Eletrônica de Valência (BV) correspondente aos níveis eletrônicos ocupados de mais alta energia, e a Banda de Condução (BC), aos níveis eletrônicos vazios de mais baixa energia. Entre as duas bandas existe uma faixa de energia proibida, chamada de *bandgap*, que dependendo de sua largura determina as propriedades elétricas do material (ELSCHNER *et al.*, 2011; FAEZ *et al.*, 2000; REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

No caso do PEDOT, quando há a remoção de um elétron através da oxidação, o número de elétrons se torna ímpar, o que leva a um desbalanço entre os estados de *spin-up* e *spin-down*. Desta forma, um estado vazio é formado no espaço entre as bandas de valência e condução, Figura 19 (f), correspondente ao estado polaron com

carga positiva unitária. Como demonstrado nas Figura 19 (a) e (b), o polaron fica localizado sobre uma certa quantidade de unidades da cadeia polimérica e conduz a uma modificação no tamanho da ligação devido à forte interação elétron-rede, o que causa a transição da cadeia do estado aromático para o quinoide neste ponto (REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

Quando dois elétrons são removidos da cadeia, o número de elétrons total é uniforme e um estado bipolaron é formado como indicado na Figura 19 (g). O estado bipolaron representa um estado eletrônico vazio correspondente a dois elétrons. Isto leva à alteração do comprimento de ligação semelhante ao polaron, como indicado na Figura 19 (c) e (d), porém, maior devido ao estado bipolaron ser referente à dois elétrons. Com a retirada de mais elétrons da cadeia há formação consecutiva de estados polaron e bipolaron em relação à remoção de uma quantidade ímpar e par, respectivamente, de elétrons da cadeia, como indicado nas Figura 19 (h) e (k) (REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

Figura 19 – Representação dos estados polaron e bipolaron e suas influências na cadeia de PEDOT.



Fonte: Adaptado de Reynolds, Thompson e Skotheim (2019, p. 57).

É importante ressaltar que, para o PEDOT, o movimento de elétrons entre cadeias é o fator limitante da movimentação dos elétrons, pois o comprimento espacial dos estados polaron e bipolaron é menor que a cadeia polimérica do PEDOT, apesar de a mesma ser curta, com cerca de 15 unidades monoméricas. Assim, a sobreposição entre as funções de onda polaron e bipolaron na mesma cadeia é mais forte do que entre cadeias, de forma que o arranjo das cadeias impactará no valor da condutividade elétrica (REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

Além do mais, os polímeros condutores tornam-se isolantes quando passam do estado dopado ou oxidado para um estado reduzido através da aplicação de um potencial negativo como mostra a Equação 4 (PARK, H. S. *et al.*, 2013).



Em que:

- EDOT é a unidade monomérica de PEDOT;
- n é número de EDOT;
- SS é a unidade monomérica do PSS;
- e^- é elétron;
- C^+ é o cátion no eletrólito.

Para determinar a condutividade elétrica de filmes, sabe-se que a condutividade elétrica (σ_e) com unidade S/cm é o inverso da resistividade elétrica (ρ) com unidade $\Omega \cdot \text{cm}$, e a resistividade pode ser obtida através da resistência de folha (R_s) e da espessura do filme (t), como indicado pela Equação 5 (REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

$$\rho = R_s \times t \quad (5)$$

A resistência de folha pode ser determinada através do método de quatro pontas, em que duas pontas são utilizadas para transporte da corrente (I) e as outras duas são utilizadas para medir a tensão (V), e calculada pela Equação 6 (REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

$$R_s = \frac{\pi}{\ln(2)} \times \left(\frac{V}{I}\right) \quad (6)$$

Para um arranjo em que as quatro pontas estão alinhadas linearmente e equidistantes o fator de geometria $\pi/\ln(2)$ é aproximadamente 4,53 (REYNOLDS; THOMPSON; SKOTHEIM, 2019).

Este método também pode ser utilizado para a medição da condutividade elétrica de scaffolds porosos como indicado nos trabalhos de Lalwani *et al.* (2013) e Wan, Wu e Wen (2004).

2.3.1.1 Condutividade elétrica em *scaffolds*

Os principais fatores que influenciam o crescimento celular nos *scaffolds* são a topografia, porosidade, dureza e carga superficial. Entretanto, acredita-se que a condutividade elétrica do *scaffold* melhora seu desempenho celular, pois permite a comunicação elétrica entre as células (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020; FANI *et al.*, 2019). Ainda, o aumento da densidade de transportadores de cargas no *scaffold*, além de realizar a transdução de sinais elétricos, leva ao aumento da adesão celular (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020).

Os *scaffolds* condutivos podem apresentar comportamento ativo, quando permitem a aplicação de uma tensão para provocar um sinal na cultura celular, ou passivo, quando este apenas responde aos sinais gerados pelas células (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020).

Scaffolds ativos têm sido usados para estimular o crescimento celular em tecidos nervosos (BABAIE *et al.*, 2020; DONG *et al.*, 2020; ZHAO, Y. *et al.*, 2020; ZHU, W. *et al.*, 2018), cardíacos (ADAMS *et al.*, 2017; ALEXANIAN *et al.*, 2020; GANJI *et al.*, 2016; LI, X.-P. *et al.*, 2021; MOMBINI *et al.*, 2019; PARK, H. *et al.*, 2014) e ósseos (CUI, H. *et al.*, 2012; CUI, L. *et al.*, 2020; DAS *et al.*, 2020; LI, Jianfeng *et al.*, 2020). A estimulação elétrica incita a migração e diferenciação dessas células além de promover melhor proliferação celular (GARRUDO *et al.*, 2019). Em redes neurais, essa estimulação é utilizada para induzir a formação de aglomerados de células, além de, através da fusão de células com miofibras, possibilita a regeneração do músculo esquelético (PÉREZ; SERRANO; OLMO, 2020). Isso é possível, pois a conservação

de funções biológicas normais como sinalização do sistema nervoso, contração muscular e cicatrização de feridas é dependente da bioeletricidade presente no corpo humano (HEO *et al.*, 2019a).

Em *scaffolds* condutivos o estímulo elétrico pode ser localizado devido a presença de elementos condutivos no material (GHASEMI-MOBARAKEH *et al.*, 2009). Uma tensão externa aplicada no *scaffold* induz as células a acionarem ou não uma ação potencial relacionada a sua localização (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020). A tensão limite da célula é determinada em referência ao potencial de sua membrana celular (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020; FANI *et al.*, 2019). Estes *scaffolds* podem ser utilizados tanto em *in vitro* quanto *in vivo* (SHI, G. *et al.*, 2004).

Já *scaffolds* condutivos passivos suportam adesão celular, crescimento celular, conectividade e comunicação intercelular devido ao *scaffold* suportar alocação de cargas na interface *scaffold*-célula (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020). Estudos tem utilizados estes em aplicações com células cardíacas (AHMADI *et al.*, 2021; LI, Junjie *et al.*, 2020; TASHAKORI-MIYANROUDI *et al.*, 2020), neurais (ABEDI; HASANZADEH; TAYEBI, 2019; SU *et al.*, 2019) e ósseas também (ALAM *et al.*, 2020; ALAM; VARADARAJAN; KUMAR, 2020; GHORAI *et al.*, 2022).

Similar ao mecanismo de ação potencial da estimulação elétrica, em *scaffolds* condutivos as cargas elétricas acumulam ao redor da célula geradora de sinal para compensar o potencial gerado. Essas cargas são provenientes da vizinhança, o que resulta em um decaimento de potencial em volta da célula fonte. Desta forma, há a formação de um comportamento tipo capacitância em que cargas acumulam na interface *scaffold*-célula sem corrente passando por ela (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020). Forma-se um campo elétrico que pode afetar a tensão na membrana celular e o fluxo de íons das células adjacentes, resultando em acoplamento capacitivo entre as células de forma que atuem correlacionadas entre si (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020; FANI *et al.*, 2019).

Os *scaffolds*, em sua maioria, são condutores elétricos, enquanto as células utilizam trocas iônicas, o que é uma grande diferença em relação a transferência de carga e correntes, pois meios distintos irão suportar os movimentos de íons e elétrons diversamente (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020).

Entretanto, componentes condutivos como polímeros condutores, podem exibir comportamento iônico, o que promove a presença de cargas no *scaffold*

(BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020). Além do mais, os polímeros, em parte, são permeáveis a íons do eletrólito em sua volta, o que permite interações eletroquímicas pelo material (BOEHLER; AQRAWA; ASPLUND, 2019). Como os *scaffolds* são utilizados em meio soluções tampões, a condutância iônica pode ser suportada pela solução absorvida ou pelo próprio polímero do *scaffold* (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020).

Os polímeros condutores podem transportar tanto íons quanto vacâncias quando hidratados. No caso do PEDOT:PSS, que possui elevada mobilidade iônica, o transporte dos íons é limitado pela difusão destes em regiões densas, ricas em PEDOT, dentro da matriz de PSS. Entretanto, a condutividade elétrica e a mobilidade iônica apresentam comportamentos opostos, pois são essas regiões densas que favorecem o transporte eletrônico neste polímero (RIVNAY *et al.*, 2016).

Em relação aos valores exatos das propriedades elétricas dos tecidos biológicos há discrepâncias na literatura, pois cada ser humano apresenta características (sexo, idade, condição de saúde) específicas que prejudicam a padronização desses valores. Além do mais, cada fluido biológico apresenta suas próprias características elétricas (YAZDIMAMAGHANI *et al.*, 2015). A condutividade elétrica de ossos, pele e gordura é na ordem de $10^{-7} - 10^{-4}$ S/cm, já as do cérebro e do sangue são relativamente maiores para Yazdimamaghani *et al.* (2015). Já Garrudo *et al.* (2019) afirma que a condutividade de fluidos biológicos é na ordem de 10^{-2} S/cm.

Em simulação com modelo para células cardíacas, percebeu-se que em um tecido saudável, em que as células estão conectadas uma as outras via canais iônicos entre as membranas, a condutividade do *scaffold* praticamente não influencia a transmissão de sinal. Assim, um *scaffold* condutivo é especialmente útil para superar a barreira isolante de células mortas e de cicatriz fibrótica entre células vivas, de forma que este deve ser condutivo o suficiente para compensar a má conexão com as células vizinhas. Um *scaffold* pouco condutivo já é tão eficiente como um bom condutor em suportar a propagação elétrica entre as células. No caso dos *scaffolds* muito condutivos pode-se ter o problema de o sinal dissipar pelo *scaffold* e ser ineficaz em conduzir o sinal elétrico entres células específicas (BURNSTINE-TOWNLEY; ESHEL; AMDURSKY, 2020).

Outros estudos indicam que *scaffolds* com condutividade elétrica na ordem de 10^{-6} S/cm já são suficientemente efetivos para melhorar a proliferação celular (YAZDIMAMAGHANI *et al.*, 2015).

2.4 TRABALHOS NA LITERATURA

Encontra-se na literatura os valores típicos para algumas propriedades como massa específica, temperaturas de fusão e transição vítrea, resistência à tração, entre outras para o PLA, PVA e o PEDOT que são demonstradas no Quadro 1.

Quadro 1 – Algumas propriedades do PLA, PVA e PEDOT

Propriedade	PLA	PVA	PEDOT
Massa específica a 20°C (g/cm ³)	1,21 – 1,29	1,18 – 1,31	1,4 – 1,6
Entalpia de fusão (J/g)	21,9 – 43,8	40,9 – 48,4	
Temperatura de fusão, DSC (°C)	164 – 178; 180 – 184 (L-PLA)	180 – 190	> 300
Temperatura de decomposição (°C)	> 200	220 – 250	325 (ar); 375 (N ₂)
Temperatura de transição vítrea (°C)	55 – 75	65–85	210
Resistência à tração (MPa)	52 – 72; 27 – 41 (DL); 55 – 82 (L)	23 - 55	84 – 178; 17,2 – 53,2 (PEDOT:PSS)
Módulo de Young (MPa)	3700 – 4100	25200 – 38100	3200 – 6800; 1100 – 2800 (PEDOT:PSS)
Viscosidade intrínseca a 25 °C (dl/g)	0,15 – 1,2		
Absorção de água, equilíbrio em água a 23°C (%)	0,5	5	1,15
Temperatura de processamento (°C)	220 – 255 (extrusão); 280 – 300 (fibras)	183 –188 (extrusão);	
Bons solventes	Acetona, benzeno, clorofórmio, xileno tolueno, acetato de etila	Água, formamida, metilpirrolidona, glicerol DMSO	

Fonte: Adaptado de Wypych (2016).

A condutividade elétrica do compósito produzido por Xue *et al.* (2018) de poli (L-ácido láctico) e 10% (m/m) grafite expandido é de $1,2 \times 10^{-4}$ S/cm. Já Bhatnagar, Kelkar e Mahanwar (2017), produziram nanofibras de PLA puro e com 10% de PEDOT, com condutividades de $2,84 \times 10^{-5}$ S/cm e $1,13 \times 10^{-4}$ S/cm, respectivamente.

Conforme Sousa *et al.* (2019), a entalpia de fusão para o PLA totalmente cristalino (ΔH_m^*) é de 93,6 J/g. A temperatura de transição da fusão e cristalinidade

das nanofibras de PLA puro e com 10% de PEDOT produzidas por Bhatnagar, Kelkar e Mahanwar (2017) foram de 155,67°C e 29,13% e 153,09°C e 5,72%, respectivamente. Já para Alam *et al.* (2020), o filamento de PLA apresentou Tm a 171,0°C, e o filamento de PLA com 4% (m/m) de *flakes* de prata apresentou Tm a 157,0°C. Em relação aos filmes de PEDOT:PSS, Zhou *et al.* (2014) relatou a presença de 22,8% (m/m) de água nos filmes em condições normais de umidade relativa.

Como as dispersões PEDOT:PSS aquosas estão comercialmente disponíveis pela empresa H.C. Starck Clevios GmbH sob o nome comercial Clevios™ os valores de teor de sólidos, razão PEDOT:PSS, viscosidade, tamanho de partícula e condutividade elétrica para os diferentes produtos comerciais desta dispersão estão indicados na Tabela 3. A condutividades de Clevios PH 500, PH 750 e PH 1000 foram medidas para dispersões contendo 5% de dimetilsulfóxido (DMSO). (ELSCHNER *et al.*, 2011).

Tabela 1 – Algumas propriedades das dispersões comerciais de PEDOT:PSS

Nome comercial	Teor de sólidos em água (m/m) (%)	Razão PEDOT:PSS (m/m)	Viscosidade a 20°C (mPas)	Tamanho de partícula d ₅₀ (nm)	Condutividade (S/cm)
Clevios P	1,3	1:2,5	80	80	<10
Clevios PH	1,3	1:2,5	20	30	<10
Clevios P VP Al 4083	1,5	1:6	10	40	10 ⁻³
Clevios P VP CH 8000	2,8	1:20	15	25	10 ⁻⁵
Clevios PH 500	1,1	1:2,5	25	30	500
Clevios PH 750	1,1	1:2,5	25	30	750
Clevios PH 1000	1,1	1:2,5	30	30	1000

Fonte: Adaptado de Elschner *et al.* (2011, p. 122)

Em trabalho produzido por Chang *et al.* (2016), membranas de mistura de PLA e poli (3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (PHBV) foram preparadas por eletrofição e posteriormente mergulhadas em dispersão de PEDOT:PSS para formação de membranas condutoras. Os resultados obtidos de viabilidade, fixação e proliferação celular demonstraram que as membranas revestidas com o PEDOT:PSS

são mais favoráveis para aplicações em engenharia de tecidos do que as não revestidas.

Já Bhatnagar, Kelkar e Mahanwar (PRAHARAJ BHATNAGAR; KELKAR; MAHANWAR, 2017), produziram nanofibras de PLA com nanopartículas de PEDOT. As nanopartículas foram produzidas por polimerização química e adicionadas juntamente ao PLA em solução de acetona e N, N-dimetilformamida. Produziu-se as membranas a partir da eletrofiação desta solução. A adição de 10-15% de PEDOT na solução de PLA ajudou na obtenção de nanofibras com diâmetros mínimos de 95,3 nm, melhorando a condutividade da solução. O PEDOT dificultou o processo de cristalização do PLA a partir da solução, diminuindo a cristalinidade com o aumento da concentração de PEDOT. Além disso, nem todas as nanopartículas de PEDOT foram transportadas para a matriz durante a eletrofiação, o que resultou na concentração de PEDOT na matriz de nanofibras ser inferior ao limite de percolação.

Em estudo de Wang *et al.* (2017b), um *scaffold* condutor poroso foi preparado incorporando nanopartículas de PEDOT e ácido hialurônico (PEDOT:HA) em uma matriz de quitosana/gelatina. A incorporação do PEDOT:HA no *scaffold* aumentou as propriedades elétricas e mecânicas, diminuindo a porosidade e a absorção de água. Além disso, a biodegradação *in vitro* dos *scaffolds* diminuiu com o aumento do conteúdo de PEDOT:HA.

Já no estudo de Wang *et al.* (2017a), filmes condutores de PEDOT:HA/poli (ácido L-láctico) (PLLA) foram preparados a partir da adição de nanopartículas de PEDOT dopadas com ácido hialurônico, sintetizadas por polimerização oxidativa química, à solução de PLLA em clorofórmio. Os filmes PEDOT:HA /PLLA apresentaram menor ângulo de contato de superfície e grau de degradação mais rápido em comparação com os filmes PLLA puro. Além disso, o teste de citotoxicidade dos filmes PEDOT-HA / PLLA mostrou que as células de feocromocitoma semelhante a neurônios (PC12) aderiram e se espalharam bem na superfície dos filmes PEDOT:HA / PLLA.

Contudo, a viabilidade celular diminuiu gradualmente com o tempo de degradação, pois o PLLA foi hidrolisado em ácido láctico. Entretanto, a viabilidade celular do PEDOT:HA/PLLA foi maior do que a do PLLA durante o tempo de degradação 6 e 8 semanas (WANG, S. *et al.*, 2017a). Wang *et al.* (2017a) relata que os produtos da degradação do PEDOT e do HA podem promover o crescimento celular e enfraquecer a toxicidade do ácido láctico.

Na Tabela 2 encontra-se alguns dos *scaffolds* desenvolvidos nos últimos anos.

Tabela 2 - *Scaffolds* desenvolvidos nos últimos anos

Matriz	Carga	Processo	Tecido	Referência
Poliuretano / Quitosana	Nanotubos de carbono	Eletrofiação	Cardíaco	AHMADI <i>et al.</i> , 2021
Quitosana/Gelatina	PEDOT:PSS	Congelamento	Geral	AHMAD RUZAIDI <i>et al.</i> , 2021
Metacrilato de gelatina	Oxido de grafeno reduzido	Liofilização	Cardíaco	LI, X.-P. <i>et al.</i> , 2021
Colágeno/PCL	Grafeno	Eletrofiação	Neural	DONG <i>et al.</i> , 2020
PVA	PEDOT:PSS	Eletrofiação	Neural	BABAIE <i>et al.</i> , 2020
PLLA		Eletrofiação	Ósseo	DAS <i>et al.</i> , 2020
Fibroína de seda	Polipirrol	Eletrofiação	Neural	ZHAO <i>et al.</i> , 2020
PLA	Ag	Impressão 3D	Ósseo	ALAM <i>et al.</i> , 2020
Alginato	PEDOT	Moldagem	Cardíaco	YANG <i>et al.</i> , 2020
Fibroína de seda	PEDOT:PSS	Eletrofiação	Neural	MAGAZ <i>et al.</i> , 2020
PLA	Fe ₂ O ₃ / Fibra de carbono	Impressão 3D	Ósseo	ALAM; VARADARAJAN; KUMAR, 2020
PLA/PGA/PCL		Impressão 3D	Uretra	XU <i>et al.</i> , 2020
Quitosana	PEDOT:PSS	Eletrofiação	Cardíaco	ABEDI; HASANZADEH; TAYEBI, 2019
Colágeno	Polipirrol	Reticulação	Neural	SU <i>et al.</i> , 2019
Gelatina	PEDOT:PSS	Liofilização	Ósseo	FANI <i>et al.</i> , 2019
Alginato	Filamentos de grafite	Reticulação	Neural	HOMAEIGO HAR <i>et al.</i> , 2019
Diacrilato de polietilenoglicol	PEDOT:PSS	Impressão 3D	Neural	HEO <i>et al.</i> , 2019b

Fonte: Elaborado pela autora.

A partir do exposto na Tabela 2, percebe-se que existe uma grande quantidade de estudos sendo realizados que envolvem compósitos poliméricos com cargas condutivas voltados para o desenvolvimento de *scaffolds* para tecidos cardíacos e neurais.

Um dos grandes desafios das técnicas de produção dos *scaffolds* é a porosidade. É desejável que os *scaffolds* possuam alta porosidade com tamanho de poros grandes para a migração celular, crescimento de tecido e difusão de nutrientes. Contudo, poros grandes podem levar a baixa adesão celular e baixa integridade mecânica. Uma das formas de superar este problema é a utilização de macroporos (maiores que 50 μm) e microporos (menores que 10 μm) (ALLAF, 2018).

Diversas técnicas têm sido utilizadas para a fabricação de *scaffolds* como moldagem, impressão 3D, eletrofiação e liofilização. A impressão 3D surgiu como uma alternativa aos métodos tradicionais para a produção de *scaffolds*, porém há um alto custo do equipamento e quantidade limitada de materiais disponíveis (WAHID *et al.*, 2018).

A eletrofiação é um processo que usa interações eletrostáticas para gerar nanofibras longas com diâmetro uniforme a partir de uma solução polimérica. No entanto, existe algumas limitações, como o uso de solventes citotóxicos e parâmetros de difícil otimização, como tensão aplicada e taxa de fluxo (WAHID *et al.*, 2018).

O método de liofilização permite regular o tamanho dos poros variando a temperatura de congelamento e evitando o uso de solvente tóxico. No entanto, o processo de liofilização deve ser controlado para evitar a heterogeneidade da matriz produzida (FERREIRA *et al.*, 2020).

A moldagem por compressão é uma técnica simples em que pressão é aplicada sobre um pó de polímero enquanto este é aquecido em um molde com a forma desejada. A utilização dessa técnica é vantajosa em relação as outras no aspecto de possibilitar uma produção viável com reprodutibilidade e desenvolvimento de *scaffolds* de várias estruturas e tamanhos de forma econômica (ALLAF, 2018).

Nesse método, pode-se controlar a porosidade dos *scaffolds* através da adição de *porogens* que servirão de *template* para os poros. Essas partículas são removidas ao submergir em solvente adequado. Entre os materiais utilizados como *porogen*, tem-se sal, açúcar, parafina e gelatina. Ainda, para alcançar a forma desejada, normalmente aquece-se polímeros amorfos até temperatura de transição vítrea e polímeros semicristalinos até a temperatura de fusão (ALLAF, 2018).

Conforme Peng *et al.* (2018), hidrogéis de PVA podem ser obtidos à temperatura ambiente através da simples mistura física de PVA e glicerol em água. As moléculas de água e de glicerol funcionariam como ponte para conectar as cadeias

de PVA, através de ligações de hidrogênio. Assim, pode-se preparar hidrogéis de PVA de maneira simples, sem reticulante químico e processo de congelamento.

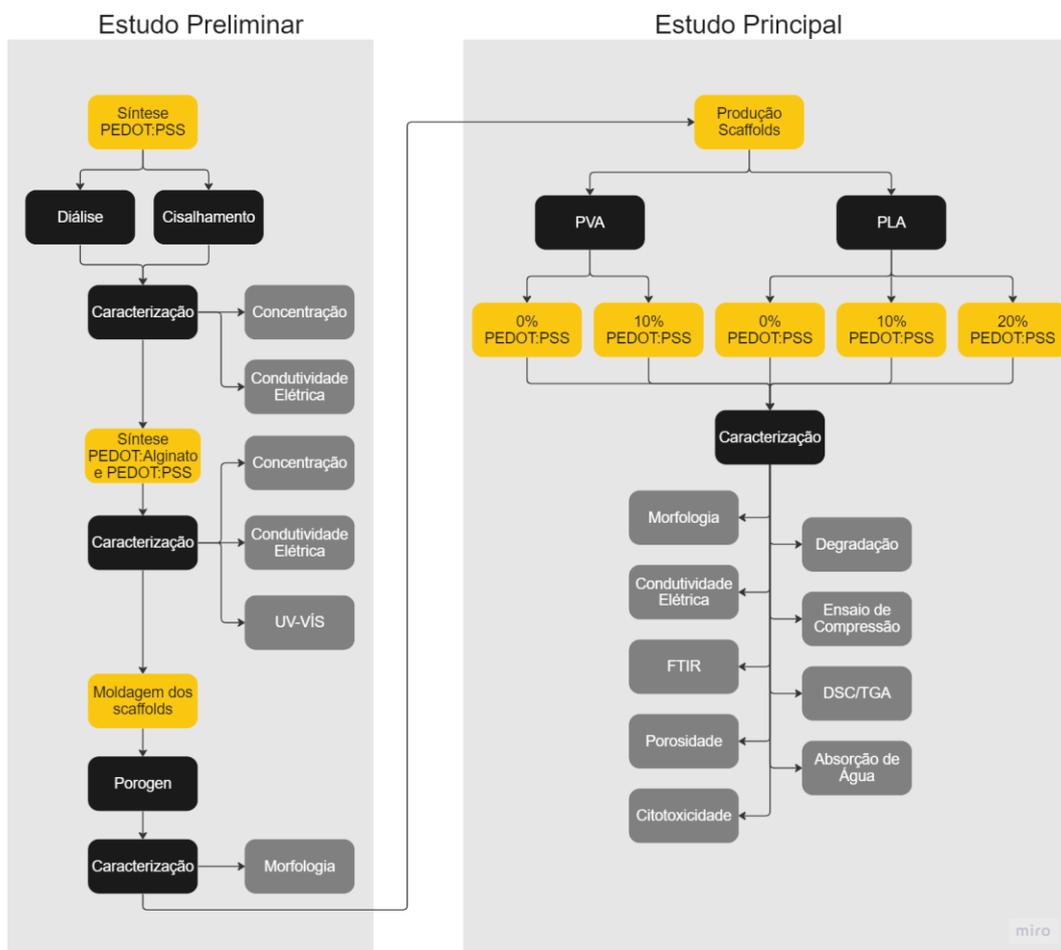
O glicerol é um líquido incolor, solúvel em água, de alto ponto de ebulição. Quando este é misturado com polímeros, aumenta o volume livre do material e a mobilidade macromolecular do polímero, melhorando assim a extensibilidade e flexibilidade dos filmes (MOHSIN; HOSSIN; HAIK, 2011).

3 METODOLOGIA

A metodologia aplicada neste trabalho está dividida em duas etapas principais: o estudo preliminar e o estudo principal. No estudo preliminar realizou-se a síntese do PEDOT:PSS e avaliou-se os efeitos da purificação e do processo de cisalhamento em propriedades elétricas e eletroquímicas da dispersão, ainda sintetizou-se a dispersão PEDOT:Alginato com os parâmetros que apresentaram melhor resultado de condutividade elétrica na síntese do PEDOT:PSS e comparou-se as duas dispersões. Por fim, realizou-se testes preliminares de incorporação do PEDOT:PSS no PLA e formação de *scaffolds* por moldagem.

No estudo principal foram produzidos os *scaffolds* de PLA e PVA por moldagem com diferentes composições e caracterizou-os quanto a propriedades elétricas, térmicas e mecânicas destes. Na Figura 20 encontra-se o fluxograma detalhado de cada etapa.

Figura 20 – Fluxograma geral da metodologia



Fonte: Elaborado pela autora.

3.1 PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS E SCAFFOLDS

3.1.1 Reagentes e Equipamentos das Síntese

Utilizou-se os reagentes 3,4-etilenodioxitiofeno (EDOT) da Sigma-Aldrich (MM: 142,18 g/mol), poli (ácido 4-estirenosulfônico) (PSS) da Sigma-Aldrich (MM: ~75000 g/mol), persulfato de amônio (APS) da Synth (MM: 220,19 g/mol), sulfato de ferro (III) da Sigma-Aldrich (MM: 399,88 g/mol), pellets PLA virgem da NatureWorks, obtido através da 3D LAB Indústria LTDA, clorofórmio da Anidrol (MM: 119,38 g/mol), alginato de sódio da Sigma-Aldrich (300 – 400 cps), cloreto de sódio da Synth (MM: 58,44 g/mol), poli (vinil álcool) da Dinâmica e glicerina da Synth (MM: 92,09 g/mol).

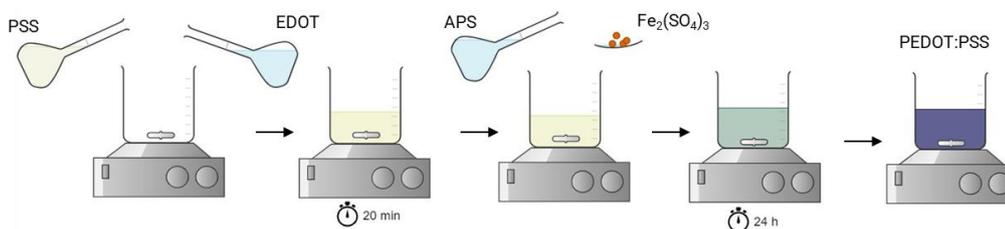
Os equipamentos utilizados são: balança analítica ED224S-0CE – Sartorius, agitador magnético com aquecimento CMAG HS7 Control H032 – IKA, estufa MULT400-3ND – Ethik Technology, banho ultrassom LGI-LUC-180 – LGI Scientific, sonificador de ponteiros Q700 - QSonica, estufa a vácuo 440-D – Ethik Technology, paquímetro digital - Decimess, microscópio ótico Axio – Zeiss e microscópio estéreo – Leica.

3.1.2 Métodos

3.1.2.1 Síntese do PEDOT:Contraíon

Para a síntese, primeiramente obteve-se soluções de 100 mL em água ultrapura de EDOT, PSS e APS. Utilizou-se 0,78 mL de EDOT, 13 mL de PSS e 0,8008 g de APS. Após, misturou-se as soluções de EDOT e PSS por 20 minutos sob agitação constante e temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se à mistura a solução de APS e 0,04108 g de sulfato de ferro (III) em pó. Deixou-se a reação proceder por mais 24 horas, com agitação constante a temperatura ambiente como mostra a Figura 21.

Figura 21 – Fluxograma esquemático da síntese de PEDOT:PSS



Fonte: Elaborado pela autora.

Retirou-se uma alíquota de 30 mL da dispersão de PEDOT:PSS. Realizou-se no restante da dispersão diálise com papel celofane em água ultrapura por 48 horas trocando a água após 24 horas. Após, retirou-se mais duas alíquotas de 30 mL. Levou-se a primeira alíquota a banho ultrassom por 30 min e a segunda ao sonicador de ponteiros com amplitude de 30 por 2 min.

Sintetizou-se a dispersão PEDOT:Alginato conforme descrito acima substituindo o PSS por 2,6 g de alginato de sódio.

3.1.2.2 Produção dos *Scaffolds* de PLA/PEDOT:PSS

Os *scaffolds* de PLA/PEDOT:PSS foram desenvolvidos contendo PLA e PEDOT:PSS em três diferentes composições, contendo 0, 10 e 20% de PEDOT:PSS denominadas PLA, PLA 10% e PLA 20%, respectivamente.

Primeiramente realizou-se a solubilização do PLA. Adicionou-se o clorofórmio aos pellets de PLA e levou-se a mistura para o banho ultrassom até todo o polímero solubilizar, para obter uma solução 10% (m/v). Evaporou-se o clorofórmio em chapa de aquecimento a 130°C. Acrescentou-se acetona ao PLA e levou-se a mistura para o banho ultrassom até todo o polímero solubilizar, para obter uma solução 10% (m/v) em acetona.

Acrescentou-se gota a gota o PEDOT:contraíon sobre a solução PLA em acetona ainda no ultrassom. Realizou-se mais 30 min de ultrassom para incorporação do PEDOT:PSS no PLA. Desmanchou-se com uma pinça o material sólido formado durante a adição do PEDOT:PSS. Agitou-se a mistura por agitação magnética 1500 rpm com aquecimento a 100°C por 30 min. Após, verteu-se a solução sobre placa de Petri e evaporou-se o solvente em dessecador. Macerou-se o sólido formado em triturador plástico manual até obter-se um pó. Para a amostra sem PEDOT:PSS, adicionou-se água a mistura de PLA e acetona ao invés do PEDOT:PSS.

Para a produção dos *scaffolds* utilizou-se um método de moldagem por compressão adaptado em que primeiro comprimiu-se o pó e depois aqueceu-o. Assim, pesou-se 0,5 g do pó de PLA/PEDOT:PSS e comprimiu-se manualmente em molde de circular de silicone. Após, levou-se estufa a 220°C por 1 h para a fusão e união da mistura.

Ainda, durante ensaio preliminar, produziu-se amostra de PLA 20% com utilização de NaCl como porogen com concentração de 50% em massa para avaliar a

morfologia e porosidade dos *scaffold*. Utilizou-se 0,25 g de PLA 20% e 0,25g de NaCl conforme o procedimento descrito acima. Após o resfriamento, a amostra foi mergulhada em água ultrapura por 10 min para remover o NaCl.

3.1.2.3 Produção dos *Scaffolds* de PVA/PEDOT:PSS

Os *scaffolds* de PVA/PEDOT:PSS foram desenvolvidos contendo PVA e PEDOT:PSS em duas diferentes composições, contendo 0 e 10% em massa de PEDOT:PSS denominadas PVA e PVA 10%, respectivamente. Não se produziu *scaffolds* de PVA com 20% de PEDOT:PSS, pois com apenas 10% já alcançou-se condutividade elétrica desejada.

Para a preparação da mistura de PVA e PEDOT:PSS, adicionou-se 1 g de PVA em 7 mL de PEDOT:PSS. Manteve-se a mistura em agitação a 1150 rpm a 90 °C por duas horas até o PVA dissolver na dispersão de PEDOT:PSS. Após, acrescentou-se 1 g de glicerina na mistura para promover a reticulação das cadeias poliméricas e manteve-se a mistura em agitação por 5 min. Para a amostra sem PEDOT:PSS, utilizou-se água como solvente do PVA ao invés do PEDOT:PSS.

Para a produção dos *scaffolds*, utilizou-se um método de moldagem. Adicionou-se a mistura em molde de circular de silicone. Após, levou-se estufa a 50°C por 4 h para evaporação da água.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS E SCAFFOLDS

3.2.1 Concentração mássica e volumétrica do PEDOT:contraion

Obteve a concentração mássica e volumétrica da dispersão de PEDOT;Contraion através da pesagem de 5 mL do material líquido, secagem em estufa á vácuo a 105 °C por 5 horas e posterior pesagem do material sólido. Calculou-se as concentrações através das Equações 7 e 8, respectivamente. Realizou-se análise em triplicata.

$$\text{Concentração (m/m)} = \frac{m_s}{m_l} \quad (7)$$

$$\text{Concentração (m/v)} = \frac{m_s}{v_{\text{PEDOT:contrion}}} \quad (8)$$

Onde:

- *Concentração (m/m)* é a concentração mássica da dispersão PEDOT:PSS em $\text{g}_{\text{PEDOT:contraion}}/\text{g}_{\text{solução}}$;
- m_s é a massa seca do PEDOT:Contra íon em g;
- m_u é a massa líquida da dispersão PEDOT: Contra íon em g;
- *Concentração (m/v)* é a concentração mássica da dispersão PEDOT:contraion em g/mL;
- $v_{\text{PEDOT:contraion}}$ é o volume da dispersão PEDOT:Contra íon em mL.

3.2.2 Espectrometria UV-Vis

Para confirmar que o PEDOT nas dispersões está em seu estado oxidado, realizou-se espectrometria no UV-Vísivel em um espectrofotômetro (Shimadzu UV-2600) localizado no Laboratório de Nutracêuticos do Instituto Tecnológico em Alimentos para a Saúde (itt Nutrifor) da UNISINOS entre os comprimentos de onda 200 e 850 nm. A dispersão foi diluída 19 vezes para a realização da análise para melhor visualização da cor das amostras.

3.2.3 Condutividade elétrica – método de quatro pontas

Produziu-se filmes de PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato através da adição de 100 μL das soluções em PET Coveme®, onde foram secos a 130°C em estufa por 15 min para o PEDOT:PSS e a 50°C por 1h para o PEDOT:Alginato. Mediu-se as espessuras dos filmes utilizando-se o microscópio ótico e foi realizada a análise através do método de quatro pontas, utilizando-se o medidor de quatro pontas com pontas colineares Pro4-4400 Resistivity System – Signatone com a faixa de corrente elétrica de 0,01 a 0,1 mA localizado no Laboratório de Eletrônica Flexível do Instituto Tecnológico de Semicondutores (itt Chip) da UNISINOS. As análises foram realizadas em triplicata.

Para a medição da condutividade elétrica dos *scaffolds*, utilizou-se corpos de prova com diâmetros de aproximadamente 15 mm, mediu-se a espessura utilizando-se paquímetro eletrônico e realizou-se a análise com a faixa de corrente elétrica de 0,01 a 0,04 mA.

3.2.4 Espectrometria de infravermelho com transformada de Fourier - FTIR

Realizou-se a espectrometria de infravermelho com transformada de Fourier por refletância total atenuada (FTIR – ATR) no espectrômetro FTIR Cary 630 – Agilent, localizado no Laboratório Microbiologia e Biomolecular da UNISINOS, do PLA puro, das misturas antes e pós processo de fusão, do PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato para avaliar a composição química e interação dos grupos funcionais dos polímeros. Utilizou-se o software KnowItAll Informatics System (2022) da John Wiley & Sons, Inc para tratamento dos dados.

3.2.5 Calorimetria exploratória diferencial – DSC e Análise termogravimétrica - TGA

Realizou-se as análises de DSC e TGA do PEDOT:PSS, do PVA e PLA puros e das misturas produzidas visando avaliar o comportamento e estabilidade térmica. Utilizou-se para a análise a faixa de temperatura de 25°C a 620°C e taxa de aquecimento de 10°C/min, sendo realizada somente uma corrida com aproximadamente 10 mg de amostra em atmosfera de N₂ no equipamento (Perkin Elmer) localizado no Laboratório de Química de Alimentos da Universidade do Vale do Taquari – Univates.

3.2.6 Capacidade de absorção de água

Determinou-se a capacidade de absorção de água das misturas produzidas baseando-se na metodologia proposta por Rynkowska *et al.* (2019) para avaliar a taxa de inchamento dos *scaffolds*. As amostras foram pesadas e imergidas em água ultrapura por 24 h e 15 dias a temperatura ambiente. Após, a amostra foi retirada do solvente e o excesso de solvente da superfície foi limpo com um tecido. Então, foram pesadas novamente. Calculou-se a capacidade de absorção de água pela Equação 9.

$$\text{Capacidade de absorção de água (\%)} = \frac{m_m - m_s}{m_s} \times 100\% \quad (9)$$

Onde:

- m_m é a massa molhada em g;
- m_s é a massa seca em g.

3.2.7 Porosidade

A estimativa da porosidade dos *scaffolds* foi medida conforme trabalho de Leblon *et al.* (2013). Secou-se os *scaffolds* a 70 °C por 1 h. Primeiramente, pesou-se a proveta vazia e seca (m_0). Inseriu-se o *scaffold* dentro da proveta e pesou-se (m_{seco}). Depois disso, o *scaffold* foi então embebido em água ultrapura e colocado de volta na proveta e mediu-se novamente ($m_{molhado}$). Adicionou-se água ultrapura até preencher a proveta e pesou-se (m_2). Pesou-se depois a proveta preenchida apenas com água ultrapura (m_3). Calculou-se a diferença entre o *scaffold* seco e molhado (d) pela Equação 10.

$$d = m_{molhado} - m_{seco} \quad (10)$$

Corrigiu-se o valor da massa da proveta enchido com somente água pela Equação 11.

$$m_{3,corrigido} = m_3 + d \quad (11)$$

Calculou-se a massa de água total (m_{H_2O}), a massa do *scaffold* e massa de água adicionada pelas Equações 12, 13 e 14, respectivamente.

$$m_{H_2O} = m_{3,corrigido} - m_0 \quad (12)$$

$$m_S = m_{seco} - m_0 \quad (13)$$

$$m'_{H_2O} = m_2 - m_{seco} \quad (14)$$

Após calculou-se o volume (V_S) e a densidade (ρ_S) do *scaffold* pelas Equações 15 e 16, respectivamente:

$$V_S = \frac{m_{H_2O} - m'_{H_2O}}{\rho_{H_2O}} \quad (15)$$

$$\rho_s = \frac{m_s}{V_s} \quad (16)$$

Por fim, calculou-se a porosidade do *scaffold* pela Equação 17, considerando a densidade da mistura como a média da densidade do PLA (1,25 g/cm³) e do PVA (1,18 g/cm³).

$$\text{Porosidade} = \frac{1,25 - \rho_s}{1,25} \times 100\% \quad (17)$$

3.2.8 Degradação

Avaliou-se a degradação dos *scaffolds*, através da imersão destes em solução de PBS com pH 7 por três meses. Primeiramente pesou-se os *scaffolds* secos e a cada 15 dias realizou-se a pesagem novamente. Calculou-se a perda de massa pela Equação 18.

$$\text{Perda de massa (\%)} = \frac{m_0 - m_t}{m_0} \times 100\% \quad (18)$$

Onde:

- m_0 é a massa seca inicial em g;
- m_t é a massa seca no instante t em g.

3.2.9 Ensaio de compressão

Realizou-se ensaio de compressão para determinar o módulo de Young dos *scaffolds*. Para a realização deste ensaio baseou-se no trabalho de Andersen *et al.* (2013). Mediu-se os corpos de prova com um paquímetro digital, com resolução de 0,01 mm. Realizou-se o ensaio de compressão em texturômetro TA.XT Plus Texture Analyser localizado no itt Nutrifor, localizado na UNISINOS. Utilizou-se carga de 5 kg, probe cilíndrica de 5 mm de diâmetro e taxa de carregamento de 0,05 mm/s. O módulo de Young foi obtido a partir da região linear da curva tensão-deformação (0 - 10% de deformação).

3.2.10 Avaliação preliminar de viabilidade celular

Para avaliar a citotoxicidade dos *scaffolds* em células MRC-5, utilizou-se o ensaio MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) conforme Mosmann (1983), realizado no itt Nutrifer, localizado na UNISINOS. As células MRC-5 foram cultivadas em meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% v/v de soro bovino fetal e 1% v/v de penicilina-estreptomicina (100 µg/mL) e mantidas a 37°C e em atmosfera com 5% CO₂ (incubadora Thermo Scientific – Series II Water Jacket).

Inicialmente, os *scaffolds* foram transferidos para placa de 24 poços e adicionou-se 80 µL a 5 x 10⁵ células/mL sobre os *scaffolds* e pré incubo-os por 30 min. Após, adicionou-se mais 500 µL de meio e incubou-os por 24 horas. Removeu-se o DMEM após 24 horas. Acrescentou-se a solução de MTT (5 mg/mL) a cada poço seguido de incubação por 2 horas. Após 2 h, removeu-se o meio, adicionou-se 500 µL de DMSO e agitou-se em agitador de placas (IKA – KS 3000) por 30 min a 37°C. Depois que todo o formazan foi dissolvido, transferiu-se uma alíquota de 100 µL para uma placa de leitura em triplicata. Definiu-se DMSO como branco. A quantidade de formazan (que é diretamente proporcional ao número de células viáveis) é medida registrando as mudanças na absorbância a 570 nm e 630 nm usando um leitor de microplacas (SpectraMax – M5). Calculou-se a viabilidade celular usando a Equação 19 (XU, C. *et al.*, 2018).

$$V (\%) = \frac{AB_s - AB_i}{AB_1} \times 100 \quad (19)$$

Onde:

- AB_s é a diferença entre a absorbância dos *scaffolds* contendo células MRC-5 a 570 e 630 nm;
- AB_i é a diferença entre a absorbância das respectivas amostras de *scaffolds* sem células a 570 e 630 nm;
- AB₁ a diferença entre é a absorbância de células MRC-5 cultivadas em 2D a 570 e 630 nm.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados nesse trabalho estão divididos em dois grandes grupos: estudo preliminar e estudo principal.

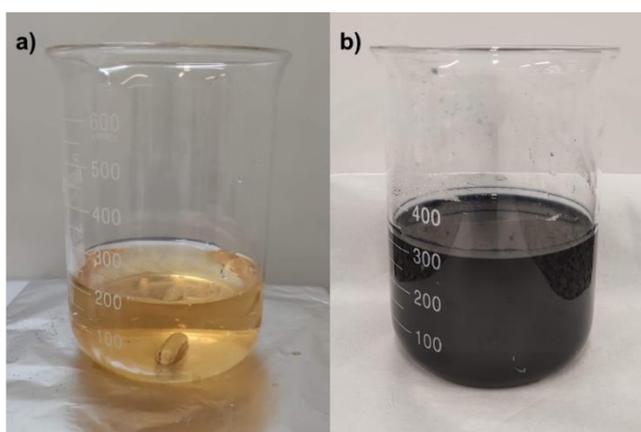
4.1 ESTUDO PRELIMINAR

Avaliou-se os efeitos da purificação e do processo de cisalhamento em propriedades elétricas e eletroquímicas da dispersão de PEDOT:PSS. Comparou-se as sínteses de PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato. Ainda, estudou-se o processo de produção de *scaffolds* de PLA.

4.1.1 Síntese de PEDOT:PSS

Obteve-se o PEDOT:PSS através de um método simples, conforme descrito no item 3.1.2.1. Após as 24 h de reação, observou-se a mudança de cor da mistura reacional de amarelo, decorrente da mistura do EDOT com o PSS, para o azul escuro, indicando a polimerização do PEDOT em seu estado oxidado, como mostrado na Figura 22.

Figura 22 – Meio reacional da síntese do PEDOT:PSS: a) após a mistura do EDOT com o PSS; b) após 24h da adição do APS e cloreto de Ferro (III)



Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação às concentrações mássicas e volumétricas da dispersão de PEDOT:PSS com e sem diálise, estão apresentados na Tabela 3 os valores das

massas pesadas, com as quais calculou-se as concentrações através das Equações 7 e 8, item 3.2.1, respectivamente.

Tabela 3 – Dados utilizados para a determinação das concentrações mássica e volumétrica da dispersão de PEDOT:PSS com e sem diálise

	Volume (mL)	Massa úmida (g)	Massa seca (g)	Concentração (g/mL)	Concentração % (m/m)	Média concentração (g/mL)	Média concentração % (m/m)
Com diálise	5	5,0539	0,0705	0,01410	1,395	0,0141 ± 0,00011	1,40 ± 0,013
	5	4,9840	0,0694	0,01388	1,392		
	5	4,9315	0,0698	0,01396	1,415		
Sem diálise	5	5,1824	0,0730	0,01460	1,409	0,0147 ± 0,00012	1,42 ± 0,010
	5	5,1518	0,0732	0,01464	1,421		
	5	5,1879	0,0741	0,01482	1,428		

Fonte: Elaborado pela autora.

Através da média dos resultados calculados para cada amostra da triplicata, determinou-se que as concentrações mássica e volumétrica médias da dispersão PEDOT:PSS com diálise são: 1,40% e 0,0141 g/mL, respectivamente. As concentrações da dispersão sem diálise são 1,42% e 0,0147 g/mL.

Percebe-se uma diminuição de 0,02% de sólidos na dispersão com diálise em relação a dispersão sem diálise. Desta forma, isso indica que o processo de purificação funcionou para a remoção de pequenas moléculas e íons decorrentes do processo de síntese.

A concentração de 1,40 % (m/m) do PEDOT:PSS está próxima da concentração das dispersões de PEDOT:PSS comerciais Clevios P e Clevios PH (1,3%) e da Clevios P VP AI 4083 (1,5%), apontadas na Tabela 1 item 2.4. Valor este que indica que a dispersão de PEDOT:PSS sintetizada encontra-se em concordância com as dispersões comerciais, o que possibilita a comparação das condutividades elétricas.

Para a determinação da condutividade elétrica dos diferentes processos realizados na dispersão de PEDOT:PSS, utilizou-se filmes finos quadrados de 20 x 20 mm.

Assim, obteve-se através das medidas de quatro pontas, o valor da resistividade elétrica em 21 pontos diferentes em cada filme. Calculando-se o inverso dos valores de resistividade determinou-se os valores da condutividade elétrica.

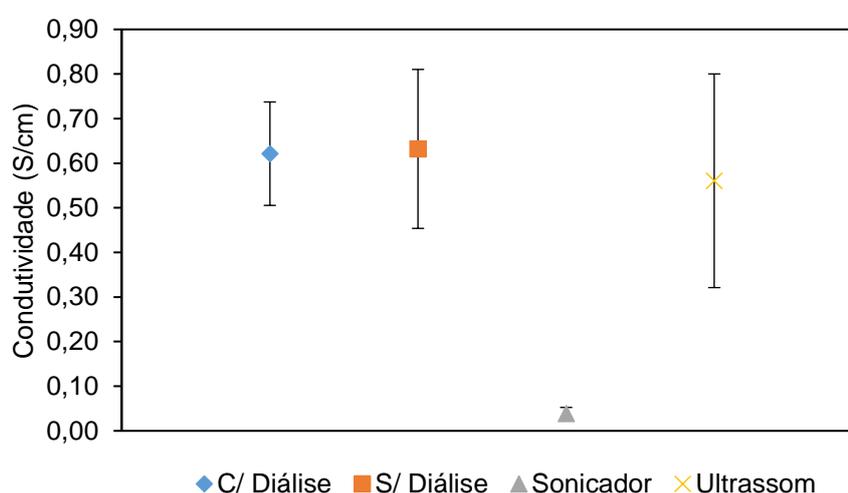
Assim, as médias e os desvios padrões da condutividade elétrica encontram-se na Tabela 4 e Figura 23.

Tabela 4 – Condutividade elétrica do PEDOT:PSS

Amostra	Média Condutividade (S/cm)	Desvio Padrão (S/cm)	CV
C/ Diálise	0,62	0,12	0,19
S/ Diálise	0,63	0,18	0,28
Sonicador	0,04	0,01	0,35
Ultrassom	0,56	0,24	0,43

Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 23 – Condutividade elétrica do PEDOT:PSS



Fonte: Elaborada pela autora.

Comparando condutividade elétrica do PEDOT:PSS com e sem diálise, percebe-se que, após o processo de purificação, os filmes de PEDOT:PSS apresentam menor variabilidade na condutividade.

Em relação ao efeito dos processos de cisalhamento, ambos levaram a diminuição da condutividade elétrica e aumento da variabilidade, em especial o sonicador, pois seu efeito tem maior intensidade que o ultrassom. O processo de cisalhamento diminui o tamanho das regiões ricas em PEDOT que são responsáveis pela condutividade, dificultando a mobilidade dos transportadores de carga.

O valor da condutividade do PEDOT:PSS com diálise sintetizado é de $0,62 \pm 0,12$ S/cm, estando este valor dentro da faixa especificada das dispersões comerciais de PEDOT:PSS Clevios P e Clevios PH, apontados na Tabela 1, no item 2.4. Este

valor está acima de 0,4 S/cm reportado por (OUYANG *et al.*, 2005) para PEDOT:PSS. Além de estar próximo a 0,65 S/cm que foi apresentado por (CHOU *et al.*, 2015).

Desta forma, a diálise é indicada a ser utilizada para a purificação das dispersões de PEDOT. Entretanto, os processos de cisalhamento com maior intensidade não são apropriados para pós-tratamentos das dispersões.

4.1.2 Comparação entre PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato

Em relação a síntese, das dispersões percebe-se uma diferença na coloração ao longo do tempo, como mostra a Figura 24. Para a síntese com PSS, a coloração inicial é laranja e após a adição do persulfato de amônio e do catalisador logo passa a verde até chegar a uma dispersão azul escura. Já na síntese com Alginato percebe-se que no início a mistura é transparente e após a adição do sulfato de Fe (III) há a formação de precipitados laranja. Em seguida, a mistura passa para uma cor laranja turva com os precipitados até uma cor verde.

Figura 24 – Estágios da síntese de PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato

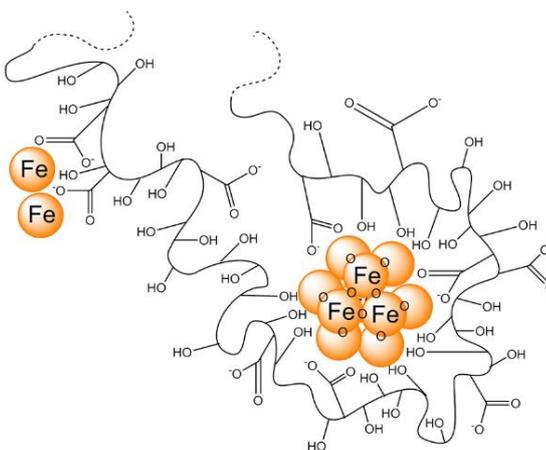


Fonte: Elaborado pela autora.

Para a remoção destes precipitados, filtrou-se a dispersão em peneira de plástico para a retenção destes sólidos. A provável causa para a formação dos precipitados é a formação de complexos de Alginato com o Ferro do catalisador. Pois, conforme estudo de Horniblow *et al.*, (2015), é possível utilizar o Alginato para a

remoção de Fe (III) através de mistura simples, onde ocorre a formação de precipitados do complexo formado, como indica a Figura 25.

Figura 25 - Interação do Alginato com o Ferro



Fonte: Adaptado de (HORNIBLOW *et al.*, 2015).

Desta forma, como parte do catalisador ficou retida, supõe-se que a polimerização do PEDOT não ocorreu por completo e por isso a dispersão apresentou cor verde, característica dos estágios iniciais da polimerização, em vez de azul como a síntese com PSS, como pode-se observar na Figura 26.

Figura 26 - Dispersões de PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato



Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação a concentração de sólidos das sínteses, Tabela 5, percebe-se que a dispersão com PSS apresenta maior concentração, pois teve-se que remover os precipitados formados na síntese com Alginato, o que diminuiu sua concentração de sólidos. Desta forma, indica que a dispersão está mais diluída que a do PSS, o que pode dificultar futuras aplicações devido a maior quantidade de solução necessária para a mesma quantidade de polímero.

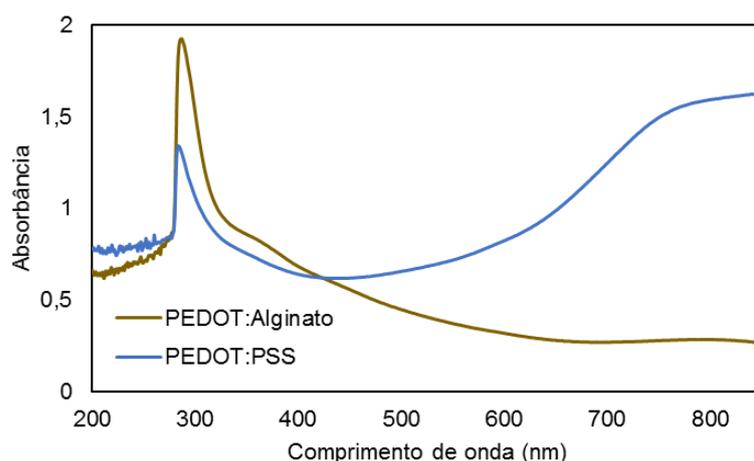
Tabela 5 - Concentrações das dispersões de PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato

	m líq. (g)	m sól. (g)	% sólidos (m/m)	Média (m/m)	Desvio Padrão (m/m)	Concentração (mg/mL)	Média (mg/mL)	Desvio Padrão (mg/mL)
PSS	5,0838	0,0756	1,49			15,12		
	5,157	0,0778	1,51	1,50	0,01	15,56	15,33	0,22
	5,0855	0,0766	1,51			15,32		
Alginato	5,1508	0,0605	1,17			12,10		
	5,1037	0,0595	1,17	1,17	0,00	11,90	11,95	0,14
	5,0442	0,0592	1,17			11,84		

Fonte: Elaborado pela autora

Já na espectroscopia UV-Vis observa-se na Figura 27, para o PEDOT:PSS, a presença de uma banda larga entre 600 e 850 nm referente ao estado de oxidação do PEDOT sendo atribuída a presença de polaron e/ou bipolaron. Desta forma, sabe-se que o PEDOT está em seu estado condutor (ABDIRYIM *et al.*, 2014; NABID *et al.*, 2010; PACIOS *et al.*, 2007). Entretanto, esta banda não está presente para o PEDOT:Alginato, assim, este encontra-se em seu estado reduzido e isolante. Já o pico em 270 nm é referente a interação $\pi-\pi$ entre o PEDOT e o contraíon (BORA *et al.*, 2014, NABID *et al.*, 2010).

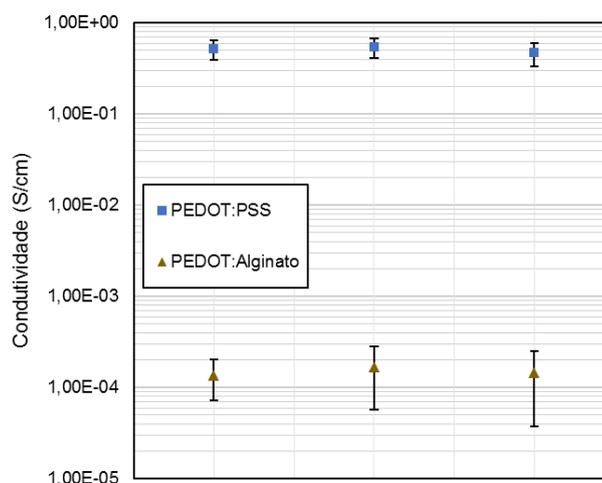
Figura 27 – Espectro no UV-Vis para o PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato



Fonte: Elaborado pela autora.

Ainda, em relação a condutividade elétrica dos filmes formados pelas dispersões, nota-se, Figura 28, que os filmes com PSS apresentam maior condutividade, em mais de 3000 vezes que a com Alginato.

Figura 28 – Condutividade elétrica para o PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato



Fonte: Elaborado pela autora

Contudo, como observado na Tabela 6, a dispersão com Alginato apresentou condutividade maior que o típico de polímeros (abaixo de 10^{-16} S/cm) (ELSCHNER *et al*, 2011) sendo este outro indicativo de que alguns monômeros de EDOT foram polimerizados em PEDOT e este estar em seu estado reduzido.

Tabela 6 – Média da condutividade elétrica para o PEDOT:PSS e PEDOT:Alginato

	Média condutividade (S/cm)	Desvio padrão condutividade (S/cm)	CV
PSS	5,11E-01	1,10E-01	0,22
Alginato	1,52E-04	0,98E-04	0,64

Fonte: Elaborado pela autora

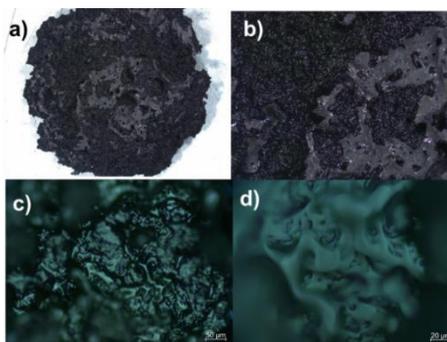
Colaborando, o coeficiente de variação (CV) da amostra com PSS é menor que 25%, indicando uma amostra com condutividade elétrica estável, enquanto a amostra com Alginato apresenta um CV maior que 60%, o que indica que os filmes são extremamente heterogêneos.

Assim, o Alginato não consegue substituir o PSS como contraíon seguindo a mesma metodologia, de forma que para obter-se resultado satisfatório deve-se estudar a utilização de um catalisador que não reaja com o Alginato. As variações em concentração mássica e condutividade elétrica do PEDOT:PSS em relação a síntese utilizada para avaliação de pós processamento, Item 4.1.1, devem-se as variações no processo de pesagem dos reagentes devido a este ser manual.

4.1.3 Produção de *scaffold* por moldagem com PLA 20%

Após o processo de moldagem, o *scaffold* produzido com composição PLA 20% apresentou cor azul escura e alta porosidade e rugosidade como pode-se ver na Figura 29.

Figura 29 – *Scaffold* PLA 20% sem porogen a) imagem em microscópio estéreo; b) ampliação em 5 vezes da imagem a; c) imagem microscópio ótico; d) ampliação de 2,5 vezes da imagem c

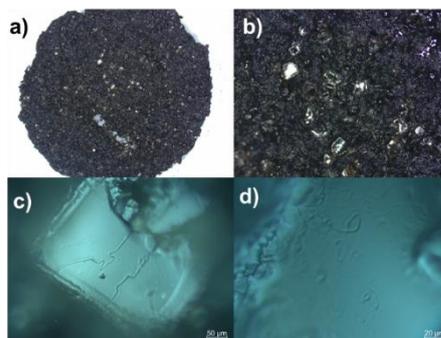


Fonte: Elaborado pela autora.

Obteve-se poros de diversos tamanhos, sendo estes microporos e macroporos como recomendado para melhor adesão e proliferação (ALLAF, 2018).

Para o *scaffold* produzido com 50% de *porogen*, Figura 30, obteve-se poros muito maiores que 50 μm deixados como impressão do NaCl. Ainda, essas regiões são muito lisas com pouca rugosidade o que dificulta a adesão celular.

Figura 30 – *Scaffold* PLA 20% com porogen a) imagem em microscópio estéreo; b) ampliação em 5 vezes da imagem a; c) imagem microscópio ótico; d) ampliação de 2,5 vezes da imagem c



Fonte: Elaborado pela autora.

Desta forma, pode-se produzir o *scaffolds* altamente porosos e rugosos por moldagem por compressão adaptado sem a necessidade de utilização de *porogen*.

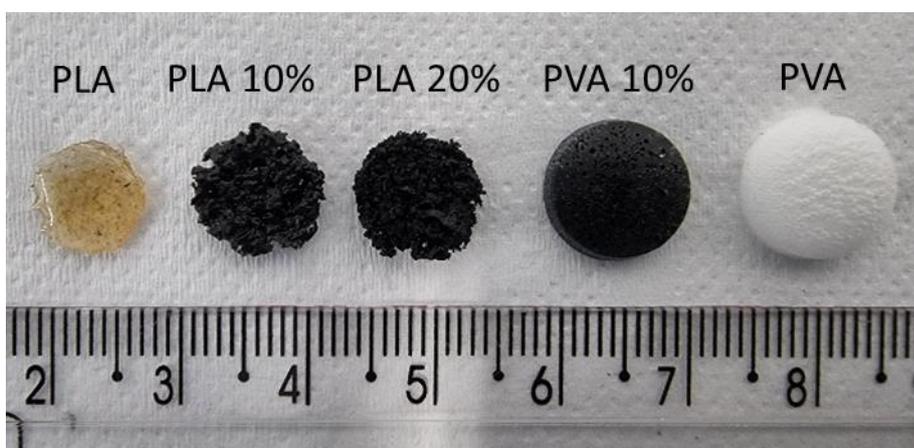
4.2 ESTUDO PRINCIPAL

Avaliou-se e caracterizou-se os *scaffolds* produzidos a base de PVA e PLA com PEDOT:PSS quanto a propriedades elétricas, térmicas e mecânicas destes.

4.2.1 Aspecto e morfologia

A seguir encontra-se imagem, Figura 31, dos *scaffolds* produzidos. Da esquerda para direita tem-se os *scaffolds* de PLA, PLA 10%, PLA 20%, PVA 10% e PVA. Com a presença do PEDOT:PSS os *scaffolds* apresentaram coloração azul escura a preta.

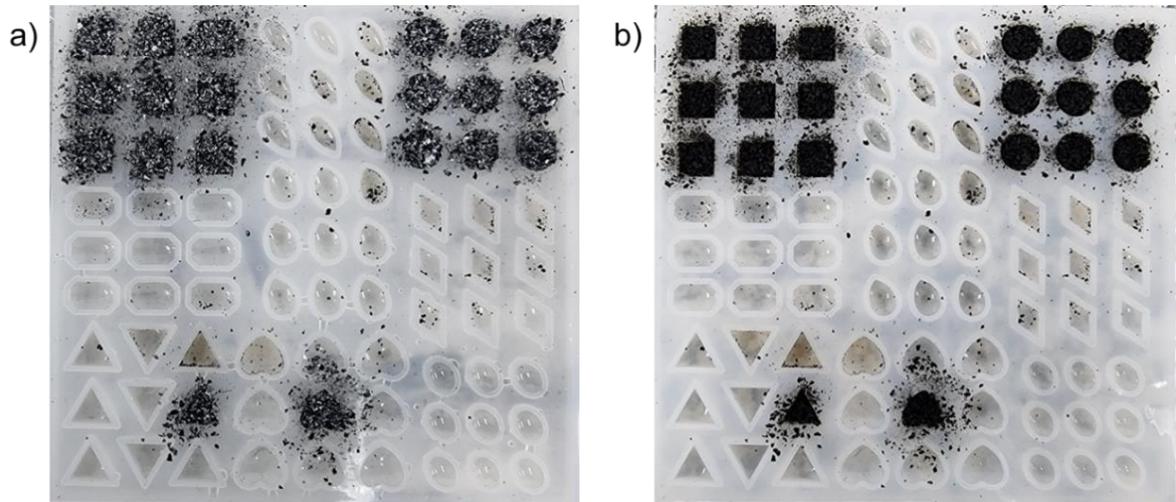
Figura 31 – *Scaffolds* produzidos



Fonte: Elaborada pela autora.

A 220°C o pó de PLA fundiu completamente formando um pedaço único como *scaffold* de PLA. Estes apresentaram cor amarela e leve transparência com uma superfície lisa, porém muitas bolhas em seu interior. Para o PLA 10%, o material fundiu-se parcialmente formando uma estrutura rugosa e porosa com coloração escura apresentando maior homogeneidade que o pó antes do processo de aquecimento, que era uma mistura de pontos brancos (PLA) e azuis escuros (PEDOT:PSS), como mostra a Figura 32. Isso pode indicar que houve boa miscibilidade do PEDOT:PSS com o PLA durante o processo de fundição.

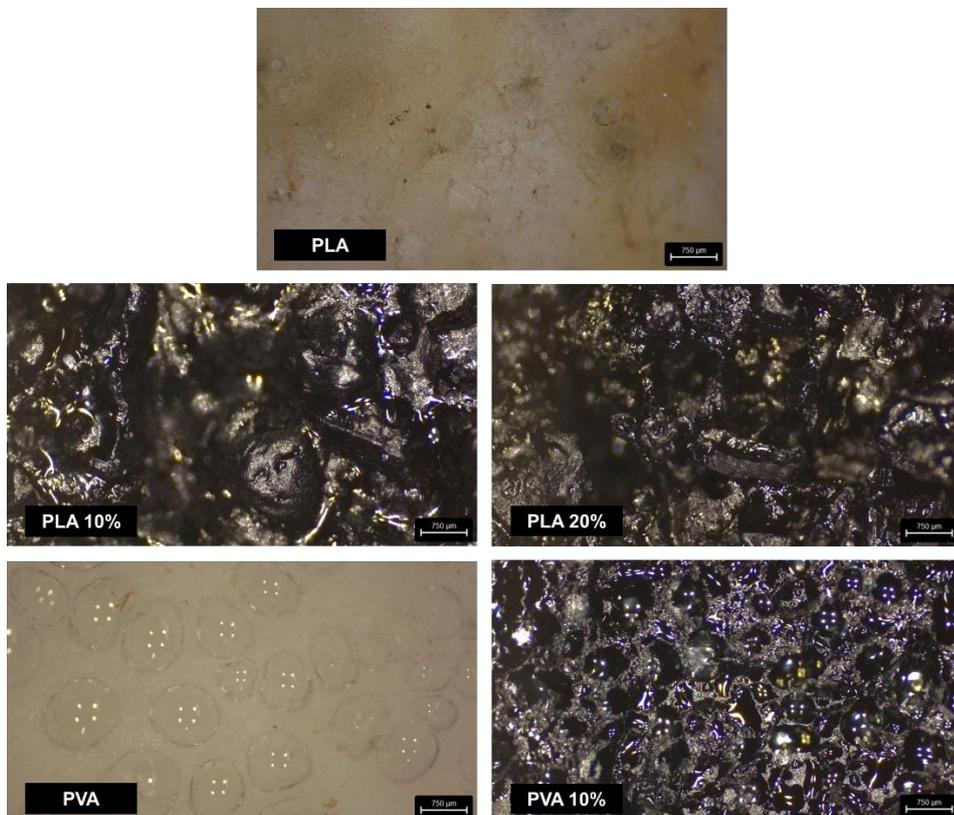
Figura 32 – PLA 10% antes (a) e após (b) aquecimento a 220 °C



Fonte: Elaborado pela autora.

A mesma transformação de cor aconteceu para o PLA 20%, porém a fundição foi menor. Houve apenas a união das partes do pó de forma a ficar uma estrutura rígida com poros menores que a do PLA 10%. Essas estruturas podem ser observadas na Figura 33

Figura 33 – Morfologia dos scaffolds



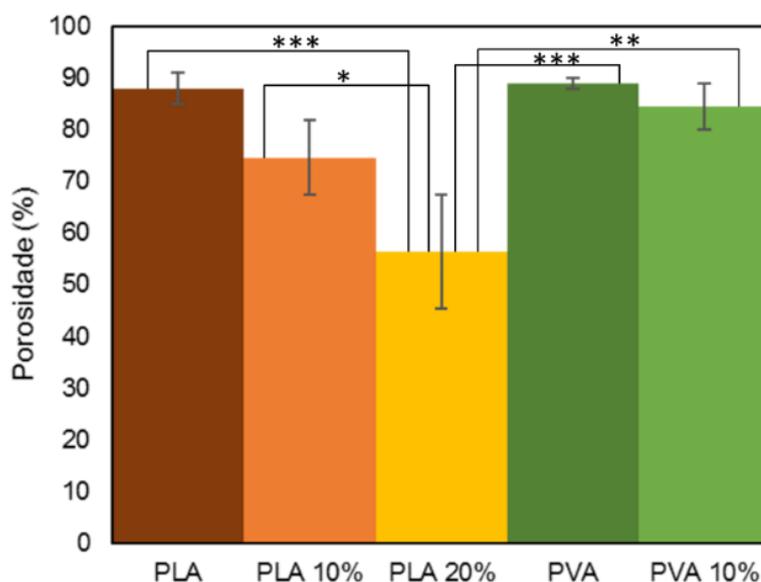
Fonte: Elaborado pela autora.

Já os *scaffolds* de PVA 10% apresentaram coloração azul escura compatível com a presença de PEDOT:PSS. Esses *scaffolds* possuem macro e micro poros mais homogêneos e redondos devido a formação destes poros ser a partir das bolhas concebidas durante a mistura do glicerol com o PVA. O mesmo comportamento dos poros é apresentado nos *scaffolds* de PVA, porém estes possuem cor branca devido à ausência de PEDOT:PSS..

4.2.1.1 Porosidade

A porosidade dos *scaffolds* foi calculada conforme o método descrito no item 3.2.7 considerando a densidade dos polímeros da matriz. Na Figura 34 encontra-se os valores de porosidade em porcentagem para os *scaffolds* das diferentes composições.

Figura 34 – Porosidade dos *scaffolds*



Fonte: Elaborado pela autora.

Por este método, os *scaffolds* de PLA possuem porosidade de 88 %, contudo esta porosidade não é aparente. Esses *scaffolds*, no entanto, possuem bolhas em seu interior, de forma que, como esse método considera a densidade aparente dos *scaffolds*, esse valor de porosidade deve-se a presença das bolhas e não representa a porosidade real dos *scaffolds* de PLA.

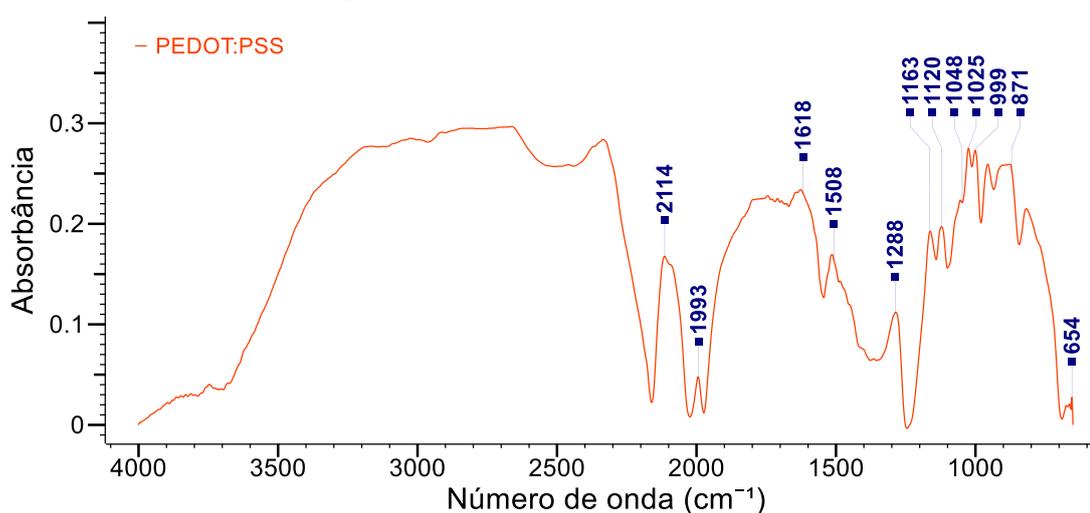
Para os *scaffolds* de PLA 10%, PLA 20%, PVA e PVA 10% obtiveram-se os valores de porosidade de 75, 56, 89 e 84 %, respectivamente. Através do teste ANOVA determinou-se que os valores de porosidades do *scaffold* apresentam diferença significativa entre si (P-valor: 0,000414). Para determinar quais os pares que apresentavam diferenças, realizou-se o Teste de Tuckey no qual constatou-se que os *scaffolds* de PLA 20% apresentam diferença significativa com significância de 5% (*), 1% (**) e 0,1% (***) com os demais *scaffolds* conforme mostra a Figura 34. Entre os outros *scaffolds* não se pode afirmar que há diferença significativa entre estes.

Assim, os valores de porosidade encontra-se dentro da faixa de 75 – 96 % de porosidade mais comuns na utilização de *scaffold* que proporcionam melhor proliferação celular como demonstrada no trabalho de revisão de Loh e Choong (2013). Desta forma *scaffolds* de PLA 10%, PVA 10% e PVA em relação a porosidade são mais indicados para cultura celular.

4.2.2 FTIR

Os resultados do FTIR das amostras estão dispostos a seguir. O espectro de FTIR-ATR para o PEDOT: PSS encontra-se na Figura 35.

Figura 35 – FTIR do PEDOT:PSS



Fonte: Elaborado pela autora.

Observou-se neste espectro as bandas descritas na Tabela 7, referentes ao PEDOT, o PSS e resquício de íon amônio de persulfato de amônio decorrente do processo de síntese.

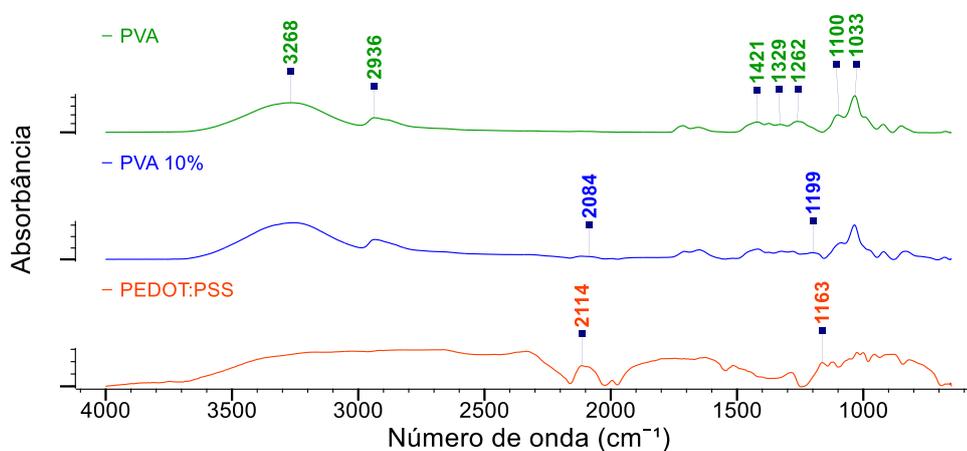
Tabela 7 – Comprimento de onda associados às vibrações das ligações na espectrometria FTIR para o PEDOT:PSS

Comprimento de onda (cm ⁻¹)	Descrição aproximada da vibração	Referência
3500 - 2700	OH associado, ligações de H	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
2144	Íon amônio	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1993		
1618	Estiramento C=C aromático	Funda <i>et al.</i> (2016) Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1508	Estiramento do anel aromático	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1288	Dobramento CH	KnowItAll Informatics System (2022)
1160	Sulfonato (1230 – 1120)	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1120	Estiramento C–O–C	Mofokeng <i>et al.</i> (2012)
1047	Estiramento S=O	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1025	Estiramento CO	KnowItAll Informatics System (2022)
999	Dobramento CH	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
870	Tiofeno	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
654	Estiramento C–S–C	Salsamendi <i>et al.</i> (2008); Zhao <i>et al.</i> (2014)

Fonte: Elaborado pela autora.

O espectro de FTIR-ATR dos *scaffolds* de PVA e PVA 10% comparado ao do PEDOT:PSS encontra-se na Figura 36.

Figura 36 – FTIR dos *scaffolds* de PVA e PVA 10% comparado ao do PEDOT:PSS



Fonte: Elaborado pela autora.

Observou-se nos espectros do PVA e PVA 10% as bandas descritas na Tabela 8, referentes ao PVA e ao glicerol. No espectro do PVA 10% notou-se a banda em 2084 cm^{-1} referente a resquício de íon amônio de persulfato de amônio decorrente do processo de síntese do PEDOT:PSS e a banda em 1199 cm^{-1} que indica a presença do sulfonato do PSS.

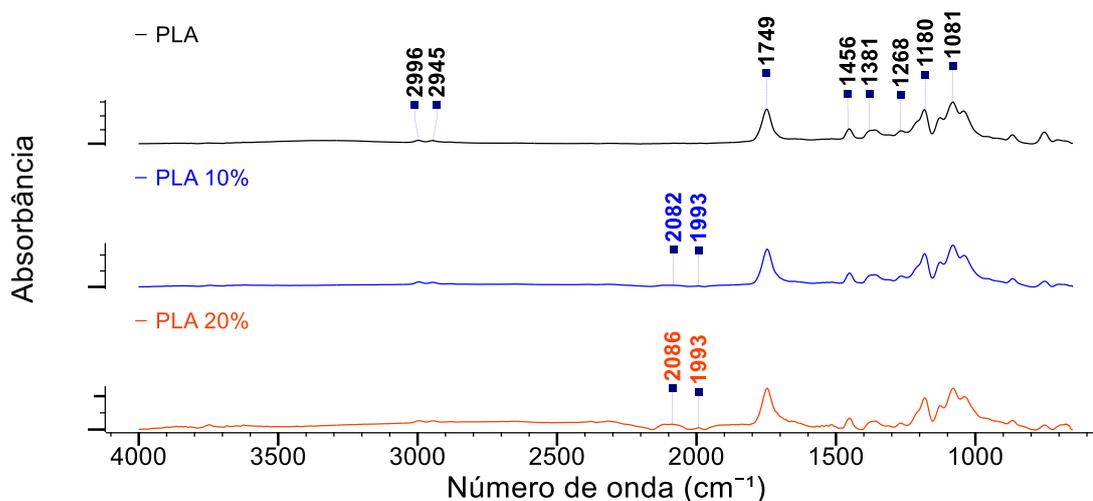
Tabela 8 - Comprimento de onda associados às vibrações das ligações na espectrometria FTIR para o PVA e glicerol

Comprimento de onda (cm^{-1})	Descrição aproximada da vibração	Referência
3500 - 2700	OH associado, ligações de H	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
2936	Estiramento CH_2 simétrico	Bhatnagar; Kelkar; Mahanwar (2017)
1421	Deformação CH_2	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1329	Deformação CH	KnowItAll Informatics System (2022)
1262	Deformação OH	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1100	Estiramento CO	KnowItAll Informatics System (2022)
1033	Estiramento CO	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)

Fonte: Elaborado pela autora.

Os espectros de FTIR-ATR dos *scaffolds* de PLA, PLA 10% e PLA 20% encontram-se na Figura 37.

Figura 37 - FTIR dos *scaffolds* de PLA, PLA 10% e PLA 20%



Fonte: Elaborado pela autora.

Observou-se nos espectros do PLA, PLA 10% e PLA 20% as bandas descritas na Tabela 9, referentes ao PLA. Nos espectros do PLA 10% e PLA 20% notou-se a banda na região de 2084 cm^{-1} e em 1993 cm^{-1} referente a resquício de íon amônio de persulfato de amônio decorrente do processo de síntese do PEDOT:PSS. Conforme o aumento a quantidade de PEDOT:PSS na composição dos *scaffolds* maior é a intensidade destas bandas.

Tabela 9 - Comprimento de onda associados às vibrações das ligações na espectrometria FTIR para o PLA

Comprimento de onda (cm^{-1})	Descrição aproximada da vibração	Referência
2996	Estiramento CH_3 assimétrico	KnowItAll Informatics System (2022)
2945	Estiramento CH_3 simétrico	KnowItAll Informatics System (2022)
1749	Estiramento C=O	Mofokeng <i>et al.</i> (2012)
1456	Deformação CH_3 assimétrica	KnowItAll Informatics System (2022)
1381	Deformação CH_3 simétrica	KnowItAll Informatics System (2022)
1268	Estiramento C-O	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1180	Estiramento C-O	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)
1081	Estiramento CO	Silverstein; Webster; Kiemle (2005)

Fonte: Elaborado pela autora.

Assim, tanto para os *scaffolds* de PVA quanto aos de PLA contendo PEDOT:PSS, foi possível identificar a presença do polímero condutor através da espectroscopia no infravermelho e o aumento da intensidade de bandas na região de 2084 - 1993 cm^{-1} com o aumento da concentração do PEDOT:PSS, o que indica que este está incorporado as matrizes.

4.2.3 Propriedades elétricas

Na Tabela 10 encontra-se o valor da condutividade elétrica dos *scaffolds* de PLA, PLA 10%, PLA 20%, PVA e PVA 10% para comparação.

Tabela 10 - Condutividade dos *scaffolds*

Scaffold	Condutividade elétrica (S/cm)
PLA	$1,0 \times 10^{-7} \pm 8,5 \times 10^{-8}$
PLA 10%	$2,7 \times 10^{-6} \pm 9,7 \times 10^{-6}$
PLA 20%	$7,3 \times 10^{-6} \pm 2,1 \times 10^{-5}$
PVA	$5,6 \times 10^{-8} \pm 3,1 \times 10^{-8}$
PVA 10%	$8,9 \times 10^{-4} \pm 6,6 \times 10^{-4}$

Fonte: Elaborado pela autora.

A condutividade elétrica do PEDOT:PSS utilizado na composição dos *scaffolds* é de $0,51 \pm 0,11$ S/cm. Em relação a condutividade elétrica dos *scaffolds*, os de PVA 10% apresentaram o maior valor, $8,9 \times 10^{-4} \pm 6,6 \times 10^{-4}$ S/cm, enquanto os menores valores foram dos *scaffolds* de PVA e PLA puros, $5,6 \times 10^{-8} \pm 3,1 \times 10^{-8}$ S/cm e $1,0 \times 10^{-7} \pm 8,5 \times 10^{-8}$ S/cm, respectivamente. Os valores de condutividade mais baixos dos *scaffolds* de PVA e PLA eram esperados, pois estes não possuem carga condutiva. Os valores das condutividades dos *scaffolds* de PLA 20% e de PLA 10% são $7,3 \times 10^{-6} \pm 2,1 \times 10^{-5}$ S/cm e $2,7 \times 10^{-6} \pm 9,7 \times 10^{-6}$ S/cm, respectivamente.

Através da análise estatística pelo teste de Tukey não se pode afirmar que há diferença significativa entre a condutividade elétrica dos *scaffolds* de PLA, PLA 10%, PLA 20% e PVA. Somente os *scaffolds* de PVA 10% diferenciaram-se dos demais com significância de 0,1%. Dessa forma, não se pode determinar que houve um aumento da condutividade do PLA com o aumento da concentração de PEDOT:PSS apesar dos *scaffolds* com polímero condutor apresentar sinal elétrico no multímetro, enquanto os *scaffolds* de PLA puro não. Atribui-se a falta de diferença significativa ao alto desvio padrão das amostras de PLA 10% e PLA 20%, pois estas são altamente porosas o que dificulta a medição pelo método de quatro pontas.

O valor da condutividade dos *scaffolds* de PLA 10 e 20% estão abaixo dos valores obtido por Bhatnagar, Kelkar e Mahanwar (2017) para nanofibras de PLA com 10% de PEDOT, $1,13 \times 10^{-4}$ S/cm, por Dominguez-Alfaro (2021) de copolímeros de PEDOT-g-PLA com 40% (m/m) de PEDOT, 3×10^{-4} S/cm, e por Xue et al. (2018) de compósito de PLA com 10% de grafite, $1,2 \times 10^{-4}$ S/cm.

Já a condutividade do *scaffold* de PVA 10% está na mesma ordem de grandeza destes. Contudo, está abaixo da condutividade de $3,6 \times 10^{-3}$ S/cm hidrogéis de PVA,

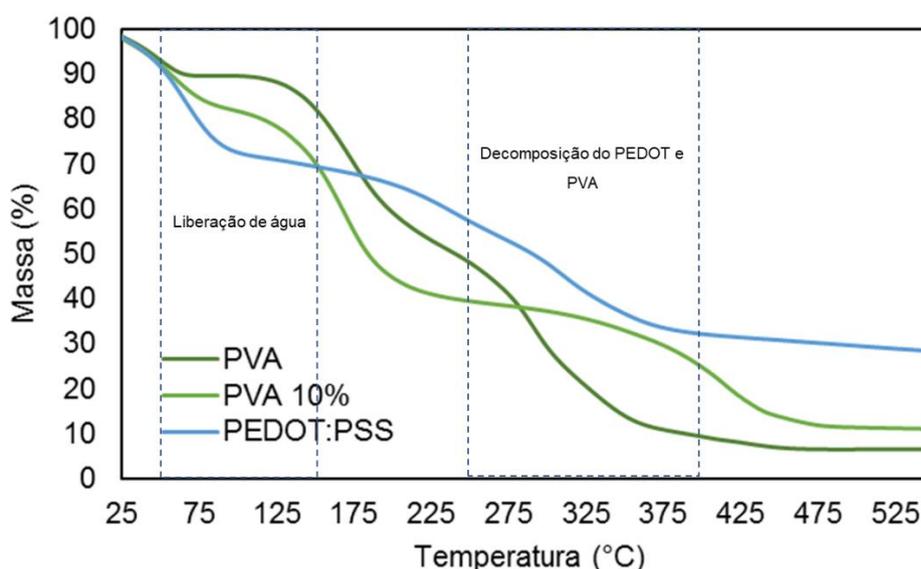
glutaraldeído e PEDOT produzidos por Zhang *et al.* (2020) e de hidrogéis de PVA, glicerina e PEDOT com $3,7 \times 10^{-2}$ S/cm desenvolvidos por Peng *et al.* (2020).

Entretanto, a condutividade média dos *scaffolds* que contêm PEDOT:PSS, ou seja, o elemento condutivo, está acima do valor de 10^{-6} S/cm que é o requisito mínimo para aumento da proliferação celular (YAZDIMAMAGHANI *et al.*, 2015). Ainda, quanto mais próximo das propriedades do tecido humano natural maior é a eficiência do *scaffold*. Os valores da condutividade obtida para os *scaffolds* com PEDOT:PSS estão dentro da ordem de 10^{-7} – 10^{-4} S/cm, para tecidos ósseos, pele e gordura (YAZDIMAMAGHANI *et al.*, 2015).

4.2.4 Propriedades térmicas

Na Figura 38 encontra-se a curva termogravimétrica dos *scaffolds* de PVA e PVA 10% em comparação com o PEDOT:PSS.

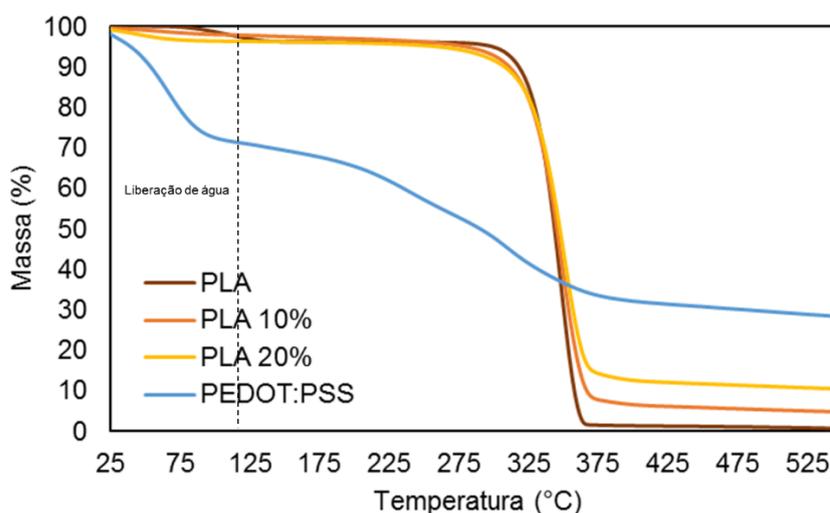
Figura 38 – TGA dos *scaffolds* de PVA e PVA 10% em comparação ao do PEDOT:PSS



Fonte: Elaborado pela autora.

Na Figura 39 está apresentado as curvas da análise termogravimétrica dos *scaffolds* de PLA, PLA 10% e PLA 20% em comparação ao PEDOT:PSS.

Figura 39 - TGA dos *scaffolds* de PLA, PLA 10% e PLA 20% em comparação ao do PEDOT:PSS



Fonte: Elaborado pela autora.

Nas curvas de TGA observa-se, primeiramente, um decaimento de massa na região de 50°C a 150°C referente à liberação de água, conforme descrevem Bontapalle e Varughese (2020) e Zhou et al. (2014).

Para o PEDOT:PSS o segundo decaimento ocorreu na faixa de temperatura de 250°C a 400°C referente à decomposição do PEDOT (BONTAPALLE; VARUGHESE, 2020; ZHOU et al., 2014). A porcentagem mássica restante é composta principalmente por PSS, pois, conforme Sun et al. (2014), até 400°C a massa de PSS é praticamente constante e para Bontapalle e Varughese (2020) a decomposição do PSS ocorre acima de 600°C.

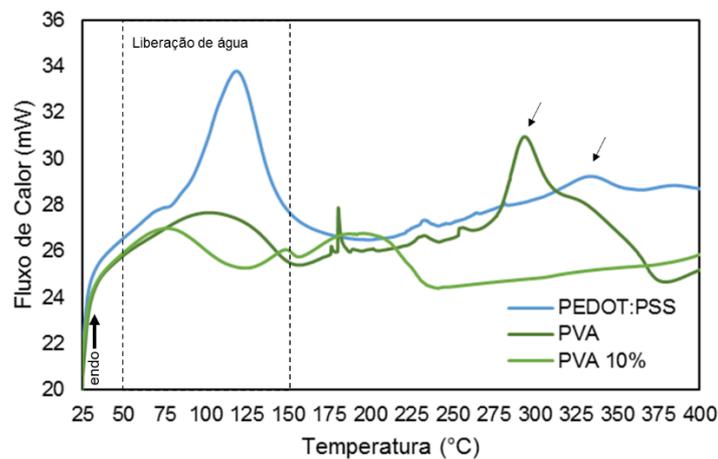
A primeira perda de massa para o PVA na região de 100°C a 250°C é devido à perda de moléculas de água livre e moléculas de água da reação de esterificação das hidroxilas (ZHANG, Y.-F. et al., 2020). A decomposição da cadeia principal do poli (vinil álcool) ocorre na região de 250 – 400°C na segunda perda de massa (WANG, F. et al., 2014). As mesmas perdas de massa são encontradas para o PVA 10%, porém a primeira perda de massa é mais acentuada devido à presença maior de água livre e a temperatura máxima da segunda perda de massa aumentou de aproximadamente 375°C a 450°C. Isso indica que a desintegração de PVA é impedida quando o mesmo está recoberto com PEDOT:PSS (ZHANG, Y.-F. et al., 2020).

Já a principal perda de massa para o PLA puro iniciou em 305°C, com término em 362°C, para o PLA 10% ocorreu na faixa entre 318°C e 374°C e para o PLA 20%

entre 318°C e 374°C. Assim, a adição de PEDOT:PSS promoveu maior estabilidade térmica dos *scaffolds*. As porcentagens de massa restante para as amostras de PLA 10% e PLA 20% são referentes ao PSS do PEDOT:PSS que somente decompõe depois dos 600°C

Na Figura 40 encontra-se o DSC *scaffolds* de PVA e PVA 10% em comparação com o PEDOT:PSS.

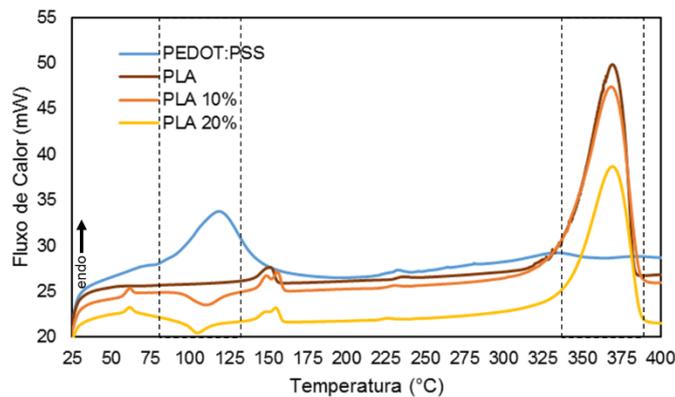
Figura 40 - DSC dos *scaffolds* de PVA e PVA 10% em comparação ao do PEDOT:PSS



Fonte: Elaborado pela autora.

Na Figura 41 está apresentado o DSC dos *scaffolds* de PLA, PLA 10% e PLA 20% em comparação ao PEDOT:PSS

Figura 41 - DSC dos *scaffolds* de PLA, PLA 10% e PLA 20% em comparação ao do PEDOT:PSS



Fonte: Elaborado pela autora.

Na análise de DSC do PEDOT:PSS percebe-se um pico endotérmico a 100°C referente à liberação da água. Não foi possível determinar os valores exatos referentes a temperatura de transição vítrea (T_g) nem de fusão (T_m), pois estes foram mascarados pelos picos de liberação da água (abrangendo a região de 50 – 150°C) e de um provável processo de decomposição a 332 °C.

Para o PVA 10% observa-se que não há a presença do pico de degradação presente no PVA a 300°C, o que indica que a adição de PEDOT:PSS ao PVA promoveu maior estabilidade térmica.

A partir das análises de DSC do PLA, PLA 10% e PLA 20%, determinou-se as temperaturas de transição vítrea, de fusão, de cristalização e de degradação, apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11 – Temperaturas de transições dos *scaffolds* de PLA, PLA 10% e PLA 20%

Scaffold	T_g (°C)	T_m (°C)	T_c (°C)	T_d (°C)
PLA	59	151	-	369
PLA 10%	61	148 - 156	109	369
PLA 20%	61	148 - 154	104	369

Fonte: Elaborada pela autora.

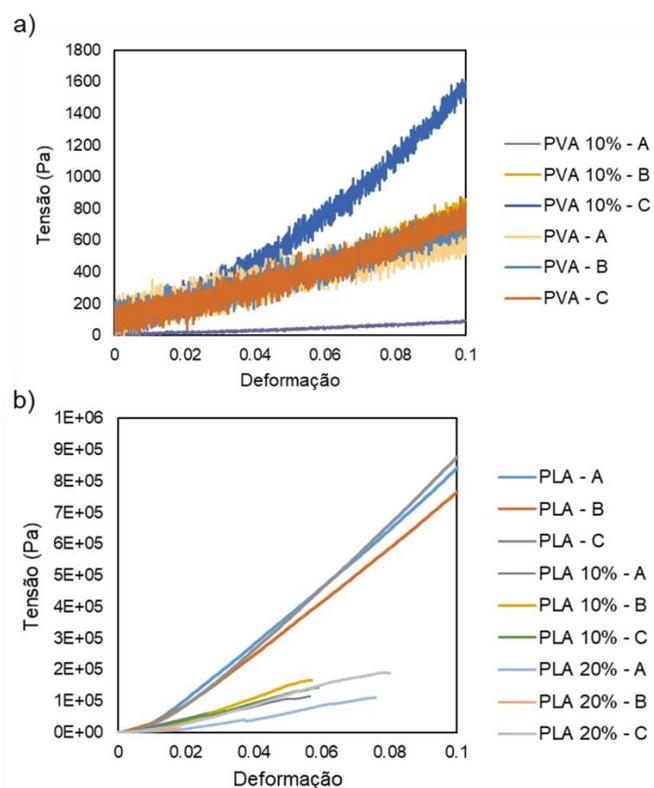
Para os *scaffolds* de PLA 10% e PLA 20%, observou-se a presença de um pico exotérmico referente a cristalização do material. Esse pico está relacionado ao processo de moldagem utilizado para a fabricação dos *scaffolds*, em que estes são aquecidos acima da temperatura de fusão e resfriados naturalmente, de forma que se formou regiões cristalinas. Ainda, há a presença de dois picos endotérmicos referente a fusão. Esses picos são devido a prováveis regiões com diferentes estruturas cristalinas que podem terem sido causadas pela presença de PEDOT:PSS.

Todos os *scaffolds* apresentaram boa estabilidade térmica na região de 37°C que é utilizada para cultura celular, indicando que a temperatura de cultura não é um limitador para a utilização destes *scaffolds*.

4.2.5 Propriedades mecânicas

Na Figura 42 encontra-se as curvas dos ensaios de tração na região até 10% de deformação para todos os *scaffolds* testados. Região esta que compreende a faixa de deformação elástica utilizada para determinação do módulo de Young.

Figura 42 – Curvas do ensaio de compressão na região até 10% de deformação dos *scaffolds* de (a) PVA e PVA 10% e de (b) PLA, PLA 10% e PLA 20%



Fonte: Elaborado pela autora.

Na Tabela 12 encontra-se os valores calculados do módulo de Young para os *scaffolds* para a região linear da curva do ensaio de compressão mecânica. Nesta tabela, letras diferentes representam que há diferença significativa entre as composições com confiança de 95%.

Tabela 12 – Módulo de Young para os diferentes *scaffolds*

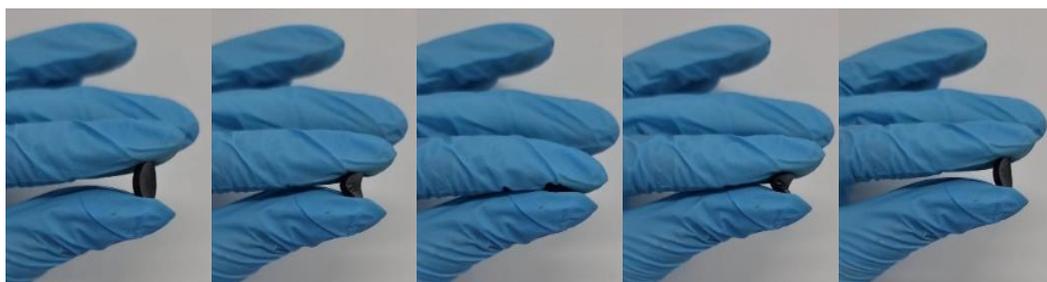
	Módulo de Young	Desvio Padrão	Unidade
PLA ^a	8,79	0,58	MPa
PLA 10% ^b	2,56	0,17	MPa
PLA 20% ^b	1,88	1,18	MPa
PVA ^c	5,80	0,57	kPa
PVA 10% ^c	6,61	6,44	kPa

Fonte: Elaborado pela autora.

Os *scaffolds* de PLA apresentaram maior módulo de Young, exibindo consequentemente maior rigidez que os demais. A adição de PEDOT:PSS ao PLA levou a uma menor rigidez e maior fragilidade do material quanto comparado a ele puro, pois os *scaffolds* de PLA 10% e PLA 20% fraturaram antes de obter uma deformação de 10%.

Já os *scaffolds* de PVA apresentaram um menor módulo de elasticidade quando comparados com os de PLA. Ainda, não se pode afirmar que houve impacto da presença de PEDOT:PSS na rigidez do material, pois não houve diferença significativa entre os *scaffolds* de PVA e PVA 10%. Devido aos seu baixo módulo de Young estes *scaffolds* possuem maior flexibilidade e elasticidade que os de PLA, podendo ser completamente flexionados e comprimidos que voltam a sua forma original, como mostra a Figura 43 com o exemplo do PVA 10%.

Figura 43 – Flexão, compressão e retorno a forma original de *scaffold* de PVA 10%



Fonte: Elaborado pela autora.

Os valores obtidos para os *scaffolds* a base de PLA com e sem PEDOT:PSS estão próximos do obtido por Kothapalli, Shaw e Wei (2005) para *scaffolds* de PLA e nano-hidroxiapatita em que, com o aumento do teor de hidroxiapatita de 0 a 50% em peso, o módulo de compressão aumentou de $4,72 \pm 1,2$ para $9,87 \pm 1,8$ MPa.

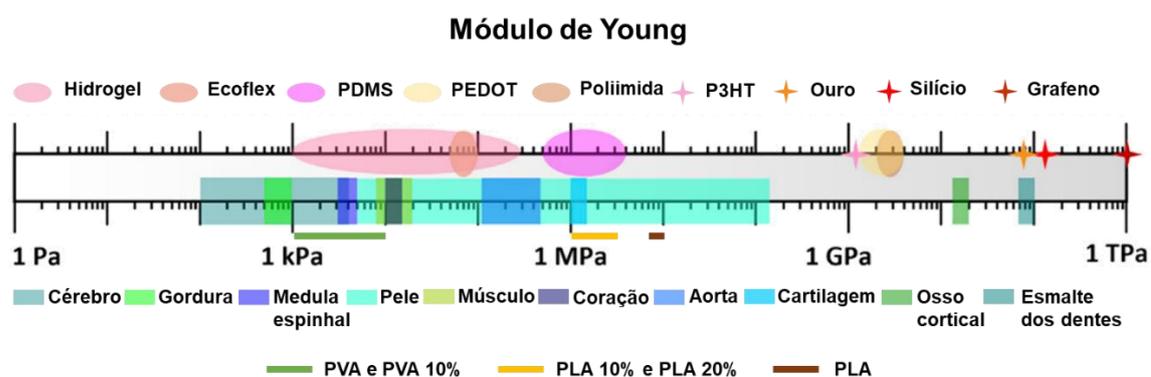
Porém, esses valores estão abaixo dos valores descritos por Alam, Varadarajan e Kumar (2020) de 679 ± 25 MPa e 425 ± 31 MPa para *scaffolds* de PLA e nanocompósitos de PLA, respetivamente. A mesma relação foi encontrada referente a *scaffolds* a base de compósito de poli (ácido láctico-co-glicólico) e TiO_2 que possuem módulo de Young de 541.23 ± 11.80 MPa (RASOULIANBOROUJENI *et al.*, 2018).

Para os *scaffolds* a base de PVA e PVA 10% os valores do módulo de elasticidade estão próximos aos de hidrogéis de PEDOT e polipirrol de 7 kPa (YU *et al.*, 2016) e aos hidrogéis de PEDOT e carboximetil quitosana de 9.59 ± 0.49 kPa (XU, C. *et al.*, 2018). Ainda, estão dentro da faixa de módulo de Young de *scaffolds* de

espuma de alginato de aproximadamente 5 - 15 kPa (ANDERSEN *et al.*, 2013) e da faixa de $0,12 \pm 0,06$ kPa a $31,30 \pm 1,92$ kPa para hidrogéis de polietilenoglicol com ácido hialurônico produzidos por Aurand *et al.* (2014). Entretanto, o módulo de elasticidade dos *scaffolds* de PVA e PVA 10% estão abaixo dos 54 ± 6 kPa obtidos para *scaffolds* de PVA reticulado com éter polietilenoglicol diglicidílico fabricados por Stampella *et al.* (2013).

Quanto mais próximas as propriedades do *scaffold* forem do tecido celular a ser cultivado, melhor este mimetiza a matriz extracelular natural. Portanto, comparando os módulos de Young dos *scaffolds* produzidos com o módulo dos tecidos humanos apresentados por Liu *et al.* (2022), como mostra a Figura 44, os *scaffolds* de PLA são mais indicados para o cultivo de células de pele, os de PLA 10% e PLA 20% melhor atendem o cultivo de cartilagem e pele, por fim, os de PVA e PVA 10% podem ser utilizados para cultivos de células do cérebro, medula espinhal, coração, pele e músculo.

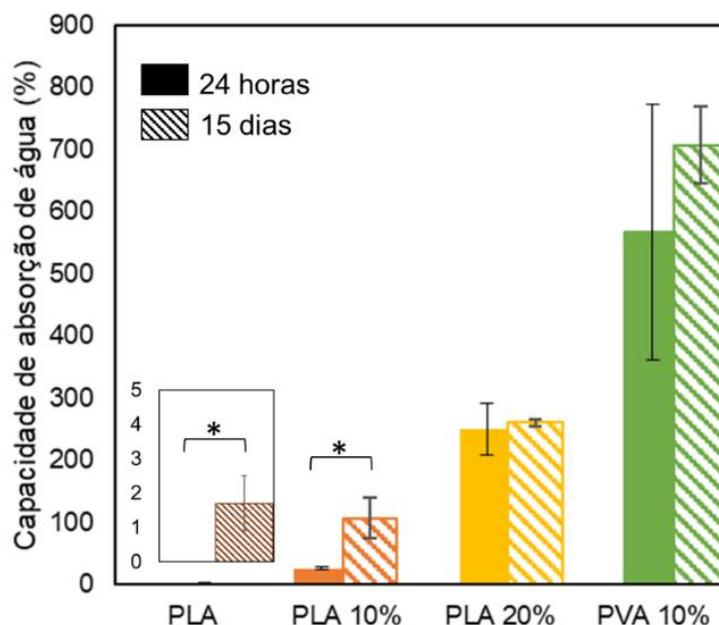
Figura 44 – Comparação dos módulos de Young de materiais sintéticos (acima) e tecidos (abaixo) com os *scaffolds* produzidos



Fonte: Adaptado de Liu *et al.* (2022, p.1106).

4.2.6 Capacidade de absorção de água

A Figura 45 apresenta o resultado da capacidade de absorção de água para a determinação do inchamento dos *scaffolds* após 24 horas e 15 dias. Para o *scaffold* de PVA não foi possível determinar a capacidade de absorção de água, pois este solubiliza em água em menos de 24 horas.

Figura 45 – Capacidade de absorção de água dos *scaffolds* após 24 horas e 15 dias

Fonte: Elaborado pela autora.

Para o tempo de 24 horas, a porcentagem de absorção de água dos *scaffolds* de PLA é de 0 %. Para o PLA 10% e PLA 20% são $26,5 \pm 1,9$ % e 251 ± 42 %, respectivamente. Já para o PVA 10% é 567 ± 205 %. No tempo de 15 dias, as porcentagens para os *scaffolds* de PLA, PLA 10%, PLA 20% e PVA 10% são $1,7 \pm 0,8$ %, 107 ± 32 %, 262 ± 6 % e 706 ± 62 %, respectivamente.

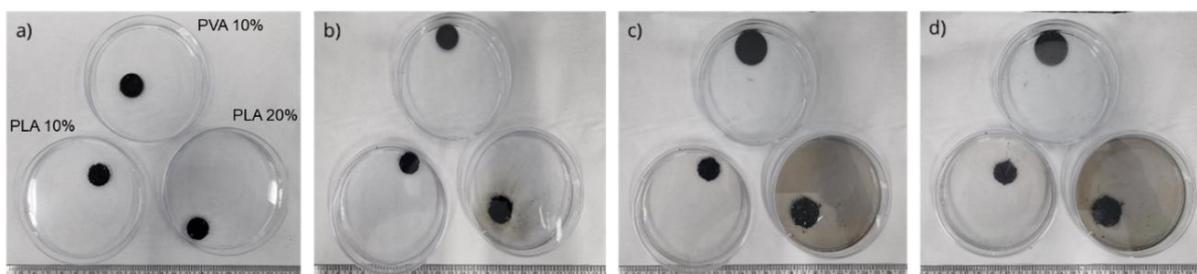
Constatou-se diferença significativa, pelo teste t, com significância de 5% (*) entre os tempos de 24 horas e 15 dias somente para os *scaffolds* de PLA e PLA 10%. Através do teste de Tukey para 24 horas, não pode se afirmar que há diferença significativa entre PLA, PLA 10% e PLA 20%, somente PVA 10% difere com significância de 5% (p-valor < 0,05) dos demais. Para 15 dias, há diferença significativa com 95% de confiança entre todos os *scaffolds* em relação a capacidade de absorção de água.

Portanto, somente após 15 dias percebe-se um incremento da absorção de água dos *scaffolds* a base de PLA com o aumento da concentração de PEDOT:PSS. Isso deve-se a presença do PSS, pois estudos de Wang, Y. *et al.* (2006) demonstraram que o inchamento, ou seja, a absorção de água de hidrogéis de poli (ácido acrílico) melhorou com a adição de PSS. Há um influxo de moléculas de água e aumento da velocidade de inchamento, pois a adição do polieletrólito na rede polimérica causa um aumento na concentração de ións e pressão osmótica (WANG, Y. *et al.*, 2006).

Para *scaffolds* produzidos por Alam, Varadarajan e Kumar (2020) a base de PLA obteve-se capacidade de absorção de água em 24 horas entre 40 e 60 %, o que está dentro da faixa apresentadas pelos *scaffolds* de PLA 10% e PLA 20%.

Os *scaffolds* de PVA 10% apresentaram alta taxa de inchamento comparado aos demais. Pode-se observar na Figura 46, o aumento espacial deste *scaffold* em relação aos de PLA 10% e PLA 20%.

Figura 46 – *Scaffolds* de PVA 10%, PLA 10% e PLA 20% em água após (a) 0 min (b) 5 min (c) 24 h (d) 48 h



Fonte: Elaborado pela autora.

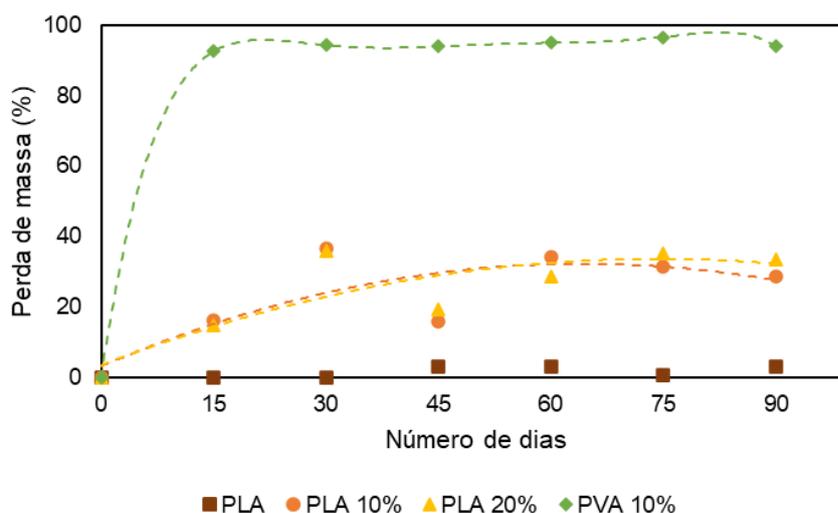
O trabalho de Zhu, X. *et al.* (2018) demonstrou que a adição de glicerol ao PVA aumenta a taxa de absorção de água e inchamento, obtendo-se valores na ordem de 550 %, valor este que está próximo da capacidade de absorção de água do PVA 10%.

A absorção de água e o inchaço dos *scaffolds* são importantes, pois significa uma maior hidrofiliabilidade e molhabilidade do material, o que permite maior deposição de íons, provenientes do meio de cultura, na superfície do *scaffold* (ALAM; VARADARAJAN; KUMAR, 2020). O inchamento também leva a um aumento dos poros e da porosidade, o que aumenta a área superficial e facilita a penetração das células no *scaffold* (FARSHI AZHAR; OLAD; SALEHI, 2014).

4.2.7 Degradação

A Figura 47 apresenta o resultado do ensaio de degradação em PBS dos *scaffolds* durante três meses. Como o *scaffold* de PVA solubiliza em água em menos de 24 horas, este não está representado no gráfico da Figura 47.

Figura 47 – Ensaio de degradação para os diferentes *scaffolds*



Fonte: Elaborado pela autora.

Conforme a Figura 47, os *scaffolds* de PVA 10% foram os que apresentaram maior perda de massa. Em 15 dias ou menos, este perdeu mais de 90% de sua massa, porém manteve sua forma e estrutura 3D. Atribui-se esse comportamento a dissolução da matriz de PVA, enquanto houve a permanência do PEDOT:PSS inchado com água.

Os *scaffolds* de PLA 10% e 20% apresentaram comportamento similar, em que perderam após 15 dias uma média de 28% de massa durante os três meses. Grande parte dessa perda ocorreu pela erosão do material como pode-se observar na Figura 48. Parte do material de PLA 20% em contato com meio líquido soltou-se do *scaffold*.

Figura 48- Processo de erosão de *scaffolds* de PLA 20%



Fonte: Elaborado pela autora.

Já os *scaffolds* de PLA praticamente não perderam massa, chegando ao máximo a uma perda de 3% durante todo o período de três meses. Isso sugere que a

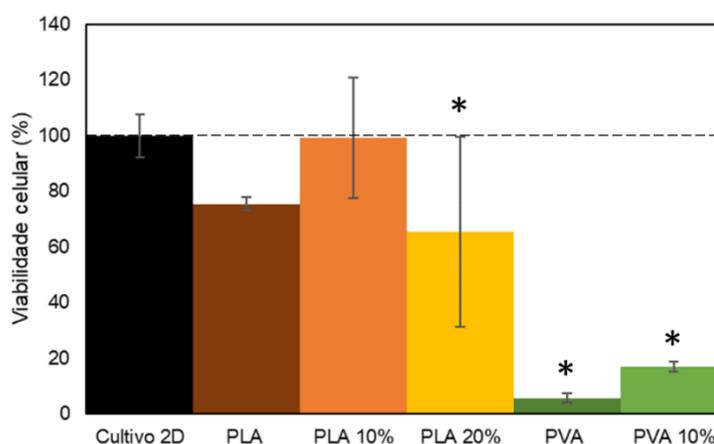
adição de PEDOT:PSS leva a uma maior taxa de degradação do PLA. A razão para isto pode ser a presença de grupos mais hidrofílicos devido a presença do PSS e também a morfologia mais porosa, de modo, que as moléculas de água pudessem penetrar com maior eficiência os *scaffolds* acelerando a hidrólise do PLA (WANG, S. *et al.*, 2017a).

Gomes *et al.* (2008) demonstra que *scaffolds* que apresentam perda de massa de 20% em duas semanas são capazes de induzir a adesão e proliferação celular, apresentando potencial de serem usados para regenerar tecido ósseo. Ainda, estudos de Moore *et al.* (2020) determinaram que a taxa de degradação do *scaffold* (degradação completa em 7 dias e degradação lenta com perda de 60% de massa em 56 dias) não influencia de maneira significativa a permanência de células tronco neurais no cérebro, pois a importância do *scaffold*, neste caso, está relacionada a apoiar as células durante o processo de implantação para aumentar a persistência delas no cérebro após a ressecção cirúrgica. Portanto, a taxa de degradação dos *scaffolds* produzidos encontra-se dentro da literatura e estes podem ser aplicados em diferentes técnicas de engenharia de tecidos.

4.2.8 Viabilidade celular

Para a avaliação da citotoxicidade dos *scaffolds*, utilizou-se estudo preliminar da viabilidade celular. A Figura 49 apresenta o resultado da viabilidade celular dos *scaffolds* em comparação ao cultivo 2D.

Figura 49 – Viabilidade celular dos *scaffolds* em relação ao cultivo 2D



Fonte: Elaborado pela autora.

A viabilidade celular do cultivo 2D é de $100 \pm 7,8 \%$, e as dos *scaffolds* de PLA, PLA 10% e PLA 20% são $75,4 \pm 2,4 \%$, $99,3 \pm 21,6 \%$ e $65,4 \pm 34 \%$, respectivamente. Já a viabilidade celular para os *scaffolds* de PVA e PVA 10% são $5,7 \pm 1,6\%$ e $17 \pm 1,9 \%$.

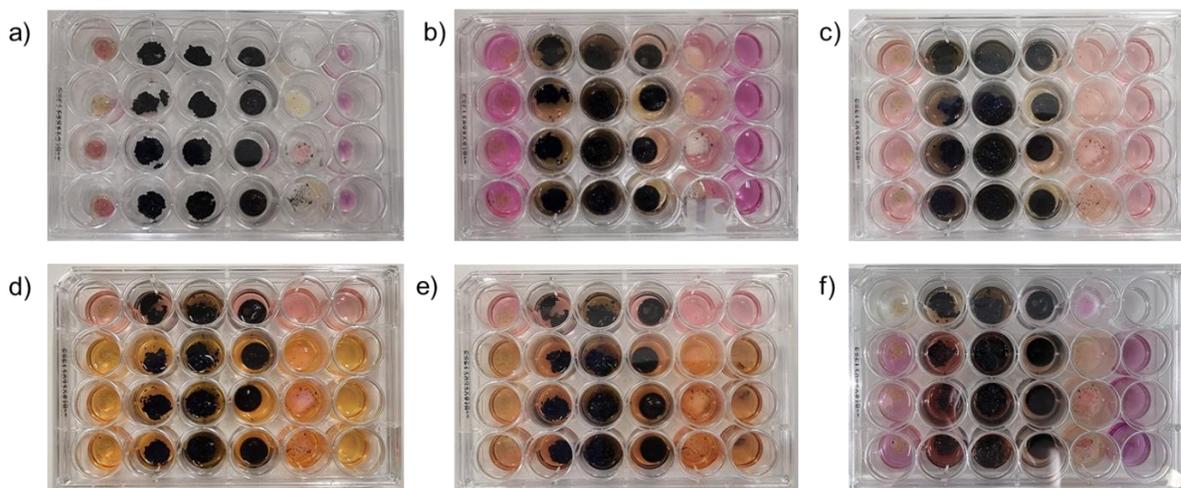
Não há diferença significativa entre a viabilidade celular de cultivo 2D e de PLA e PLA 10%, o que indica que esses *scaffolds* não apresentam citotoxicidade em relação as células MRC-5 quando comparado ao cultivo em placas. Em relação aos *scaffolds* restantes, estes apresentam diferença significativa do controle com significância de 5% (*). A menor viabilidade celular do *scaffold* de PLA 20% demonstra que o excesso de PEDOT:PSS pode ser prejudicial e aumenta a citotoxicidade do material.

Já em relação aos *scaffolds* de PVA e PVA 10%, estes apresentam baixa viabilidade celular em comparação ao cultivo 2D, o que indica que estes exibem maior citotoxicidade. Atribui-se esse comportamento a dissolução do poli (vinil álcool) e, conseqüentemente liberação de glicerol ao meio de cultivo, pois o glicerol possui comportamento citotóxico que aumenta com sua concentração no meio e tempo de exposição (DAVIDSON *et al.*, 2015).

Apesar de não apresentarem diferença significativa, os *scaffolds* de PLA 10% e PVA 10% demonstraram na sua média maior viabilidade celular em relação aos de PLA e PVA, respectivamente. Desta forma, esse comportamento pode ser um indício que a presença de PEDOT:PSS em quantidade otimizada pode levar a uma melhor viabilidade celular dos *scaffolds*. Assim, são necessários estudos complementares para avaliar esta condição.

Em relação a estrutura dos *scaffolds* no meio de cultura, ao contrário dos *scaffolds* de PVA em PBS, estes não dissolveram por completo no meio de cultura após 24 horas, como pode-se observar na Figura 50, que apresenta as diferentes etapas da cultura celular, da esquerda para direita tem-se *scaffolds* de PLA, PLA 10%, PLA 20%, PVA 10% e PVA e cultivo em 2D.

Figura 50 – Etapas da cultura celular: a) após adição das células, b) após adição de meio DMEM, c) após incubação por 24 horas, d) após adição de MTT, e) após incubação de 2 h e f) após adição de DMSO e agitação



Fonte: Elaborado pela autora.

Os *scaffolds* de PLA mantiveram-se sua forma sem alteração durante a cultura, já os de PLA 10% incharam em pequena quantidade, enquanto os *scaffolds* de PLA 20% incharam e perderam sua estrutura devido a absorção do meio. Os *scaffolds* de PVA 10% incharam principalmente após a adição de DMSO, pois este é um bom solvente para o poli (vinil álcool).

Comparando com a literatura, a viabilidade celular de PLA 10% é maior que a de 96,56% de membradas de PLA/PHBV recobertas com PEDOT:PSS (CHANG *et al.*, 2016). *Scaffolds* de quitosana-gelatina/nanohidroxiapatita-polianilina apresentaram viabilidade celular de 80 - 100% o que indicou comportamento não tóxico *in vitro* (FARSHI AZHAR; OLAD; SALEHI, 2014), no qual os *scaffolds* de PLA 10% enquadram-se.

4.3 DISCUSSÃO

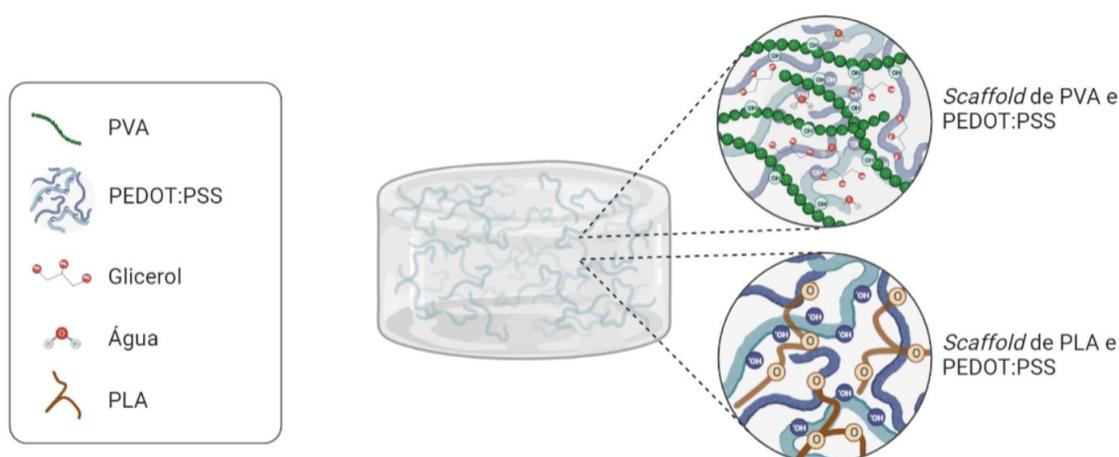
Em relação à síntese do PEDOT:PSS, há uma diferença nos valores das condutividades e concentrações entre os dois procedimentos de síntese realizados devido às diferenças na pesagem dos reagentes, pois é um processo manual de difícil padronização.

Ainda, não foi possível a síntese do PEDOT:Alginato pela mesma metodologia da do PEDOT:PSS. Desse modo, podem ser avaliados diferentes métodos de síntese

e ajuste de parâmetros como concentração, catalizador utilizado e tempo de reação. Entretanto, como os *scaffolds* de PLA com 10% de PEDOT:PSS não apresentaram citotoxicidade em 24 horas, o mesmo não necessita substituição do PSS para utilização em, pelo menos, aplicações temporárias.

Considerando a composição dos *scaffolds* produzidos, como indicado na Figura 51, atribui-se a boa incorporação do PEDOT:PSS aos polímeros PLA e PVA a presença de ligações de hidrogênio entre as diferentes cadeias poliméricas. Em especial para os *scaffolds* a base de PLA, o processo de fusão possibilitou a boa miscibilidade do PEDOT:PSS nas cadeias de PLA.

Figura 51 – Estrutura dos *scaffolds* produzidos



Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação a formação dos *scaffolds* de PVA, a presença de moléculas com baixa massa molar e capazes de formar múltiplas ligações de hidrogênios com o PVA, como o glicerol, podem funcionar como pontes para conectar as cadeias de PVA levando a formação de redes de gel (SHI, S. *et al.*, 2017). Ainda, a presença das cadeias de PEDOT e PSS também agem como reticulantes físicos (ZHANG, Y.-F. *et al.*, 2020). Isso explica a melhor estabilidade dos *scaffolds* contendo PEDOT:PSS, pois o PVA, sem a presença de reticulantes, incha e dissolve em contato com a água devido a facilidade de quebra das ligações de hidrogênio (RYNKOWSKA *et al.*, 2019). Ainda, a elevada porosidade desses *scaffolds* se deve a presença de gás que fica preso dentro do polímero, devido à alta viscosidade da mistura, induzido a formação de espuma de PVA (DATTOLO *et al.*, 2019).

Considerando os resultados apresentados, o *scaffold* de PLA 10% revela-se como o mais indicado para aplicações em engenharia de tecido como mostra a Figura 52. Este apresenta porosidade adequada e superior que a do PLA 20%, em que a disposição de poros dos *scaffolds*, incluindo porosidade e tamanho médio de poros, é crítica na sobrevivência celular, proliferação e secreção de matriz extracelular. O desenvolvimento de *scaffolds* contendo macroporos e microporos pode fornecer o suporte físico essencial para o crescimento celular (STAMPELLA *et al.*, 2013).

Figura 52 - Tabela comparativa dos *scaffolds* em relação as propriedades estudadas

	PLA	PLA 10%	PLA 20%	PVA	PVA 10%
Porosidade	✗	✓	✗	✓	✓
Condutividade elétrica	✗	✓	✓	✗	✓
Propriedades térmicas	✓	✓	✓	✓	✓
Propriedades mecânicas	✓	✓	✓	✓	✓
Absorção de água	✗	✓	✓	✗	✓
Degradação	✗	✓	✓	✗	✓
Viabilidade celular	✓	✓	✗	✗	✗

Fonte: Elaborado pela autora.

Apesar do *scaffold* de PVA 10% apresentar condutividade maior, e por isso não se estudou *scaffolds* de PVA 20%, o *scaffold* de PLA 10% apresenta condutividade elétrica adequada para favorecer a proliferação e diferenciação celular através da formação de uma rede condutora segregada. Cargas condutoras localizadas principalmente nas interfaces entre as partículas da matriz polimérica entram em contato umas com as outras e tendem a formar caminhos condutores mais densos em torno das regiões poliméricas (ZHANG, K. *et al.*, 2018). Ou seja, o PEDOT:PSS estava recobrendo partículas de PLA antes do processo de fusão e após este uniu-se formado os caminhos condutores.

Ainda, este possui estabilidade térmica para utilização em incubadoras e para esterilização por autoclave. Apresenta propriedades mecânicas similares a cartilagem, favorecendo aplicação nesse tipo de tecido. Absorve água em quantidade próxima a descrita na literatura, sendo maior que a do PLA puro e mantendo-se integridade da estrutura ao contrário do *scaffold* de PLA 20%. Além disso, o *scaffold*

de PLA 10% possui degradação similar a encontrada na literatura que exibem potencial em aplicações em engenharia de tecidos

Entretanto, o ensaio de viabilidade celular realizado é preliminar e estudos adicionais devem ser realizados como avaliação de diferentes concentrações de células, maior tempo de cultivo, diferentes linhagens celulares, técnicas de microscopia para avaliar a morfologia celular e adesão a microestrutura do *scaffold* e técnicas que mensuram a viabilidade celular por fluorescência, que não sofrem alteração com a liberação de cor do *scaffold*.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados dispostos neste trabalho, sobre o desenvolvimento de *scaffolds* condutivos a base de PLA e PVA com PEDOT como elemento condutivo conclui-se que foi possível sintetizar o polímero condutor PEDOT:PSS, através da metodologia proposta, na forma de uma dispersão aquosa 1,50% (m/m) com condutividade elétrica de $5,11 \times 10^{-1} \pm 1,10 \times 10^{-1}$ S/cm. Conclui-se também que não é possível obter, através da mesma metodologia, dispersão de PEDOT:Alginato com condutividade similar ao PEDOT:PSS o que atende aos objetivos específicos (a) e (b).

Foram obtidos *scaffolds* por moldagem de maneira simples e rápida das cinco diferentes composições PLA, PLA 10%, PLA 20%, PVA e PVA 10% atendendo o objetivo (c).

Os *scaffolds* apresentaram porosidade elevada na faixa de 75 – 96 %. Na análise de FTIR foi possível determinar a presença de PEDOT:PSS nos *scaffolds* de PLA 10%, PLA 20% e PVA 10%. Os *scaffolds* com PEDOT:PSS apresentaram condutividade de $8,9 \times 10^{-4} \pm 6,6 \times 10^{-4}$ S/cm para PVA 10%, $2,7 \times 10^{-6} \pm 9,7 \times 10^{-6}$ S/cm para PLA 10% e $7,3 \times 10^{-6} \pm 2,1 \times 10^{-5}$ S/cm para PLA 20%, suficientes para incentivar a proliferação e diferenciação celular. Todos os *scaffolds* apresentaram boa estabilidade térmica até 150°C, indicando que a temperatura não é um limitador para a utilização destes *scaffolds*.

Com relação às propriedades mecânicas, os *scaffolds* de PLA apresentaram comportamento mais rígido que os a base de PVA. Ainda, todos os *scaffolds* apresentaram módulo de Young próximos a módulos característicos do tecido humano. Os *scaffolds* de PVA 10% apresentaram alta taxa de inchamento comparado aos demais. Ainda, após 15 dias percebe-se um incremento da absorção de água dos *scaffolds* a base de PLA com o aumento da concentração de PEDOT:PSS. Para PLA 10%, estes incharam em pequena quantidade, enquanto, os *scaffolds* de PLA 20% incharam e perderam sua estrutura.

Os *scaffolds* de PVA dissolveram em PBS em menos de 24h, os de PVA 10% apresentaram em torno de 90% de perda de massa. Os *scaffolds* de PLA 10% e 20% perderam após 15 dias uma média de 28% de massa durante três meses.

Os *scaffolds* de PLA e PLA 10% não apresentam citotoxicidade em relação as células MRC-5 quando comparado ao cultivo em placas. Já os *scaffolds* de PVA e PVA 10% exibem maior citotoxicidade. Desta forma, os objetivos (d) e (e) foram

atendidos. Ainda, conclui-se que o *scaffold* de PLA 10% é o mais indicado para aplicações em engenharia de tecido considerando as propriedades estudadas neste trabalho.

5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Após avaliar os resultados apresentados, faz-se as seguintes sugestões para trabalhos futuros:

- a) Realizar novos estudos de viabilidade celular por intervalo de tempo maiores;
- b) Padronizar a produção de *scaffolds* de PLA 10%;
- c) Para a composição de PLA 10%, comparar a produção por moldagem com impressão 3D;
- d) Avaliar as propriedades mecânicas dos *scaffolds* após imersão em meio de cultivo por 24 horas e 15 dias;
- e) Avaliar a adesão e proliferação celular nos *scaffolds*;
- f) Estudar a utilização de estimulação elétrica durante o cultivo celular.

REFERÊNCIAS

- ABDIRYIM, Tursun *et al.* A facile solid-state heating method for preparation of poly(3,4-ethelenedioxythiophene)/ZnO nanocomposite and photocatalytic activity. **Nanoscale Research Letters**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1–8, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-89>
- ABEDI, Ali; HASANZADEH, Mahdi; TAYEBI, Lobat. Conductive nanofibrous Chitosan / PEDOT : PSS tissue engineering scaffolds. **Materials Chemistry and Physics**, [s. l.], v. 237, n. July, p. 121882, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.121882>
- ADAMS, Scott D. *et al.* Integrated 3D printed scaffolds and electrical stimulation for enhancing primary human cardiomyocyte cultures. **Bioprinting**, [s. l.], v. 6, n. March, p. 18–24, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2017.04.003>
- AHMAD RUZAIDI, Dania Adila *et al.* Synthesis and Characterization of Porous, Electro-Conductive Chitosan–Gelatin–Agar-Based PEDOT: PSS Scaffolds for Potential Use in Tissue Engineering. **Polymers**, [s. l.], v. 13, n. 17, p. 2901, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym13172901>. Acesso em: 24 set. 2021.
- AHMADI, Parisa *et al.* Preparation and characterization of polyurethane / chitosan / CNT nano fibrous scaffold for cardiac tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 180, p. 590–598, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.001>
- ALAM, Fahad *et al.* Microarchitected 3D printed polylactic acid (PLA) nanocomposite scaffolds for biomedical applications. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, [s. l.], v. 103, p. 103576, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103576>
- ALAM, Fahad; VARADARAJAN, K. M.; KUMAR, S. 3D printed polylactic acid nanocomposite scaffolds for tissue engineering applications. **Polymer Testing**, [s. l.], v. 81, p. 106203, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106203>
- ALEXANIAN, Ruben A. *et al.* Induced cardiac progenitor cells repopulate decellularized mouse heart scaffolds and differentiate to generate cardiac tissue. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, [s. l.], v. 1867, n. 3, p. 118559, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118559>
- ALLAF, Rula M. **Melt-molding technologies for 3D scaffold engineering**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100979-6.00004-5>
- ANDERSEN, Therese *et al.* In Situ Gelation for Cell Immobilization and Culture in Alginate Foam Scaffolds. **Tissue Engineering Part A**, [s. l.], v. 20, n. 3–4, p. 131128071850006, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2013.0223>
- ATALA, Anthony. Advances in Tissue and Organ Replacement. **Current Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 21–31, 2008. Disponível em:

<https://doi.org/10.2174/157488808783489435>

ATALA, Anthony. Engineering organs. **Current Opinion in Biotechnology**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 575–592, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2009.10.003>

ATALA, Anthony. Regenerative medicine strategies. **Journal of Pediatric Surgery**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 17–28, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.10.013>

AUGUSTO, Tatiana. **Síntese Química de Poli (3,4- etilenodioxítiofeno) (PEDOT): Novas Arquiteturas para Diferentes Aplicações**. 2012. - Universidade de São Paulo, [s. l.], 2012.

AURAND, Emily R. *et al.* Hydrogel formulation determines cell fate of fetal and adult neural progenitor cells. **Stem Cell Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 11–23, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.09.013>

BABAIE, Ali *et al.* Synergistic effects of conductive PVA/PEDOT electrospun scaffolds and electrical stimulation for more effective neural tissue engineering. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 140, n. September, p. 110051, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110051>

BHATNAGAR, Manoj Praharaj; KELKAR, Sunder; MAHANWAR, Prakash. Synthesis and characterization of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(lactic acid) nanofibres by electrospinning. **Polymer International**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 359–365, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pi.5267>

BOEHLER, Christian; AQRAWA, Zaid; ASPLUND, Maria. Applications of PEDOT in bioelectronic medicine. **Bioelectronics in Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 89–99, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/bem-2019-0014>

BONI, Rossana *et al.* Current and novel polymeric biomaterials for neural tissue engineering. **Journal of Biomedical Science**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 1–21, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0491-8>

BORA, Chandramika *et al.* Synthesis of polythiophene/graphene oxide composites by interfacial polymerization and evaluation of their electrical and electrochemical properties. **Polymer International**, [s. l.], v. 63, n. 12, p. 2061–2067, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pi.4739>

BRAUN, Dietrich *et al.* **Polymer Synthesis: Theory and Practice**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-28980-4>

BURNSTINE-TOWNLEY, Alex; ESHEL, Yoni; AMDURSKY, Nadav. Conductive Scaffolds for Cardiac and Neuronal Tissue Engineering: Governing Factors and Mechanisms. **Advanced Functional Materials**, [s. l.], v. 30, n. 18, p. 1901369, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adfm.201901369>

CALLISTER, William D.; RETHWISCH, Davud G. **Ciência e engenharia de materiais: uma introdução**. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016.

CANEVAROLO JR., Sebasuão V. **Ciência dos polímeros: um teste básico para tecnólogos e engenheiros**. 2. ed. São Paulo: Artliber Editora, 2006.

CARVALHO, Suzanny P.; DIP, Rocio M.M.; LUCAS, Elizabete F. Method for cleaning back-produced water from polymer flooding operations to determine polymer molar mass using size-exclusion chromatography. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 31, n. 12, p. 2583–2589, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200138>

CHANG, Hui Chung *et al.* Conductive PEDOT:PSS coated polylactide (PLA) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) electrospun membranes: Fabrication and characterization. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 61, p. 396–410, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.12.074>

CHEN, Jing *et al.* Conductive nanofibrous composite scaffolds based on in-situ formed polyaniline nanoparticle and polylactide for bone regeneration. **Journal of Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 514, p. 517–527, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.12.062>

CHOU, Tsu Ruey *et al.* Highly Conductive PEDOT:PSS Film by Post-Treatment with Dimethyl Sulfoxide for ITO-Free Liquid Crystal Display. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, [s. l.], v. 612, n. 1, p. 201–210, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15421406.2015.1031581>

CUI, Haitao *et al.* Synthesis of Biodegradable and Electroactive Tetraaniline Grafted Poly(ester amide) Copolymers for Bone Tissue Engineering. **Biomacromolecules**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 2881–2889, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/bm300897j>

CUI, Liguó *et al.* Electroactive composite scaffold with locally expressed osteoinductive factor for synergistic bone repair upon electrical stimulation. **Biomaterials**, [s. l.], v. 230, n. October 2019, p. 119617, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119617>

DAS, Ritopa *et al.* Biodegradable nanofiber bone-tissue scaffold as remotely-controlled and self-powering electrical stimulator. **Nano Energy**, [s. l.], v. 76, n. March, p. 105028, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2020.105028>

DATTOLA, Elisabetta *et al.* Development of 3D PVA scaffolds for cardiac tissue engineering and cell screening applications. **RSC Advances**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 4246–4257, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C8RA08187E>. Acesso em: 9 nov. 2022.

DAVIDSON, Allyson Fry *et al.* Toxicity Minimized Cryoprotectant Addition and Removal Procedures for Adherent Endothelial Cells. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. e0142828, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142828>

DE LA VEGA, Laura *et al.* 3D bioprinting models of neural tissues: The current state of the field and future directions. **Brain Research Bulletin**, [s. l.], v. 150, n. May, p. 240–249, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.06.007>

DEHQAN NIRI, Alireza *et al.* Tissue engineering scaffolds in the treatment of brain disorders in geriatric patients. **Artificial Organs**, [s. l.], v. 43, n. 10, p. 947–960, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/aor.13485>

DOMINGUEZ-ALFARO, Antonio *et al.* 3D Printable Conducting and Biocompatible PEDOT-graft-PLA Copolymers by Direct Ink Writing. **Macromolecular Rapid Communications**, [s. l.], v. 42, n. 12, p. 1–8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/marc.202100100>

DONG, Chanjuan *et al.* Graphene-based conductive fibrous scaffold boosts sciatic nerve regeneration and functional recovery upon electrical stimulation. **Applied Materials Today**, [s. l.], v. 21, p. 100870, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100870>

DVIR, Tal *et al.* Nanotechnological strategies for engineering complex tissues. **Nature Nanotechnology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 13–22, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.246>

ELSCHNER, Andreas *et al.* **PEDOT: Principles and Applications of an Intrinsically Conductive Polymer**. Boca Raton: CRC Press, 2011.

FAEZ, Roselena *et al.* Polímeros Condutores. **Química nova na escola**, [s. l.], v. 11, p. 13–18, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

FANI, N. *et al.* Influence of conductive PEDOT:PSS in a hard tissue scaffold: In vitro and in vivo study. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 436–441, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0883911519881720>

FARSHI AZHAR, Fahimeh; OLAD, Ali; SALEHI, Roya. Fabrication and characterization of chitosan–gelatin/nanohydroxyapatite–polyaniline composite with potential application in tissue engineering scaffolds. **Designed Monomers and Polymers**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 654–667, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15685551.2014.907621>

FDA. **Metal-on-Metal Hip Implants: Information for Patients**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/metal-metal-hip-implants/metal-metal-hip-implants-information-patients#6>. Acesso em: 13 nov. 2022.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE ESCLEROSE MÚLTIPLA. **Mapeando a Esclerose Múltipla pelo Mundo**. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS_3rdEdition_traduzido.pdf.

FEIG, Vivian R.; TRAN, Helen; BAO, Zhenan. Biodegradable Polymeric Materials in Degradable Electronic Devices. **ACS Central Science**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 337–348, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00595>

FERREIRA, R.V. *et al.* Reticulated PVA Foams: Preparation, Characterization and in vitro Evaluation for Potential 3D Microbiological Culture. **Materials Research**, [s. l.], v. 23, n. 6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5373-mr-2020-0228>

FODOR, William L. Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to

the clinic: The potential to replace, repair and regenerate. **Reproductive Biology and Endocrinology**, [s. l.], v. 1, p. 1–6, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-102>

FUNDA, Shuji *et al.* Correlation between the fine structure of spin-coated PEDOT:PSS and the photovoltaic performance of organic/crystalline-silicon heterojunction solar cells. **Journal of Applied Physics**, [s. l.], v. 120, n. 3, p. 033103, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.4958845>

GANJI, Yasaman *et al.* Cardiomyocyte behavior on biodegradable polyurethane/gold nanocomposite scaffolds under electrical stimulation. **Materials Science and Engineering: C**, [s. l.], v. 59, p. 10–18, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.074>

GARRUDO, Fábio F.F. *et al.* Polyaniline-polycaprolactone blended nanofibers for neural cell culture. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 117, n. February, p. 28–37, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.04.048>

GHASEMI-MOBARAKEH, Laleh *et al.* Electrical stimulation of nerve cells using conductive nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. **Tissue Engineering - Part A**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 3605–3619, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2008.0689>

GHORAI, Sanjoy Kumar *et al.* A judicious approach of exploiting polyurethane-urea based electrospun nanofibrous scaffold for stimulated bone tissue regeneration through functionally nobbled nanohydroxyapatite. **Chemical Engineering Journal**, [s. l.], v. 429, n. September 2021, p. 132179, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.132179>

GOMES, M. E. *et al.* Starch–poly(ϵ -caprolactone) and starch–poly(lactic acid) fibre-mesh scaffolds for bone tissue engineering applications: structure, mechanical properties and degradation behaviour. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. 243–252, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/term.89>

GUEYE, Magatte N. *et al.* Structure and Dopant Engineering in PEDOT Thin Films: Practical Tools for a Dramatic Conductivity Enhancement. **Chemistry of Materials**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 3462–3468, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b01035>

GUO, Baolin; MA, Peter X. Conducting Polymers for Tissue Engineering. review-article. **Biomacromolecules**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 1764–1782, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00276>

HENKEL, Jan; HUTMACHER, Dietmar W. Design and fabrication of scaffold-based tissue engineering. **BioNanoMaterials**, [s. l.], v. 14, n. 3–4, p. 171–193, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/bnm-2013-0021>

HEO, Dong Nyoung *et al.* **Application of conductive polymers, scaffolds and electrical stimulation for nerve tissue engineering**. [S. l.]: Elsevier, 2019a. review-article. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01694243.2017.1365422>

HEO, Dong Nyoung *et al.* Development of 3D printable conductive hydrogel with crystallized PEDOT:PSS for neural tissue engineering. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 99, p. 582–590, 2019b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.008>

HEO, Dong Nyoung *et al.* Development of 3D printable conductive hydrogel with crystallized PEDOT:PSS for neural tissue engineering. **Materials Science and Engineering: C**, [s. l.], v. 99, p. 582–590, 2019c. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.008>

HOMAEIGO HAR, Shahin *et al.* An electroactive alginate hydrogel nanocomposite reinforced by functionalized graphite nanofilaments for neural tissue engineering. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 224, n. July, p. 115112, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115112>

HORNIBLOW, Richard D. *et al.* Alginate-iron speciation and its effect on in vitro cellular iron metabolism. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0138240>

HOU, Qiupeng; WANG, Xiwen. The effect of PVA foaming characteristics on foam forming. **Cellulose**, [s. l.], v. 24, n. 11, p. 4939–4948, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10570-017-1452-1>. Acesso em: 9 nov. 2022.

INAL, Sahika *et al.* Conjugated Polymers in Bioelectronics. research-article. **Accounts of Chemical Research**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 1368–1376, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00624>

KIM, Chi Hun *et al.* An improved hydrophilicity via electrospinning for enhanced cell attachment and proliferation. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, [s. l.], v. 78, n. 2, p. 283–290, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30484>

KOLTZENBURG, Sebastian; MASKOS, Michael; NUYKEN, Oskar. **Polymer Chemistry**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-49279-6>

KOTHAPALLI, Chandrasekhar R.; SHAW, Montgomery T.; WEI, Mei. Biodegradable HA-PLA 3-D porous scaffolds: Effect of nano-sized filler content on scaffold properties. **Acta Biomaterialia**, [s. l.], v. 1, n. 6, p. 653–662, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2005.06.005>

LALWANI, Gaurav *et al.* Fabrication and characterization of three-dimensional macroscopic all-carbon scaffolds. **Carbon**, [s. l.], v. 53, p. 90–100, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2012.10.035>

LANGER, Robert; BASU, Arijit; DOMB, Abraham J. Special issue: Polylactide (PLA) Based Biopolymers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 107, p. 1–2, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.002>

LEBLON, Courtney E. *et al.* In vitro comparative biodegradation analysis of salt-leached porous polymer scaffolds. **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 128, n. 5, p. 2701–2712, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/app.38321>

- LI, Jianfeng *et al.* Electrical stimulation-induced osteogenesis of human adipose derived stem cells using a conductive graphene-cellulose scaffold. **Materials Science and Engineering: C**, [s. l.], v. 107, n. October 2019, p. 110312, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110312>
- LI, Junjie *et al.* An anti-oxidative and conductive composite scaffold for cardiac tissue engineering. **Composites Part B: Engineering**, [s. l.], v. 199, n. 135, p. 108285, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2020.108285>
- LI, Xiao-Pei *et al.* Electrical stimulation of neonatal rat cardiomyocytes using conductive polydopamine-reduced graphene oxide-hybrid hydrogels for constructing cardiac microtissues. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 205, n. May, p. 111844, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111844>
- LIU, Siyi *et al.* Strategies for body-conformable electronics. **Matter**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 1104–1136, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matt.2022.02.006>
- LODISH, Harvey *et al.* **Biologia celular e molecular**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- LOH, Qiu Li; CHOONG, Cleo. Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 485–502, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2012.0437>. Acesso em: 5 out. 2022.
- LULE, Zelalem; KIM, Jooheon. Thermally conductive and highly rigid polylactic acid (PLA) hybrid composite filled with surface treated alumina/nano-sized aluminum nitride. **Composites Part A: Applied Science and Manufacturing**, [s. l.], v. 124, n. March, p. 105506, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compositesa.2019.105506>
- LV, Renliang *et al.* Fabrication of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-polysaccharide composites. **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 124, n. 1, p. 855–863, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/app.35117>
- MAGAZ, Adrián *et al.* Modulation of Neuronal Cell Affinity on PEDOT-PSS Nonwoven Silk Scaffolds for Neural Tissue Engineering. **ACS Biomaterials Science and Engineering**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. 6906–6916, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c01239>
- MANTIONE, Daniele *et al.* Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) derivatives: Innovative conductive polymers for bioelectronics. **Polymers**, [s. l.], v. 9, n. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym9080354>
- MARIN, Edwin; ROJAS, John; CIRO, Yhors. A review of polyvinilalcohol derivates: Promising materials for pharmaceutical and biomedical applications. **African journal of pharmacy and pharmacology**, [s. l.], v. 8, n. 24, p. 674–684, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5897/AJPP2013.3906>
- MASSOUMI, Bakhshali *et al.* A novel bio-inspired conductive, biocompatible, and adhesive terpolymer based on polyaniline, polydopamine, and polylactide as scaffolding biomaterial for tissue engineering application. **International Journal of**

Biological Macromolecules, [s. l.], n. xxxx, 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.086>

MATHEW, Aji P.; OKSMAN, Kristiina. Processing of Bionanocomposites: Solution Casting. [s. l.], p. 35–52, 2014. Disponível em:
https://doi.org/10.1142/9789814566469_0018

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema Nacional de Transplantes**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Acesso em: 13 nov. 2022.

MITCHELL, G; KAZMI, S J A. Cellophane as a Dialysis Membrane for Studying Nonionic Surfactants. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 62, n. 8, p. 1299–1302, 1973.

MOFOKENG, J. P. *et al.* Comparison of injection moulded, natural fibre-reinforced composites with PP and PLA as matrices. **Journal of Thermoplastic Composite Materials**, [s. l.], v. 25, n. 8, p. 927–948, 2012. Disponível em:
<https://doi.org/10.1177/0892705711423291>

MOHSIN, Mahmood; HOSSIN, Asiful; HAIK, Yousef. Thermal and mechanical properties of poly(vinyl alcohol) plasticized with glycerol. **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 122, n. 5, p. 3102–3109, 2011. Disponível em:
<https://doi.org/10.1002/app.34229>

MOMBINI, Shabnam *et al.* Chitosan-PVA-CNT nanofibers as electrically conductive scaffolds for cardiovascular tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 140, p. 278–287, 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.046>

MOORE, Kathryn M. *et al.* Impact of composite scaffold degradation rate on neural stem cell persistence in the glioblastoma surgical resection cavity. **Materials Science and Engineering: C**, [s. l.], v. 111, n. March, p. 110846, 2020. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110846>

MOSMANN, Tim. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, [s. l.], v. 65, n. 1–2, p. 55–63, 1983. Disponível em:
[https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)

NABID, Mohammad Reza *et al.* Oxidative polymerization of 3,4-ethylenedioxythiophene using transition-metal tetrasulfonated phthalocyanine. **Reactive and Functional Polymers**, [s. l.], v. 70, n. 1, p. 75–80, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2009.10.007>

ONNAINTY, R.; GRANERO, G. **Chitosan-based nanocomposites: Promising materials for drug delivery applications**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816506-5.00008-5>

OUYANG, Jianyong *et al.* High-conductivity poly(3,4-ethylenedioxythiophene):poly(styrene sulfonate) film and its application in polymer optoelectronic devices. **Advanced Functional Materials**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 203–

208, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adfm.200400016>

PACIOS, Roberto *et al.* Combined electrochromic and plasmonic optical responses in conducting polymer/metal nanoparticle films. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. 2938–2941, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1166/jnn.2007.623>

PARK, Hyoungshin *et al.* Biomimetic scaffold combined with electrical stimulation and growth factor promotes tissue engineered cardiac development. **Experimental Cell Research**, [s. l.], v. 321, n. 2, p. 297–306, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.11.005>

PARK, Han Saem *et al.* Redox-active charge carriers of conducting polymers as a tuner of conductivity and its potential window. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 3, p. 1–6, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep02454>

PARKINSON'S FOUNDATION. **Understanding Parkinson's**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics>. Acesso em: 13 nov. 2022.

PENG, Shuijiao *et al.* Facile preparation and characterization of poly(vinyl alcohol)-NaCl-glycerol supramolecular hydrogel electrolyte. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 106, p. 206–213, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.07.024>. Acesso em: 9 nov. 2022.

PÉREZ, Pablo; SERRANO, Juan Alfonso; OLMO, Alberto. 3D-printed sensors and actuators in cell culture and tissue engineering: Framework and research challenges. **Sensors (Switzerland)**, [s. l.], v. 20, n. 19, p. 1–12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/s20195617>

PRAHARAJ BHATNAGAR, Manoj; KELKAR, Sunder; MAHANWAR, Prakash. Synthesis and characterization of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(lactic acid) nanofibres by electrospinning. **Polymer International**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 359–365, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pi.5267>

RASOULIANBOROUJENI, M *et al.* Development of 3D-printed PLGA/TiO₂ nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering applications. [s. l.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.077>

RAVVE, A. **Principles of Polymer Chemistry**. 3. ed. New York, NY: Springer New York, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-2212-9>

REYNOLDS, John R.; THOMPSON, Barry C.; SKOTHEIM, Terje A. (org.). **Conjugated Polymers: Properties, Processing, and Applications**. 4. ed. Boca Raton: CRC Press, 2019.

RIVNAY, Jonathan *et al.* Structural control of mixed ionic and electronic transport in conducting polymers. **Nature Communications**, [s. l.], v. 7, n. April, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ncomms11287>

RYNKOWSKA *et al.* Chemically and Thermally Crosslinked PVA-Based Membranes: Effect on Swelling and Transport Behavior. **Polymers**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. 1799,

2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym11111799>

SALSAMENDI, M. *et al.* Simultaneous synthesis of gold nanoparticles and conducting poly(3,4-ethylenedioxythiophene) towards optoelectronic nanocomposites. **physica status solidi (a)**, [s. l.], v. 205, n. 6, p. 1451–1454, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pssa.200778167>

SAPALIDIS, Andreas A. Porous Polyvinyl Alcohol Membranes: Preparation Methods and Applications. **Symmetry**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 960, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/sym12060960>

SEPE, M. P. **Thermal Analysis of Polymers**. [S. l.]: iSmithers Rapra Publishing, 1997.

SHI, Guixin *et al.* A novel electrically conductive and biodegradable composite made of polypyrrole nanoparticles and polylactide. **Biomaterials**, [s. l.], v. 25, n. 13, p. 2477–2488, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.09.032>

SHI, Shengjie *et al.* Facile preparation of hydrogen-bonded supramolecular polyvinyl alcohol-glycerol gels with excellent thermoplasticity and mechanical properties. **Polymer**, [s. l.], v. 111, p. 168–176, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.01.051>. Acesso em: 9 nov. 2022.

SHU, Bing *et al.* Restoring electrical connection using a conductive biomaterial provides a new therapeutic strategy for rats with spinal cord injury. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 692, n. October 2018, p. 33–40, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.031>

SILVA, Marcelo C *et al.* Near-Infrared in UV luminescence compared of to Nd-PSS. **Brazilian Journal of Physics**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 499–500, 2006.

SILVERSTEIN, Robert M.; WEBSTER, Francis X.; KIEMLE, David J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2005.

SINHA RAY, Suprakas. Polylactide-based bionanocomposites: A promising class of hybrid materials. **Accounts of Chemical Research**, [s. l.], v. 45, n. 10, p. 1710–1720, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ar3000376>

SOUSA, Sónia *et al.* Poly(lactic acid)/Cellulose Films Produced from Composite Spheres Prepared by Emulsion-Solvent Evaporation Method. **Polymers**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 66, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym11010066>

STAMPELLA, Alessandra *et al.* Synthesis and characterization of a novel poly(vinyl alcohol) 3D platform for the evaluation of hepatocytes' response to drug administration. **Journal of Materials Chemistry B**, [s. l.], v. 1, n. 24, p. 3083, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c3tb20432d>

SU, Dandan *et al.* Fabrication and characterization of collagen-heparin-polypyrrole composite conductive film for neural scaffold. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 129, p. 895–903, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.087>

TASHAKORI-MIYANROUDI, Mahsa *et al.* Conductive carbon nanofibers incorporated into collagen bio-scaffold assists myocardial injury repair. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 163, p. 1136–1146, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.259>

THOMAS, S.; GROHENS, Y.; JYOTISHKUMAR, P. (org.). **Characterization of Polymer Blends: Miscibility, Morphology, and Interfaces**. [S. l.]: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2015.

WAHID, Fazli *et al.* **Nanocomposite scaffolds for tissue engineering; properties, preparation and applications**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813741-3.00031-5>

WAN, Ying; WU, Hua; WEN, Dijiang. Porous-Conductive Chitosan Scaffolds for Tissue Engineering, 1. **Macromolecular Bioscience**, [s. l.], v. 4, n. 9, p. 882–890, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mabi.200400044>

WANG, Fan *et al.* Novel electroactive PVA-TOCN actuator that is extremely sensitive to low electrical inputs. **Smart Materials and Structures**, [s. l.], v. 23, n. 7, p. 074006, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0964-1726/23/7/074006>

WANG, Shuping *et al.* Fabrication and characterization of conductive poly (3,4-ethylenedioxythiophene) doped with hyaluronic acid/poly (L-lactic acid) composite film for biomedical application. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, [s. l.], v. 123, n. 1, p. 116–125, 2017a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2016.07.010>

WANG, Shuping *et al.* Neural stem cell proliferation and differentiation in the conductive PEDOT-HA/Cs/Gel scaffold for neural tissue engineering. **Biomaterials Science**, [s. l.], v. 5, n. 10, p. 2024–2034, 2017b. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c7bm00633k>

WANG, Xiaoxue *et al.* High electrical conductivity and carrier mobility in oCVD PEDOT thin films by engineered crystallization and acid treatment. **Science Advances**, [s. l.], v. 4, n. 9, p. 1–10, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat5780>

WANG, Yansong *et al.* pH-Sensitive Polyacrylic Acid (PAA) Hydrogels Trapped with Polysodium-p-Styrenesulfonate (PSS). **Journal of Macromolecular Science, Part B**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 563–571, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00222340600770111>

WYPYCH, George. **Handbook of polymers**. 2. ed. Toronto: ChemTec Publishing, 2016.

XU, Chao *et al.* Biodegradable and electroconductive poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/carboxymethyl chitosan hydrogels for neural tissue engineering. **Materials Science and Engineering: C**, [s. l.], v. 84, n. July 2017, p. 32–43, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.11.032>

XU, Yifan *et al.* Biodegradable Scaffolds for Urethra Tissue Engineering Based on 3D Printing. **ACS Applied Bio Materials**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 2007–2016, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b01151>

XUE, Bai *et al.* Highly electrically conducting poly(L-lactic acid)/graphite composites prepared via in situ expansion and subsequent reduction of graphite. **Journal of Polymer Engineering**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 167–177, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/polyeng-2016-0293>

YANG, Boguang *et al.* A conductive PEDOT/alginate porous scaffold as a platform to modulate the biological behaviors of brown adipose-derived stem cells. **Biomaterials Science**, [s. l.], v. 8, n. 11, p. 3173–3185, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c9bm02012h>

YAZDIMAMAGHANI, Mostafa *et al.* Biomineralization and biocompatibility studies of bone conductive scaffolds containing poly(3,4-ethylenedioxythiophene):poly(4-styrene sulfonate) (PEDOT:PSS). **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 12, p. 1–11, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5599-8>

YU, Changchun *et al.* A Cytocompatible Robust Hybrid Conducting Polymer Hydrogel for Use in a Magnesium Battery. **Advanced Materials**, [s. l.], v. 28, n. 42, p. 9349–9355, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adma.201601755>

ZHANG, Fan; KING, Martin W. Biodegradable Polymers as the Pivotal Player in the Design of Tissue Engineering Scaffolds. **Advanced Healthcare Materials**, [s. l.], v. 9, n. 13, p. 1901358, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adhm.201901358>

ZHANG, Kai *et al.* A facile approach to constructing efficiently segregated conductive networks in poly(lactic acid)/silver nanocomposites via silver plating on microfibers for electromagnetic interference shielding. **Composites Science and Technology**, [s. l.], v. 156, p. 136–143, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2017.12.037>

ZHANG, Yun-Fei *et al.* Flexible, stretchable and conductive PVA/PEDOT:PSS composite hydrogels prepared by SIPN strategy. **Polymer Testing**, [s. l.], v. 81, n. November 2019, p. 106213, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106213>

ZHANSHAYEVA, Lyazzat; FAVARON, Valentina; LUBINEAU, Gilles. Macroscopic Modeling of Water Uptake Behavior of PEDOT:PSS Films. **ACS Omega**, [s. l.], v. 4, n. 26, p. 21883–21890, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02866>

ZHAO, Qin *et al.* The structure and properties of PEDOT synthesized by template-free solution method. **Nanoscale Research Letters**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 557, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-557>

ZHAO, Yahong *et al.* Application of conductive PPy/SF composite scaffold and electrical stimulation for neural tissue engineering. **Biomaterials**, [s. l.], v. 255, n. January, p. 120164, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120164>

ZHOU, Jian *et al.* The temperature-dependent microstructure of PEDOT/PSS films:

insights from morphological, mechanical and electrical analyses. **J. Mater. Chem. C**, [s. l.], v. 2, n. 46, p. 9903–9910, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C4TC01593B>

ZHU, Wei *et al.* Enhanced neural stem cell functions in conductive annealed carbon nanofibrous scaffolds with electrical stimulation. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 2485–2494, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.018>

ZHU, Xuejun *et al.* Effect of Glycerol on the Properties of the Cross-Linked Polyvinyl Alcohol Hydrogel Beads. **ChemistrySelect**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 467–470, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/slct.201701975>