

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CAMPUS SOROCABA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

Rodrigo César Gomes

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO POLI(PCL-TMC)URETANA PARA
UTILIZAÇÃO COMO BIOMATERIAL

Sorocaba

2017

Rodrigo César Gomes

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO POLI(PCL-TMC)URETANA PARA
UTILIZAÇÃO COMO BIOMATERIAL

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós Graduação em Ciência dos Materiais
para a obtenção do título de Mestre em
Ciência dos Materiais.

Orientador: Eliana Ap. Rezende Duek

Co-orientador: Daniel Komatsu

Sorocaba

2017

Gomes, Rodrigo Cesar

Síntese e caracterização do Poli(PCL-TMC)uretana para utilização como biomaterial / Rodrigo Cesar Gomes. -- 2017.

69 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal de São Carlos, campus Sorocaba, Sorocaba

Orientador: Eliana Aparecida de Rezende Duek

Banca examinadora: Vágner Roberto Botaro, Márcia Adriana Tomaz Duarte

Bibliografia

1. Polímeros (Materiais). 2. Síntese polimérica. 3. Poliuretana. I. Orientador. II. Universidade Federal de São Carlos. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pelo Programa de Geração Automática da Secretaria Geral de Informática (SIn).

DADOS FORNECIDOS PELO(A) AUTOR(A)

FOLHA DE APROVAÇÃO

RODRIGO CÉSAR GOMES

“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO POLI(PCL-TMC)URETANA PARA
UTILIZAÇÃO COMO BIOMATERIAL”.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais - PPGCM, para obtenção do título de mestre em Ciência dos Materiais. Área de concentração Materiais Funcionais e Polímeros de Fontes Renováveis, da Universidade Federal de São Carlos. Sorocaba, 03 de março de 2017.

Orientador(a)



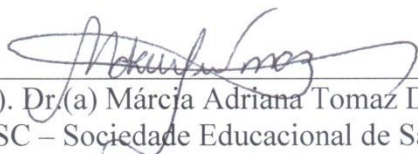
Prof. (a). Dr.(a) Eliana Aparecida de Rezende Duek
UFSCar – Universidade Federal de São Carlos, campus Sorocaba

Examinador(a)



Prof. (a) Dr. (a) Vagner Roberto Botaro
UFSCar – Universidade Federal de São Carlos, campus Sorocaba

Examinador(a)



Prof. (a). Dr.(a) Márcia Adriana Tomaz Duarte
SOCIESC – Sociedade Educacional de Santa Catarina



DEDICATÓRIA

À minha mãe Ivone, que me deu a vida e sempre me apoiou em todos os momentos.
Ao meu pai Jurandir, que me ensinou o prazer de ler e aprender. À minhas irmãs
Jussara, Lusinete e Salete, e ao meu irmão Robsom, que foram meus primeiros
mentores.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, que além de me dar a vida, também me ajudou a ser quem sou hoje. E ao meu pai, que nos deixou, mas que sempre estará comigo através dos ensinamentos.

Às minhas irmãs e ao meu irmão, por serem meus exemplos de vida.

À minha amiga e namorada Kalita Morais, por estar ao meu lado em tantos momentos e ter sido o meu grande apoio.

À minha querida orientadora, Eliana Duek, pelos ensinamentos, pela direção e pelas palavras amigas e mansas que sempre me acalmavam e motivavam.

Ao meu co-orientador Daniel Komatsu e à sua adorável esposa Maíra Rezende, que juntos abriram uma imensa porta pra que eu pudesse me inserir no meio acadêmico.

Aos Professores Vágner Botaro, Walter Waldman e Márcia Duarte que prontamente aceitaram participar da qualificação e também da defesa da dissertação. Suas contribuições foram imensamente importantes para este trabalho.

À querida Adriana Motta que mesmo distante geograficamente, sempre se fez presente com suas importantes contribuições.

Aos amigos do Labiomat – Laboratório de Biomateriais: Daniel Mistura, Carolini Brandolise, Igor Roversi, Juliana Almeida, Moema Hausen, Priscila Breda, Ricardo Juvêncio, Silvia Cattani, Vinícius Mello e à amiga de longa data Virgínia Nazato. À todos um agradecimento especial pela convivência e pelo auxílio.

Aos amigos do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais: Bárbara Silva, Bianca Delazari, Janine Sanches, Meire Hosokawa, Thiago Cônsul e Thiago Magueta, que dividiram comigo a sala e os trabalhos durante as disciplinas obrigatórias.

Aos amigos da Fatec Sorocaba: Aline Santos, Jéssica Gonçalves, Maycon Ribino, e Tiago Roma. Um agradecimento especial ao Gabriel Andrade que gentilmente ajudou em alguns ensaios.

Ao Sr. William Capelupi e à empresa TA Instruments que permitiu utilizar seus equipamentos para a realização dos ensaios térmicos de DSC e TGA.

Se não buscarmos o impossível, acabamos por não realizar o possível.

Leonardo Boff

RESUMO

GOMES, Rodrigo César. Síntese e caracterização do Poli(PCL-TMC)uretana para utilização como biomaterial. 2017. 67f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Universidade Federal de São Carlos, *campus* Sorocaba, Sorocaba, 2017.

Dentre os polímeros largamente investigados como materiais para a engenharia tecidual, a poliuretana tem o seu lugar de destaque. A necessidade de dispositivos com determinadas propriedades mecânicas aliadas à capacidade de ser biodegradável e biorreabsorvível vem motivando a comunidade científica a buscar cada vez mais novos materiais objetivando minimizar os desconfortos e aumentar a qualidade de vida da população. O presente trabalho objetivou sintetizar um novo copolímero produzido a partir da Policaprolactona (PCL) e do Trimetileno Carbonato (TMC) com inserção de grupos uretanas na cadeia polimérica. Tal síntese possibilitou aliar as propriedades mecânicas presentes na Poliuretana e no PCL, com o aumento da elasticidade conferido pelo TMC, além de permitir o aumento da taxa de degradação, *in vivo*, da poliuretana devido a presença do TMC. A síntese do pré-polímero ocorreu na polimerização em massa entre o PCL-diol e o TMC com relação 50/50 em massa, utilizando o SnOct₂ como catalisador. Esta síntese foi confirmada via FTIR e RMN ¹H. A análise de GPC do pré-polímero apresentou Mn aproximadamente de 6.000 g.mol⁻¹, Mw aproximadamente 12.000 g.mol⁻¹ e o IP próximo de 2. A formação do poli(PCL-TMC)uretana ocorreu via polimerização em solução entre o pré-polímero e o HDI, utilizando como solvente o 1,2-dicloroetano e a razão molar de 1 : 2 (pré-polímero/HDI). A confirmação desta síntese ocorreu através do FTIR e do RMN ¹H. A caracterização térmica ocorreu através das técnicas de DSC e TG. Não se observou na curva de DSC a temperatura de fusão, indicando que provavelmente o copolímero formado é amorfo, e a T_g encontrada foi de -40 °C. O TG indicou a T_{onset} e a T_d, sendo respectivamente 285 °C e 301 °C. Foram obtidas amostras porosas do copolímero através do processo de liofilização em solução as quais foram analisadas pelo ensaio de MEV, onde se verificou valor de diâmetro médio de poro de aproximadamente 38 µm, indicando a possibilidade de crescimento celular. Desse modo, obteve-se um novo copolímero com potencial aplicação como biomaterial.

Palavras-chave: Poliuretana, Policaprolactona, Trimetileno Carbonato, Biomaterial.

ABSTRACT

Among the polymers widely investigated as materials for tissue engineering, polyurethane has its place of prominence, mainly due to the high flexibility and tenacity. The need for devices with certain mechanical properties combined with the ability to be biodegradable and bioreabsorbable motivates the scientific community to increasingly seek the creation of new materials in order to minimize the discomforts and increase the quality of life of the population. The present work aimed to synthesize a new copolymer produced from PCL and TMC with creation of urethane groups in the polymer chain. This synthesis combined the mechanical properties present in Polyurethane and PCL, with the increase of the modulus of elasticity conferred by the TMC, and allowed the increase of the degradation rate of the polyurethane due to the TMC. Prepolymer synthesis occurred in the bulk polymerization between PCL diol and TMC at 50/50 mass ratio using SnOct₂ as catalyst. This synthesis was confirmed by FTIR and ¹H NMR. The GPC analysis of three samples of the prepolymer showed Mn approximately 6000 g.mol⁻¹ and Mw 12000 g.mol⁻¹ with the IP close to 2. The poly (PCL-TMC) urethane formation occurred via solution polymerization between the prepolymer and HDI using solvent 1,2-dichloroethane and the molar ratio of 1: 2 (prepolymer / HDI). This synthesis was confirmed by FTIR and ¹H NMR. Thermal characterization was performed using the DSC and TG techniques. There were no melt and crystallization temperatures in the DSC curve, indicating that the copolymer formed is probably amorphous, and the Tg found was -40 ° C. The TG indicated T_{onset} and T_d, respectively 285 ° C and 301 ° C. Porous were made into the copolymer through solution freeze-drying and SEM test was performed on the porous material, and a mean pore diameter of approximately 38 μm was found, indicating the possibility of cell growth. Therefore, a new copolymer with potential application in biomaterials was created.

Keywords: Polyurethane, Polycaprolactone, Trimethylene Carbonate, Biomaterial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Reação de Polimerização da Policaprolatona.....	20
Figura 2 - Reação de Polimerização do Poli(Trimetileno Carbonato).....	21
Figura 3 - Reação de formação do grupo Uretana envolvendo um Diisocianato e um Diol.....	23
Figura 4 - Representação esquemática de Poliuretana segmentada.....	24
Figura 5 - Organograma da metodologia utilizada na síntese e caracterização da poliuretana.....	29
Figura 6 - Estrutura química do trimetileno carbonato.....	30
Figura 7 - Estrutura química do Poli(Caprolactona diol) indicada pelo fabricante	30
Figura 8 - Estrutura química do Poli(trimetileno carbonato – co – Policaprolactonadiol).....	31
Figura 9 - Estrutura química do hexametileno diisocianato.....	31
Figura 10 - Estrutura química da Poli(PCL-TMC)uretana.....	31
Figura 11 - Reação do grupo uretano com terminações isocianatos levando à formação de grupos alofanatos e biuretos.....	35
Figura 12 - Membrana produzida a partir da Poli(PCL-TMC)uretana.....	35
Figura 13 - Espectro FTIR do PCL-diol.....	37
Figura 14 - Espectro FTIR do Pré-polímero (TMC-co-PCL-diol).....	38
Figura 15 - Espectro FTIR do Poli (PCL-TMC)uretana.....	39
Figura 16 - Espectro FTIR do Poli (PCL-TMC)uretana ampliado na região da ligação –N–H.....	39
Figura 17 - Espectro RMN de H ¹ do PCL2000 diol.....	40
Figura 18 - Espectro RMN de H ¹ do PTMC2500 diol.....	41
Figura 19 - Espectro RMN de H ¹ do pré-polímero sintetizado.....	41
Figura 20 - Região entre 4,50 e 3,65 ppm ampliada do espectro RMN de H ¹ do pré-polímero sintetizado.....	42

Figura 21 - Região entre 2,40 e 0,90 ppm ampliada do espectro RMN de H ¹ do pré-polímero sintetizado.....	43
Figura 22 - Espectro RMN de H ¹ da Poli(PCL-TMC)uretana sintetizada.....	43
Figura 23 - Curva do DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana.....	44
Figura 24 - Curva de DSC relacionadas ao segundo aquecimento obtida da Poli(PCL-TMC)uretana.....	45
Figura 25 - Termograma obtido a partir da análise termogravimétrica da Poli(PCL-TMC)uretana.....	46
Figura 26 – Arcabouço poroso produzido com a Poli(PCL-TMC)uretana através do processo de liofilização.....	47
Figura 27 - Micrografia superficial da Poli(PCL-TMC)uretana com ampliação de a) 100X, b) 250X e c)500X.....	48
Figura 28 - Micrografia da Poli(PCL-TMC)uretana fraturada com ampliação de a) 100X, b) 250X e c)500X.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados de GPC de três amostras do Pré-polímero.....	36
Tabela 2 - Principais medidas diâmetro de poros da superfície e da superfície de fratura obtida por liofilização da solução de Poli(PCL-TMC)uretana.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI	Butametileno diisocarbonato
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
FTIR	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
GPC	Cromatografia de Permeação em Gel
HDI	Hexametileno diisocarbonato
IP	Índice de Polidispersão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
Mn	Massa molar média
Mw	Massa molar ponderal média
PCL	Poli(ϵ -caprolactona)
PCL-diol	Poli(ϵ -caprolactona)-diol
PGA	Poli(ácido glicólico)
PHB	Poli(hidroxiacetato)
PHV	Poli(hidroxiacetato)
PLA	Poli(ácido lático)
PTMC	Poli(trimetileno carbonato)
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de próton (^1H)
SnOct ₂	2-etilexanoato de estanho
T _d	Temperatura de perda máxima de massa
T _g	Temperatura de transição vítrea
TGA	Análise Termogravimétrica
TMA	Análise termomecânica
TMC	Trimetileno Carbonato
T _{onset}	Temperatura inicial de degradação extrapolada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. Objetivo Geral.....	15
2.2. Objetivos Específicos.....	15
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1. Biomateriais.....	16
3.2. Polímeros Biorreabsorvíveis.....	18
3.3. Policaprolactona.....	19
3.4. Politrimetileno Carbonato.....	20
3.5. Poliuretana.....	22
3.6. Aplicações de Poliuretanas como Biomaterial.....	24
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1. MATERIAIS.....	28
4.2. MÉTODOS.....	28
4.2.1. Síntese do Pré-polímero Poli(trimetileno carbonato – co – Policaprolactona diol), (Poli(TMC-co-PCL-diol)).....	28
4.2.2. Síntese da Poli(PCL-TMC)uretana.....	30
4.2.3. CROMATOGRAFIA DE PERMEAÇÃO EM GEL (GPC).....	31
4.2.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ¹ H (RMN).....	32
4.2.5. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	32
4.2.6. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	32
4.2.7. TERMOGRAVIMETRIA (TG).....	33
4.2.8. PRODUÇÃO DE POROS.....	33

4.2.9. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	33
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
5.1. CROMATOGRAFIA DE PERMEAÇÃO EM GEL (GPC) DO PRÉ- POLÍMERO.....	36
5.2. ESPECTROSCOPIA DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	36
5.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ¹ H (RMN).....	40
5.4. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	44
5.5. TERMOGRAVIMETRIA (TG).....	45
5.6. PRODUÇÃO DE POROS NA POLI(PCL-TMC)URETANA.....	46
5.7. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	48
6. CONCLUSÕES.....	50
PERSPECTIVAS FUTURAS.....	51
REFERÊNCIAS.....	52

1. INTRODUÇÃO

Os biomateriais poliméricos são considerados ótimas alternativas para o desenvolvimento de dispositivos médicos e vem ganhando espaço na substituição de materiais metálicos e cerâmicos em certas aplicações. Essa maior preferência deve-se à baixa densidade, facilidade de moldagem e, sobretudo, por não ser necessário um segundo procedimento cirúrgico para a retirada do material implantado. Além disso, algumas aplicações biomédicas exigem que o material possua elevada flexibilidade e tenacidade. Para esta demanda as poliuretanas, produzidas através da reação entre o diisocianato e diol, se apresentam como alternativa bastante difundida, uma vez que este grupo de polímeros possui como característica essas duas propriedades, atrelada, também, a bioestabilidade e biocompatibilidade.

Por sua vez, a poli(caprolactona), pertencente a classe dos poliésteres, é outro material polimérico bastante aplicado na área da engenharia tecidual, pois apresenta propriedades viscoelásticas e reológicas que tornam sua manipulação mais simples, sobretudo quando comparada com outros polímeros biorreabsorvíveis. Contudo a sua taxa de degradação, assim como da poliuretana, é lenta, limitando sua utilização quando em implante temporário de curta duração. Diferentemente da poliuretana e da poli(caprolactona), o poli(trimetileno carbonato) apresenta taxa de degradação maior, sobretudo quando *in vivo*, graças à ação de enzimas. Porém não foi bem aceito em função de suas propriedades mecânicas serem deficientes, de modo que é muito utilizado para a produção de copolímeros e blendas a fim de baixar o módulo de elasticidade.

Tendo em vista esse panorama, a copolimerização desses materiais permitirá o desenvolvimento de um material com as propriedades inerentes à poliuretana, porém com uma taxa de degradação maior do que a apresentada pela poliuretana e poli(caprolactona) pura. Apesar da literatura científica reportar inúmeros trabalhos com esses polímeros individualmente, a obtenção de uma poliuretana à base de policaprolactona e trimetileno carbonato, obtida através da copolimerização, mostra-se uma proposta inovadora e atual, contribuindo dessa forma, com o desenvolvimento de um novo biomaterial, com propriedades específicas para aplicações que exijam um efeito alongamento quando submetido à compressão.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Sintetizar e caracterizar uma Poliuretana a base de PCL-TMC visando aplicação como biomaterial.

2.2. Objetivos específicos

- 1) Melhorar a tenacidade e flexibilidade dos poli(ésteres) biorreabsorvíveis através da síntese do Poli(PCL-TMC)uretana para potencial aplicação biomédica.
- 2) Caracterizar química e termicamente o copolímero sintetizado.
- 3) Produzir poros no material e analisar o diâmetro médio visando a criação de um arcabouço poroso para uma potencial aplicação como biomaterial.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Biomateriais

No campo da engenharia de tecidos, um papel indispensável é desempenhado pelos biomateriais, que visam aumentar a capacidade regenerativa ou reconstrutiva de um dado tecido ou órgão. Na conferência para Consenso sobre Biomateriais realizada em 1986, o termo biomaterial foi definido como sendo “Um material não vivo usado em dispositivo médico, ou biomédico, visando interação com sistemas biológicos” (WILLIAMS, 1987). Contudo a definição sofreu adequações, uma vez que não havia a inclusão de materiais de origem natural bem como não acompanhava as estratégias de intervenções biomédicas resultante de avanços científicos e tecnológicos, sendo, portanto, mais refinada: “Um biomaterial é destinado a fazer interface com sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar, ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do corpo” (WILLIAMS, 2009).

O uso de biomateriais não é recente, e sua aplicação na correção dos mais diversos tipos de problemas relacionados à saúde humana remonta à antiguidade. Há registro, por exemplo, do uso de suturas de linho e ouro no Antigo Egito (2000 ac) e de intestino de gatos na Europa, durante a Idade Média, assim como de dentes artificiais feitos de conchas pelos maias (600 ac), de ferro pelos franceses (200 ac) e de ouro e madeira pelos romanos, chineses e astecas. Substitutos ósseos feitos de madeira também foram encontrados no Antigo Egito e na Europa da Idade Média, tendo sido observada eficiente osseointegração. Apesar do longo histórico, apenas em meados do século XX, houve a utilização com sucesso dos primeiros biomateriais metálicos para o reparo ósseo, em que sua composição era de aço inoxidável e ligas de cobalto e cromo (CHARNLEY, 1960; RATNER, *et al.*, 2004). Nessa época a busca era concentrada em torno de materiais bioinertes, ou seja, o foco era o material.

Entretanto, com o passar do tempo, a meta passou a ser a bioatividade dos biomateriais e, mais recentemente, o objetivo tem sido a regeneração de um tecido funcional de fato, com foco no aspecto biológico. Ou seja, inicialmente tinha-se por objetivo a obtenção de materiais biocompatíveis que pudessem substituir um tecido danificado e prover suporte mecânico, com mínima resposta biológica do paciente

(PIRES, *et al.* 2015). Com o passar do tempo, buscou-se aumentar a vida do implante por sua interação com a interface do tecido hospedeiro, em seguida, focou-se no desenvolvimento de materiais biodegradáveis, com capacidade de serem incorporados ou absorvidos (após dissolução) pelo tecido hospedeiro. Entretanto uma nova geração de biomateriais vem sendo estudada e projetada para uso biológico, os quais possuem propriedades bioativas que incluem integração óssea e integração de tecido (JONES, 2013; SEBDANI, 2012; LUCCHESI, *et al.* 2010).

Entre os diferentes tipos de matérias-primas disponíveis para a obtenção de biomateriais, a classe dos metais destaca-se por apresentar excelente desempenho mecânico, como alta resistência à fadiga e à fratura. Devido a estas características, os metais têm sido amplamente utilizados como componentes estruturais visando a substituição, reforço ou estabilização de tecidos rígidos, os quais são constantemente submetidos a altas cargas de tração e compressão. Dentre os metais mais utilizados na área médica pode-se destacar os grupos dos aços inoxidáveis, as ligas de titânio e o titânio comercialmente puro, e as ligas à base de cobalto-cromo (HOLZAPFEL, *et al.* 2013).

Por sua vez, as cerâmicas incluem uma ampla gama de compostos que tiveram papel essencial no desenvolvimento dos biomateriais. As aplicações englobam as mais diversas áreas, como instrumentos de diagnósticos (termômetros, fibras para endoscopia), próteses ortopédicas, dispositivos para a reconstrução odontológica e maxilo-facial, válvulas cardíacas, traqueias artificiais e preenchimentos ósseos. O vasto campo de aplicação se deve, em grande parte, a propriedades cristalográficas e a superior compatibilidade químicas das cerâmicas com o meio fisiológico e com tecidos rígidos, como ossos e dentes (SMITH & HASHEMI, 2012). Dentre as cerâmicas mais utilizadas na área médica pode-se destacar a alumina, a zircônia, o fosfato de cálcio, os biovidros e as vitrocerâmicas. E, por fim, os materiais poliméricos vem ganhando cada vez mais espaço na área médica. Dentre os materiais poliméricos destaca-se o poli(ácido láctico), o poli(ácido glicólico), e seus copolímeros, poli(caprolactona), poli(diáxanona), poli(hidróxi butirato) e alguns policarbonatos e poliuretanos (HEATH & COOPER, 2013).

Atualmente, para o desenvolvimento de próteses temporárias, ligamentos, meniscos, discos intervertebrais, estruturas porosas tridimensionais como arcabouços para engenharia tecidual, os biomateriais poliméricos biorreabsorvíveis

são considerados como excelentes alternativas frente aos materiais metálicos e cerâmicos (SIONKOWSKA, 2011; NAVARRO, *et al.*, 2008). Tal sucesso tem como causa a excelente biocompatibilidade com o tecido, sua não-toxicidade, sua baixa densidade, além do fato de ser desnecessária uma segunda cirurgia para retirada do biomaterial implantado (CHEN, 2013).

3.2. Polímeros Biorreabsorvíveis

A escolha de um polímero para utilização como biomaterial deve seguir dois critérios: propriedades mecânicas adequadas à aplicação a que se propõe e tempo de degradação compatível com tal aplicação (MIDDLETON, TIPTON, 2000). Além disso, para o uso como biomaterial biorreabsorvível pelo organismo, um polímero deve apresentar os seguintes requisitos: sofrer degradação no organismo somado ao fator bioabsorção, ou seja, o material deve ser metabolizado pelo organismo após ter cumprido sua função; não provocar respostas inflamatórias nos tecidos onde foi implantado; ser processado facilmente ao produto destinado ao tratamento além de ser facilmente esterilizável (MOURA, 2007).

A degradação dos polímeros biodegradáveis em meios fisiológicos ocorre por hidrólise das macromoléculas, o que resulta em fragmentos reduzidos até a formação de subprodutos estáveis simples (ZHAO, *et al.*, 2005). O processo de degradação é passível de diversos mecanismos, por exemplo a catálise de micro-organismos aeróbicos e anaeróbicos no meio ambiente, ou processos biologicamente ativos como as reações enzimáticas. Contudo, a clivagem hidrolítica é o mecanismo mais comum (SATYANARAYAMA, CHATTERJI, 1993). Um polímero hidroliticamente degradável possui em sua composição grupos susceptíveis a clivagem pela água que podem incluir ésteres, carbonatos, uretanos, uréias, amidas, anidridos, etc. (LI, 1999). Dentre os principais polímeros biorreabsorvíveis, figuram o poli (ácido láctico) (PLA), o poli (ácido glicólico) (PGA), a poli (ϵ -caprolactona) (PCL), o poli (hidroxivalerato) (PHV) e o poli (hidroxibutirato) (PHB) (BARBANTI, *et al.*, 2005).

A utilização de polímeros biorreabsorvíveis como dispositivos temporários já é uma realidade constante em variados procedimentos médicos. Nos últimos anos, uma grande gama de materiais poliméricos reabsorvíveis foram pesquisados para

utilização como biomateriais, conforme disposto nos trabalhos de revisão em Gloria, *et al.* (2010), Pillai e Sharma (2010) e Vert (2011), entre outros. Dentre as principais qualidades dos polímeros sintéticos estão suas propriedades mecânicas e bioquímicas, biocompatibilidade e características de degradação que podem ser alteradas em relação aos polímeros naturais. Estes possibilitam a síntese conforme a demanda necessária, bem como podem ser produzidos em caráter uniforme e com grande grau de pureza (RAGHUNATH, *et al.*, 2005).

Copolímeros e blendas biorreabsorvíveis tem sido produzidos com intenções distintas e com compostos diferentes. A grande vantagem na mistura de diversos polímeros se situa na combinação de propriedades dos materiais escolhidos, sendo possível produzir materiais para diferentes aplicações, nas quais os polímeros individuais não são adequados. Além da melhoria das propriedades mecânicas e físico-químicas, em alguns casos, a adição de um polímero a outro resulta num material com melhor processabilidade e propriedades finais (PRAZERES, *et al.*, 2009).

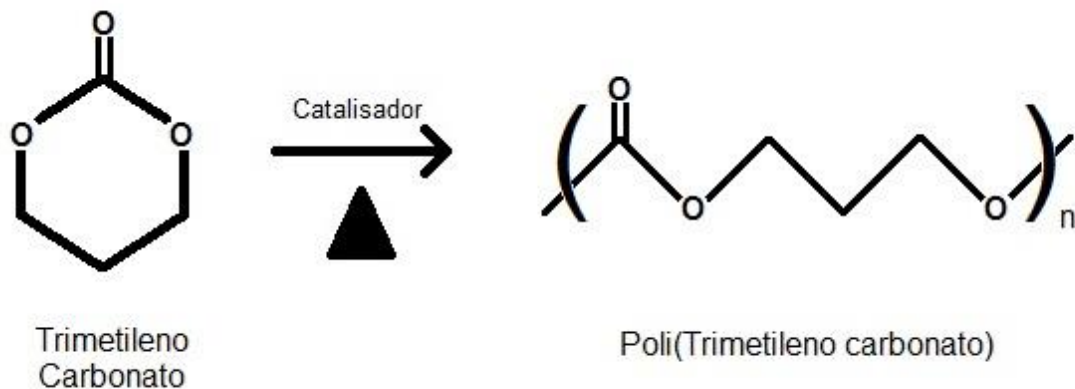
O comportamento biológico de polímeros sintéticos tem sido objeto de estudo de diferentes trabalhos *in vitro* e *in vivo* (TIENEN, *et al.*, 2009; YANG, *et al.*, 2010; PARK, *et al.*, 2011; KORPELA, *et al.*, 2013; MOGOSANU & GRUMEZESCU, 2014).

3.3. Policaprolactona

A Policaprolactona (PCL) é um poliéster sintético, produzido a partir da polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona (figura 1). Como todo poli(α -hidroxiácido), é biodegradável e biorreabsorvível (FABBRI, *et al.*, 2010). Em meio corpóreo, geralmente, sua degradação ocorre via hidrólise, contudo em alguns casos pode ocorrer por meio enzimático, dependendo do tecido que é implantado (ELDSÄTER, *et al.*, 2000). Em ambos os casos, a degradação ocorre pela quebra das ligações ésteres, que gera grupos terminais carboxilato e álcool (ARAÚJO, *et al.*, 2008). O material é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em embalagens alimentícias, liberação controlada de fármacos e também para a confecção de suturas e implantes ósseos. Também se trata de um polímero semi-cristalino hidrofóbico e com temperatura de transição vítrea de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (NEPPALLI, *et al.*, 2011).

que haja fratura do material. Diversos polycarbonatos alifáticos, bem como seus copolímeros têm sido estudados nos últimos anos (WANG, *et al*, 2016; AL-ZEMI, *et al.*, 2000; WANG, *et al.*, 1998). Entre esses, o poli (trimetileno carbonato) (PTMC), cujo processo de polimerização se encontra na figura 2, têm-se mostrado interessante para aplicações biomédicas, contudo a utilização deste polímero elastomérico não foi bem aceita em função de suas propriedades mecânicas se mostrarem deficientes (PÊGO, 2002), porém sua eficiência como implante biomédico já foi previamente demonstrada (PÊGO, *et al*, 2003a; YANG, *et al*, 2010; LEEUWEN, *et al*, 2012a; LEEUWEN, *et al*, 2012b).

Figura 2 – Reação de Polimerização do Poli(Trimetileno Carbonato)



O PTMC possui estrutura amorfa ou de baixa cristalinidade com temperatura de transição vítrea em torno de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (LOFGREN, *et al.*, 1995), sua taxa de degradação *in vitro* é lenta, porém devido à ação de enzimas, sua taxa de degradação se torna rápida quando *in vivo*. (ZHU, *et al.*, 1991). A utilização deste polímero é voltada para obtenção de blendas e copolímeros, nos quais os materiais produzidos apresentam como característica baixos valores de módulo de elasticidade. Assim, a combinação dos monômeros torna possível a obtenção de um produto com propriedades mecânicas específicas e tempo de degradação adequado para diversas aplicações biomédicas (MOTTA, *et al*, 2014).

3.5. Poliuretana

A busca por materiais que apresentem, simultaneamente, características como elevada flexibilidade e tenacidade, têm chamado a atenção para o estudo das poliuretanas, uma vez que estes materiais apresentam boas propriedades mecânicas e químicas, assim como bioestabilidade e biocompatibilidade. Tais características aumentaram o interesse deste material por parte da área médica, especialmente em situações que exigem longa duração do dispositivo em tecidos tais como coração, fígado, vasos sanguíneos e sistemas urinários (GANJI, *et al.* 2014). Contudo, o número de aplicações que requerem biodegradabilidade ao invés de bioestabilidade está em ascensão, e conseqüentemente, a demanda por novas poliuretanas com uma taxa de degradação controlada também se encontra em crescimento (BEZWADA, 2009).

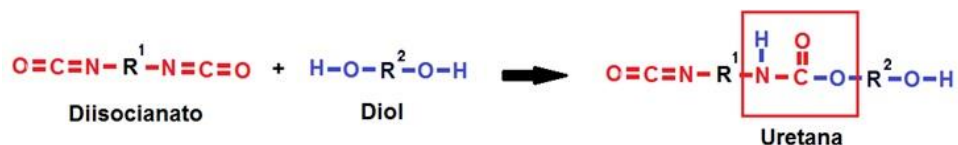
Os primeiros relatos referentes à síntese de poliuretanos foram realizados por Oto Bayer em 1937 e este material possui como principal característica o grupo uretana e sua síntese ocorre utilizando diisocianato e diol como matéria-prima (figura 3). O mecanismo de reação entre o isocianato e o álcool se mostra muito complexo e depende da estrutura química dos reagentes, dos catalisadores, dos solventes, etc. Sendo assim, não é aconselhável generalizações, entretanto a formação do grupo uretana tem como base a elevada reatividade do grupo isocianato ($-N=C=O$), de modo que ocorre um processo heterolítico, onde há o ataque nucleofílico do grupo hidroxila do álcool ao átomo de carbono da carbonila do isocianato. (FELISBERTI & TRINCA, 2014). Entretanto, grupos hidroxilas diálcoois terciários também reagem com isocianatos, mas devido ao impedimento estérico, a reatividade é baixa e a ligação uretana formada é degradada termicamente.

A síntese da poliuretana produz um polímero com baixa resistência mecânica, e esta propriedade pode ser alterada com a adição de um extensor de cadeia, que produz uma sequência estendida na cadeia do polímero. Estas sequências são segmentos rígidos que se associam em nanofases tridimensionais para aumentar a resistência mecânica (SZYCHER, 2012). A formação desta nanofase, a qual é composta de duas fases, leva a formação de regiões igualmente enriquecidas em segmentos flexíveis e rígidos. Deste modo a conformação do polímero tende a minimizar a energia livre interfacial. Conseqüentemente, quando exposto ao meio

poliar a composição da superfície da poliuretana terá uma proporção maior de segmentos polares rígidos. Isto se deve à mobilidade dos segmentos flexíveis. O grau de separação de fase entre os segmentos flexíveis e rígidos influencia diretamente as propriedades físicas, mecânicas e adesivas do polímero. Estas propriedades estão relacionadas à combinação dos constituintes das cadeias poliméricas, tamanho dos segmentos flexíveis, razão molar NCO/OH, tipo de extensor de cadeia e presença ou não de solventes na síntese (VIEZZER, 2009).

Poliuretanas termoplásticas biodegradáveis são sintetizadas usando um diisocianato, um diol e um extensor de cadeia. Embora os isocianatos alifáticos e aromáticos possuam aplicações interessantes, é importante salientar que a natureza cancerígena putativa dos compostos aromáticos vem aumentando a utilização do hexametileno diisocianato (HDI) e butano diisocianato (BDI) cujos produtos finais apresentam menor toxicidade (HOURSTON, 1997). Comumente, para se produzir uma poliuretana biodegradável, utiliza-se um diol que em sua cadeia corresponda à um poliéter, poliéster ou policarbonato.

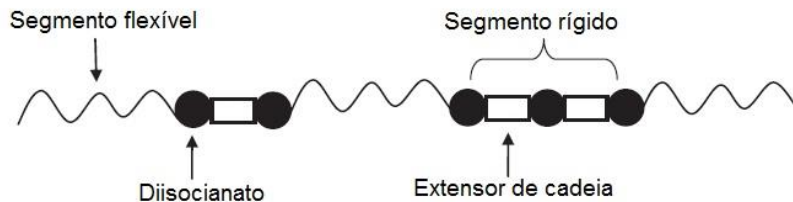
Figura 3 – Reação de formação do grupo Uretana envolvendo um Diisocianato e um Diol



As propriedades mecânicas de Poliuretanas segmentadas são altamente interessantes devido à separação de microfases de seus dois segmentos constitutivos: Segmentos flexíveis derivados do isocianato e segmentos rígidos derivados do extensor de cadeia (figura 4). O microdomínio flexível é amorfo e muitas vezes apresenta temperatura de transição vítrea inferior a 0 °C conferindo ao material um aspecto elastomérico. Em contrapartida, o microdomínio rígido pode cristalizar devido às fortes interações intermoleculares estabelecidas entre os grupos uretanos. Estes segmentos ordenados atuam como reticulações físicas fornecendo força de coesão da matriz polimérica permitindo assim que o material possua resistência a fluir quando é aplicada pressão. O sucesso na utilização destes polímeros se deve ao controle da estrutura, gerando propriedades adequadas para

aplicações que vão desde polímeros de engenharia até implantes (MA, *et al*, 2011; KLINEDINST, *et al*, 2012).

Figura 4 – Representação esquemática de Poliuretana segmentada



Estudos recentes demonstram um interesse e esforço por parte da comunidade científica em desenvolver novos materiais que possuam potencial para a utilização como biomateriais (YILGÖR, *et al*, 2015).

3.6. Aplicações de Poliuretanas como Biomateriais

A poliuretana apresenta excelentes características para ser utilizada em diversas aplicações biomédicas, uma vez que apresenta compatibilidade sanguínea e tecidual (GUELCHER, 2008). Com isso, síntese de novos biomateriais baseados em poliuretanas tem atraído atenção da comunidade científica nos últimos anos, assim como as variações dos processos e também das razões de segmentos rígidos e flexíveis na composição da cadeia polimérica. Tais estudos visam desenvolver materiais com características mecânicas específicas e tempo de degradação que permitam que o novo material possa ser utilizado para diversas aplicações biomédicas.

Wagner e colaboradores (2010) realizaram estudos sobre propriedades mecânicas e tempo de degradação de um poli(éster carbonato uretano)urea para a produção de arcabouços para engenharia tecidual. Suas pesquisas se basearam na síntese de poliuretanas com variação da razão molar entre o PCL e o Polihexametileno carbonato utilizado na produção do copolímero. Os materiais sintetizados apresentaram propriedades mecânicas atrativas para a aplicação em tecidos moles, bem como foi possível desenvolver arcabouços porosos. Também

apresentaram taxa de degradação compatível para aplicação em reparos de tecidos moles e procedimentos reconstrutivos.

Popescu e colaboradores (2010) estudaram por meio de métodos físico-químicos, a compatibilidade de misturas complexas poliuretana/colágeno hidrolisado/elastina/ácido hialurônico/sulfato de condroquina e a influência das glicosaminoglicanas na biocompatibilidade. Yang e colaboradores (2013) obtiveram um compósito, onde a matriz elastomérica poli(D,L- ácido lático)uretana recebeu como reforço a nano-hidroxiapatita para a aplicação em engenharia tecidual óssea.

Outro trabalho notável corresponde ao desenvolvimento de arcabouços produzidos através de poliuretanas baseadas em PCL e Polietileno glicol para a regeneração de nervo periférico desenvolvido por Xu e colaboradores (2014). Mishra e colaboradores (2014) em sua pesquisa analisaram o efeito da adição da argila na poliuretana, o qual foi denominado como poliuretana nanohíbrida, em relação a sua biocompatibilidade, capacidade de liberação de fármaco e biodegradação enzimática.

Grzesiak e colaboradores (2015) estudaram a capacidade da blenda de poliuretana/poli(ácido lático) e sua misturas em suportar as células gliais derivadas de bulbo olfativo visando regenerar tecido nervoso. Filip e colaboradores (2016) em seus estudos avaliaram a molhabilidade, parâmetros de tensão superficial em relação à biocompatibilidade e morfologia superficial do desoxicolato de sódio/poli(éster éter) uretana. Além disso, também avaliaram a eficiência antimicrobiana dessa poliuretana biocida analisando os testes antimicrobianos *in vitro* contra *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e três cepas de levedura como *Candida Albicans*, *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis*.

Para a regeneração miocárdica, Prabhakaran e colaboradores (2016) desenvolveram arcabouços com nanofibras produzidas a partir de poli(éster)uretana urea sintetizada e caracterizada em seu trabalho. Yang e colaboradores (2016) sintetizaram e caracterizaram Poli(caprolactona)uretana candidata à aplicação como enxerto vascular de pequeno diâmetro, onde os resultados obtidos através de ensaios *in vitro* demonstraram hemocompatibilidade e suas propriedades mecânicas e seu perfil de degradação o tornaram um biomaterial com potencial para a aplicação citada.

Shahrousvand e colaboradores (2016) avaliaram os nanocompósitos poliméricos de poliuretana/poli(ϵ -caprolactona), incorporando as nanopartículas magnéticas de magnetita, o qual apresenta potencial para ser utilizado na engenharia biomédica e tecidual.

A liberação controlada de fármacos também possui sua parcela de atenção nos últimos anos, sobretudo a de longo prazo. Neste sentido, Zhang e colaboradores (2016b) sintetizaram e caracterizaram um material cuja sua composição foi baseada em éteres, ésteres, uretanas e metacrilatos. Sua forma elastomérica permitiu a criação de membranas e assim foi possível utilizá-la como revestimentos de implantes para liberação controlada de fármacos, uma vez que a membrana carregada com antibiótico tetraciclina mostrou liberação prolongada durante 200 horas, em ensaios realizados pelos autores.

Chen e colaboradores (2017) avaliaram a atividade bactericida, propriedade coagulante, capacidade inchamento, propriedade mecânica e perfil de liberação de fármaco dos hidrogéis de poliuretano, com diferentes segmentos de diol, carregado com glucomanano konjac sulfatado. Já Tomecka e colaboradores (2017) em sua pesquisa avaliaram a possibilidade de utilização das nanofibras da blenda de poli(ácido láctico) e poliuretana, produzidas pelo processo de eletrofiação, como substratos potenciais para a cultura de células cardíacas.

Kucinska-Lipka e colaboradores (2017) avaliaram a síntese e as características das poliuretanas hidrofílicas modificadas com ácido ascórbico, as quais poderiam ser aplicadas no campo biomédico como, por exemplo, na medicina regenerativa de tecidos moles.

Entre tantas aplicações possíveis, uma que se destacou pela inovação tecnológica com ótimos resultados e vem ganhando destaque tanto na área industrial quanto acadêmica se refere à utilização da poliuretana para a obtenção de prótese meniscal. Um arcabouço altamente poroso produzido a partir de uma poliuretana alifática biodegradável tem sido comercializado pela empresa Orteq® Ltd com a marca Actifit®. Esta poliuretana possui no segmento flexível a Policaprolactona (SPENCER, *et al.*, 2012). Estudos mostraram que este material apresentou ótima biocompatibilidade e crescimento do tecido fibrocartilaginoso sugestivo de menisco (VERDONK, *et al.*, 2011), sendo que este material já foi

implantado em humanos para tratar lesões parciais irreparáveis em meniscos com bons resultados (VERDONK, *et al.*, 2012; BEAUFILS, *et al.*, 2013).

Tendo em vista as recentes pesquisas é possível verificar a versatilidade dos materiais baseados em poliuretanas no campo da engenharia tecidual, observando a grande potencialidade da poliuretana para ser aplicada em diversas áreas biomédicas. Portanto a demanda por novos materiais voltados para a área médica é uma necessidade, sobretudo o desenvolvimentos de polímeros do tipo elastoméricos biorreabsorvíveis.

Portanto, pretende-se neste trabalho a projeção de um material biocompatível e biodegradável mais tenaz e flexível através da síntese de uma poliuretana que possua em sua cadeia polimérica o copolímero PCL-TMC, bem como caracterizar química e termicamente o material sintetizado. É importante enfatizar que a síntese de uma poliuretana também se deu com a finalidade de facilitar a criação de poros em sua implantação através de técnicas conhecidas como lixiviação de partículas de sal, liofilização de soluções ou emulsões poliméricas, utilização de agente expensor, dentre outras (JANIK; MARZEC, 2015).

A presença de poros no biomaterial implantado é de grande importância, pois facilitaria a degradação por hidrólise do referido material devido ao aumento na área superficial, além desta microestrutura porosa tridimensional agir de forma a contribuir ao crescimento dos tecidos que estão sendo substituídos pelo implante temporário, que por sua vez é degradado e reabsorvido (MELCHELS; *et al.* 2009) (BARNES; *et al.* 2007).

Desse modo, este estudo envolveu a síntese de um material ainda não produzido com potencial para aplicações biomédicas, seja na regeneração guiada de tecidos, ou no curativo para a pele, como também no campo da ortopedia, através do desenvolvimento de prótese de menisco, de disco intervertebral, de cartilagem, etc.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MATERIAIS

Para a síntese do pré-polímero foi utilizado o monômero trimetileno carbonato (TMC) (Boehringer Ingelheim), 2-etilexanoato de estanho (SnOct_2) (Aldrich), Policaprolactona diol (PCL-diol) (M_n 2000 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) (Sigma-Aldrich), clorofórmio – PA (Synth) e metanol – PA (Synth).

Já para a síntese da PCL-TMC Poliuretana foi utilizado o monômero Hexametileno diisocianato – 98,0% (Fluka), 2-etilexanoato de estanho (SnOct_2) (Aldrich), 1,2-dicloroetano 99,8% (Sigma-Aldrich), clorofórmio – PA (Synth) e coagulado em metanol – PA (Synth). Todos os reagentes foram utilizados como recebidos.

4.2. MÉTODOS

A figura 5 apresenta um organograma com a sequencia de etapas realizadas para a obtenção da Poli(PCL-TMC)uretana, sendo que a descrição de cada etapa se encontra a seguir.

4.2.1. Síntese do Pré-polímero Poli(trimetileno carbonato – co – Policaprolactona diol), (Poli(TMC-co-PCL-diol)).

A síntese ocorreu via polimerização por abertura de anel do TMC, estando a sua estrutura química ilustrada figura 6 na presença de SnOct_2 como catalisador (WU *et al*, 2010). A proporção em massa de TMC e PCL-diol, cuja sua estrutura química se encontra na figura 7, foi de 50/50. A relação molar monômero/catalisador foi de 5000. Os reagentes foram adicionados e misturados em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio durante 3 horas a 160 °C. O pré-polímero foi dissolvido em clorofórmio e em seguida a solução foi adicionada lentamente em metanol gelado promovendo a precipitação do material sintetizado e consequentemente sua purificação. A solução permaneceu em resfriamento durante 48 horas. Transcorrido esse tempo o sobrenadante foi retirado e o material foi seco a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 24 horas e,

posteriormente, o material foi submetido a um processo de secagem sob vácuo por mais 24 horas, eliminando assim qualquer traço de solvente. A síntese do pré-polímero apresentou rendimento médio de 85% em massa dos reagentes inicialmente adicionados.

Figura 5 - Organograma da metodologia utilizada na síntese e caracterização da poliuretana.

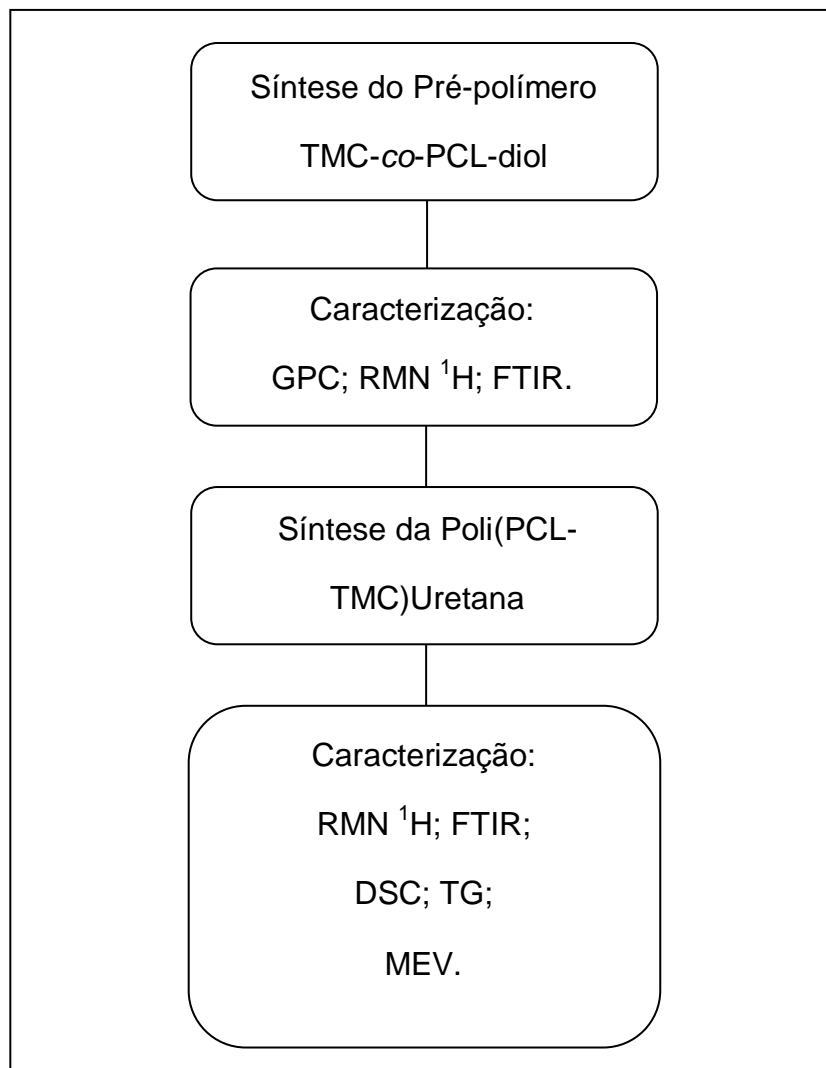


Figura 6 - Estrutura química
do trimetileno carbonato

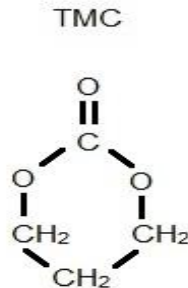
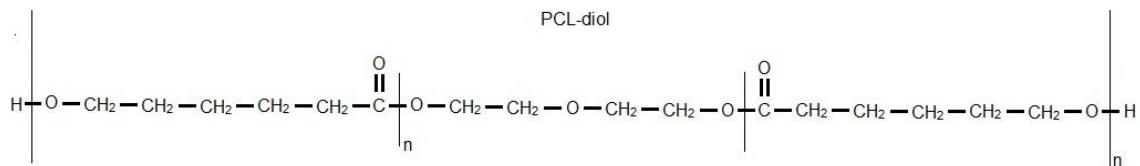


Figura 7 - Estrutura química do Poli(Caprolactona diol) indicada pelo fabricante



As condições para a síntese do pré-polímero TMC-co-PCL-diol foram definidas levando-se em consideração trabalhos anteriores, relacionados a sínteses envolvendo o PCL-diol. Além de serem observados parâmetros como temperatura para abertura do anel do TMC. Dessa forma foi definida a temperatura de 160 °C e o tempo de síntese de 3 horas para obtenção do pré-polímero (KENNY *et al.*, 2012; MOTTA & DUEK, 2014). A proporção em massa empregada entre os monômeros TMC/PCL foi de 50/50, sendo essa escolha baseada em trabalhos anteriores (KENNY, *et al.*, 2012; YANG, *et al.*, 2010). A relação molar entre monômero e catalisador de 5000 (M/C) foi baseada em trabalhos de sínteses que utilizaram o TMC (MOTTA, DUEK, 2014).

4.2.2. Síntese da Poli(PCL-TMC)uretana

A síntese ocorreu via polimerização em solução, utilizando-se um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, com concentração 25% em massa, em relação ao pré-polímero (KENNY *et al.*, 2012). O Poli(TMC-co-PCL-diol) cuja sua representação química está ilustrada na figura 8, foi dissolvido em 1,2-dicloroetano

e, juntamente com o hexametileno diisocianato (figura 9) e o catalisador, foram adicionados ao balão à uma temperatura de 78 °C por 24 horas. A razão molar entre o pré-polímero e o HDI foi de 1 : 2. A poliuretana sintetizada foi dissolvida em clorofórmio e em seguida adicionada lentamente em metanol gelado a fim de precipitar o polímero sintetizado e promover sua purificação. O material permaneceu 24 horas em resfriamento. Transcorrido esse tempo, o sobrenadante foi retirado e o material foi seco a temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, o material foi submetido a um processo de secagem sob vácuo por mais 8 horas, eliminando assim qualquer traço de solvente. O rendimento médio em massa de reagentes utilizados da síntese da Poli(PCL-TMC)uretana, que tem sua estrutura química representada na figura 10, foi de aproximadamente 90%.

Figura 8 - Estrutura química do -polímero Poli(trimetileno carbonato – co – Policaprolactona diol)

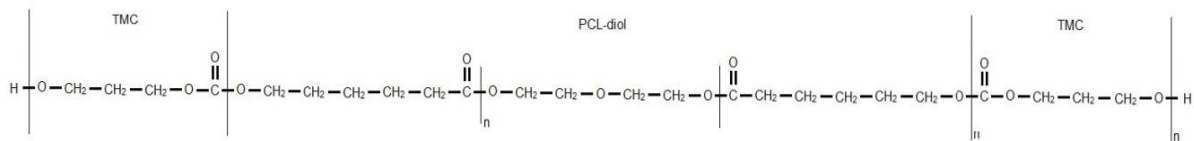


Figura 9 - Estrutura química do hexametileno diisocianato

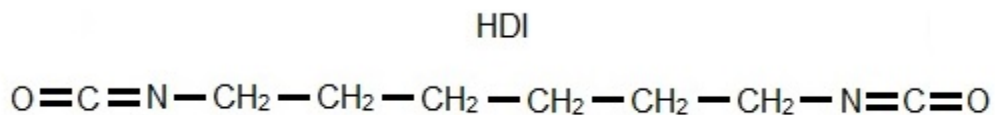
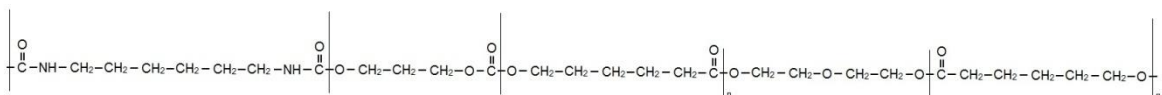


Figura 10 - Estrutura química da Poli(PCL-TMC)uretana



4.2.3. CROMATOGRAFIA DE PERMEAÇÃO EM GEL (GPC)

A massa molar numérica média (M_n) e a ponderal média (M_w) do prepolímero sintetizado foram obtidas em um cromatógrafo de permeação em gel (GPC) da

marca Waters. A fase móvel foi constituída por tetrahidrofurano (THF), filtrado em membrana com porosidade de 0,46 μm , junto à um sistema de bombas Waters 1525 com um par de colunas 7,8x300 mm com partículas de 5 μm (KF-800 Shodex) aquecidas a 40 $^{\circ}\text{C}$ e detector de índice de refração (Waters 2414) a temperatura de 20 $^{\circ}\text{C}$. A amostra do pré-polímero foi injetada manualmente com concentração de 3,00 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ e percorrendo o sistema com um fluxo de 1,00 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$. Para a calibração do equipamento, foram aplicados sob mesma concentração e fluxo das amostras, padrões de poliestireno monodisperso com as seguintes massas molares: $1,8 \times 10^4$; $3,8 \times 10^4$; $9,6 \times 10^4$; $1,9 \times 10^5$; $3,5 \times 10^5$; $7,1 \times 10^5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

4.2.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ^1H (RMN)

Utilizando um espectrofotômetro GEMINI 300BB operando a 500 MHz para RMN ^1H foram obtidos os espectros do pré-polímero e da poliuretana. Foi utilizado o clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente. Os valores dos deslocamentos químicos (δ) foram referidos em ppm.

4.2.5. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Para verificação das vibrações referentes as ligações químicas presentes na poliuretana, foi realizado o ensaio de FTIR utilizando o equipamento Spectrum 65 (Perkin Elmer), com modo ATR. Os espectros de absorção foram analisados na faixa de 4000 a 600 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e 32 scans.

4.2.6. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

As análises de DSC foram obtidas com a utilização de um equipamento da TA Instruments, modelo Q2000. Massa de 7-10 mg da poliuretana foram seladas em porta amostras de alumínio e o primeiro aquecimento ocorreu entre as temperaturas de 25 a 200 $^{\circ}\text{C}$, a uma taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e mantidas nesta temperatura por 5 minutos. Em seguida, foram resfriadas a -80 $^{\circ}\text{C}$ a taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ e mantidas nesta temperatura por 5 minutos. Foi

promovido um segundo aquecimento até a temperatura de 200 °C utilizando a mesma taxa de aquecimento. O ensaio ocorreu sob atmosfera de nitrogênio.

4.2.7. TERMOGRAVIMETRIA (TG)

A estabilidade térmica da Poli(PCL-TMC)uretana foi avaliada por análise termogravimétrica utilizando o equipamento da TA Instruments modelo SDT Q600. Amostras do polímero sintetizado com massa de aproximadamente 15 mg foram submetidas ao aquecimento na faixa de 50 a 500 °C, à uma taxa de 10 °C.min⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio.

4.2.8. PRODUÇÃO DE POROS

A fim de produzir poros na Poli(PCL-TMC)uretana, solubilizou-se o material em 1,4-dioxano em uma concentração de 10% (m/v). Em seguida, congelou-se esta solução a uma temperatura de aproximadamente 0 °C em um molde de teflon para a produção de um arcabouço cilíndrico com as seguintes medidas, diâmetro de 10 mm e altura de 10 mm. Após o congelamento o molde contendo a solução foi submetida ao processo de liofilização durante 24h.

4.2.9. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

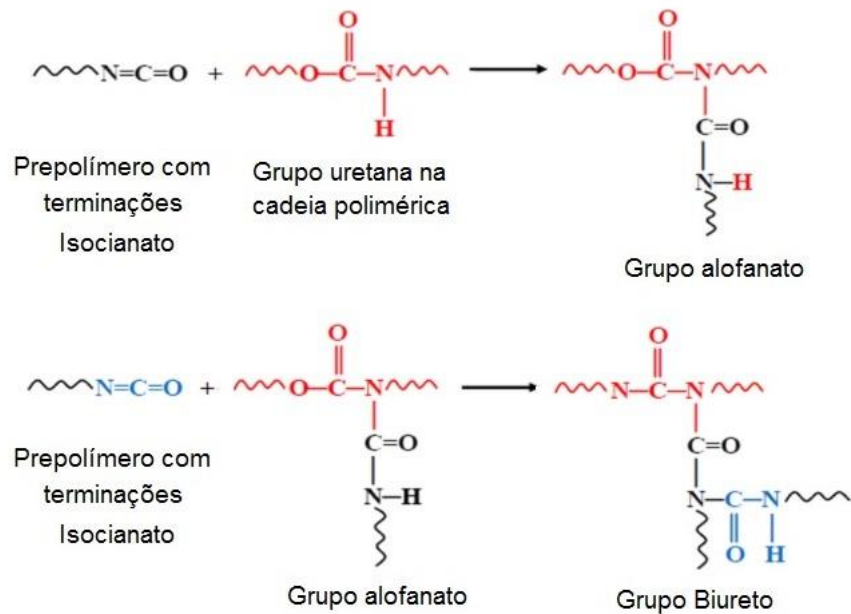
A análise morfológica da Poli(PCL-TMC)uretana foi realizada através da microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando um microscópio EVO MA15 (ZEISS) no laboratório de microscopia eletrônica da UNICAMP. Uma amostra do arcabouço poroso descrito acima foi inserido em nitrogênio líquido e após seu congelamento, o mesmo foi fraturado, afim de se verificar não somente a superfície do material poroso, mas também a distribuição dos poros no interior do material. As amostras foram recobertas por uma fina camada de ouro através do metalizador Emitech K550 e visualizadas no microscópio tendo os seguintes aumentos: 100x, 250x e 500x.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como já mencionada anteriormente e descrito na parte experimental, a obtenção da poliuretana neste estudo, consistiu de duas etapas, sendo a primeira a síntese do pré-polímero a base de polímeros bioabsorvíveis, denominado poli(trimetileno carbonato – co – policaprolactona diol) (TMC-co-PCL-diol), e a segunda envolvendo o pré-polímero e o hexametileno diisocianato (HDI) para a síntese da poli(PCL-TMC)uretana. O produto obtido a partir da síntese do pré-polímero foram caracterizados por Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Ressonância Magnética Nuclear de Próton (^1H RMN) e Cromatografia de Permeação em Gel (GPC). Já o polímero final foi caracterizado por FTIR e ^1H RMN, Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Análise Termogravimétrica. Após a criação de poro no polímero final, o mesmo foi submetido à Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

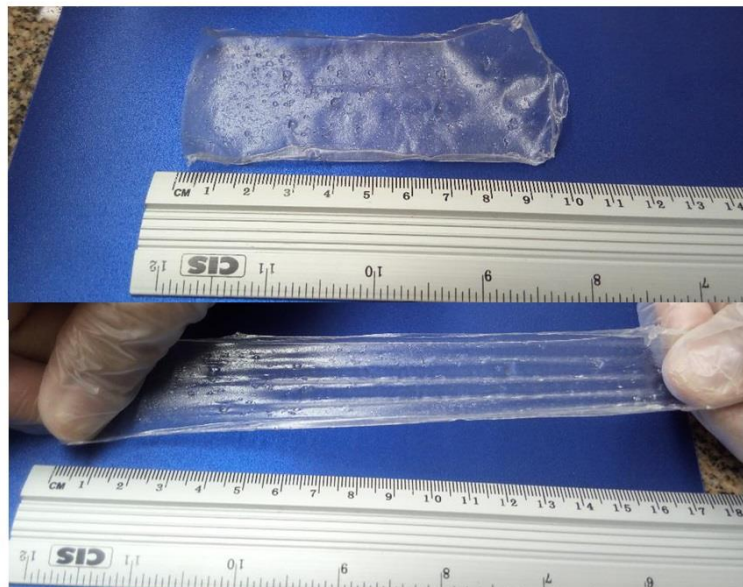
A polimerização da Poli(PCL-TMC)uretana ocorreu em solução, sendo que o solvente utilizado foi o 1,2-dicloroetano e concentração de 25% massa/volume. O tempo e a temperatura utilizada foram respectivamente, 24h e 78 °C. Estes parâmetros foram utilizados baseados em trabalho anterior (KENNY *et al.*, 2012). A razão molar utilizada entre o pré-polímero e o hexametileno diisocianato foi de 1 : 2. Tal razão se deve à uma possível diferença de propriedade mecânica que pode vir a existir ao se aumentar ou diminuir esta proporção. Em um trabalho anterior de síntese de poliuretana foi verificado que a proporção de Isocianato deve ser aproximadamente o dobro do diol utilizado, de modo a produzir uma poliuretana com propriedades mais adequadas quando se procura propriedades mecânicas mais elevadas (KIM, *et al.*, 2013). Contudo, a proporção não poderá ser muito elevada, caso não se deseje a presença de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, uma vez que ao se utilizar uma quantidade elevada de HDI, há a possibilidade de se criar grupos biuretos e alofanatos na cadeia, o que acarreta em reticulações químicas na cadeia polimérica (Figura 11) (Yilgör *et al.*, 2015). A razão molar entre monômeros e catalisador também foi de 5000 (MOTTA, DUEK, 2014).

Figura 11 - Reação do grupo uretano com terminações isocianatos levando à formação de grupos alofanatos e biuretos (YILGÖR *et al.*, 2015)..



Neste trabalho optou-se por sintetizar uma cadeia polimérica sem reticulação, de modo a possibilitar um processamento menos complexo do material, ou seja, pretende-se aqui a formação de um termoplástico que possua solubilidade em solventes orgânicos comuns (CANEVAROLO, 2006). A figura 12 ilustra uma membrana produzida a partir da Poli(PCL-TMC)uretana.

Figura 12 - Membrana produzida a partir da Poli(PCL-TMC)uretana.



5.1. CROMATOGRAFIA DE PERMEAÇÃO EM GEL (GPC) DO PRÉ-POLÍMERO

A determinação da massa molar para a caracterização da síntese de polímeros é um parâmetro importante uma vez que tem relação direta com suas propriedades, sobretudo as mecânicas. Além disso, é uma das análises mais sensíveis para se verificar processos de degradação nesses materiais (CANEVAROLO, 2006). Neste trabalho, esse parâmetro permite a determinação da quantidade de hexametileno diisocianato a ser utilizado na segunda etapa da polimerização do material final.

A tabela 1 mostra o resultado de GPC para três amostras do pré-polímero, sendo que cada resultado corresponde a sínteses distintas.

Tabela 1 – Resultados de GPC de três amostras do Pré-polímero.

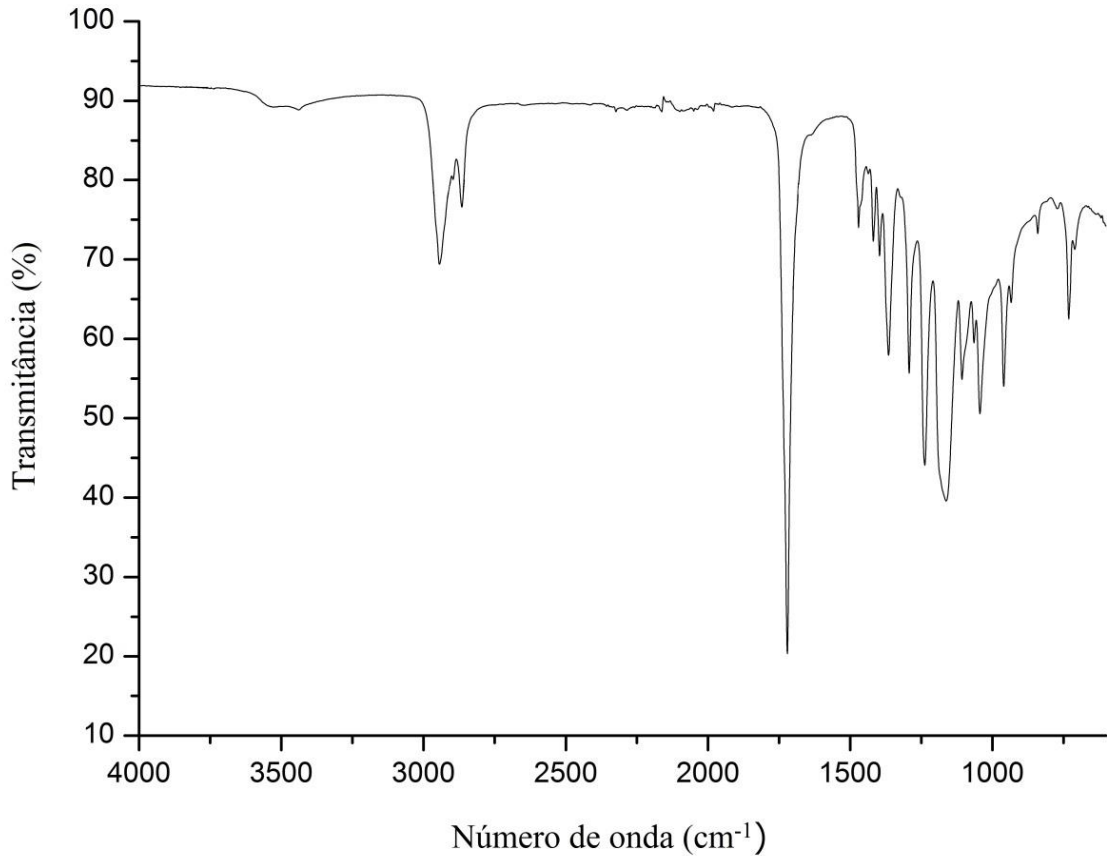
Síntese	Mn (g/mol)	Mw (g/mol)	IP
1	6454	11857	1,84
2	5053	11514	2,27
3	6203	12092	1,95

É possível observar que o índice de polidispersividade possui uma pequena variação, porém permanece próximo de 2 em todas as sínteses, também é possível observar uma pequena variação entre os demais valores.

5.2. ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

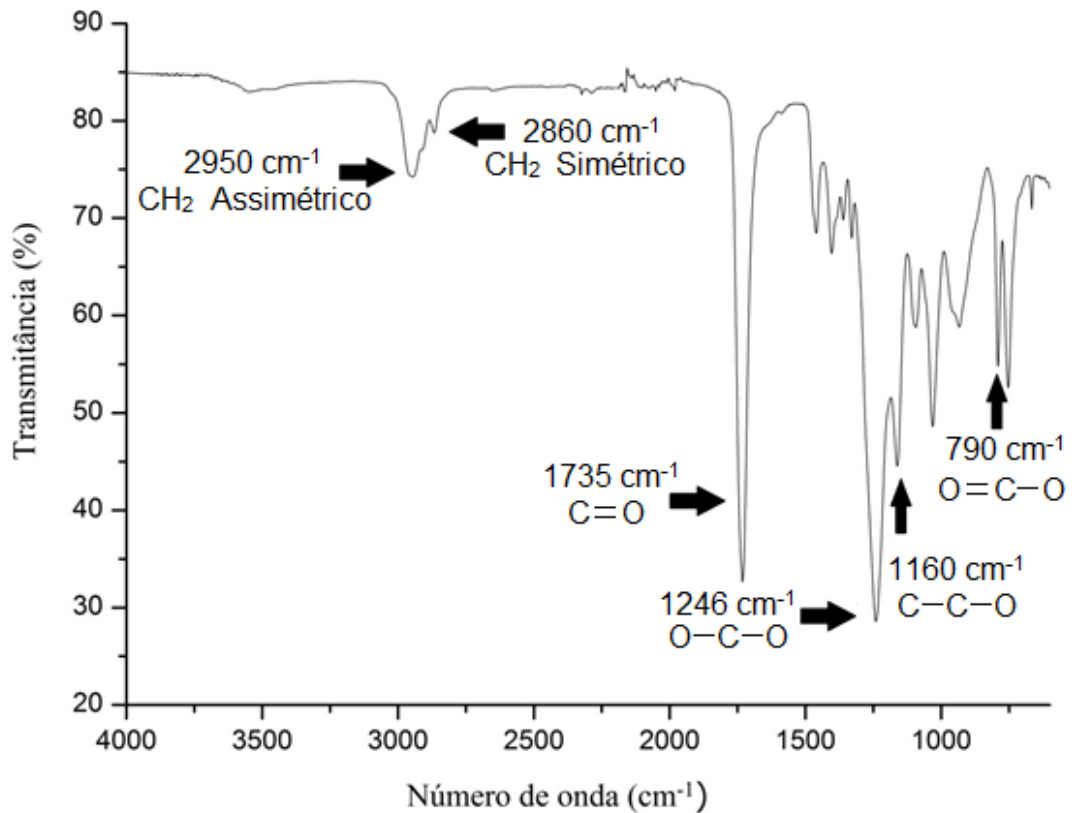
Para a caracterização dos grupos químicos funcionais presentes no material, se utiliza com grande relevância os espectros na região do infravermelho. Dessa forma, tanto para o pré-polímero sintetizado quanto para as poliuretanas com diferentes composições foram obtidos os espectros de absorção na região do infravermelho.

A figura 13 apresenta o espectro do reagente PCL-diol, onde pode ser usado para comparação com o pré-polímero sintetizado e assim verificar a sua formação.

Figura 13 - Espectro FTIR do PCL-diol

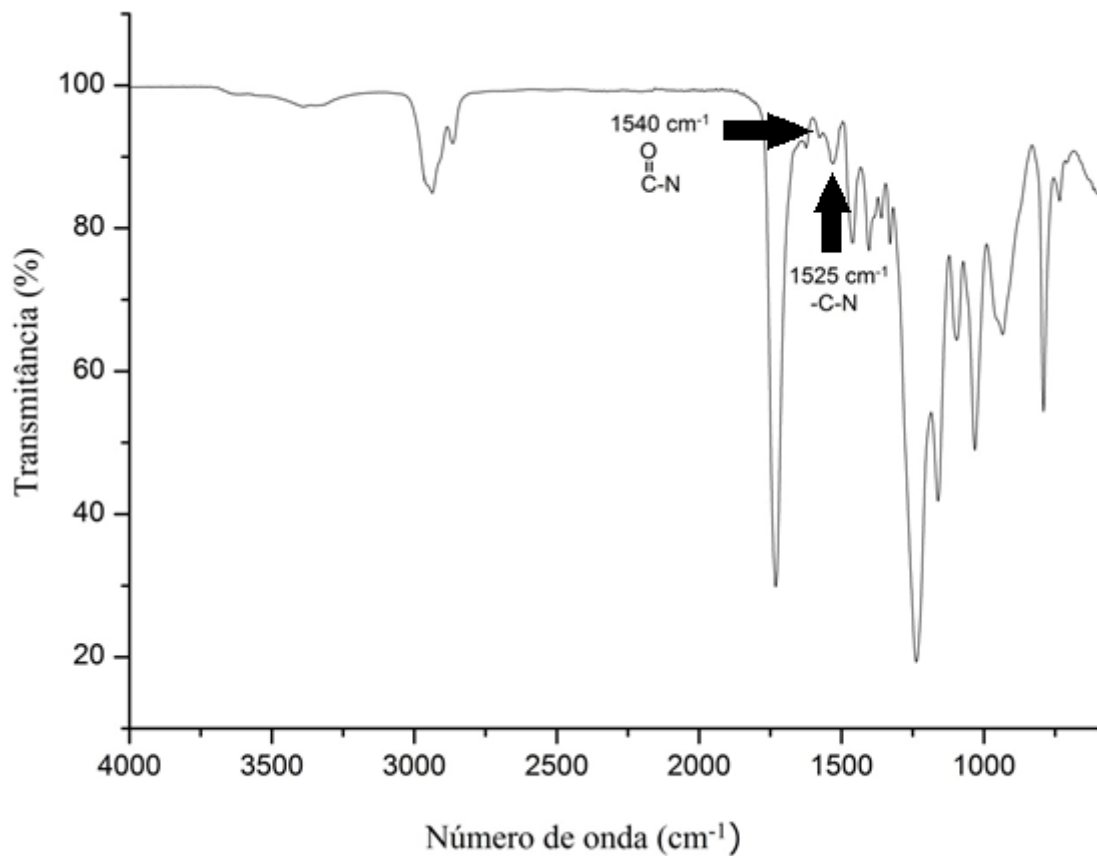
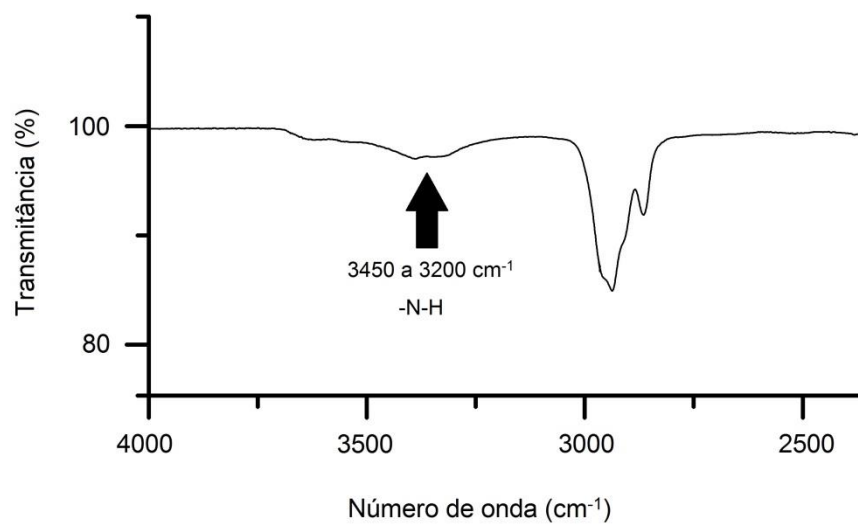
Analisando o espectro da estrutura do pré-polímero (Figura 14) é possível observar um sinal relacionado a deformação assimétrica angular do O=C-O em 790 cm^{-1} (WAGNER, *et al*, 2010, WANG, *et al*, 2016), o sinal de estiramento assimétrico relacionado ao carbonato advindo da abertura de anel do TMC em 1246 cm^{-1} (MOTTA & DUEK, 2014). Também é possível observar o estiramento assimétrico e simétrico da Ligação CH₂ respectivamente em 2950 e 2860 cm^{-1} bem como o estiramento da ligação C=O do éster presentes no PCL em 1735 cm^{-1} além do sinal 1160 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico relacionado ao C-C-O também presente no PCL. (SHEN *et al.*, 2007; WAGNER *et al.*, 2011).

Figura 14 - Espectro FTIR do Pré-polímero (TMC-co-PCL-diol)



A figura 15 mostra o espectro da PCL-TMC/poliuretana sintetizada, onde se pode observar as bandas 1540 e 1525 cm^{-1} , sendo a primeira atribuída à segunda banda de absorção da carbonila presente no grupo uretana e a segunda relacionado ao estiramento da ligação C-N do referido grupo (BOTARO & GANDINI, 1998; KENNY *et al.*, 2012).

Já a figura 16 ilustra a ampliação do espectro entre a região de 4000 e 2500 cm^{-1} onde é possível observar um vale na região entre 3200 e 3450 cm^{-1} relacionado ao estiramento da ligação do N-H pertencente à função orgânica uretana.

Figura 15 - Espectro FTIR do Poli (PCL-TMC)uretana**Figura 16** - Espectro FTIR do Poli (PCL-TMC)uretana ampliado na região da ligação -N-H

Os espectros apresentados demonstraram a presença dos grupos químicos dos reagentes utilizados na etapa 1, bem como a presença do grupo uretana que é

produto da etapa 2 da síntese, comprovando a síntese do copolímero Poli(PCL-TMC)uretana.

5.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ^1H (RMN)

As figuras 17 e 18 mostram, respectivamente os espectros de RMN de ^1H para o PCL2000-diol e para o PTMC2500 diol retirados da literatura para efeito comparativo. Na figura 19 se encontra o espectro do pré-polímero TMC-co-PCL-diol.

Figura 17 - Espectro RMN de H^1 do PCL2000 diol (WAGNER *et al.*, 2011).

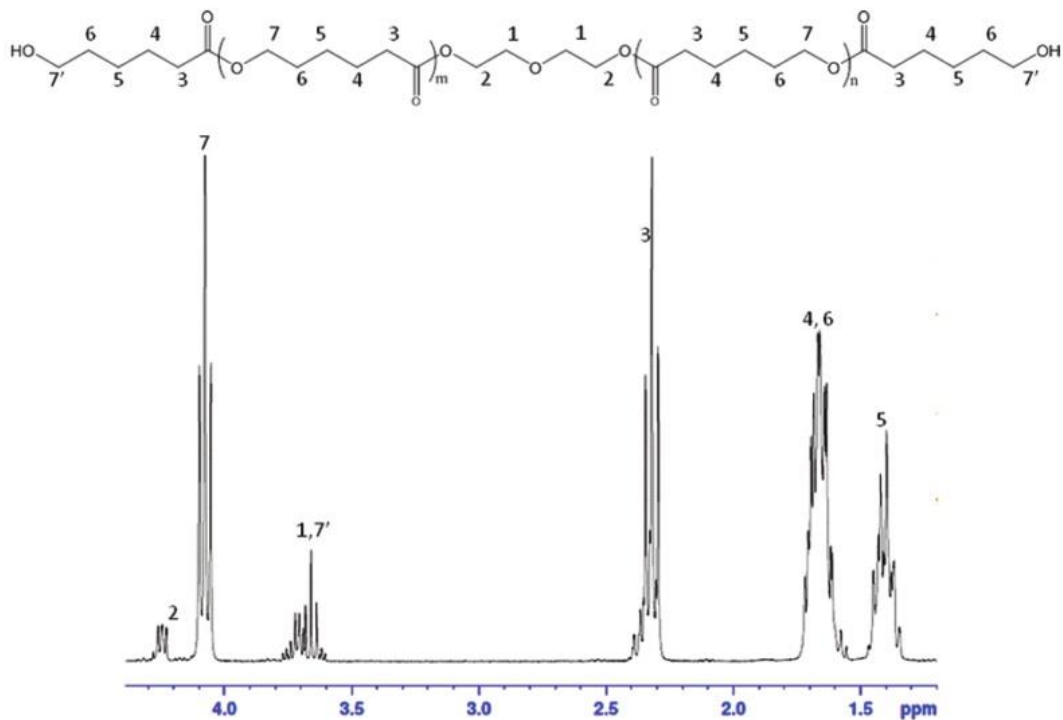


Figura 18 - Espectro RMN de H^1 do PTMC2500 diol (WAGNER *et al.*, 2011).

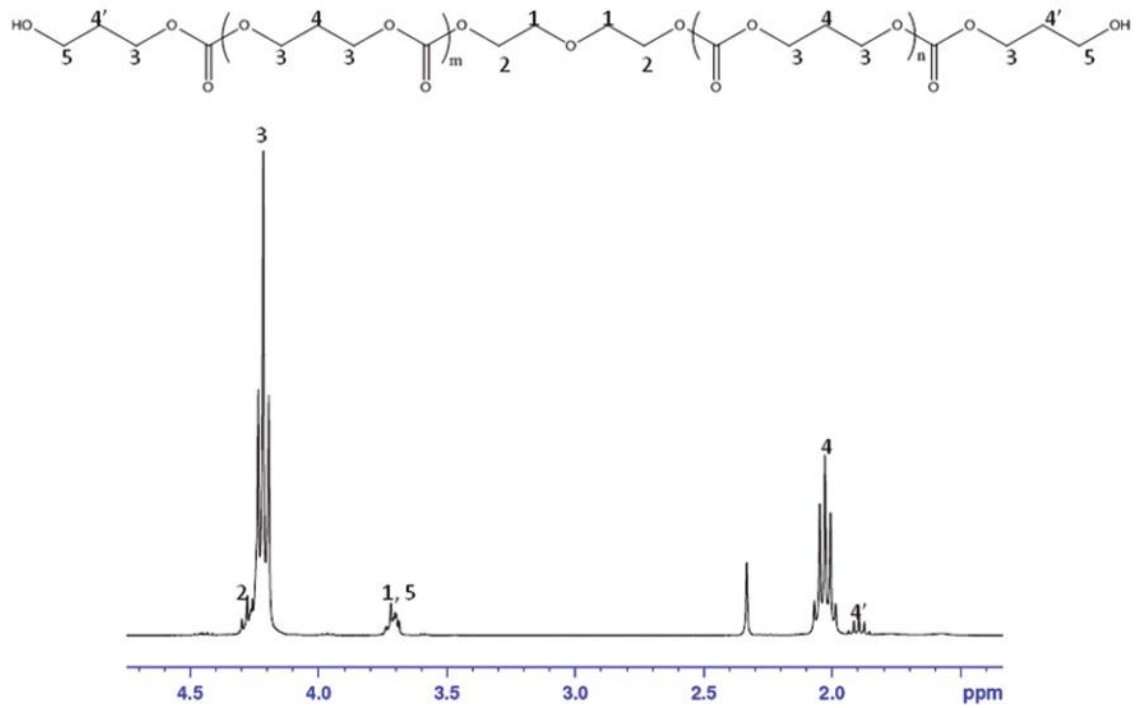
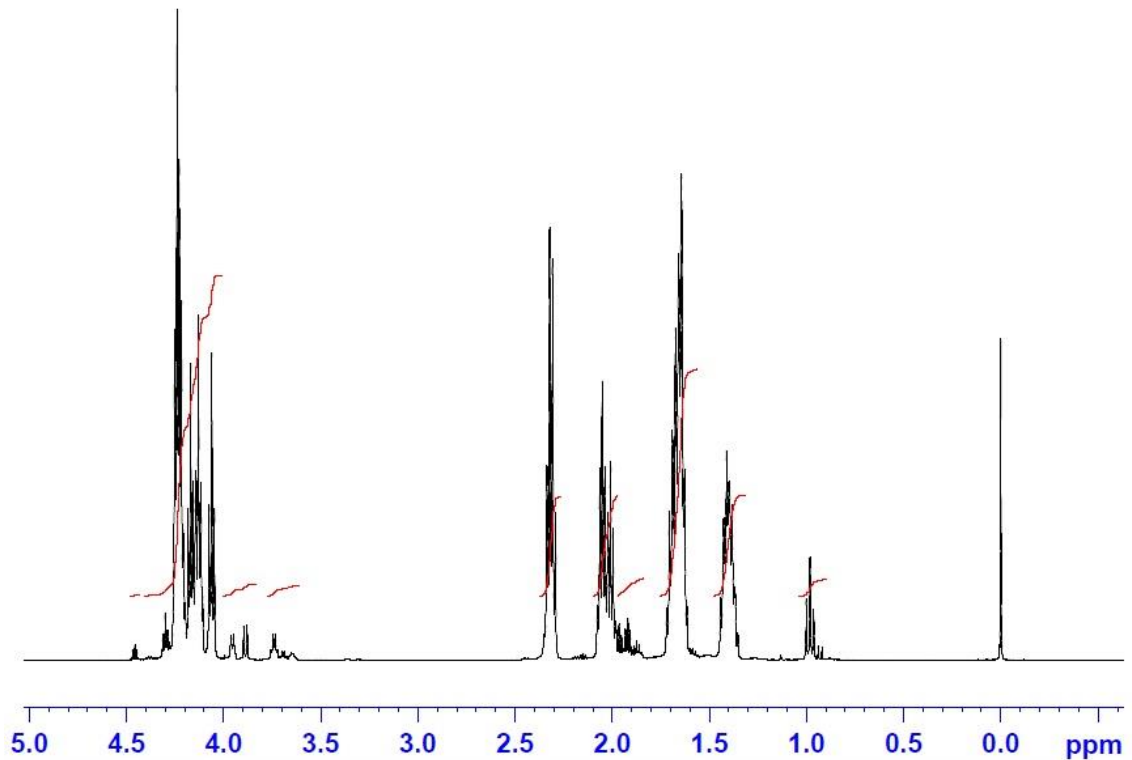


Figura 19 - Espectro RMN de H^1 do pré-polímero sintetizado.



A figura 20 corresponde à ampliação do espectro de RMN H^1 entre a região 4,50 e 3,65 ppm, já a figura 21 mostra a ampliação entre 2,40 e 0,90 ppm.

De acordo com Kenny *et al* (2013) e Wagner *et al* (2011) os sinais que caracterizam a presença do PCL na estrutura são: tripleto presente em δ 4,08-4,18 ppm (O-CH₂), tripleto em δ 2,30 ppm (OCO-CH₂), multipletto centrado em δ 1,66 ppm (OCOCH₂-CH₂) e multipletto centrado em δ 1,39 ppm (OCOCH₂CH₂-CH₂).

Já a presença do TMC, segundo Motta (2014) e Wagner *et al* (2011), é caracterizada pelos seguintes sinais: multipletto centrado em δ 4,24 ppm (OCOO-CH₂) e multipletto centrado em δ 2,05 ppm (OCOOCH₂-CH₂). Portanto os espectros demonstram que houve a formação do pré-polímero em questão.

Figura 20 - Região entre 4,50 e 3,65 ppm ampliada do espectro RMN de H^1 do pré-polímero sintetizado.

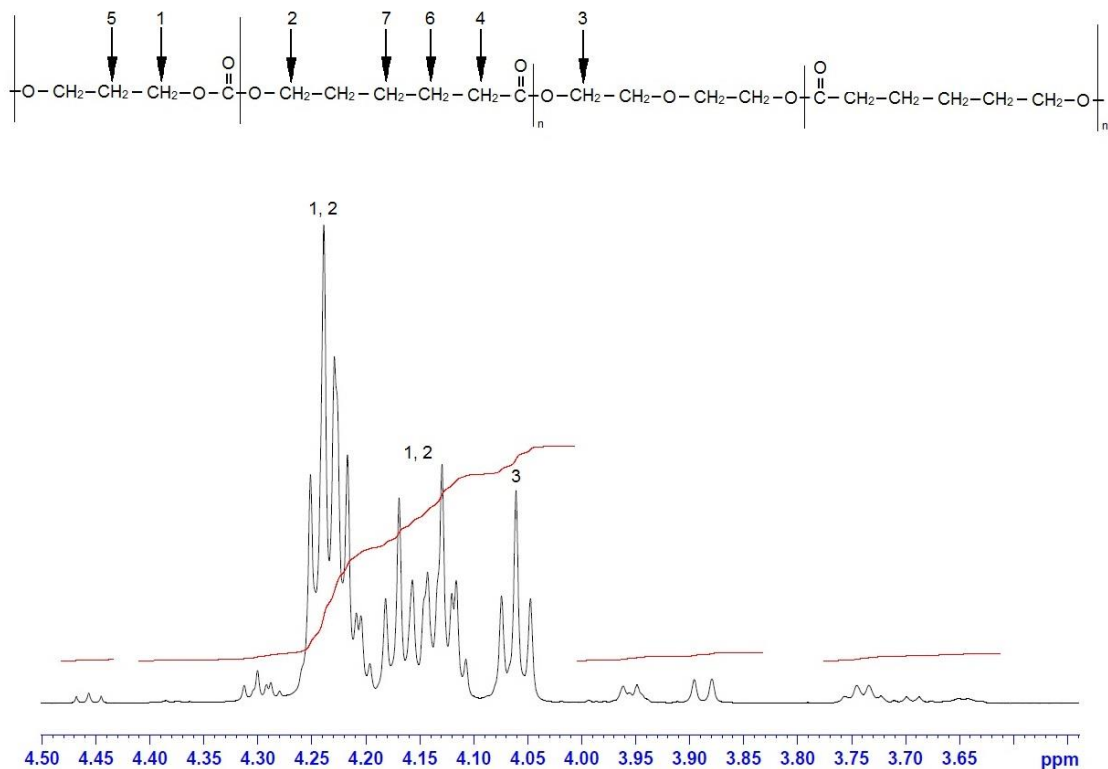
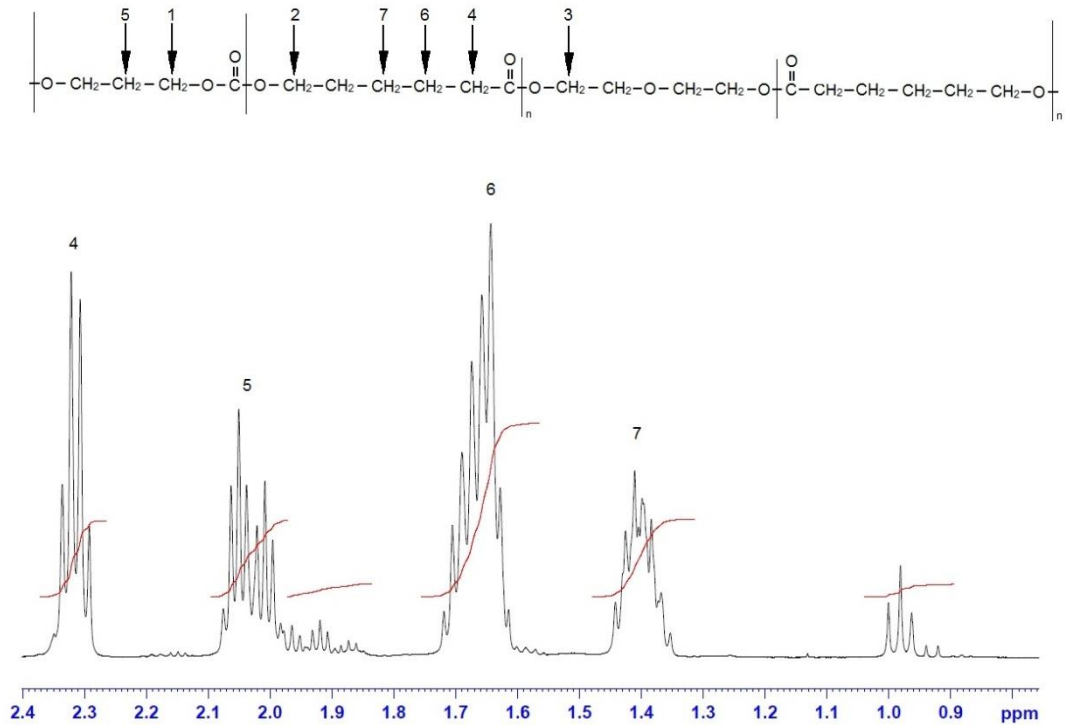
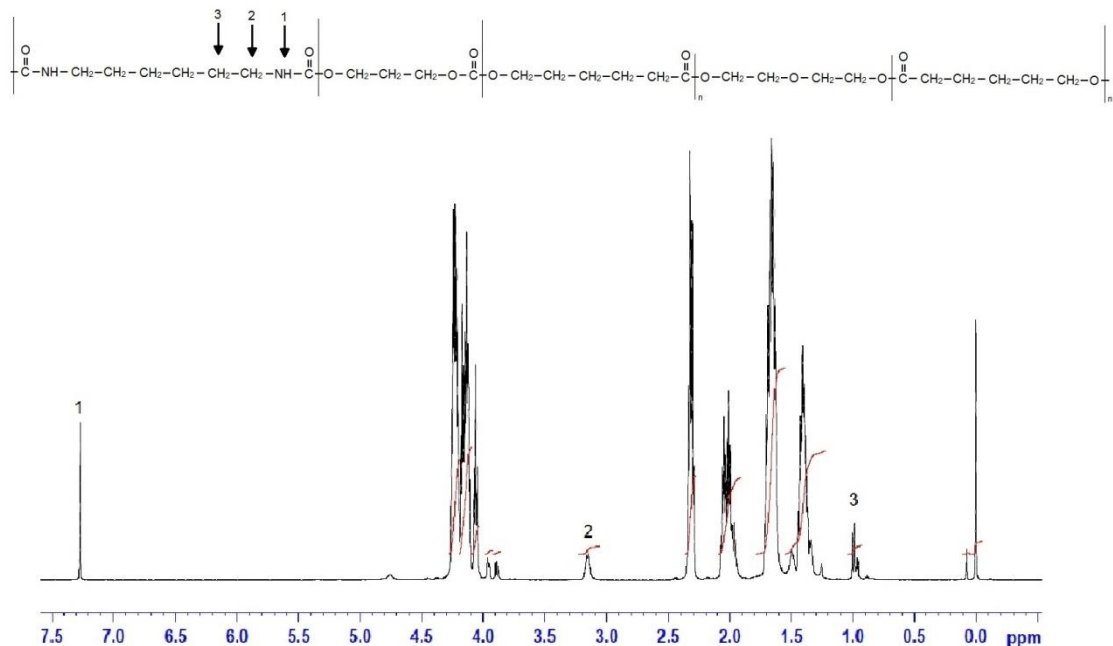


Figura 21 - Região entre 2,40 e 0,90 ppm ampliada do espectro RMN de H^1 do pré-polímero sintetizado.



Já para a constatação da ligação uretana formada na segunda etapa da síntese que resulta na Poli(PCL-TMC)uretana, a figura 22 mostra os seguintes sinais: singlete em δ 7,25 ppm (N-H), singlete em δ 3,15 ppm (NH-CH₂) e δ 1,35 ppm (NHCH₂-CH₂) (YANG, *et al.*, 2013; RUAN, *et al.*, 2011).

Figura 22 - Espectro RMN de H^1 da Poli(PCL-TMC)uretana sintetizada.

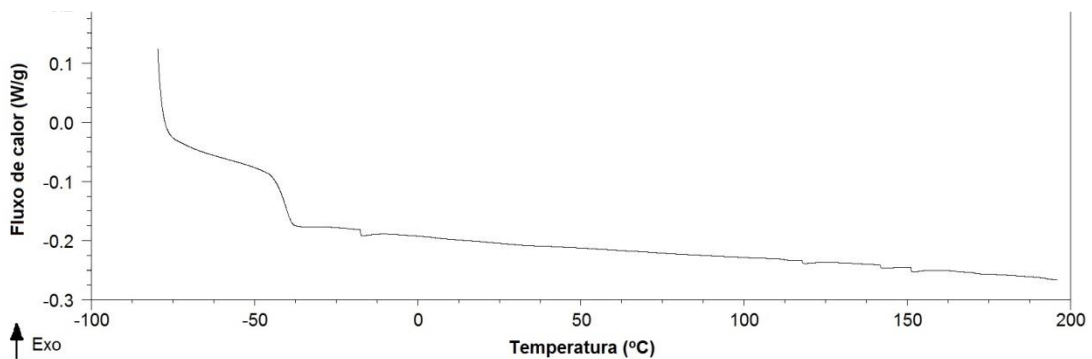


Dessa forma, os espectros de RMN de ^1H aqui apresentados e discutidos demonstram a presença das ligações e corroboram a formação do Pré-polímero assim como do copolímero Poli(PCL-TMC)uretana.

5.4. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

A figura 23 mostra a curva de DSC de uma amostra da Poli(PCL-TMC)uretana sintetizada.

Figura 23 – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana

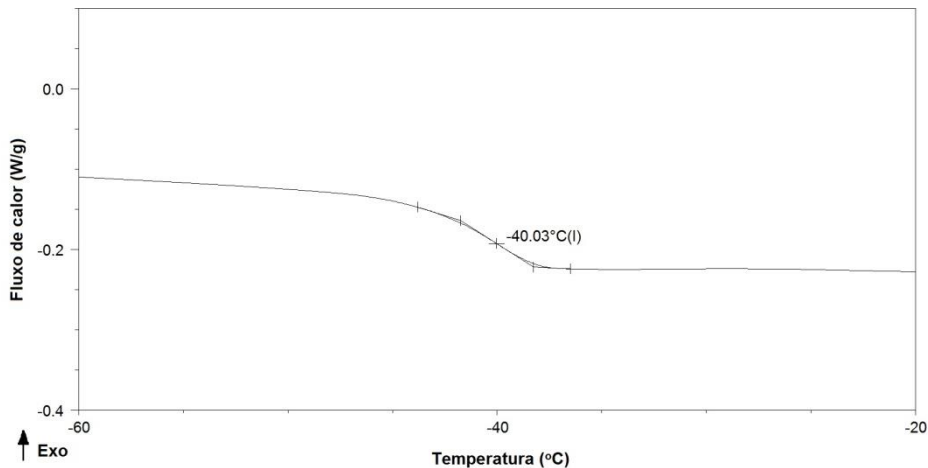


É possível observar a ausência do pico de fusão, demonstrando assim indícios de que foi produzido um polímero amorfo, ou seja, só apresentou a temperatura de transição vítrea (T_g). Tal fato se deve à utilização do monômero TMC, que confere ao material tal característica, pois este é um polímero amorfo (FELISBERTI, TRINCA, 2015; MOTTA, DUEK, 2014; WAGNER, et al., 2011; SHEN, et al., 2008).

A figura 24 apresenta a região compreendida entre -60 e -20 °C durante o segundo aquecimento e mostra a T_g da Poli(PCL-TMC)uretana. Como é possível observar, a temperatura de transição vítrea da amostra foi de -40 °C. Segundo Rogulska (2007), poliuretanas baseadas em HDI, como é o caso do presente trabalho podem apresentar T_g de -40 °C. Já os polímeros produzidos com PCL e TMC, que foram utilizados na síntese do copolímero objeto de estudo deste trabalho, também apresentam temperaturas de transição vítrea abaixo de 0 °C. Na literatura há diversos estudos que demonstram a T_g de algumas composições PCL-TMC, e

estas estão próximas aos valores relatados nesta discussão (FELISBERTI, TRINCA, 2015; KENNY, *et al*, 2013; WIDJAJA, *et al.*, 2012; SHEN, *et al.*, 2008).

Figura 24 – Curva de DSC relacionadas ao segundo aquecimento obtida da Poli(PCL-TMC)uretana



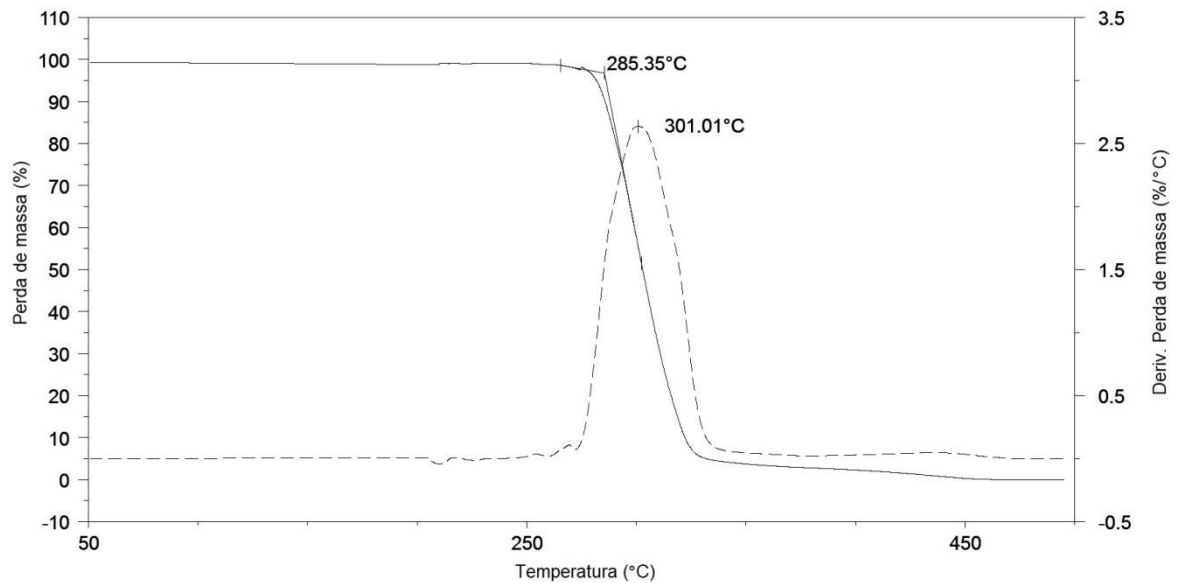
Este valor encontrado de Tg indica o caráter elastomérico do material, onde em condições normais de temperatura e pressão, se encontra em estado borrachoso. Tal característica é interessante quando a aplicação do copolímero se relaciona absorção de impacto, como por exemplo, a produção de prótese meniscal (ESPÓSITO, 2010).

5.5. TERMOGRAVIMETRIA (TG)

A Poli(PCL-TMC)uretana foi analisada por TG no intuito de avaliar a estabilidade térmica do material. Por meio desta técnica é possível obter a temperatura de início de perda de massa, início extrapolado do evento térmico (T_{onset}) e a temperatura em que processo de decomposição é máximo, através do pico da curva derivada (T_d). Esta informação é fundamental para padronização de parâmetros de processamento de um dispositivo que envolva calor, de modo que devido a alta temperatura ocorra a perda da massa molar prejudicando assim suas propriedades mecânicas e desempenho.

É possível verificar na figura 25 que o material sintetizado apresentou um único estágio de perda de massa, onde a os valores de T_{onset} e T_d durante o processo de degradação foi, respectivamente, de 285 °C e 301 °C.

Figura 25 – Termograma obtido a partir da análise termogravimétrica da Poli(PCL-TMC)uretana



De acordo com Zhang (2016) e Peponi (2016) a T_d do PCL é descrita em 393 °C. Contudo a T_d da poli(éster)uretana baseada em PCL, segundo Peponi (2014), se encontra em aproximadamente 310 °C, demonstrando que a existência do grupo uretana diminui a estabilidade térmica do polímero citado.

Segundo Motta & Duek (2014), a presença do TMC no copolímero PLDLA-TMC nas concentrações de 20% ou 30% em relação ao ácido láctico (massa/massa), não afetou as temperaturas T_{onset} e T_d do PLDLA. É possível supor que neste trabalho, mesmo utilizando a concentração 50%, a inserção do TMC não apresentou mudança na estabilidade térmica esperada. Portanto o resultado aqui apresentado está em conformidade com o esperado pela literatura científica.

5.6. PRODUÇÃO DE POROS NA POLI(PCL-TMC)URETANA

Há na literatura científica diversas metodologias de criação de poros em arcabouços produzidos com poliuretanas. Dentre os mais utilizados estão: evaporação de solvente com lixiviação de partículas, separação de fases induzida termicamente, liofilização de solução ou emulsão (JANIK, MARZEC, 2015).

Para a produção de poro na Poli(PCL-TMC)uretana, foi utilizada a técnica de liofilização de solução. O material foi solubilizado em 1,4-dioxano produzindo uma solução com concentração de 10% (m/v). Essa solução foi vertida em um molde de

teflon em formato cilíndrico com as seguintes dimensões: 10 mm de diâmetro e 10 mm de altura. Após o congelamento da solução, o conjunto foi submetido ao processo de liofilização durante 24h. Ao final foi produzido um arcabouço com as dimensões do molde indicadas acima. A figura 26 mostra o material produzido por este processo.

Figura 26 – Arcabouço poroso produzido com a Poli(PCL-TMC)uretana através do processo de liofilização.



Segundo Janik & Marzec (2015), a técnica de liofilização solução ou emulsão permite que a porosidade seja controlada variando-se a concentração e viscosidade da solução de polímero e também pela quantidade de fase aquosa presente na emulsão. Para este primeiro teste de produção de poro na Poli(PCL-TMC)uretana, optou-se por uma concentração de 10% (m/v) a fim de verificar o tamanho do poro produzido. Sendo que futuramente outras concentrações ou mesmo a produção de uma emulsão permitirá um estudo mais completo da produção de poros e o diâmetro médio dos mesmos.

5.7. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

A micrografia eletrônica de varredura da Poli(PCL-TMC)uretana estão apresentadas nas figuras 27 e 28 . A figura 27 ilustra a superfície do material, enquanto que a figura 28 mostra a superfície da fratura produzida na amostra do material poroso.

É possível observar que a densidade de poros é alta bem como há interconectividade entre eles. Além disso, observa-se também, que tanto a superfície quanto a superfície da fratura, apresentam morfologia muito semelhante, comprovando assim, a homogeneidade e a interconectividade dos poros formados ao longo da estrutura da amostra. Com a utilização do software livre Fiji, o diâmetro médio dos poros foi aferido e está apresentado na tabela 2.

Figura 27 – Micrografia superficial da Poli(PCL-TMC)uretana com ampliação de a) 100X, b) 250X e c)500X

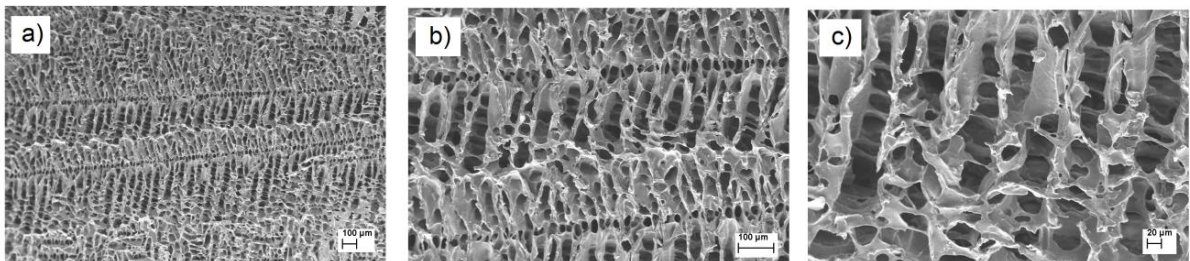


Figura 28 – Micrografia da Poli(PCL-TMC)uretana fraturada com ampliação de a) 100X, b) 250X e c)500X

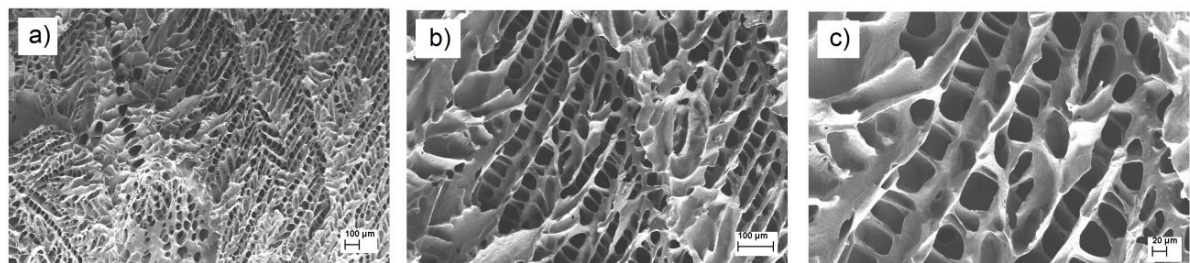


Tabela 2 – Principais medidas do diâmetro de poros da superfície e da superfície de fratura obtida por liofilização da solução de Poli(PCL-TMC)uretana

Região observada	Diâmetro médio (μm)	Desvio-padrão (μm)	Diâmetro mínimo (μm)	Diâmetro máximo (μm)
Superfície	36,55	11,66	14,88	61,76
Fratura	38,10	12,12	17,68	57,27

Para aplicações em engenharia tecidual, a porosidade pode ser considerada a morfologia preferencial. O tamanho dos poros em polímeros biorreabsorvíveis está diretamente ligado à taxa de penetração e crescimento celular (MIKOS & TEMENOFF, 2000). Contudo, o tamanho das células permite uma variação no tamanho do poro, sua distribuição e também suas interconexões (ARAI *et al.*, 2008).

Em geral, são preferíveis poros com pequenos diâmetros de modo que se permita um alcance maior na superfície por volume, desde que o tamanho do poro seja maior que o diâmetro da célula em suspensão.

A literatura indica variados diâmetros necessários para diversas regenerações teciduais, dentre estas é importante evidenciar as seguintes: poros próximos a 20 μm para crescimento de fibroblastos e hepatócitos (CIMA, *et al.*, 1991), poros entre 50-150 μm para regeneração da pele (WILKINS *et al.*, 1994), poros entre 100-150 μm para regeneração óssea (THOMSON *et al.*, 1995), poros entre 50-300 μm para cultivo de fibrocondrócitos (TIENEN *et al.*, 2002).

Desse modo, os poros produzidos no material sintetizado permite que o mesmo possua potencial para aplicações biomédicas. Porém, um estudo mais aprofundado deve ser realizado em relação à produção de poro, bem como as propriedades mecânicas do material poroso, uma vez que para algumas aplicações o material possui poros abaixo do diâmetro necessário, como é o caso do fibrocondrócito que se trata de uma possível fonte celular para a regeneração do menisco.

6. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi estudada a síntese de uma nova poliuretana, tendo como base o Policaprolactona e o trimetileno carbonato. Deste modo, foi obtido um poli(éster carbonato) biorreabsorvível que apresenta como características tenacidade e flexibilidade mais acentuadas.

Os espectros de FTIR indicaram a presença dos grupamentos químicos pertencentes aos reagentes no pré-polímero sintetizado bem como também indicaram a existência do grupo uretana no polímero final. Confirmando, assim, a obtenção do copolímero inicialmente proposto para este trabalho.

A técnica de RMN corroborou com os espectros de FTIR, confirmando a presença de todos os reagentes envolvidos na polimerização, tanto do pré-polímero quanto da Poli(PCL-TMC)uretana. Sendo assim, a síntese mostrou-se efetiva para o desenvolvimento deste material, onde um alto rendimento foi obtido no processo de produção do pré-polímero e do copolímero final, sendo respectivamente de 85% e 90%.

A caracterização térmica por DSC demonstrou que a temperatura de transição vítrea próxima a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se encontra bastante próxima às temperaturas encontradas na literatura. Também mostrou que o material não possui temperaturas de fusão e de cristalização, indicando que se trata de um material amorfo.

Já a análise termogravimétrica (TG) permitiu avaliar a estabilidade térmica do material, onde se encontrou a T_{onset} de $285\text{ }^{\circ}\text{C}$ e T_d de $301\text{ }^{\circ}\text{C}$ que mostrou-se condizente com resultados similares reportados em trabalhos anteriores em que a T_d de uma poli(éster)uretana baseada em PCL foi de $310\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esta diferença de aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, possivelmente seja relacionada à presença do TMC no copolímero sintetizado, uma vez que a composição do copolímero objeto de estudo deste trabalho é inédita.

Através do processo de liofilização foi possível a criação de poros no material, sobretudo com interconectividade, mostrando uma boa característica para utilização como biomaterial, uma vez que a presença de poros é considerada uma morfologia ideal para a penetração e crescimento celular.

PERSPECTIVAS FUTURAS

- Realizar o ensaio de degradação *in vitro* no material sintetizado.
- Submeter a poli(PCL-TMC)uretana à ensaios mecânicos de tração e compressão.
- Realizar o ensaio de ângulo de contato para analisar a hidrofiliabilidade do material.
- Diversificação na produção de poros com utilização e/ou fusão de outras técnicas para verificar os diâmetros de poros produzidos.
- Verificar as propriedades mecânicas do polímero poroso.
- Avaliar suas características termomecânicas pelo ensaio de TMA.
- Analisar a viabilidade celular por microscopia confocal a laser.

REFERÊNCIAS

AL-AZEMI, T. F.; HARMON, J. P.; BISHT, K. S. Enzyme-Catalyzed Ring-Opening Copolymerization of 5-Methyl-5-benzyloxycarbonyl-1,3-dioxan-2-one (MBC) with Trimethylene Carbonate (TMC): Synthesis and Characterization. *Biomacromolecules*, v. 1, n.3, p. 493-500, 2000.

ARAI, K.; TANAKA, M.; YAMAMOTO, S.; *et al.* Effect of pore size of honeycomb films on the morphology, adhesion and cytoskeletal organization of cardiac myocytes. *Colloids and surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 313-314, n. 1, p. 530-535, 2008.

ARAUJO, J. V.; MARTINS, A.; LEONOR, I. B.; *et al.* Surface controlled biomimetic coating of Polycaprolactone nanofiber meshes to be used as bone extracellular matrix analogues. *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition*, v. 19, n. 10, p. 1261-1278, 2008.

BÁEZ, J. E.; MARCOS-FERNÁNDEZ, A. Degradable poly(ester-ether urethane)s derived of AB₂ miktoarm star copolymer poy(ethylene glycol-(ϵ -caprolactone)₂)diol: Synthesis, characterization and degradation. *Reactive & Functional Polymers*, v. 72, p. 349-357, 2012.

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Polímeros Biorreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. *Polímeros*, v. 15, n. 1, p. 13-21, 2005.

BARNES, C. P.; SELL, S. A.; BOLAND, E. D.; *et al.* Nanofiber technology: Designing the next generation of tissue engineering scaffolds. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 59, p. 1413-1433, 2007.

BARRERA-RIVERA, K. A.; MARTINEZ-RICHA, A.; PEPONI, L.; *et al.* Synthesis, characterization and hydrolytic degradation of polyester-urethanes obtained by lipase biocatalysis. *Polymer Degradation and Stability*, v. 108, p. 188-194, 2014.

BEAUFILS, P.; BOUYARMANE, H.; PUJOL, N.; *et al.* Polyurethane scaffold in lateral meniscus segmental defects: Clinical outcomes at 24 months follow-up. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, v. xxx, p. xxx-xxx, 2013, 5.

BEZWADA, R. From biostable to biodegradable polymers for biomedical applications. *Polymeric Materials: Science & engineering*, v. 101, p. 1044-1045, 2009.

CABRERA, A. R. E. Processamento, Caracterização e Desempenho *in vivo* de Arcabouço Biorreabsorvível de PLDLA-co-TMC. 2014. P. 68. Tese (Doutorado) – Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

CANEVAROLO Jr., S. V. *Ciência dos Polímeros – Um texto básico para tecnólogos e engenheiros*. 2. Ed. São Paulo, SP: Artliber editora, 2006..

CHARNLEY, J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the fêmur. *Journal of Bone and Joint Surgery*, v. 42B, p. 28-30, 1960.

CHEN, Q.; LIANG, S.; THOUAS, G. A. Elastomeric biomaterials for tissue engineering. *Progress in Polymer Science*, v.38, p. 584-671, 2013.

CHEN, Y.; WANG, R.; WANG, Y.; *et al.* Heparin-mimetic polyurethane hydrogels with anticoagulant, tunable property and controllable drug releasing behavior. *International Journal of Biological Macromolecules*, v.98, p. 1-11, 2017.

CHINELATTO, M. A.; FINOTTI, P. F. M.; COSTA, L. C. Immiscible poly(lactic acid)/poly(ϵ -caprolactone) for temporary implants: compatibility and cytotoxicity. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v.68, p. 155-162, 2017.

CIMA, L.G.; INGBER, D.E.; VACANTI, C. A. LANGER, R. Hepatocyte culture on biodegradable polymeric substrates. *Biotechnology and bioengineering*, v.38, n. 2, p. 145-158, 1991.

DAI, N. T.; WILLIAMSON, M. R.; KHAMMO, N.; et al. Composite cell support membranes based on collagen and polycaprolactone for tissue engineering of skin. *Biomaterials*, v. 25, n. 18, p. 4263-4271, 2004.

DUARTE, M. A. T. Influência da concentração de PCL-T em membranas de PLDLA. Estudo *in vitro* e *in vivo*. 2009. P. 44. Tese (Doutorado) – Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

DUDA, A.; SOCKA, M.; ADAMUS, A.; et al. Lactide/trimethylene carbonate triblock copolymers: Controlled sequential polymerization and properties. *Polymer*, v. 87, p. 50-63, 2016.

ELDSÄTER, C.; ERLANDSON, B.; RENSTAD, R.; et al. The biodegradation of amorphous and crystalline regions in film-blown poly(ϵ -caprolactone). *Polymer*, v. 41, n. 4, p. 1297-1304, 2000.

ENGELBERG, I.; KOHN, J. Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications: a comparative study. *Biomaterials*, v. 12, p. 292-304, 1991.

ESPOSITO, A. R. Crescimento de fibrocondrócitos sobre arcabouço de PLDLA/PCL-T para aplicação como prótese de menisco. 2010. P. 10. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

FABBRI, P.; BONDIOLI, F.; MESSORI, M.; et al. Porous scaffolds of polycaprolactone reinforced with *in situ* generated hydroxyapatite for bone tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 21, n. 1, p. 343-351, 2010.

FAN, Z.; LIAO, L.; DONG, J.; et al. Microstructure-property relationship of L-lactide/trimethylene/glycolide terpolymers as cardiovascular stent material. *European Polymer Journal*, v. 66, p. 429-436, 2015.

FANG, C.; ZHOU, X.; LEI, W.; *et al.* Thermal and crystalline properties of waterborne polyurethane by in situ water reaction process and the potential application as biomaterial. *Progress in Organic Coatings*, v. 104, p. 1-10, 2017.

FELISBERTI, M. I.; TRINCA, R. B. Segmented polyurethanes based on poly(L-lactide), poly(ethylene glycol) and poly(trimethylene carbonate): Physico-chemical properties and morphology. *European Polymer Journal*, v. 62, p. 77-86, 2015.

FILIP, D.; MACOCINSCHI, D.; PASLARU, E.; *et al.* Surface characterization and antimicrobial properties of sodium deoxycholate-based poly(ester ether)urethane ionomer biomaterials. *Reactive and Functional Polymers*, v. 102, p. 70-81, 2016.

GANJI, Y.; KASRA, M.; KORDESTANI, S. S.; HARIRI, M. B. Synthesis and characterization of gold nanotube/nanowire-polyurethane coomposite based on castor oil and polyethylene glycol. *Materials Science and Engineering C*, v. 42, p. 341-349, 2014.

GRZESIAK, J.; MARYCZ, K.; SZAREK, D.; *et al.* Polyurethane/Poly lactide-based biomaterials combined with rat olfactory bulb-derived glial cells and adipose-derived mesenchymal stromal cells for neural regenerative medicine applications. *Materials Science and Engineering*, v. 52, p. 163-170, 2015.

GU, Z.; YANG, L.; LI, J.; LI, M. The *in vitro* and *in vivo* degradation of cross-linked poly(trimethylene carbonate)-based networks. *Polymers*, v. 8, n. 4, p. 151, 2016.

GUAN, J.; FUJIMOTO, K. L.; SACKS, W. R.; *et al.* Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications. *Biomaterials*, v. 26, p. 3961-3971, 2005.

GUELCHER, S. A.; SRINIVASAN, A.; DUMASA, J. E.; *et al.* Synthesis, mechanical properties, biocompatibility, and biodegradation of polyurethane networks from lysine polyisocyanates. *Biomaterials*, v. 29, p. 1762-1775, 2008.

GLORIA A.; DE SANTIS, R.; AMBROSIO, L. Polymer-based composite scaffolds for tissue engineering. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*, v. 8, n. 2, p. 57-67, 2010.

HEATH, D. E.; COOPER, S. L. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. Academic Press: Oxford, 2013.

HESARAKI, S.; ESMAEILZADEH, J.; HADAVI, S. M. M.; *et al.* Microstructure and mechanical properties of biodegradable poly (D/L) lactic acid/polycaprolactone blends processed from the solvent-evaporation technique. *Materials Science and Engineering C*, v. 71, p. 807-819, 2017.

HOLZAPFEL, B. M.; REICHERT, J. C.; SCHANTZ, J.-T.; *et al.* How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Advanced Drug Delivery Review*, v. 65, p. 581-603, 2013.

HOURSTON, D. J.; *et al.* Structure-property study of polyurethane anionomers based on various polyols and diisocyanates. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 66, n. 10, p. 2035-2044, 1997.

HUANG, W. M.; SALVEKAR, A. V.; ZHOU, Y.; *et al.* Shape/temperature memory phenomena in un-crosslinked poly- ϵ -caprolactone (PCL). *European Polymer Journal*, v. 72, p. 282-295, 2015.

HUTMACHER, D. W.; WOODRUFF, M. A. The return of a forgotten polymer – Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*, v. 35, n. 10, p. 1217-1256, 2010.

JANIK, H.; MARZEC, M. A review: Fabrication of porous polyurethane scaffolds. *Materials Science and Engineering C*, v. 48, p. 586-591, 2015.

JONES, J. R. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomaterialia*, v. 9, p. 4457-4486, 2013.

KAFFASHI, B.; DAVACHI, S. M.; ROUSHANDEH, J. M.; *et al.* Investigating degradation, crystallization and surface behavior of L-lactide, glycolide and trimethylene carbonate terpolymers used for medical applications. *Materials Science and Engineering C*, v. 32, p. 98-104, 2012.

KENNY, J. M.; PEPONI, L.; NAVARRO-BAENA, I.; *et al.* Synthesis and characterization of PCL-PLLA polyurethane with shape memory behavior. *European Polymer Journal*, v. 49, n. 4 p. 893-903, 2013.

KLINEDINST, D. B.; *et al.* The effect of varying soft and hard segment length on the structure-property relationships of segmented polyurethanes on a linear symmetric diisocyanate, 1,4-butanediol and PTMO soft segments. *Polymers*, v. 53, n. 23, p. 5358-5366, 2012.

KORPELA, J.; KOKKARI, A.; KORHONEN, H.; *et al.* Biodegradable and bioactive porous scaffold structures prepared using fused deposition modeling. *Journal of Biomedical Materials Research B*, v. 101, n. 4, p. 610-619, 2013.

KUCINSKA-LIPKA, J.; GUBANSKA, L.; STRANKOWSKI, M.; *et al.* Synthesis and characterization of cycloaliphatic hydrophilic polyurethanes, modified with L-ascorbic acid, as materials for soft tissues regeneration. *Materials Science & Engineering C, In Press, Accepted Manuscript* (doi:10.1016/j.msec.2017.02.052), 2017.

LACROIX, D.; BRUNELLI, M.; PERRAULT, C. M. Mechanical response of 3D Insert® PCL to compression. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 65, p. 478-489, 2017.

LAM, C. X. F.; HUTMACHER, D. W.; WOODRUFF, M. A.; TOEH, S. H. Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, v. 90, n. 3, p. 906-919, 2009.

LEE, S. H.; KIM, B. S.; KIM, S. H.; *et al.* Elastic biodegradable poly(glycolide-co-caprolactone) scaffold for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, v. 66, n. 1, p. 29-37, 2003.

LEEUWEN, A. C.; VAN KOOTEN, T. G.; GRIJPMA, D. W.; *et al.* In vivo behavior of a biodegradable poly(trimethylene carbonate) barrier membrane: a histological study in rats.. *Journal of Materials Science in Medicine*, v. 23, n. 8, p. 1951-1959, 2012a.

LEEUWEN, A. C.; HUDDLESTON SLATER, J. J.; GRIJPMA, D. W.; *et al.* Guide bone regeneration in rat mandibular defects using resorbable poly(trimethylene carbonate) barrier membranes. *Acta Biomaterialia*, v. 8, n. 4, p. 1422-1429, 2012b.

LI, S. Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 48, p. 342-353, 1999.

LI, Q.; YIN, G.; ZHANG, L. A convenient method to fabricate porous cross-linked PCL membrane by using dual pore-forming agents. *Materials Letters*, v. 181, p. 208-211, 2016.

LOFGREN, A.; ALBERTSSON, A. C.; DUBOIS, P.; JEROME, R. Recent advances in ring-opening polymerization of lactones and related compounds. *Macromolecular Chemistry and Physics*, v. C35, n. 3, p. 379-418, 1995.

LUCCHESI, C.; BARBANTI, S. H.; JOAZEIRO, P. P.; DUEK, E. A. R. Cell Culture on PCL/PLGA Blends. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 115, p. 2609-2615, 2010.

MA, Z.; *et al.* Biodegradable polyurethane ureas with variable polyester or polycarbonate soft segments: effects of crystallinity, molecular weight and composition on mechanical properties. *Biomacromolecules*. V. 12, n. 9, p. 3265-3274, 2011.

MATSUO, J.; AOKI, K.; SANDA, F.; ENDO, T. Substituent effect on the anionic equilibrium polymerization of six-membered cyclic carbonates. *Macromolecules*, v. 31, n. 14, p. 4432-4438, 1998.

MELCHELS, F. P. W.; FEIJEN, J.; GRIJPMAN, D. W. A poly(D,L-lactide) resin for the preparation of tissue engineering scaffolds by stereolithography. *Biomaterial*, v. 30, p. 3801-3809, 2009.

MIDDLETON, J. C.; TIPTON, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, v. 21, n. 23, p. 2335-2346, 2000.

MIKOS, A. G.; TEMENOFF, J. S. Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage. *Biomaterials*, v. 21, n. 5, p. 431-440, 2000.

MISHRA, A.; SINGH, S. K.; DASH, D.; *et al.* Self-assembled aliphatic chain extended polyurethane nanobiohybrids: Emerging hemocompatible biomaterials for sustained drug delivery. *Acta Biomaterialia*. V. 10, p. 2133-2146, 2014.

MOGOSANU, G. D.; GRUMEZESCU, A. M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 463, n. 2, p. 127-136, 2014.

MOTTA, A. C.; DUEK, E. A. R. Synthesis and characterization of a novel terpolymer based on L-lactide, D,L-lactide and trimethylene carbonate. *Materials research*, v. 17, n. 3, p. 619-626, 2014.

MOTTA, A. C.; DUEK, E. A. R. Synthesis and characterization of a novel terpolymer based on L-lactide, D,L-lactide and trimethylene carbonate. *Materials research*, v. 17, n. 3, p. 619-626, 2014.

MOURA, L. A. Utilização de membranas de Poli (L-ácido láctico) em regeneração tecidual guiada para periodontia. 2007. P. 86. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

- NAVARRO, M.; MICHIARDI, A.; CASTANO, O.; PLANELL, J. A. Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the Royal Society Interface*, v. 5, p. 1137-1158, 2008.
- NEPPALLI, R.; CAUSIN, V.; MAREGA, C.; *et al.* Structure, Morphology, and Biodegradability of Poly(ϵ -caprolactone)-Based Nanocomposites. *Polymer Engineering & Science*, v. 51, n. 8, p. 1489-1496, 2011.
- ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; MANSUR, H. S. *Biomateriais; Fundamentos e aplicações* – Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006.
- ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, I. M. *In situ* evaluation of structural changes in poly(ester-urethanes) during shape-memory cycles. *Polymer*, v. 51, p. 1744-1751, 2010.
- PARK, S. A.; LEE, S. H.; KIM, W. D. Fabrication of porous polycaprolactone/hydroxyapatite (PCL/HA) blends scaffolds using a 3D plotting system for bone tissue engineering. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, v. 34, n. 4, p. 505-513, 2011.
- PÊGO, A. P. Biodegradable polymers based on trimethylene carbonate for tissue engineering applications. 2002. P. 304. Tese (Doutorado) – Universidade de Twente, Holanda.
- PÊGO, A. P.; VAN LUYN, M. J.; BROUWER, L. A.; *et al.* In vivo behavior of poly(1,3-trimethylene carbonate) and copolymers of 1,3-trimethylene carbonate with D,L-lactide or epsilon-caprolactone: Degradation and tissue response. *Journal of Biomedical Materials Research A*, V. 67, n. 3, p. 1044-1054, 2003a.
- PÊGO, A. P.; POOT, A. A.; GRIJPMAN, D. E.; FEIJEN, J. Physical properties of high molecular weight 1,3-trimethylene carbonate and D,L-lactide copolymers. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, V. 14, n. 9, p. 767-773, 2003b.

PEPONI, L.; KENNY, J. M.; NAVARRO-BAENA, I. Crystallization and thermal characterization of biodegradable tri-block copolymers and poly(ester-urethane)s based on PCL and PLLA. *Polymer Degradation and Stability*, v. 108, p. 140-150, 2014.

PEPONI, L.; KENNY, J. M.; NAVARRO-BAENA, I. Design of biodegradable blends based on PLA and PCL: From morphological, thermal and mechanical studies to shape memory behavior. *Polymer Degradation and Stability*, v. 132, p. 97-108, 2016.

PILLAI, C. K.; SHARMA, C. P. Review paper: absorbable polymeric surgical sutures: chemistry, production, properties, biodegradability, and performance. *Journal of Biomaterials Applications*, v. 25, n. 4, p. 291-366, 2010.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. *Química Nova*, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015.

POPESCU, M. C.; VASILE, C.; MACOCINSCHI, D.; *et al.* Biomaterials based on new polyurethane and hydrolyzed collagen, k-elastin, hyaluronic acid and chondroitin sulfate. *International Journal of Biological Macromolecules*. V. 47, p. 646-653, 2010.

PRABHAKARAN, M. P.; MORSHED, M.; JAMADI, E. S. *et al.* Synthesis of polyester urethane urea and fabrication of elastomeric nanofibrous scaffolds for myocardial regeneration. *Materials Science and Engineering C*, v. 63, p. 106-116, 2016.

PRAZERES, L.; ESPOSITO, A. R.; DUEK, E. A. R. *et al.* Avaliação da miscibilidade de blendas de poli(p-dioxanona) e poli(3-hidroxibutirato). *Revista UNIVILLE*, v. 14, n. 1, p. 52-62, 2009.

RAGHUNATH, J.; SALACINSKI, H. J.; SALES, K. M.; *et al.* Advancing cartilage tissue engineering: the application of stem cell technology. *Current Opinion in Biotechnology*, V. 16, n. 5, p. 503-509, 2005.

RAGHUNATH, J.; ROLLO, J.; SALES, K. M.; *et al.* Biomaterials and scaffold design: key to tissue-engineering cartilage. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, V. 46, n. 2, p. 73-84, 2007.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J. *Biomaterials Science. An introduction to materials in medicine*. 2. Ed. Amsterdam, The Netherlands/New York, NY: Elsevier/Academic Press, 2004.

ROGULSKA, M.; KULTYS, A.; PODKOSCIELNY, W. Studies on thermoplastic polyurethanes based on new diphenylethane-derivative diols. II. Synthesis and characterization of segmented polyurethanes from HDI and MDI. *European Polymer Journal*, V. 43, n. 4, p. 1402-1414, 2007.

RUAN, C.; WANG, Y.; SUN, J.; *et al.* Degradation studies on segment polyurethanes prepared with poly(D,L-lactic acid) diol, hexamethylene diisocyanate and different chain extenders. *Polymer Degradation and Stability*, V. 96, n. 9, p. 1687-1694, 2011.

SATYANARAYANA, D.; CHATTERJI, P. R. Biodegradable polymers: challenges and strategies. *Journal of Macromolecular Science*, v. C33, n. 3, p. 349-368, 1993.

SEBDANI, M. M.; FATHI, M. H. Preparation and characterization of hydroxyapatite – forsterite-bioactive glass nanocomposite coatings for biomaterial applications. *Ceramics Internacional*, v. 38, p. 1325-1330, 2012.

SHAHROUSVAND, M.; HOSEINIAN, M. S.; GHOLLASI, M.; *et al.* Flexible magnetic polyurethane/Fe₂O₃ nanoparticles as organic-inorganic nanocomposites for biomedical applications: Properties and cell behavior. *Materials Science & Engineering C, In Press, Accepted Manuscript* (doi:10.1016/j.msec.2016.12.117), 2016.

SHEN, W.; JIA, Y.; GU, X.; *et al.* Synthesis and characterization of tercopolymers derived from ε-caprolactone, trimethylene carbonate, and lactide. *Polymers for advanced technologies*, v. 19, n. 2, p. 159-166, 2007.

SIONKOWSKA, A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science*, v. 36, p. 1254-1276, 2011.

SMITH, W. F.; HASHEMI, J. Fundamentos de Engenharia e Ciência dos Materiais, 5ª ed., McGrawHill: Porto Alegre, 2012.

SPENCER, S. J.; SAITHNA, A.; CARMONT, M. R.; *et al.* Meniscal Scaffolds: Early experience and review of the literature. *The knee*, v. 19, p. 760-765, 2012.

SOCCIO, M.; LOTTI, N.; FABBRI, M.; *et al.* New fully bio-based PLLA triblock copoly(ester urethane)s as potential candidates for soft tissue engineering. *Polymer Degradation and Stability*, v. 132, p. 169-180, 2016.

SZYCHER, M. *Szycher's Handbook of polyurethanes*. 2nd ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2012.

TANG, Y.; ZHANG, H.; LUO, X.; *et al.* Polycaprolactone/chitosan blends: simulation and experimental design. *Materials and design*, v. 90, p. 396-402, 2016.

THOMAZ, V.; JOSE, M. V.; CHOWDHURY, S.; SULLIVAN, J. F.; *et al.* Mechano-morphological studies of aligned nanofibrous scaffolds of polycaprolactone fabricated by electrospinning. *Journal of Biomaterials Science. Polymer edition*, v. 17, n. 9, p. 968-984, 2006.

THIELEMANS, W.; LABET, M. Synthesis of Polycaprolactone: a review. *Chemical Society Reviews*, v. 38, p. 3484-3504, 2009.

THOMSON, R. C.; WAKE, M. C.; YASZEMSKI, M. J.; *et al.* Biodegradable polymer scaffolds to regenerate organs. In: PEPPAS, N. A.; LANGER, R. S. (Ed.). *Biopolymers II: Advances in Polymer Science*. Springer, 1995. V. 122, p. 245-274.

TIENEN, T.; HEIJKANTS, R.; BUMA, P.; et al. Tissue ingrowth and degradation of two biodegradable porous polymers with different porosities and porosizes. *Biomaterials*, v. 23, n. 8, p. 1731-1738, 2002.

TIENEN, T.; HEIJKANTS, R.; BUMA, P. Meniscus replacement using synthetic materials. *Clinical Sports in Medicine*, v. 28, n. 1, p. 143-156, 2009.

TOMECKA, E.; WOJASINSKI, M.; JASTRZEBSKA, E.; et al. Poly(L-lactic acid) and polyurethane nanofibers fabricated by solution blow spinning as potential substrates for cardiac cell culture. *Materials Science and Engineering C*, v. 75, p. 305-316, 2017.

VAN LIESHOUT, M.; PETERS, G.; RUTTEN, M.; BAAIJENS, F. A knitted, fibrin-covered polycaprolactone scaffold for tissue engineering of the aortic valve. *Tissue engineering*, v. 13, n. 3, p. 481-487, 2006.

VERDONK, R., VERDONK, P.; HUYSSSE, W.; et al. Tissue Ingrowth After Implantation of a Novel, Biodegradable Polyurethane Scaffold for Treatment of Partial Meniscal Lesions. *The American Journal of Sports Medicine*, v. 39, n. 4, p. 774-782, 2011.

VERDONK, P., VERDONK, R.; BEAUFILS, P.; et al. Successful Treatment of Painful Irreparable Partial Meniscal Defects With a Polyurethane Scaffold. *The American Journal of Sports Medicine*, v. 40, n. 4, p. 844-853, 2012.

VERT, M. Degradable polymers in medicine: updating strategies and terminology. *The International Journal of Artificial Organs*, v. 34, n. 2, p. 76-83, 2011.

VIEZZER, C. Síntese, Caracterização e Avaliação da Citocompatibilidade *in vitro* de Poliuretano como Biomaterial na Engenharia Tecidual. 2009. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. P. 28.

WAGNER, W. R., HONG, Y.; GUAN, J.; *et al.* Tailoring the degradation kinetics of poly(ester carbonate urethane)urea thermoplastic elastomer for tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*, v. 31, p. 4249-4258, 2010.

WAGNER, W. R., MA, Z.; HONG, Y.; *et al.* Biodegradable Polyurethane Ureas with variable polyester or polycarbonate soft segments: effects of crystallinity, molecular weight, and composition on mechanical properties. *Biomacromolecules*, v. 12, n. 9 p. 3265-3274, 2011.

WANG, H.; DONG, J. H.; QIU, K. Y.; GU, Z. W. Synthesis of poly(1,4-dioxan-2-one-co-trimethylene carbonate) for application in drug delivery systems. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, v. 36, n. 8, p. 1301-1307, 1998.

WANG, X.; ZHU, R.; WANG, Y.; *et al.* Synthesis of polycarbonate urethane elastomers and effects of the chemical structures on their thermal, mechanical and biocompatibility properties. *Heliyon*, v. 2, n. 6, e00125, 2016.

WHITTINGTON, A. R.; COOKE, S. L. Influence of therapeutic radiation on polycaprolactone and polyurethane biomaterials. *Materials Science and Engineering C*, v. 60, p. 78-83, 2016.

WIDJAJA, L. K.; KONG, J. F.; CHATTOPADHYAY, S.; *et al.* Triblock copolymers of ϵ -caprolactone, trimethylene carbonate, and L-lactide: Effects of using random copolymer as hard-block. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, v. 6, p. 80-88, 2012.

WILKINS, L. M.; WATSON, S. R.; PROSKY, S. J.; *et al.* Development of a bilayered living skin construct for clinical applications. *Biotechnology and bioengineering*, v. 43, n. 8, p. 747-756, 1994.

XU, K., NIU, Y.; CHEN, K. C.; *et al.* Scaffolds from block polyurethanes based on poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and poly(ethylene glycol) (PEG) for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*, v. 35, p. 4266-4277, 2014.

YANG, J.; LIU, F.; TU, S.; *et al* Haemo- and cytocompatibility of bioresorbable homo- and copolymers prepared from 1,3-trimethylene carbonate, and epsilon-caprolactone. *Journal of Biomedical Materials Research A*, V. 94, n. 2, p. 396-407, 2010.

YANG, Y. P.; MERCADO-PAGÁN, Á. E.; KANG, Y.; *et al* Synthesis and characterization of novel elastomeric poly(D,L-lactide urethane) maleate composites for bone tissue engineering. *European Polymer Journal*, V. 29, n. 10, p. 3337-3349, 2013.

YANG, Y. P.; MERCADO-PAGÁN, Á. E.; STAHL, A. M.; *et al*. Synthesis and characterization of polycaprolactone urethane hollow fiber membranes as small diameter vascular grafts. *Materials Science and Engineering C*, V. 64, p. 61-73, 2016.

YU, J. K.; ZHANG, Z. Z.; JIANG, D.; *et al*. Role of scaffold mean pore size in meniscus regeneration. *Acta Biomaterialia*, V. 43, p. 314-326, 2016.

YILGÖR, I.; YILGÖR, E.; WILKES, G.L. Critical parameters in designing segmented polyurethanes and their effect on morphology and properties: A comprehensive review. *Polymer*, V. 58, p. A1-A36, 2015.

ZHANG, R.; DONG, X.; ZHU, J. Design and structural study of a triple-shape memory PCL/PVC blend. *Polymer*, v. 104, p. 115-122, 2016a.

ZHANG, R.; FENG, X.; WANG, G.; *et al*. Synthesis and characterization of biodegradable poly(ether-ester) urethane acrylates for controlled drug release. *Materials Science and Engineering C*, v. x, p. xxx-xxx, 2016c.

ZHAO, Y.; WANG, Z.; YANG, F. Characterization of poly(D,L-lactic acid) synthesized by direct melt polymerization and its application in Chinese traditional medicine

compound prescription microspheres. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 97, n. 1, p. 195-200, 2005.

ZHU, K. J.; HENDREN, R. W.; JENSEN, K.; PITT, C. G. Synthesis, properties, and biodegradation of poly(1,3-trimethylene carbonate). *Macromolecules*, v. 24, n. 8, p. 1736-1740, 1991.