

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS

ESTADO DA ARTE DE *SCAFFOLDS* DE TPU

RAFAEL DOS REIS SOBCZAK

SÃO CARLOS -SP
2025

ESTADO DA ARTE DE SCAFFOLDS DE TPU

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de São Carlos, como requisito para obtenção do título de bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Juliano Marini

São Carlos-SP
2025



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

NOME: Rafael dos Reis Sobczak

RA: 800137

TÍTULO: Estado da arte de scaffolds de TPU

ORIENTADOR(A): Prof. Dr. Juliano Marini

CO-ORIENTADOR(A):

DATA/HORÁRIO: 11/07/2025, 9h

BANCA – NOTAS:

	Monografia	Defesa
Prof. Dr. Juliano Marini	9,5	10,0
Prof. Dr. Carlos Henrique Scuracchio	9,5	10,0
Média	9,5	10,0

BANCA – ASSINATURAS:

Prof. Dr. Juliano Marini

Documento assinado digitalmente
gov.br JULIANO MARINI
Data: 11/07/2025 09:46:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Carlos Henrique Scuracchio

Documento assinado digitalmente
gov.br CARLOS HENRIQUE SCURACCHIO
Data: 11/07/2025 11:16:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DEDICATÓRIA

À minha querida avó Nilande (in memoriam), que sempre me incentivou a buscar meus
sonhos.

AGRADECIMENTO

Em primeiro lugar, agradeço a meus pais, Mauro e Luciene, que confiaram em mim e me deram todo o suporte para estudar na UFSCar. Agradeço a minha irmã, Maria Vitória, pelas visitas e boas risadas.

Agradeço a todos os meus amigos que conheci ao longo da graduação e que a tornaram mais leve, estando comigo nos momentos bons e difíceis: Bruno, Hans, João Victor, Loïc, Lucas, Luiz, Miguel e Vinicius.

Agradeço ao meu orientador, Juliano Marini, pela oportunidade que tive de ser seu orientando, por todo o conhecimento adquirido nas nossas reuniões.

Finalmente, agradeço a todos os professores e técnicos do Departamento de Engenharia de Materiais pelos ensinamentos transmitidos com muito gosto e paixão.

RESUMO

Por conta da sua biocompatibilidade, bioreabsorção, propriedades mecânicas e diversidade de conformação, os poliuretanos termoplásticos aparentam ser notáveis candidatos para a aplicação de *scaffolds*. Nesse sentido, este trabalho de conclusão de curso discorre aprofundadamente sobre este polímero, desde a obtenção do grupo uretano a partir da reação entre grupos isocianato e hidroxila, passando pela polimerização do poliuretano que pode ser em uma ou duas etapas, até como a morfologia de estrutura bifásica de domínios rígidos e flexíveis rege principalmente as propriedades mecânicas. Além disso, define a aplicação de *scaffolds*, a qual é mimetizar a matriz extracelular com o papel de proporcionar a recuperação de tecidos lesados. Para isso, os *scaffolds* precisam ser biocompatíveis, biodegradáveis a taxas compatíveis com o tecido a ser recuperado e devem ter propriedades mecânicas e arquitetura também adequadas. A última é estabelecida na conformação, que envolve muitas técnicas e pode ser desmembrada em métodos que utilizam agentes porogênicos, de manufatura aditiva e com fibras. O poliuretano termoplástico é biorreabsorvível empregando-se as matérias-primas corretas, degradando principalmente por hidrólise e gerando subprodutos não tóxicos. Mostra-se que as propriedades mecânicas dele são muito próximas às de tecidos moles. Assim, suas principais aplicações são cardiovasculares, musculoesqueléticas e nervosas. Em se tratando de um *scaffold* de material sintético, estudos vêm sendo feitos no sentido de aumentar a adesão celular, por exemplo com peptídeos. Outra linha de pesquisas é a de tornar o *scaffold* deste polímero condutor, com o uso de cargas condutoras ou mistura mecânica com polímeros condutores. Por fim, este trabalho aponta gargalos na literatura, como a aplicação de recuperação de cartilagem, que é pouco documentada.

Palavras-chave: Poliuretano termoplástico. Engenharia de Tecidos. *Scaffold*. Matriz extracelular.

ABSTRACT

Due to their biocompatibility, bioresorbability, mechanical properties, and versatility in shaping, thermoplastic polyurethanes appear to be remarkable candidates for scaffold applications. In this context, this undergraduate thesis explores this polymer in depth, from the formation of the urethane group through the reaction between isocyanate and hydroxyl groups, to the polymerization of polyurethane, which may occur in one or two steps, and how its biphasic morphology of hard and soft domains primarily governs its mechanical properties. Furthermore, it defines the purpose of scaffolds, which is to mimic the extracellular matrix in order to promote the regeneration of damaged tissues. To achieve this, scaffolds must be biocompatible, biodegradable at rates compatible with the target tissue, and must also possess suitable mechanical properties and architecture. The latter is defined by the scaffold's conformation, which involves many techniques and can be categorized into methods using porogenic agents, additive manufacturing, and fiber-based techniques. Thermoplastic polyurethane can be bioresorbable when the correct raw materials are used, degrading mainly through hydrolysis and generating non-toxic byproducts. Its mechanical properties are shown to be very similar to those of soft tissues. Thus, its main applications are in cardiovascular, musculoskeletal, and nervous tissue engineering. As a synthetic scaffold material, studies are being conducted to improve cell adhesion, for instance, through the use of peptides. Another research direction aims to make this polymer conductive, by incorporating conductive fillers or mechanically blending it with conductive polymers. Finally, this work also highlights gaps in the literature, such as the use of this material for cartilage regeneration, which remains poorly documented.

Keyword: Thermoplastic polyurethane. Tissue engineering. Scaffold. Extracellular matrix.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Reação entre grupos isocianato e hidroxila formando o grupo uretano	5
Figura 2 - Esquema dos segmentos rígidos e flexíveis do TPU	6
Figura 3 - Polióis comumente usados na síntese do TPU	11
Figura 4 - Diisocianatos comumente usados na síntese do TPU	12
Figura 5 - Extensores de cadeia comumente usados na síntese do TPU	13
Figura 6 - Principais reações com o grupo isocianato	13
Figura 7 - Ilustração esquemática de (a) componentes da cadeia e (b) estrutura bifásica do TPU	16
Figura 8 - Domínios rígidos (HD) e domínios flexíveis (SD) de TPUs com (a) baixo conteúdo de segmentos rígidos e (b) alto conteúdo de segmentos rígidos	16
Figura 9 - Como a aplicação de carga altera a estrutura do TPU	18
Figura 10 - Diagrama esquemático mostrando as abordagens de <i>scaffolds</i> na ET 21	
Figura 11 - Esquema de mecanismos de degradação sugeridos na literatura para TPUs biodegradáveis	27
Figura 12 - MOs e MEVs de <i>scaffold</i> (a) na forma original, (b) na temporária e (c) após recuperação; e (d) ciclos de memória de forma detectados por DMA	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Velocidade de reação com o grupo isocianato	14
Tabela 2 - Características das abordagens de <i>scaffolds</i> em ET	22
Tabela 3 - Características dos tipos de processamento de <i>scaffolds</i> em ET	24
Tabela 4 - Propriedades mecânicas de alguns tecidos humanos	29

LISTA DE SIGLAS

ET - Engenharia de Tecidos
PU - Poliuretano
TPU - Poliuretano termoplástico
TPE - Elastômero termoplástico
HS - Segmento rígido
SS - Segmento flexível
HD - Domínio rígido
SD - Domínio flexível
MDI - 4,4'-difenilmetano diisocianato
TDI - Tolueno diisocianato
HDI - Diisocianato de hexametileno
IPDI - Isoforona diisocianato
BDI - Diisocianato de 1,4-butano
LDI - Diisocianato de lisina
PCL - Poli(ϵ -caprolactona)
PLA - Poli(ácido lático)
PGA - Poli(ácido glicólico)
PEO - Poli(óxido de etileno)
PPO - Poli(óxido de propileno)
TIPS - Separação de fases induzida termicamente
AM - Manufatura aditiva
SLS - Sinterização seletiva a laser
FDM - Modelagem por deposição fundida

LISTA DE SÍMBOLOS

T_g - Temperatura de transição vítrea

T_m - Temperatura de fusão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	3
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
3.1	O TPU	5
3.2	HISTÓRICO DO PU E DO TPU	7
3.3	MATÉRIAS-PRIMAS DO TPU	10
3.4	QUÍMICA DO TPU	13
3.5	ROTAS DE SÍNTESE DO TPU	14
3.6	CORRELAÇÃO ESTRUTURA E PROPRIEDADES DO TPU	15
3.7	DEFINIÇÃO E REQUISITOS DE <i>SCAFFOLDS</i>	19
3.8	ROTAS DE PROCESSAMENTO DE <i>SCAFFOLDS</i>	23
3.9	COMO O TPU CUMPRE OS REQUISITOS DE <i>SCAFFOLDS</i>	25
3.10	USO DAS TÉCNICAS DE PROCESSAMENTO EM <i>SCAFFOLDS</i> DE TPU	31
3.11	PRINCIPAIS TECIDOS RESTAURADOS POR <i>SCAFFOLDS</i> DE TPU	34
3.1.1	Aplicações cardiovasculares	34
3.1.2	Aplicações musculoesqueléticas	35
3.1.3	Aplicações nervosas	36
	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

Meyer (2009) define o termo Engenharia de Tecidos (ET) como:

Engenharia de Tecidos é a aplicação dos princípios e métodos da engenharia e das ciências biológicas para a compreensão fundamental das relações estrutura-função em tecidos normais e patológicos de mamíferos e o desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar a função. (MEYER, 2009, p. 9).

O método convencional de regeneração e cicatrização de tecidos é o enxerto autólogo (transplante de tecido em que o tecido é retirado do próprio paciente e transplantado para outra parte do seu corpo), mas o emprego da técnica depende da disponibilidade de tecidos doadores. Outros pontos negativos são que o procedimento pode causar dor, apresentar riscos ao paciente e levar a complicações como doenças infecciosas e danos na área doadora. Como alternativa, *scaffolds* vêm sendo desenvolvidos com esta função de suporte para o cultivo celular, estimulando o crescimento das células na recuperação de tecidos ou órgãos danificados (ELTOM et al., 2019).

Sob uma ótica de importância econômica, o mercado de *scaffolds* foi avaliado em US\$ 1,76 bilhão em 2022 (GRAND VIEW RESEARCH, 2022) e em US\$ 1,95 bilhão em 2023 (MARKET.US, 2024; SKYQUEST, 2025). Apontou-se que ele deve apresentar taxa de crescimento média anual de 13,9% até o primeiro quarto da década de 2030. Algumas das principais empresas do setor são Tecan Trading AG (Suíça), Merck KGaA (Alemanha) e Matricel GmbH (Alemanha) (GRAND VIEW RESEARCH, 2022; MARKET.US, 2024; SKYQUEST, 2025).

Entre todos os materiais que podem constituir os *scaffolds*, um bastante promissor é o poliuretano termoplástico (TPU). Embora muitas pesquisas tenham sido feitas provando a sua biocompatibilidade e bioreabsorção, além desse polímero apresentar outras propriedades necessárias para a aplicação, por ora são poucos os *scaffolds* de TPU disponíveis comercialmente (XU e HONG, 2022). Um deles é o Actifit™ da Orteq Ltd., que em 2008 foi aprovado pelo Conformité Européenne (CE) para o tratamento de lesões meniscais mediais ou laterais (DE GROOT, 2010). Em especial nos Estados Unidos da América, são muito poucos os *scaffolds* de TPU autorizados pela Food and Drug Administration (FDA) (XU e HONG, 2022), agência governamental norte-americana de função similar à brasileira Anvisa.

Portanto, este trabalho de conclusão de curso dispõe-se a reunir as principais informações disponíveis na literatura a respeito de *scaffolds* de TPU.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho de conclusão de curso objetiva reunir o conhecimento disponível na literatura sobre *scaffolds* de TPU. A fim de que isso possa ser plenamente atingido, os objetivos secundários a serem alcançados são:

- Entendimento abrangente do TPU: o que é, como surgiu, quais as matérias-primas, como é sintetizado e correlação estrutura e propriedades;
- Conhecimento da aplicação de *scaffolds*: o que são, o que exigem, como podem ser processados;
- Como o TPU cumpre os requisitos e quais os focos de aplicação;
- Tópicos relevantes e novas linhas de pesquisa a serem exploradas.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 O TPU

Os poliuretanos (PUs) são uma classe especial de polímeros de cadeia heterogênea. Eles são caracterizados pela presença da ligação uretano, -NH-CO-O- (CANEVAROLO, 2010), que pode ser mais frequente na cadeia polimérica ou não, e que não necessariamente se repete em uma ordem regular (SAUNDERS e FRISCH, 1962).

Enquanto a estrutura macromolecular de vários polímeros costuma ser composta pela repetição de uma única unidade de repetição (mero) — muitas vezes identificável pelo nome do polímero, os poliuretanos apresentam uma complexidade maior. Eles são um exemplo pioneiro de polímeros obtidos por meio de um processo conhecido como "tailoring" ou ajuste sob medida. Esse método permite a incorporação de fragmentos moleculares variados, com diferentes estruturas e tamanhos, em uma mesma cadeia macromolecular (FRISCH, 1969). Portanto, outros grupos, como éteres, ésteres, amidas, ureias, alofanatos e biuretos, podem estar presentes (SAUNDERS e FRISCH, 1962; FRISCH, 1969).

O grupo uretano é em maior proporção industrial sintetizado a partir da reação entre grupos isocianato e hidroxila. A figura 1 mostra essa reação. Porém, há rotas alternativas, que utilizam bicloroformatos e aminas (IONESCU, 2005).

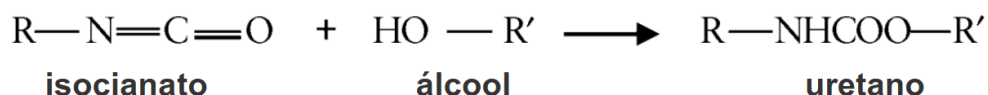


Figura 1 - Reação entre grupos isocianato e hidroxila formando o grupo uretano. Adaptado de IONESCU, 2005.

Uma vez que é possível alterar a funcionalidade do isocianato e do álcool, a natureza do substituinte R', sua massa molar e tipo (se o álcool é poliéter, poliéster, glicol simples), bem como a natureza do substituinte R, há muitos *grades* de PU, com diferentes propriedades e adequados às mais diversas aplicações (FRISCH, 1969). Por isso, a nomenclatura "poliuretano" é mais uma questão de conveniência do que propriamente de precisão (SAUNDERS e FRISCH, 1962), embora de modo evidente, de novo, refira-se a polímeros com ligação uretano na sua estrutura. Poliuretanos são classificados de acordo com as aplicações: rígidos, flexíveis,

termoplásticos, à base de água, ligantes (*binders*), adesivos, revestimentos e elastômeros (BACKES et al., 2024).

Poliuretanos termoplásticos (TPUs) são classificados como elastômeros termoplásticos (TPEs) de acordo com a ISO 18064:2014 (BACKES et al., 2024; ISO, 2014), foram os primeiros TPEs a serem comercializados no final da década de 1950. Assim, podem ser processados por rotas convencionais de termoplásticos (extrusão, moldagem por injeção, sopro, etc.) e apresentam na aplicação as propriedades de elastômeros (RADER e WALKER, 1988).

O TPU apresenta segmentos rígidos (HS) e flexíveis (SS). Os primeiros são compostos pelo extensor de cadeia e o diisocianato, ao passo que os segundos pelos polióis, comumente de poliéster ou poliéter (MECKEL et al., 1996).

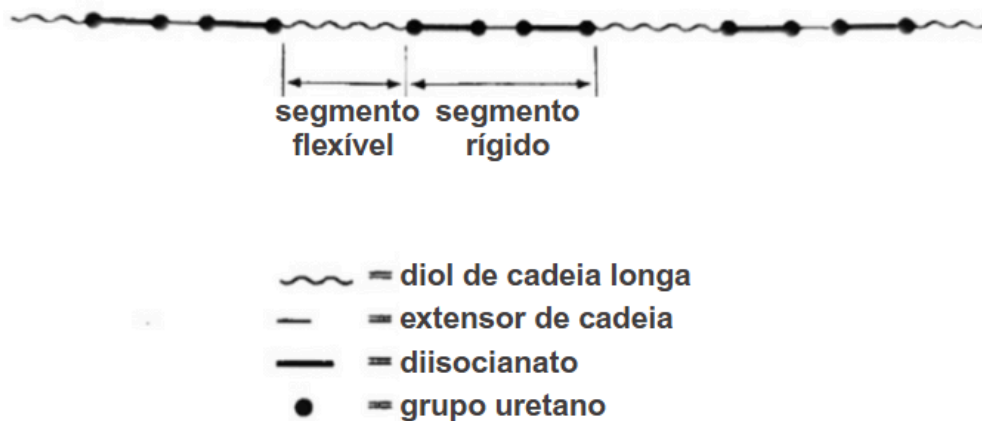


Figura 2 - Esquema dos segmentos rígidos e flexíveis do TPU. Adaptado de MECKEL et al., 1996.

Os segmentos flexíveis apresentam temperatura de transição vítrea (T_g) muitos graus abaixo da temperatura de trabalho, conferindo as propriedades elastoméricas (BACKES et al., 2024). Os segmentos rígidos funcionam como pontes de ancoramento físico, que podem ser desfeitas por solvatação ou por aplicação de calor (MECKEL et al., 1996). Quando o TPU é tensionado, os segmentos flexíveis se deformam e alongam, ao passo que os rígidos mantêm a estrutura, promovendo a recuperação da estrutura original após a remoção da carga (HEATH e COOPER, 2013). A temperaturas acima de T_g (relativamente alta) dos segmentos rígidos, o polímero está homoganeamente plastificado, fluindo mais facilmente e, portanto,

podendo ser processado como termoplástico (BACKES et al., 2024; MECKEL et al., 1996).

3.2 HISTÓRICO DO PU E DO TPU

A origem dos poliuretanos começou com a invenção dos diisocianatos, um dos monômeros utilizados na sua polimerização de poliadição. Wurtz e Hoffman, dois químicos, sintetizaram e estudaram diisocianatos aromáticos e alifáticos antes de 1850. Como a preparação deles era dificultosa pelas técnicas originais, não houve um interesse no seu desenvolvimento. Em 1884, Hentschel conseguiu superar essa barreira ao criar a rota de fosgenação de aminas, que era mais prática. Apesar disso, o interesse comercial nesses compostos permaneceu praticamente irrisório até 1937 (PRISACARIU, 2011).

O desenvolvimento dos poliuretanos iniciou-se de fato em 1937. Na época, Otto Bayer e seus colegas da I.G. Farbenindustrie (atual Covestro AG), na Alemanha, investigavam novas técnicas de polimerização (PRISACARIU, 2011; SHARMIN e ZAFAR, 2012; SAUNDERS, 1988; SZYCHER, 2013; MECKEL et al., 1996). No dia 13 de novembro de 1937, foi publicada a patente alemã DRP 728981, “Um processo para a produção de poliuretanos e poliureias” (PRISACARIU, 2011). A meta era desenvolver um competidor à altura das fibras de poliamida 66, criadas por Wallace Carothers na DuPont (Estados Unidos da América) em 1935 (HEATH e COOPER, 2013; SZYCHER, 2013; MECKEL et al., 1996). Contudo, os superiores dos químicos alemães da I.G. Farbenindustrie consideraram inviável a sua produção em escala industrial a princípio (SZYCHER, 2013).

Inicialmente, tentou-se partir de reações entre isocianatos e aminas para obter as poliureias, porém os polímeros obtidos eram hidrofílicos demais, impedindo aplicações plásticas ou têxteis, que eram as principais do náilon (HEATH e COOPER, 2013). O divisor de águas veio com Rinke e seus colegas, também da I.G. Farbenindustrie, que no final de janeiro de 1938 notaram que a reação entre diisocianatos e dióis produzia um material com propriedades superiores: os poliuretanos (HEATH e COOPER, 2013; PRISACARIU, 2011; SZYCHER, 2013). Este primeiro poliuretano, de baixa viscosidade do fundido, podia ser fiado (SZYCHER, 2013). Em comparação com o seu rival, o náilon, era menos sensível à umidade e tinha melhor estabilidade elétrica e mecânica ao envelhecer (HEATH e COOPER, 2013).

O primeiro elastômero de poliuretano foi descoberto por Pinten em 1940, também na Alemanha. Recebia o nome de “I-Gummi” e apresentava altas resistências à tração e à abrasão, mas baixa resistência ao rasgo e propriedades ruins em baixas temperaturas (PRISACARIU, 2011). Programas de pesquisas sobre poliuretano elastomérico foram fomentadas no país à época da Segunda Guerra Mundial (1939-1945) a fim de substituir a borracha natural, por conta da sua dificuldade de obtenção (barreiras comerciais impostas pelos Aliados), a qual contribuiu para o seu elevado preço (baixa oferta em conjunto com a alta demanda) (PRISACARIU, 2011; SAUNDERS, 1988). Paralelamente, estas aplicações foram pesquisadas: adesivos, espumas rígidas e revestimentos de superfície (SAUNDERS, 1988). Com o fim da guerra, os Aliados, em especial os Estados Unidos e o Reino Unido, tiveram acesso às descobertas alemãs, reconhecendo as propriedades elastoméricas do poliuretano (SAUNDERS, 1988; MECKEL et al., 1996). Antes disso, a DuPont já vinha acumulando patentes, refinando a química por trás da sua síntese (SZYCHER, 2013).

Em 1950, Bayer e seus colaboradores tornaram a trabalhar com poliuretanos, dessa vez com extensores de cadeia (dióis curtos), o que se provou ser revolucionário para os elastômeros poliuretanos (MECKEL et al., 1996). Eles eram muito superiores à borracha natural: eram mais resistentes à abrasão, ao rasgo e ao envelhecimento em ambiente contendo oxigênio, mantendo boa flexibilidade e elasticidade. Porém, eram muito sensíveis à água e ao calor (PRISACARIU, 2011). Foram batizados comercialmente como Vulkollan® (PRISACARIU, 2011; MECKEL et al., 1996).

No decorrer da década de 1950, a Bayer-Farbenfabriken (Alemanha) e a B.F. Goodrich (Estados Unidos) deram o pontapé inicial na produção comercial dos poliuretanos (PRISACARIU, 2011). Com a disponibilidade dos poliisocianatos, em especial o tolueno diisocianato (TDI), avanços foram feitos (PRISACARIU, 2011; SHARMIN e ZAFAR, 2012). Bayer focou no desenvolvimento dos sistemas poliéster-poliisocianatos entre 1952-1954, produzindo espumas flexíveis. Em 1955, esses sistemas já eram muito bem estabelecidos em muitos países (SHARMIN e ZAFAR, 2012; SAUNDERS, 1988).

Em 1956, a DuPont criou o primeiro poliéter polioliol, e já a partir de 1957 muitas empresas norte-americanas passaram a trabalhar em espumas à base do sistema poliéter-poliisocianato, incluindo a Dow Chemical (SHARMIN e ZAFAR,

2012; SAUNDERS, 1988). Em comparação com os poliéster polióis, os poliéter polióis são mais baratos e têm maior estabilidade hidrolítica (SHARMIN e ZAFAR, 2012).

Até então, porém, nenhum desses poliuretanos poderiam ser considerados elastômeros termoplásticos propriamente, pois eles fluem a temperaturas superiores à de decomposição das ligações uretanos, não sendo processados como termoplásticos. O primeiro TPU de fato foi desenvolvido por Schollenberger na B.F. Goodrich em 1958 (MECKEL et al., 1996). Em 1959, iniciaram-se os estudos de poliuretanos para aplicações biomédicas, particularmente como válvulas cardíacas artificiais (RATNER, 2013).

Na década de 1960, as espumas flexíveis passaram a ser substituídas pelas espumas rígidas com a disponibilidade de agentes de expansão sobretudo em aplicações de isolamento térmico (SHARMIN e ZAFAR, 2012; VILAR, 2005). Além disso, houve um enfoque maior para se compreender a relação estrutura-propriedades do TPU (MECKEL et al., 1996). Em 1969, foi desenvolvida a moldagem por injeção reativa (*Reactive Injection Molding* – RIM) de PU, que posteriormente evoluiu para moldagem por injeção de reação reforçada (*Reinforced Reaction Injection Moulding* - RRIM) (SHARMIN e ZAFAR, 2012). O mercado de PU cresceu bastante durante a década de 1970 (PRISACARIU, 2011).

Da década de 1980 em diante, os TPUs tiveram um papel fundamental no desenvolvimento de dispositivos como bolsas de sangue, cateteres vasculares, bexigas do dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE), coração artificial total (TAH) e enxertos de pequeno calibre para acesso vascular e cirurgia de *bypass* gástrico, que é um tipo de cirurgia bariátrica (CHEN, 2013). Ao longo da década seguinte, os TPUs foram muito pesquisados por conta da sua relativa sensibilidade à biodegradação e devido ao desejo de se entender a sua biodegradação *in vivo*. Com o surgimento da Biologia Molecular, foi possível compreender as vias moleculares que levam à sua biodegradação. Esse conhecimento não só permitiu a produção de TPUs mais bioestáveis para aplicações *in vivo* que requerem uma durabilidade maior, mas também a formação de uma nova classe de materiais bioreabsorvíveis, mantendo a versatilidade das propriedades físicas dos TPUs anteriores, mas agora mais biocompatíveis (SANTERRE, 2005).

Ainda na década de 1990, com o aumento da preocupação ambiental (Protocolo de Montreal, 1987), os agentes de expansão à base de cloro passaram a

ser substituídos por alternativas como dióxido de carbono, pentano e compostos fluorados (SHARMIN e ZAFAR, 2012; VILAR, 2005). Surgiu também a tecnologia de revestimento de poliuretano bicomponente (PU-poliureia) aplicado por spray, que trouxe vantagens como resistência à umidade e rápida secagem e tempo de cura. Além disso, passou-se a estudar e usar polióis de origem vegetal na produção de PU. Nas últimas duas décadas, o PU evoluiu para incluir híbridos e compósitos, com aplicações nas mais diferentes áreas (SHARMIN e ZAFAR, 2012). Entre as principais preocupações, destacam-se o desenvolvimento de sistemas isentos de compostos orgânicos voláteis (VOC's) e a viabilidade da reciclagem desse polímero (VILAR, 2005). Essas questões ainda são atuais, como demonstram os estudos com “waterborne polyurethanes” (WPU) e um exemplo deste ano de 2025, no qual a Materiais Júnior, empresa Júnior da Engenharia de Materiais da UFSCar, recebeu um cliente que desejava reciclar TPUs.

3.3 MATÉRIAS-PRIMAS DO TPU

Como já apresentado na seção 3.1, o TPU é formado por segmentos flexíveis (SS), polióis, e rígidos (HS), diisocianato e o extensor de cadeia. Os polióis são dióis de cadeia longa, de massa molar entre 600 e 6000 g/mol e dividem-se em dois tipos: poliéster e poliéter (MECKEL et al., 1996). A figura 3 mostra alguns dos principais poliois.

Os polióis poliéster são obtidos da reação de esterificação entre o ácido adípico e um diol em excesso, como 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, neopentil glicol ou mistura deles. A reação ocorre em temperaturas próximas a 200 °C. Tal como em outras estruturas poliméricas, esses materiais são formados por uma mistura de cadeias de diferentes comprimentos, sendo esta distribuição determinada matematicamente por modelos estatísticos como a distribuição de Flory. As propriedades dos elastômeros produzidos com estes poliésteres dependem tanto da massa molar média quanto da forma como essas massas estão distribuídas (MECKEL et al., 1996).

Outros ácidos além do adípico, como o azelaico ou o tereftálico, inclusive suas versões aromáticas ou cíclicas, também podem ser incorporados para alterar as propriedades térmicas do material. A introdução de estruturas aromáticas, para ilustrar, tende a aumentar a T_g , por ser um grupamento rígido (MECKEL et al., 1996).

Embora as policaprolactonas (PCL) e policarbonatos (PC) não sejam poliésteres na classificação de polímeros quanto à cadeia carbônica (CANEVAROLO, 2010), na área de *scaffolds* eles são considerados tipos de poliésteres e, neste trabalho de conclusão de curso, serão classificados como tal. As policaprolactonas são formadas pela polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona com iniciadores bifuncionais, enquanto os policarbonatos podem ser sintetizados a partir de dióis (como hexanodiol) com fosgênio ou por reações de transesterificação com compostos como carbonato de dietila ou de difenila. Os poliésteres policarbonatos se sobressaem por sua excelente resistência à hidrólise (MECKEL et al., 1996).

$\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n\text{H}$	poli(óxido de etileno) (PEO)
$\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_n\text{H}$	poli(óxido de tetrametileno) (PTMO)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}-\text{O})_n\text{H} \end{array}$	poli(óxido de propileno) (PPO)
$\text{HO}-[\text{C}-(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2]_n-\text{OH}$	poliisobutileno (PIB)
$\text{HO}-[(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{OC}(\text{CH}_2)\text{CO}-\text{O}]_n\text{H}$	poli(adipato de etileno) (PEA)
$\text{HO}-[(\text{CH}_2)_5-\text{CO}-\text{O}]_n\text{H}$	policaprolactona (PCL)
$\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-[\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}]_x-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$	polidimetilsiloxano (PDMS), com terminação hidroxibutil -OH
$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	polibutadieno (PBD)

Figura 3 - Polióis comumente usados na síntese do TPU. Adaptado de GOGOLEWSKI, 1989.

Quanto aos poliisocianatos, embora haja muitos disponíveis, o principal é o 4,4'-difenilmetano diisocianato (MDI). Os extensores de cadeia são principalmente dióis lineares de cadeia curta que, em conjunto com aqueles, influenciam as propriedades físicas. Podem ser ainda diaminas (MECKEL et al., 1996). A figura 4 mostra os diisocianatos de uso corriqueiro e a figura 5, os extensores de cadeia.

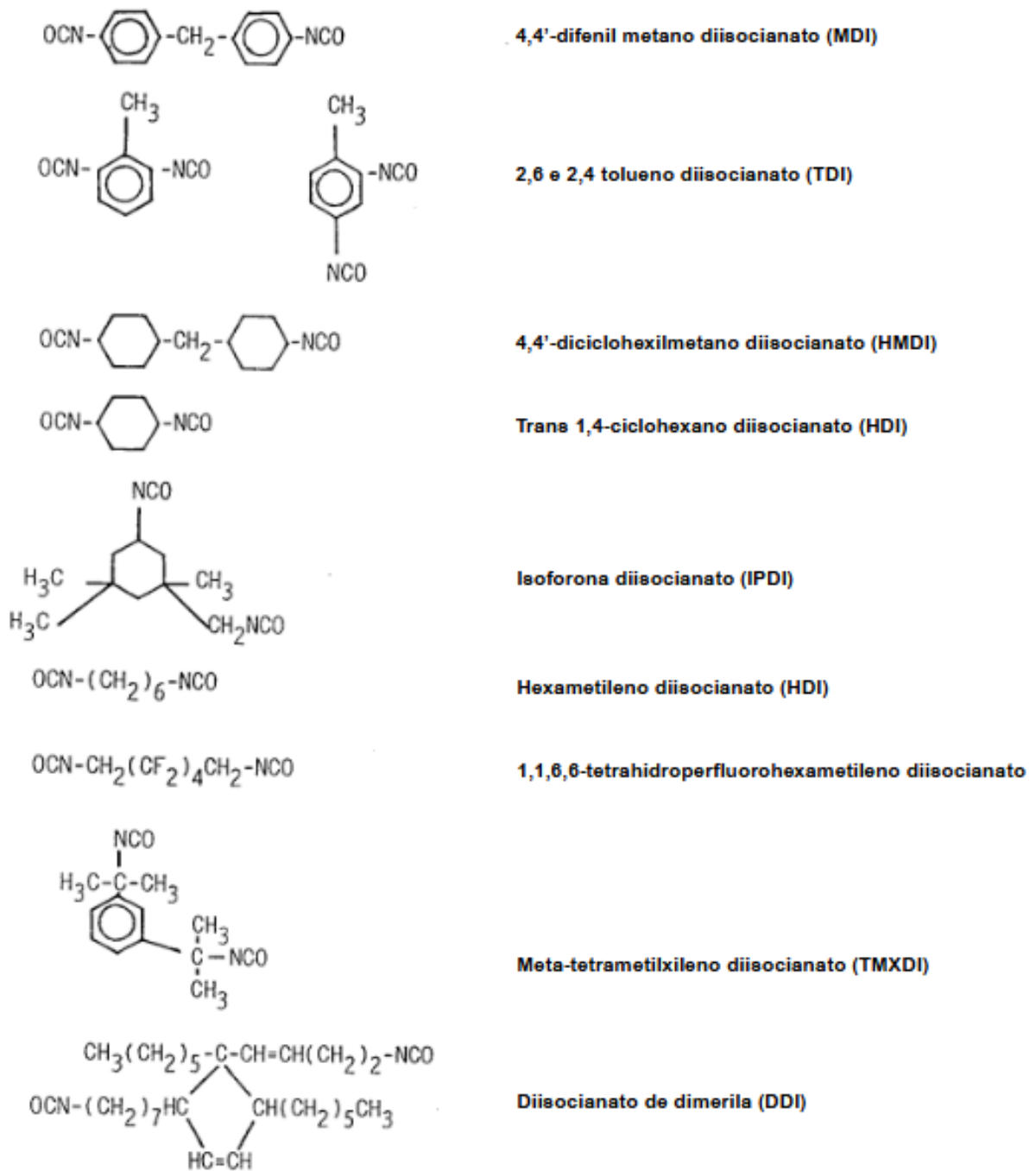


Figura 4 - Diisocianatos comumente usados na síntese do TPU. Adaptado de GOGOLEWSKI, 1989.

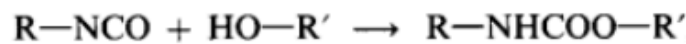
$\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$	1,4 butanodiol (BD)
$\text{HO}-(\text{CH}_2)_6-\text{OH}$	hexanodiol (HD)
$\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	etilenodiol (ED)
$\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	dietilenoglicol (DEG)
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$	etilenodiamina (EDA)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}_2 \end{array}$	propilenodiamina (PDA)

Figura 5 - Extensores de cadeia comumente usados na síntese do TPU. Adaptado de GOGOLEWSKI, 1989.

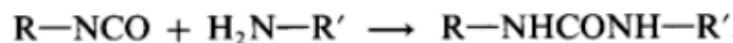
3.4 QUÍMICA DO TPU

A química por trás da polimerização do TPU, embora complexa, é conhecida. Nesta seção, apenas algumas características dela serão abordadas. As principais reações que podem ocorrer são mostradas na figura 6.

(1) Formação de uretano



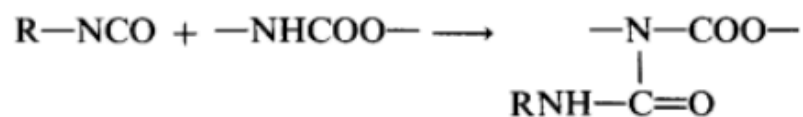
(2) Formação de ureia



(3) Reação com água



(4) Formação de alofanato



(5) Formação de biureto

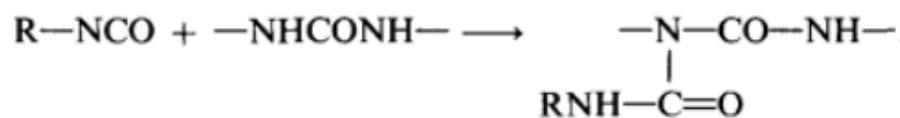


Figura 6 - Principais reações com o grupo isocianato. Adaptado de PETROVIĆ e FERGUSON, 1991.

A fim de obter o TPU, polímero linear, deve-se evitar particularmente as reações 4 e 5, que formam ramificações e ligações cruzadas. A amina formada na reação do isocianato com a água pode reagir novamente com o isocianato formando ureia, i.e., a reação 3 pode alimentar a 2. Além disso, o CO₂ funciona como um agente de expansão, produzindo elastômeros espumados. É importante se atentar ao fato de que polióis comerciais já contém uma certa quantidade de água, de no máximo 0,05 % (PETROVIĆ e FERGUSON, 1991).

Alofanatos têm cinética de formação mais alta a temperaturas na faixa de 120 a 150 °C, podendo ser formados a temperaturas inferiores em excesso de isocianato. Os biuretos, por sua vez, entre 100 e 150 °C. Acima de 150 °C, tem-se a dissociação de ambos, i.e., apresentam baixa estabilidade térmica (PETROVIĆ e FERGUSON, 1991).

A maioria das reações é feita com a adição à dupla ligação C=N. Porém, essa adição feita na presença de hidrogênios ativos é muito lenta em termos industriais na ausência de catalisadores. Assim, idealmente é preciso catalisar apenas as reações desejadas. A tabela 1 compara entre si as velocidades das reações com isocianatos sem catalisadores a 30 °C (VILAR, 2005).

Tabela 1 - Velocidade de reação com o grupo isocianato. Adaptado de VILAR, 2005.

Composto/Reação	Velocidade de reação
Álcool/1	Rápida (produção rápida de uretanos)
Amina/2	Muito rápida (produção muito rápida de ureias)
Água/3	Rápida (produção rápida de aminas e gás carbônico)
Uretano/4	Muito lenta (produção muito lenta de alofanatos e ligações cruzadas)
Ureia/5	Lenta (produção lenta de biuretos e ligações cruzadas)

3.5 ROTAS DE SÍNTESE DO TPU

Pode-se polimerizar o TPU em uma ou duas etapas. Em uma etapa, adiciona-se todos os reagentes nas proporções estequiométricas adequadas para reagirem ao mesmo tempo na presença de um catalisador adequado. Em duas etapas, por sua vez, faz-se com que um oligômero poliálcool reaja inicialmente com um diisocianato para formar um pré-polímero (poliuretano com grupos terminais

isocianato), o qual após reage com um extensor de cadeia. Embora o último modo tome mais tempo, proporciona maior controle da polimerização de poliadição, da adição dos componentes (BACKES et al., 2024; DATTA e KASPRZYK, 2018).

As principais técnicas de polimerização de TPU são em massa e em solução (BACKES et al., 2024). A primeira dispensa o uso de solventes e permite a obtenção de um PU de maior massa molar e resistência mecânica. Ela tem uma taxa de reação muito rápida. Em contrapartida, o controle térmico pode ser difícil, podendo haver “hotspots” no reator (BACKES et al., 2024; CANEVAROLO, 2010).

Já a polimerização por solução, que emprega solventes orgânicos, como dimetilformamida (o mais utilizado), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, metiletilcetona, tolueno e ciclohexanona (BACKES et al., 2024), permite uma melhor homogeneização térmica (CANEVAROLO, 2010). O problema está na periculosidade dos solventes (BACKES et al., 2024; CANEVAROLO, 2010). Novas rotas de síntese mais amigáveis vêm sendo desenvolvidas, livres de solventes e sem uso de VOC's (BACKES et al., 2024). Um exemplo são os “waterborne polyurethanes” (WPU) (BACKES et al., 2024; HONARKAR, 2017).

3.6 CORRELAÇÃO ESTRUTURA E PROPRIEDADES DO TPU

Como já visto, os TPUs são compostos de HS e SS, conforme mostra a figura 7a. Tais segmentos formam uma estrutura bifásica (figura 7b), com domínios da ordem de 5–100 nm (PETROVIĆ e FERGUSON, 1991), originada principalmente da polaridade, mas também da energia livre, estrutura química e comprimento da cadeia entre os segmentos: os segmentos rígidos são polares e podem formar ligações de hidrogênio entre os grupos N-H (doadores de próton) e as carbonilas (doadores de elétron), e assim formar “clusters” ou se agregar em domínios rígidos; já os segmentos flexíveis são pouco polares, e formam domínios flexíveis (BACKES et al., 2024; QI e BOYCE, 2005).

A separação de fases costuma ser incompleta, com segmentos rígidos isolados em domínios flexíveis. É mais comum os domínios rígidos estarem dispersos na matriz de segmentos flexíveis (figura 8a). Contudo, se se aumenta o teor de segmentos rígidos, pode-se obter até uma morfologia de domínios interconectados, que lembra uma blenda co-contínua (QI e BOYCE, 2005) e é mostrada na figura 8b.

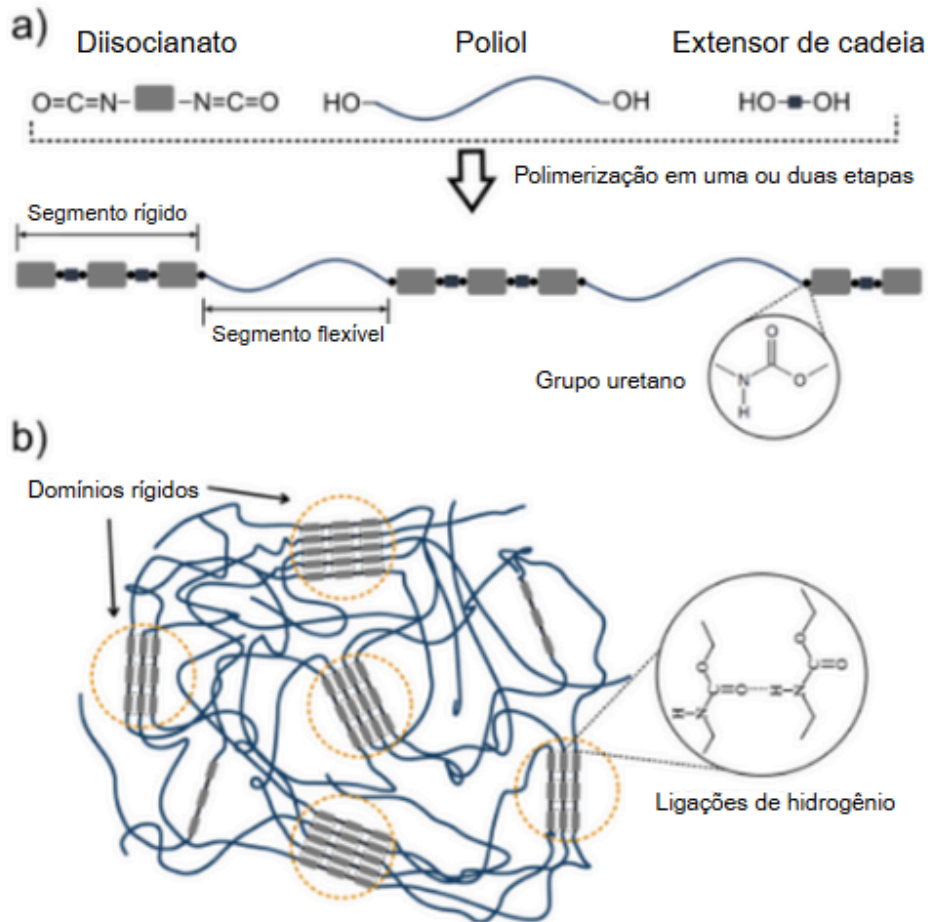


Figura 7 - Ilustração esquemática de **a** componentes da cadeia e **b** estrutura bifásica do TPU. Adaptado de BACKES et al., 2024.

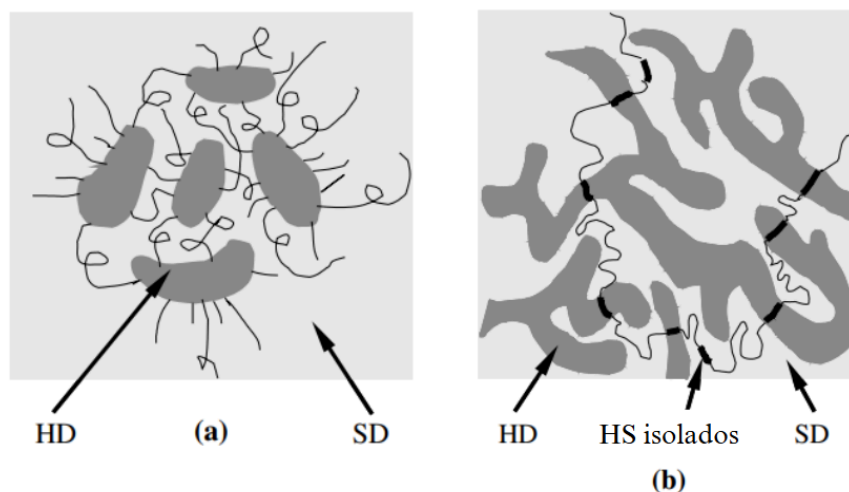


Figura 8 - Domínios rígidos (HD) e domínios flexíveis (SD) de TPUs com (a) baixo conteúdo de segmentos rígidos e (b) alto conteúdo de segmentos rígidos. Adaptado de QI e BOYCE, 2005.

A estrutura bifásica forma-se desta forma. É energeticamente favorável que os segmentos não se misturem entre si. Durante o resfriamento abaixo de uma temperatura crítica de ordem-desordem, espontaneamente há a segregação dos segmentos flexíveis e rígidos em fases separadas pelo processo termodinâmico de decomposição espinodal (PRISACARIU, 2011).

As interações entre as cadeias poliméricas, sobretudo através das ligações de hidrogênio entre os segmentos rígidos, provêm as propriedades mecânicas dos TPUs. Quando submetidos a carregamentos mecânicos, têm-se alterações de orientação e mobilidade das cadeias dentro dos domínios rígidos (HD), fenômeno que evidentemente é função também da temperatura. Durante esse processo, as ligações de hidrogênio originais são rompidas e novas ligações, mais estáveis do ponto de vista energético, são estabelecidas. Essa reorganização estrutural ocorre na direção da tensão aplicada (Figura 9), resultando em uma melhor distribuição da carga mecânica. Por conseguinte, há um aumento na resistência do material, respondendo na forma de elevação da resistência à ruptura, ao rasgamento, alongamento máximo e deformação permanente (VILAR, 2005).

A mobilidade das cadeias poliméricas está bastante relacionada com a natureza química e ao tamanho dos segmentos flexíveis, que determinam a flexibilidade em baixas temperaturas, além de influenciar o comportamento químico do TPU. A fim de garantir boas propriedades elastoméricas, principalmente resistência ao impacto, os segmentos flexíveis precisam ser amorfos e ter T_g vários graus inferior à temperatura de uso. Em formulações com morfologia de domínios interconectados, a mobilidade dos segmentos flexíveis é muito dificultada, comprometendo a flexibilidade em baixas temperaturas. Nessas condições, propriedades como tensão de ruptura, módulo a 300% e resistência ao rasgo são muito controladas pelo ponto de fusão (T_m) do segmento flexível. Cadeias flexíveis de grandes comprimentos, em comparação com segmentos rígidos menores, em conjunto com a linearidade das cadeias de TPU, podem levar à cristalização parcial da fase flexível (VILAR, 2005).

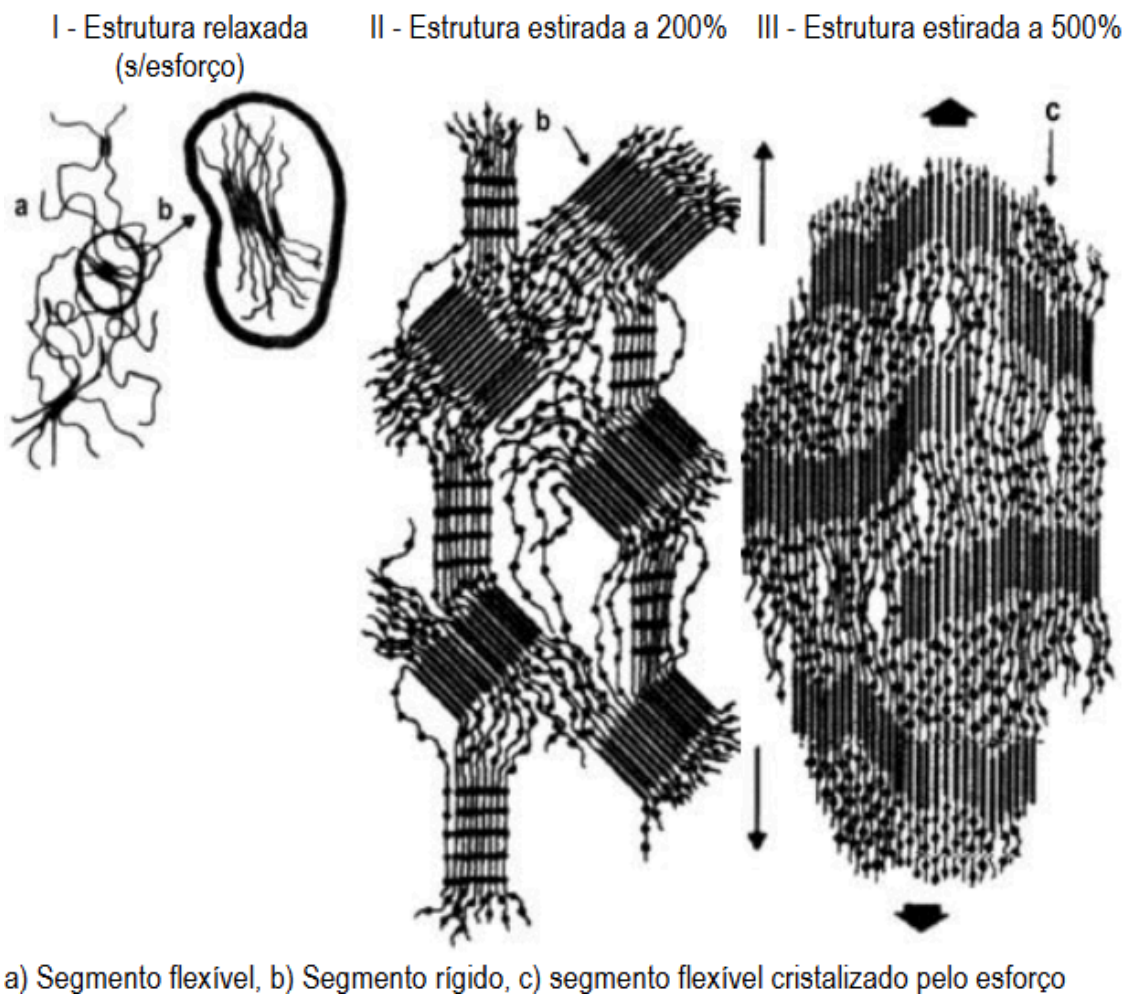


Figura 9 - Como a aplicação de carga altera a estrutura do TPU. VILAR, 2005.

As propriedades físicas dos TPUs têm relação íntima com o grau de segregação de fases. A simetria dos monômeros, composições químicas, massa molar e índice de polidispersividade dos segmentos rígidos e flexíveis, a interação entre eles e o grau de cristalinidade influenciam as propriedades dos TPUs (GOGOLEWSKI, 1989).

A composição química do segmento flexível, a massa molar e o quanto as fases se misturam ditam a T_g , influenciando o alongamento na ruptura, o módulo de elasticidade tangente inicial e a resistência à tração. Já a fração volumétrica de segmentos rígidos e sua simetria regem a resistência e o amolecimento a altas temperaturas (GOGOLEWSKI, 1989).

Se se compara dois TPUs, com comprimento fixo de segmento rígido, mas com massas molares nos segmentos flexíveis distintos, o com maior massa molar nos segmentos flexíveis apresenta menor resistência à tração e módulo, mas maior

alongamento na ruptura, por conta da redução proporcional volumétrica de segmentos rígidos. Além disso, a T_g é menor, por conta de haver menos segmentos rígidos que podem dificultar a mobilidade dos segmentos flexíveis (GOGOLEWSKI, 1989).

Se, pelo contrário, agora o comprimento fixo é de segmentos flexíveis, mas com massas molares nos rígidos diferentes, o aumento do conteúdo de segmento rígido leva a um aumento no grau de cristalinidade e maiores T_m da fase cristalina de segmentos rígidos (por haver lamelas de maior espessura). Além disso, o aumento de segmentos rígidos contribui para maior área interfacial, módulo e resistência à tração, embora ocorra uma redução na deformação na ruptura. Por fim, eleva T_g por haver redução na mobilidade. Tais considerações valem para segmentos rígidos alifáticos e aromáticos (GOGOLEWSKI, 1989).

Reduzindo-se o índice de polidispersividade dos segmentos rígidos, aumentam-se muito os módulos, resistência à tração e alongamento na ruptura. A diminuição do índice de polidispersividade dos segmentos flexíveis eleva pouco as propriedades mecânicas anteriores e reduz T_g (GOGOLEWSKI, 1989).

A troca de segmentos rígidos com anéis aromáticos por alifáticos reduz o tamanho dos domínios cristalinos, resistência à tração e alongamento na ruptura. Além disso, a substituição de um diisocianato simétrico por um assimétrico leva a uma menor resistência à tração, módulo e T_g mais altos, talvez por conta de uma menor segregação dos domínios (GOGOLEWSKI, 1989).

3.7 DEFINIÇÃO E REQUISITOS DE SCAFFOLDS

Scaffolds são estruturas artificiais que tentam imitar as funções da matriz extracelular (MEC) (CHAN e LEONG, 2008), a qual é uma rede complexa formada principalmente por quatro classes de macromoléculas: colágenos, proteoglicanos (PGs), glicosaminoglicanos (GAGs) e glicoproteínas adesivas (DREYFUSS e OLIVEIRA, 2008). A depender do tecido, há macromoléculas específicas, em proporções também específicas (CHAN e LEONG, 2008). As principais funções e características requeridas dos *scaffolds* são estas: arquitetura, biodegradabilidade, biocompatibilidade, bioatividade, propriedades mecânicas e atividade físico-química (CHAN e LEONG, 2008; RODRIGUES, 2022; XU e HONG, 2022).

Quanto à arquitetura, a porosidade é um elemento importante para a formação de novos vasos sanguíneos e de novos tecidos, desempenhando um

papel fundamental para a possibilidade de proliferação celular. O *scaffold* ideal tem poros abertos, interconectados, com uma distribuição de tamanhos e homogeneamente distribuídos na estrutura, sem comprometimento das propriedades mecânicas. Os poros abertos e interconectados permitem a infiltração celular no *scaffold*, o transporte de nutrientes, oxigênio e de resíduos celulares. A distribuição de tamanhos é importante por isto: poros macroscópicos (>50 µm) afetam as dimensões do tecido a ser formado; microscópicos a função celular (1–50µm); e nanoscópicos (1–1000 nm) o transporte de nutrientes (CHAN e LEONG, 2008; RODRIGUES, 2022; JING et al., 2014).

A biodegradação deve ser em um ritmo comparável à formação da nova MEC pelo tecido em regeneração, a fim de que a troca seja equilibrada (CHAN e LEONG, 2008; RODRIGUES, 2022; JING et al., 2014). Além disso, os produtos de degradação não podem ser tóxicos e devem ser bioreabsorvíveis.

Quanto à compatibilidade cito e tecidual, devem possibilitar a fixação, multiplicação e assunção de funções específicas das células, tanto na cultura *in vitro* quanto na implantação *in vivo*. Para isso, os biomateriais que compõem o *scaffold* devem ser selecionados de modo a garantir a compatibilidade biológica, promovendo uma boa interação com os diferentes tipos celulares, sejam eles da cultura de tecidos, sejam do organismo receptor (CHAN e LEONG, 2008; RODRIGUES, 2022).

Quanto à bioatividade, a qual facilita e regula funções celulares essenciais, os biomateriais utilizados na composição dos *scaffolds* podem incorporar sinais biológicos específicos, como ligantes de adesão celular, que promovem a fixação. Além disso, a partir de padrões de topografia, os *scaffolds* influenciam a morfologia e o alinhamento celular (CHAN e LEONG, 2008; RODRIGUES, 2022).

Quanto às propriedades mecânicas, devem oferecer estabilidade mecânica adequada ao tecido lesado, contribuindo tanto para a manutenção da forma quanto para o suporte estrutural durante o processo de regeneração. Para isso, é essencial que as propriedades mecânicas intrínsecas dos biomateriais utilizados em sua fabricação, bem como aquelas adquiridas no pós-processamento, estejam alinhadas às características do tecido receptor (CHAN e LEONG, 2008; RODRIGUES, 2022).

Por fim, a atividade físico-química é um opcional, mas muito atraente. Baseia-se nos materiais inteligentes (*smart materials*), i.e., materiais responsivos a estímulos. Visto que os sinais elétricos são um dos principais estímulos do nosso

corpo, a pesquisa de *scaffolds* feitos a partir de materiais piezoelétricos é bastante promissora (RODRIGUES, 2022; RIBEIRO et al., 2015).

Há quatro tipos principais de *scaffolds*: *scaffolds* porosos pré-fabricados; MEC sem células, proveniente de tecidos alogênicos (de outra pessoa doadora) ou xenogênicos (de animais); folhas de células com MEC auto-secretada; e encapsulamento de células em matriz de hidrogel (CHAN e LEONG, 2008; RODRIGUES, 2022). A figura 10 mostra essas abordagens e a tabela 2 apresenta as características delas.

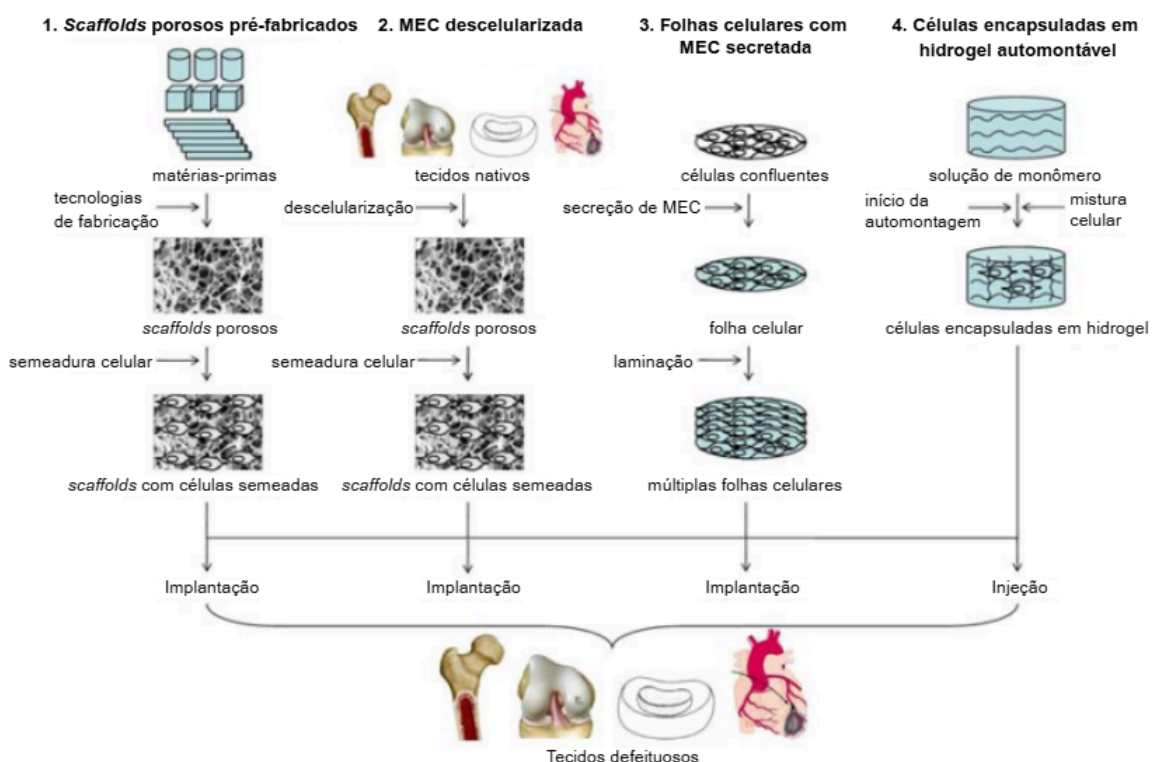


Figura 10 - Diagrama esquemático mostrando as abordagens de “scaffolds” na ET. Adaptado de CHAN e LEONG, 2008.

Os *scaffolds* de TPU se enquadram no primeiro tipo, *scaffolds* porosos pré-fabricados, que é a abordagem mais comum. Ainda assim, grande parcela das pesquisas com biomateriais em ET é sobre esse tipo, seja sobre os biomateriais em si, seja sobre as rotas de processamento. A gama de biomateriais disponíveis é muito ampla, podendo ser naturais ou sintéticos. Os naturais têm excelente biocompatibilidade, mas tem estabilidade física e mecânica limitada, não sendo os

mais adequados para aplicações que envolvem principalmente o suporte de carregamentos mecânicos. Já os sintéticos, que podem ser inorgânicos, como biovidros, e orgânicos, polímeros sintéticos, a exemplo do TPU, apresentam propriedades físicas e mecânicas personalizáveis, passíveis de adaptação para tecidos moles e duros. Nesse tipo, a biocompatibilidade é o problema: as células podem não se fixar bem ou não conseguirem crescer sobre o suporte (CHAN e LEONG, 2008).

Tabela 2 - Características das abordagens de “scaffolds” em ET. Adaptado de CHAN e LEONG, 2008.

Abordagem de scaffold	(1) Scaffolds porosos pré-fabricados	(2) MEC descelularizada	(3) Células confluentes com MEC secretada	(4) Células encapsuladas em matriz de hidrogel
Matérias-primas	Biomateriais sintéticos ou naturais	Tecidos alogênicos ou xenogênicos	Células	Biomateriais sintéticos ou naturais capazes de se automontar em hidrogéis
Tecnologia de processamento ou fabricação	Técnicas com agentes porôgenos, fibras ou de manufatura aditiva	Tecnologias de descelularização	Secreção de MEC por células confluentes	Iniciação do processo de automontagem por parâmetros como pH e temperatura
Estratégia para combinar com células	Semeadura	Semeadura	Células presentes antes da secreção da MEC	Células presentes antes da automontagem
Estratégia para transferência aos tecidos-alvo	Implantação	Implantação	Implantação	Injeção
Vantagens	Maior diversidade de opções de materiais; design racional	Modelos mais próximos da natureza em termos de composição e propriedades mecânicas	MEC específica de células e secreção celular; matriz biocompatível	Praticidade de transferência; interação íntima entre células e materiais
Desvantagens	Semeadura de células demorado; distribuição heterogênea das células	Distribuição heterogênea das células, dificuldade em reter MEC, imunogenicidade após	Necessidade de múltiplas laminações	Estruturas moles

		descelularização incompleta		
Aplicações preferidas	Tecidos moles e duros; tecidos de suporte de carga	Tecidos com alto conteúdo MEC; tecidos de suporte de carga	Tecidos com alta celularidade, tecidos epiteliais, tecidos endoteliais, tecidos com camadas finas	Tecidos moles

3.8 ROTAS DE PROCESSAMENTO DE SCAFFOLDS

As técnicas de processamento de *scaffolds* podem ser divididas em (CHAN e LEONG, 2008):

1. Técnicas com agentes porogênicos;
2. Técnicas de manufatura aditiva (AM);
3. Técnicas com fibras.

Na primeira, incorpora-se agentes porogênicos para serem removidos e deixarem poros na estrutura. Os principais exemplos são fundição por solvente e lixiviação de partículas, liofilização e separação de fases induzida termicamente (TIPS) e *gas foaming* (CHAN e LEONG, 2008).

Já na segunda, a estrutura porosa é formada camada a camada pela entrega de material ou energia, unindo os componentes e formando a estrutura do *scaffold*. Algumas técnicas de manufatura aditiva, como a sinterização seletiva a laser (SLS), utilizam feixes de luz ou calor direcionados com precisão em um leito de material, solidificando apenas as regiões desejadas para formar a estrutura final. Outras técnicas, como a modelagem por deposição fundida (FDM), realizam a deposição simultânea de materiais estruturais e de suporte para a produção da estrutura complexa do *scaffold* (CHAN e LEONG, 2008).

Por fim, na terceira, destaca-se a eletrospiação (*electrospinning*), mas alternativas como a fiação centrífuga (*centrifugal spinning*) vem sendo desenvolvidas, principalmente para superar a baixa produtividade daquela (CHAN e LEONG, 2008; SOUZA et al., 2022). A tabela 3 mostra as principais características dessas técnicas.

Uma dada técnica é selecionada de acordo com a arquitetura e propriedades que o tecido a ser recuperado requer dos *scaffolds* (XU e HONG, 2022). De acordo com Janik e Marzec (2015), os *scaffolds* para regeneração do fígado devem ter

diâmetro de poro de 20 µm a fim de possibilitar o crescimento de hepatócitos (principais células do fígado); já para a pele, entre 20 e 150 µm; e para o osso, entre 200 e 400 µm. Para demonstrar, não é muito viável fazer *scaffolds* para o osso a partir de somente TIPS, mas fundição por solvente e lixiviação de partículas pode funcionar.

Tabela 3 - Características dos tipos de processamento de “scaffolds” em ET. Adaptado de SOUZA et al., 2022; BACKES et al., 2024; ROSETI et al., 2017; ELTOM et al., 2019; COLLINS et al., 2021.

Técnica	Descrição	Resolução/ Porosidade	Vantagens	Limitações
Fundição por solvente e lixiviação de partículas	Remoção de partículas de sal (ex: cristais micrométricos de NaCl e NaHCO ₃) após moldagem	30–300 µm, <90%	Simples, barata, controle do tamanho de poro pelo tamanho das partículas	Falta de homogeneidade na distribuição de poros e uso de solventes muitas vezes tóxicos
Liofilização	Remoção de solvente por congelamento e sublimação	15–200 µm, 30–90%	Fácil controle de porosidade, não há fase lixiviante	Lenta, cara, de alto consumo energético, interconectividade de poros de qualidade até então desconhecida
TIPS	Separação de fases induzida termicamente	50–150 µm, 60–98%	Simples, barata e alta porosidade (>90%)	Difícil controlar a estrutura, tempo de retirada de solvente (pode ser acelerado, por exemplo, com a escolha adequada do par solvente e não-solvente)
Gas foaming	Uso de gases relativamente inertes (N ₂ e CO ₂ , por exemplo) sob pressão	30–800 µm, <85%	Não usa solventes citotóxicos	Se usada sozinha, gera poros fechados, sem interconectividade e uma superfície sem poros
AM - FDM	Extrusão de filamento fundido camada a camada	100–150 µm	Mais simples do que SLS, alta porosidade, interconectividade total dos poros, controle sobre a porosidade e o tamanho dos poros, boa resistência mecânica, não necessita solvente	Qualidade de impressão inferior ao SLS, requer fibras pré-formadas com tamanho e propriedades adequadas, necessita de suporte, risco de entupimento do bico, <i>warping</i>

			tóxico, alta produtividade	
AM - SLS	Fusão seletiva a laser de pós camada a camada	50–100 µm	Geometrias muito complexas, não requer suporte. Similar ao FDM, alta porosidade, controle sobre a porosidade e o tamanho dos poros, não necessita solvente tóxico	Temperaturas de trabalho elevadas e <i>warping</i>
Eletrofição	Uso de forças eletrostáticas para produzir fibras	100 nm a 6 µm (diâmetro das fibras), 80–95%	Alta área superficial, poros muito interconectados e boas propriedades mecânicas	Baixa produtividade, redução no tamanho dos poros com aumento da espessura das fibras, uso de solventes orgânicos, muitos parâmetros de processo

3.9 COMO O TPU CUMPRE OS REQUISITOS DE *SCAFFOLDS*

Em vista da aplicação de *scaffolds*, os TPUs precisam ser bioreabsorvíveis e de fato podem ser. Para isso, dá-se preferência à síntese de poliuretanos à base de poliéster a partir de poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(ácido lático) (PLA) ou poli(ácido glicólico) (PGA) (JANIK e MARZEC, 2015). É comum a copolimerização de polióis de poliéster hidrofóbicos com poli(óxido de etileno) (PEO) ou poli(óxido de propileno) (PPO) hidrofílicos, formando copolímeros tribloco, como PCL-PEO-PCL. Tais materiais apresentam uma taxa de biodegradação mais rápida e melhor adesão celular, por conta da hidrofiliidade, além de evidentemente alterarem as propriedades mecânicas (XU e HONG, 2022).

Não são empregados os diisocianatos aromáticos, cujo maior representante é o MDI, posto que eles se degradam liberando como subprodutos aminas aromáticas cancerígenas e mutagênicas. Em vez, utilizam-se alifáticos ou cíclicos, como o diisocianato de hexametileno (HDI), 4,4'-metilenobis(ciclohexil isocianato), isoforona diisocianato (IPDI). De acordo com Janik e Marzek (2015), é possível ainda encontrar na literatura o uso de diisocianato de 1,4-butano (BDI) e diisocianato de lisina (LDI), que se degradam liberando subprodutos que já fazem parte do metabolismo humano, como o aminoácido lisina, que é fundamental no crescimento e diferenciação celular. Subprodutos de degradação de poliéster-uretano segmentado/uretano-ureia de BDI ou LDI, extensores de cadeia

como etileno glicol e putrescina, e dióis de PCL aparentam não causar efeitos nocivos em células endoteliais humanas cultivadas *in vitro* de acordo com Guan e colaboradores (2002), citados por Janik e Marzek (2015).

Apesar dos TPUs sintetizados com BDI e LDI reduzirem os problemas da degradação de TPUs com MDI, os segmentos rígidos dos diisocianatos alifáticos não trazem as mesmas propriedades mecânicas dos aromáticos (SILVEIRA, 2024). Ademais, há controvérsia no uso de putrescina, posto que alguns artigos a consideram uma substância tóxica, como em Vera et al (1992).

A suscetibilidade dos TPUs à biodegradação relaciona-se com os segmentos flexíveis da estrutura polimérica. Esses segmentos geralmente determinam como o material se degrada, sendo que proporções maiores desses segmentos estão associadas a uma taxa de degradação mais elevada. Os mecanismos de degradação de poliuretanos em aplicações de dispositivos médicos podem ser: hidrólise, *environmental stress cracking* (ESC), oxidação, degradação enzimática e calcificação. No caso de *scaffolds*, os mais efetivos são a hidrólise com ou sem catálise enzimática (CHEN et al., 2013).

A figura 11 mostra os mecanismos de degradação hidrolítica sugeridos na literatura. Acredita-se que as ligações éster são suscetíveis à hidrólise tanto *in vitro* quanto *in vivo*, resultando em produtos de degradação do tipo α -hidroxiácido e fragmentos de ureia e uretano com grupos ácidos carboxílicos terminais. Quanto à degradação de fragmentos de ureia e uretano em poliaminas livres, há ainda uma falta de consenso na literatura quanto ao mecanismo específico. Para poliisocianatos derivados de lisina, foi relatada a hidrólise das ligações de ureia e uretano retornando à forma lisina. A hidrólise do grupo éster nesses poliisocianatos gera um grupo ácido carboxílico no polímero, que pode catalisar ainda mais a degradação. Porém, outros autores relataram que as ligações de ureia e uretano somente degradam-se sob ação enzimática. Apesar da falta de consenso quanto ao mecanismo específico, pesquisadores têm relatado de forma consistente que biomateriais de TPU preparados a partir de poliisocianatos derivados de lisina e de outras aminas são biodegradáveis tanto *in vitro* quanto *in vivo*, gerando produtos não citotóxicos (GUELCHER, 2008).

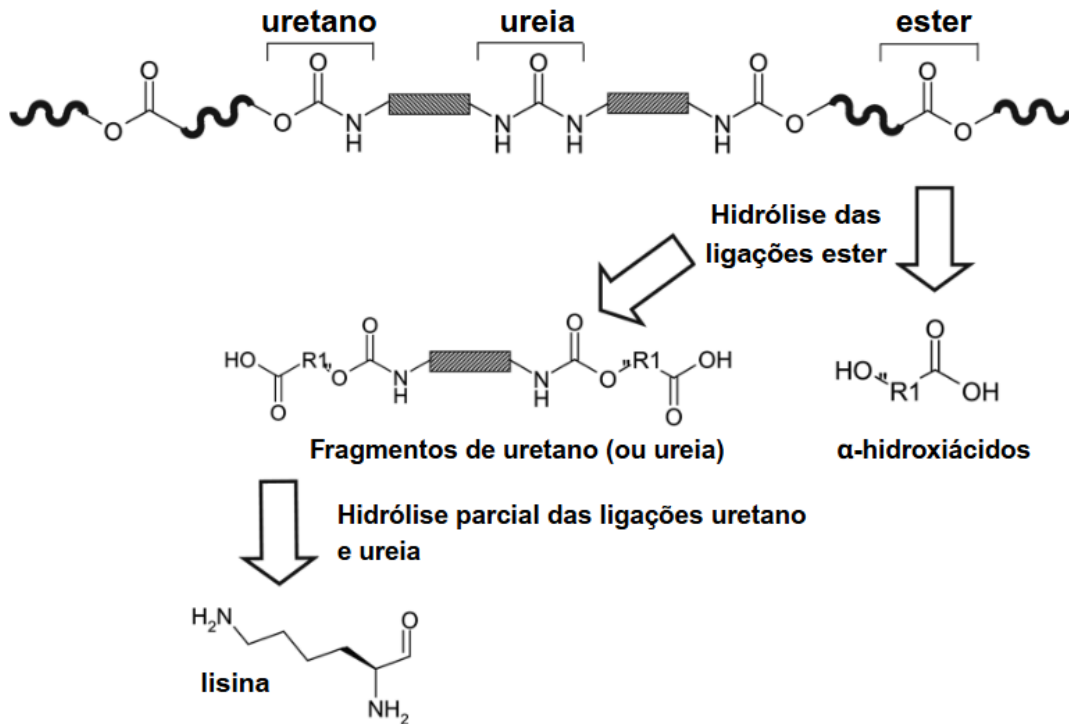


Figura 11 - Esquema de mecanismos de degradação sugeridos na literatura para TPUs biodegradáveis. Adaptado de GUELCHER, 2008.

No geral, em estudos *in vivo*, os pesquisadores desconhecem o tempo de degradação ideal do *scaffold*. Contudo, já se sabe os problemas que uma duração muito inferior (como falha mecânica) ou superior (desenvolvimento inadequado do tecido, fibrose) provocam (HONG et al., 2010). Dessa forma, a taxa de degradação do *scaffold* deve ser passível de adaptações para atender às necessidades do tecido alvo, realmente na tentativa e erro com estudos prévios *in vitro*. TPUs com segmentos flexíveis amorfos degradam-se a uma taxa maior do que segmentos flexíveis semicristalinos. Além disso, os que contêm maior hidrofiliidade naturalmente absorvem mais água, favorecendo a hidrólise (XU e HONG, 2022).

De acordo com Chen et al. (2013), estudos *in vivo* mostraram que TPU à base de BDI alifático degrada-se a uma taxa muito maior do que MDI aromático, sendo quase completamente absorvido em três meses. Essa diferença era esperada, posto que o diisocianato aromático foi ao longo do tempo empregado em aplicações nas quais a degradação não era desejada, como em revestimentos de chumbo para marcapassos, cateteres e curativos para feridas, posto que como já

dito a sua degradação libera como subprodutos aminas aromáticas cancerígenas e mutagênicas.

Comparando-se o TPU com outros polímeros biodegradáveis, como poliácido lático (PLA), o ácido poliglicólico (PGA) e o copolímero poli(ácido lático-co-glicólico) (PLGA), o primeiro não altera significativamente o pH do ambiente em estudos *in vitro*. Além disso, sua cinética é bastante estável (MARZEC et al., 2017). Por fim, cabe ressaltar que nos estudos de van Tienen et al. (2002) e Guan et al. (2005) com *scaffolds* de TPU verificou-se que uma maior porosidade leva a uma taxa de degradação mais rápida.

No geral, os TPUs têm boa biocompatibilidade, com taxas de adesão e proliferação celular aceitáveis. Analisa-se a sua biocompatibilidade com fibroblastos e células endoteliais, que são as mais comuns em testes de citotoxicidade. É possível utilizar ainda tipos específicos de leucócitos e, sobretudo, células epiteliais representativas das que interagem com o *scaffold* com base no tecido que será recuperado (CHEN et al., 2013).

A fim de tornar os TPUs biofuncionais, estudos têm sido feitos com o uso de peptídeos. Há duas alternativas: modificação da superfície dos TPUs com peptídeos e TPUs contendo peptídeos na cadeia polimérica ou peptídeos pendentos. Embora eles sejam usados primariamente para controle de degradação e adesão celular, é fundamental que sejam feitas mais pesquisas com o seu uso, posto que os peptídeos supostamente podem conferir bioatividade, segundo Xu e Hong (2022).

Na mesma linha, *scaffolds* condutores, com atividade físico química, têm sido alvos de muitas pesquisas por terem um desempenho excepcional na regulação do comportamento celular, como adesão, migração, proliferação e diferenciação. Como o TPU não é condutor, vários estudos vêm sendo feitos no sentido de incorporar aditivos condutores, como nanotubos de carbono, ou de se fazer blends com polímeros condutores, como o poli(3,4-etilenodioxitiofeno) (PEDOT). Em particular no caso dos compósitos, é preciso se atentar ao fato de que aditivos condutores residuais não degradáveis podem causar inflamação, infecção crônicas e até levar à falha mecânica do *scaffold* (XU e HONG, 2022).

Como já dito, é imprescindível que as propriedades mecânicas dos *scaffolds* sejam parecidas com as do tecido a ser recuperado, a fim de que proporcionem suporte para o crescimento inicial do tecido. É preciso levar em conta ainda que a porosidade afeta muito aquelas, estando intimamente relacionadas. Também a

presença de nanopartículas ou a mistura mecânica com outro polímero as altera de modo substancial.

As propriedades mecânicas de alguns tecidos são reunidas na Tabela 4, diferindo bastante em valores. É fundamental considerar a variabilidade das medições: os tecidos humanos são anisotrópicos e podem variar por fatores como idade, peso, nutrição etc.

Tabela 4 - Propriedades mecânicas de alguns tecidos humanos. Adaptado de MI et al., 2013; SILVER e CHRISTIANSEN, 1999.

Tecido	Resistência à Tração (MPa)	Módulo de Elasticidade (MPa)
Parede Arterial	0,5 – 1.72	1
Cartilagem	1.3 – 18	0.4 – 19
Pele	2.5 – 16	6 – 40
Tendão	24 – 112	143 – 2310
Ligamento	13 – 46	65 – 541
Ossos Cortical	30 – 211	(3 – 30) x 10 ³
Ossos Trabecular	8 – 93	4 - 873

A grande maioria dos TPUs à base de diisocianatos alifáticos (BDI, LDI e HDI) tem módulo de elasticidade (em pequenas deformações) e resistência à tração de vários MPa, respectivamente 1-1500 MPa e 1-110 MPa, além de uma faixa de alongamento na ruptura entre 100–1000% (CHEN et al., 2013). O módulo de elasticidade dos TPUs é na faixa dos tecidos moles, como cartilagem e ligamento. Como já dito, é possível adaptar as propriedades mecânicas alterando a estrutura dos segmentos rígidos e flexíveis, suas frações relativas e ainda pela escolha das diaminas ou dióis como extensores de cadeia.

Além disso, outra característica muito explorada em *scaffolds* é a memória de forma, que é a capacidade do material de retornar a uma forma original mediante estímulo externo (LENDLEIN e KELCH, 2002). Os principais estímulos são térmicos, químicos e luz, mas estão incluídos também campo magnético e ultrassom (XU e HONG, 2022). Esses *scaffolds* possibilitam uma implantação menos invasiva, posto

que isso pode ser feito com os *scaffolds* na forma mais comprimida, reduzindo o trauma e aumentando o conforto do paciente. Além disso, conseguem se adaptar ao ambiente fisiológico, regulando o comportamento celular (KAI et al., 2016).

A maior parte dos *scaffolds* com memória de forma é de termorresponsivos, em que as temperaturas de acionamento para fixação e recuperação de forma são próximas à temperatura corporal para que possam ser ativadas (XU e HONG, 2022). Embora blendas de TPU/PCL e TPU/PLA, as mais estudadas na área biomédica, exibam essa propriedade, as temperaturas de gatilho são muito altas, de respectivamente 55–60 °C (T_m) e ~60 °C (T_g). Portanto, nessas blendas a memória de forma é mais bem explorada em aplicações externas ao corpo, como suturas auto-apertadas, não em aplicações internas como *scaffolds* (BACKES et al., 2024).

Embora o mecanismo em si não seja muito bem explicado, o TPU sozinho, sem mistura mecânica com outro polímero, já exibe memória de forma, que é atribuída a alterações no segmento flexível. Xie et. al (2018) desenvolveram um *scaffold* de TPU utilizando como monômeros HDI, PCL e óleo de rícino (contém grupos hidroxila que reagem com grupos isocianato) e modificado com nanopartículas de hidroxiapatita, que é o principal componente mineral do tecido ósseo, para recuperação óssea. O *scaffold* foi implantado no formato comprimido em um defeito femoral de coelho (figura 12b) . Depois, sob estimulação térmica (solução salina a 40 °C), retornou ao estado original (figura 12c). Análises de DMA (figura 12d) sugeriram boa memória de forma, com índice de fixação da forma de 94% e índice de recuperação da forma de 91%. Crescimento ósseo acelerado e neovascularização foram observados três meses após o implante.

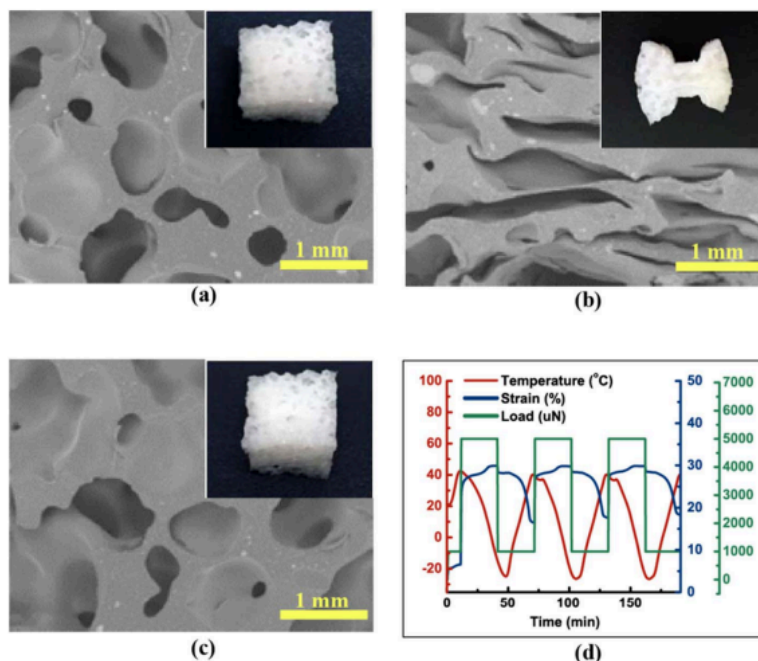


Figura 12 - MOs e MEVs de “scaffold” (a) na forma original, (b) na temporária e (c) após recuperação; e (d) ciclos de memória de forma detectados por DMA. Adaptado de XIE et al, 2018.

3.10 USO DAS TÉCNICAS DE PROCESSAMENTO EM SCAFFOLDS DE TPU

Essa seção pretende mostrar que todas as técnicas de processamento de *scaffolds* apresentadas realmente são utilizadas, muitas vezes em conjunto, para a produção especificamente de *scaffolds* de TPU.

No estudo de Marycz e colaboradores (2016), *scaffolds* de compósito TPU/PLA com nanohidroxiapatita (nHAp) foram produzidos por fundição por solvente e lixiviação de partículas. Avaliou-se a colonização de células-tronco mesenquimais e diferenciação em osteoblastos e condroblastos. Observou-se que a formulação TPU80/PLA20/10nHAp favoreceu a diferenciação condrogênica (formação da cartilagem), ao passo que a TPU20/PLA80/20nHAp foi mais eficaz para diferenciação osteogênica (formação de ossos). Logo, a construção ideal do *scaffold* para regeneração de osso e cartilagem é TPU80/PLA20/10nHAp para o lado da cartilagem, e TPU20/PLA80/20nHAp para o lado do osso.

No estudo de Lee e colaboradores (2019), utilizando-se em conjunto as técnicas de FDM, *dip-coating* e lixiviação de partículas, foram produzidas estruturas tubulares flexíveis personalizadas. Uma estrutura inicial de polímero poli(álcool vinílico) (PVA) era impressa e depois revestida de PCL ou TPU. Foram produzidos

scaffolds de resistência mecânica entre 1,5 MPa a vários MPa, valores próximos aos de tecidos vasculares. Simulações médicas mostraram que esses *scaffolds* podem ser promissores para a engenharia de tecidos moles.

No estudo de Hesari e colaboradores (2020), *scaffolds* de TPU foram feitos pela técnica de liofilização e, após, tiveram a superfície tratada com plasma de oxigênio e modificada com gelatina a fim de aumentar a adesão celular. Em comparação com os não tratados, verificou-se em MEV que os tratados tiveram um ligeiro aumento de tamanho médio de poros. Ainda que o tratamento superficial tenha prejudicado as propriedades mecânicas como o esperado, por conta do aumento do tamanho dos poros e das próprias propriedades mecânicas da gelatina, houve uma melhora considerável na hidrofiliabilidade, molhabilidade, absorção de água e biodegradação hidrolítica, devido à natureza hidrofílica da gelatina e à presença de grupos amina e carboxila. Ademais, a adesão e distribuição celular realmente foram melhorados, que era o objetivo principal.

No estudo de Jing e colaboradores (2014), *scaffolds* de PLA/TPU foram produzidos via TIPS usando como solventes 1,4-dioxano puro e uma mistura de 1,4-dioxano e água destilada na proporção dioxano:água de 9:1. A morfologia, as propriedades mecânicas e o comportamento de degradação da blenda foram intermediárias entre os polímeros individuais. Verificou-se que a adição de água como não-solvente aumentou a porosidade e taxa de degradação. Os resultados de cultivo celular mostraram que todos os *scaffolds* apresentaram boa biocompatibilidade, mas os da blenda foram melhores nos quesitos migração e entrada celular na estrutura.

No estudo de Kordbacheh e colaboradores (2025), foram desenvolvidos *scaffolds* piezoelétricos de poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poliuretano termoplástico (TPU), titanato de bário (BT) e nanocristais de celulose (CNCs) para tecidos ósseos. Os *scaffolds* foram produzidos por etapas sequenciais de *gas foaming* e lixiviação. Posto que o tecido ósseo é piezoelétrico, a presença de sinais elétricos em *scaffolds* pode aprimorar a regeneração óssea. É isso que explica a tentativa de incorporação de BT, que com CNCs, no estudo obtidos do algodão, tem a sua compatibilidade com a matriz polimérica e distribuição aprimoradas. Além disso, os próprios CNCs são piezoelétricos. Verificou-se que os *scaffolds* otimizados de PCL/TPU tinham a proporção 75/25, com poros de 100 μm , e neles é que se integraram diferentes phr de BT (20,30 e 40) e sempre 10 phr de CNC. A maior incorporação de BT resultou

na maior saída elétrica mensurável, de 1,2 mV, e maiores adesão e proliferação celular.

No estudo de Adhami e colaboradores (2024), foram produzidos *scaffolds* de TPU carregados com dipiridamol (DIP) via FDM. O DIP é um medicamento antiplaquetário que atua como agonista dos receptores de adenosina A_{2A}, que melhora a regeneração óssea. Além da caracterização microestrutural e mecânica, foram avaliados o perfil de liberação do DIP, a biocompatibilidade dos *scaffolds* com células pré-osteoblásticas derivadas de calvária de camundongos e o ensaio de fosfatase alcalina intracelular (ALP) para verificar a capacidade osteogênica. Os *scaffolds* com a maior carga de DIP (10% p/p) liberaram o fármaco de forma eficaz por até 30 dias. Viabilidade celular, proliferação e osteogênese das células MC3T3-E1 (células da linhagem osteoblástica) aumentaram significativamente com a maior carga de DIP em comparação com os controles.

No estudo de Shuai e colaboradores (2024), um *scaffold* de TPU/PLLA com propriedades de memória de forma eletro-responsiva, que permite uma regulação precisa da temperatura, com aquecimento interno por efeito Joule, foi feito via SLS para reparo de defeitos ósseos. Como TPU e PLLA são isolantes elétricos, foram incorporadas nanocargas condutoras no TPU, neste caso nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNTs). Os pesquisadores apontaram que o *scaffold* ideal continha 1,5 wt% de MWCNTs e não 2%, que era a concentração máxima, com recuperação de forma de 90,2%. No de 2% wt% há aglomeração de MWCNTs por conta da adição excessiva, que afetou a continuidade da fase TPU incorporado com MWCNTs, reduzindo a transmissão da força de recuperação. Ademais, a pesquisa mostrou que a propriedade de memória de forma realmente favoreceu a adesão e proliferação celular de células MG-63, que são células do osteossarcoma, células ósseas primitivas.

No estudo de Jiang e colaboradores (2019), produziu-se uma blenda de TPU e poli(glicerol-sebacato) (PGS), um elastômero não citotóxico e biodegradável. Tal blenda inovadora surgiu porque nem PCL nem TPU como matriz, as mais tradicionais, correspondiam exatamente às propriedades mecânicas, em especial rigidez e *compliance*, de tecidos das pregas vocais humanas e ainda não havia estudos sobre o uso de PGS nesta aplicação específica. Diferentes *scaffolds* foram obtidos por eletrofiação variando-se o sistema de solventes. A presença do PGS melhorou significativamente a hidrofiliabilidade dos *scaffolds*. O módulo elástico, por

sua vez, reduziu como o esperado, e a elongação máxima se aproximou mais da do ligamento vocal. A avaliação biológica demonstrou que os *scaffolds* de TPU/PGS tiveram uma dispersão e proliferação celular significativamente maiores quando comparados com os de TPU puro.

3.11 PRINCIPAIS TECIDOS RESTAURADOS POR SCAFFOLDS DE TPU

Por conta de suas propriedades, as aplicações de *scaffolds* de TPU dividem-se via de regra em: cardiovascular, músculo esquelético e nervoso (GUELCHEER, 2008; XU e HONG, 2022).

3.11.1 Aplicações cardiovasculares

Uma vez que o TPU consegue imitar os comportamentos mecânicos do miocárdio (músculo cardíaco) e dos vasos sanguíneos, além da boa biocompatibilidade e alta elasticidade, suportando ciclos mecânicos de carga e descarga, é muito interessante para aplicações cardiovasculares. Posto que o miocárdio é um tecido eletroativo, cujos impulsos elétricos controlam a contração do coração (batimento), *scaffolds* condutores podem auxiliar no processo de transferência de sinais elétricos enquanto o tecido está se recuperando (XU e HONG, 2022).

Baheiraei et. al (2014 e 2015) desenvolveram um *scaffold* de TPU/PCL eletroativo com pentâmero de anilina. A condutividade era do nível dos semicondutores ($\sim 10^{-5}$ S/cm). O *scaffold* promoveu adesão e crescimento de cardiomiócitos neonatais (células musculares cardíacas encontradas em corações de animais jovens, nesse estudo de ratos). Quando comparados *scaffold* condutivo, não condutivo e grupo de controle, o condutor teve expressões mais elevadas dos genes cardíacos relacionados à contração e relaxação muscular.

O tratamento de doenças cardiovasculares com o uso de vasos autólogos não é uma alternativa muito viável, pois pode não haver vasos disponíveis. O controle do diâmetro de enxertos vasculares artificiais (*scaffolds*) é muito rigoroso, não podendo ser superior a 6 mm. O principal problema que pode ocorrer é o entupimento do *scaffold* em regiões próximas a junções cirúrgicas, com formação de coágulos por conta de reações de defesa do sistema imunológico ao material estranho ou crescimento exagerado do tecido regenerado. Química de superfície, textura e bioatividade são muito importantes, bem como a compatibilidade mecânica

por influenciar o comportamento do fluxo sanguíneo e a interação com os tecidos ao redor. Qualquer diferença entre o *scaffold* e os vasos naturais pode concentrar estresse, levando a danos no tecido e prejudicando a função celular.

SOLETTI et al. (2010) desenvolveram *scaffolds* de TPU bicamada para enxerto vascular de diâmetro interno de 1.3 e 4.7 mm em que a camada interna foi feita por TIPS (porosidade, penetração celular) e a externa de eletrofiação (suporte mecânico). Os *scaffolds* tinham propriedades mecânicas (*compliance* = $4,6 \pm 0,5 \times 10^{-4} \text{ mmHg}^{-1}$, $\beta \text{ stiffness}$ = ~ 20 , $E = 1,4 \pm 0,4 \text{ MPa}$) muito próximas a artérias coronárias humanas saudáveis (*compliance* = $14,1 \pm 5,9 \times 10^{-4} \text{ mmHg}^{-1}$, $\beta \text{ stiffness}$ = $16,9 \pm 7,1$, $E = 1,4 \pm 0,7 \text{ MPa}$). O “*compliance*” mede o quanto o diâmetro interno se altera quando há uma variação de pressão e o “ $\beta \text{ stiffness}$ ” é uma medida adimensional que quantifica o quão rígido é o vaso diante da variação de pressão.

Cabe ressaltar que como o TPU apresenta compatibilidade com o sangue moderada, podendo induzir trombose, é interessante em aplicações cardiovasculares cogitar a incorporação de medicamentos antitrombóticos, como clopidogrel, aspirina e dipiridamol. Ademais, com o intuito de se elevar a bioatividade, faz-se compósitos do elastômero termoplástico com materiais naturais, como colágeno, elastina ou peptídeos semelhantes à elastina (ELP), laminina e fibrina (XU e HONG, 2022).

3.11.2 Aplicações musculoesqueléticas

Em aplicações musculoesqueléticas, a principal propriedade mecânica é a rigidez. Via de regra, o *scaffold* deve apresentar um módulo próximo ao do tecido muscular saudável ($\sim 12 \text{ kPa}$) para que haja crescimento e diferenciação das células musculares esqueléticas, com os *scaffolds* de TPU tendo um módulo levemente superior a isso. Porém, empiricamente biomateriais com módulo na faixa de tendões e ossos (centenas de MPa a vários GPa) também foram aptos a servirem de substrato para cultura de células musculares humanas (XU e HONG, 2022). O músculo esquelético é um tecido bastante organizado, composto de células longas, cilíndricas e multinucleadas, os miotubos, gerados por fusão de mioblastos, após diferenciação nelas das células satélites. Portanto, a arquitetura dos *scaffolds* tem grande influência na regulação e diferenciação das células musculares esqueléticas (CHA et al., 2017), sendo a eletrofiação a técnica mais adequada para esse contexto.

Scaffolds de TPU são usados para tratar clinicamente lesões meniscais. Em termos funcionais, o *scaffold* até melhora a movimentação da articulação do joelho e reduz a dor (XU e HONG, 2022). O grande porém é que o crescimento do novo tecido meniscal é incompleto, como observado em Monllau et al. (2018). Estudos no sentido de torná-lo completo podem ser interessantes.

Por conta das suas propriedades mecânicas, em especial a alta elasticidade, e de promover a calcificação, *scaffolds* de TPU são muito estudados para regeneração óssea (XU e HONG, 2022). Ainda não se sabe como o TPU leva a calcificação, mas uma teoria é que ele interage com os íons de cálcio e fósforo presentes no sangue e em outros fluidos corporais (MARZEC et al., 2017). Além disso, sabe-se que *scaffolds* de TPU mais hidrofílicos levam a um ganho na calcificação. A fim de elevar a bioatividade de um *scaffold* de TPU para regeneração óssea, a estratégia utilizada é incorporar materiais bioativos, como fosfato de cálcio, cerâmicas bioativas e fatores de crescimento (XU e HONG, 2022).

Segundo Xu e Hong (2022), embora *scaffolds* de TPU sejam usados para reparo de cartilagem, há pouca literatura a esse respeito. É fundamental aumentar a literatura científica nessa linha, levando-se em conta a proximidade das propriedades mecânicas do TPU com a cartilagem.

3.11.3 Aplicações nervosas

De modo inquestionável, um enxerto nervoso autólogo é o melhor candidato para preencher a lacuna entre extremidades seccionadas de um nervo, causada por trauma ou lesão. Porém, a técnica leva a perda de um nervo saudável, além de que o crescimento de tecido cicatricial perienxerto e o escape de axônios em regeneração para tecido extraneural, com redução de quantidade útil na prática, pois se deseja regeneração axonal na direção longitudinal, podem dificultar a regeneração nervosa (HOPPEN, 1990). Particularmente no caso da regeneração dos nervos periféricos, eles devem se regenerar, tornando a se conectar às estruturas que controlavam antes, dentro de 12 a 18 meses para que a sensibilidade e o movimento não sejam perdidos por completo (BLILEY e MARRA, 2015).

Como alternativa, vêm os *scaffolds* como condutos nervosos, que precisam ser bastante elásticos e flexíveis, sendo o TPU um excelente candidato. *Scaffolds* condutores de TPU vêm sendo estudados nessa aplicação porque os neurônios são células eletricamente ativas, cuja atividade se origina da despolarização da

membrana plasmática, em que de forma resumida um fluxo de íons positivos entra dentro do neurônio através da membrana celular e torna o potencial elétrico dentro do neurônio menos negativo em relação ao espaço extracelular. Dessa forma, um *scaffold* condutor pode auxiliar esse processo (XU e HONG, 2022).

Para ilustrar, *scaffolds* de fibras de TPU alinhadas foram fabricadas por eletrofição, depois funcionalizadas com PLL e então imersas em solução de nanopartículas de ouro. Células de feocromocitoma de rato (PC-12), cuja linhagem fornece um modelo de estudo para proliferação de células neurais, foram semeadas nas fibras de TPU. Notou-se que a incorporação de nanopartículas de ouro elevou a adesão e a proliferação de PC-12, por tornar a superfície menos hidrofóbica e mais rugosa (adesão mecânica). Além disso, com a inclusão de fator de crescimento nervoso (NGF), uma proteína que promove o crescimento de células nervosas sensoriais e simpáticas periféricas, e estimulação elétrica, observou-se um aumento bastante expressivo no crescimento e alongamento dos neuritos, de $211 \pm 43 \mu\text{m}$ com apenas NGF para o $442 \pm 33 \mu\text{m}$ com estímulo elétrico em conjunto (DEMIR et al., 2018).

CONCLUSÃO

Inicialmente, buscou-se entender a fundo o polímero TPU. A ligação uretano é formada da reação entre grupos isocianato e hidroxila. Compreendeu-se que o TPU é um TPE e que isso se dá por conta das temperaturas de transição dos HS e SS. Ademais, pode ser sintetizado em uma etapa ou por duas (com pré-polímero) e polimerizado por massa e em solução. Por fim, como é possível controlar as propriedades mecânicas através do grau de segregação das fases e das características dos HS e SS, como massa molar e concentração.

Em um segundo momento, tratou-se da aplicação de *scaffolds*. Constatou-se que a MEC é formada essencialmente por quatro classes de macromoléculas e que o papel dos *scaffolds* é mimetizar suas funções, possuindo morfologia, propriedades mecânicas e taxa de degradação adequadas. Ademais, como é positivo ter bioatividade. Em vista da arquitetura precisa, *scaffolds* podem ser conformados de diversas formas. As técnicas podem ser classificadas naquelas que usam agentes porôgenos, de AM e com fibras.

Entendido material e aplicação, uniram-se os dois, em um estudo orgânico. Viu-se que o TPU apresenta propriedades mecânicas similares às dos tecidos humanos, além de poder ser biorreabsorvível em especial desde que o poliisocianato empregado na síntese não seja aromático, sendo um material conveniente para se fazer *scaffolds*, cujas principais aplicações são cardiovascular, musculoesquelética e neural. Como o TPU é um material isolante e se tem o conhecimento na literatura de que *scaffolds* condutores têm bioatividade melhorada, notou-se como está bastante em voga pesquisas de *scaffolds* de TPU condutores, seja via compósitos com cargas condutoras, seja mistura mecânica com um polímero condutor. Em especial a área de reparo de cartilagem precisa ser mais descrita na literatura. Também é preciso compreender como o TPU apresenta a característica de calcificação, pois isso permitirá no futuro o controle nos níveis com que ela ocorre.

Infere-se que o TPU realmente é um candidato muito promissor para a aplicação de *scaffolds* e que a sua produção comercial deve ser mais explorada nos próximos anos. No fim, o presente trabalho de conclusão de curso se tornou um extenso caso que ilustra o âmago do curso: o Tetraedro da Engenharia de Materiais.

REFERÊNCIAS

ADHAMI, M. et al. 3D-printing of dipyridamole/thermoplastic polyurethane materials for bone regeneration. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 15, n. 7, nov. 2024, p. 2467-2482. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01744-1>. Acesso em: 06 jun. 2025.

BACKES, E.H. et al. Thermoplastic polyurethanes: synthesis, fabrication techniques, blends, composites, and applications. **J Mater Sci**, v. 59, n. 2, jan. 2024, p. 1123–1152. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10853-023-09077-z>. Acesso em: 23 jun. 2025.

BAHEIRAEI, N. et al. Synthesis, characterization and antioxidant activity of a novel electroactive and biodegradable polyurethane for cardiac tissue engineering application. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, v. 44, nov. 2014, p. 24-37. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.061>. Acesso em: 22 jun. 2025.

BAHEIRAEI, N. et al. Preparation of a porous conductive scaffold from aniline pentamer-modified polyurethane/PCL blend for cardiac tissue engineering. **Journal of biomedical materials research. Part A**, v. 103, n. 10, out. 2015, p. 3179-3187. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35447>. Acesso em: 22 jun. 2025.

BLILEY, J. M.; MARRA, K. G. Polymeric Biomaterials as Tissue Scaffolds. In: VISHWAKARMA, A. et al. (ed.). **Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences**. London: Academic Press, 2015. 932 p.

CANEVAROLO JR, S. V. **Ciência dos Polímeros**: Um texto básico para tecnólogos e engenheiros. 3. ed. São Paulo: Artliber, 2010. 183 p.

CHA, S. H. et al. Study of myoblast differentiation using multi-dimensional scaffolds consisting of nano and micropatterns. **Biomater Res**, v. 21, jan. 2017, artigo 1. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0087-x>. Acesso em 22 jun. 2025.

CHAN, B. P.; LEONG, K. W. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. **Eur Spine J**, v. 17, n. 4, maio 2008, p. 467–479. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0745-3>. Acesso em: 4 jun. 2025.

CHEN, Q. et al. Elastomeric biomaterials for tissue engineering. **Progress in Polymer Science**, v. 38, n. 3-4, mar./abr. 2013, p. 584-671. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.05.003>. Acesso em: 11 jun. 2025.

COLLINS, M. N. et al. Scaffold Fabrication Technologies and Structure/Function Properties in Bone Tissue Engineering. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 21, maio 2021, artigo 2010609. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adfm.202010609>. Acesso em: 04 jun. 2025.

DATTA, J.; KASPRZYK, P. Thermoplastic polyurethanes derived from petrochemical or renewable resources: a comprehensive review. **Polym Eng Sci**, v. 58, n. S1, maio

2018, p. E14–E35. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pen.24633>. Acesso em: 13 maio 2025.

DE GROOT, J. Actifit, Polyurethane meniscus implant: basic science. In: BEAUFILS, P.; VERDONK, R. (ed.). **The Meniscus**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. 422 p.

DEMIR, U. S. et al. Gold nano-decorated aligned polyurethane nanofibers for enhancement of neurite outgrowth and elongation. **J Biomed Mater Res A**, v. 106, n. 6, jun. 2018, p. 1604-1613. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36365>. Acesso em: 21 jun. 2025.

DREYFUSS, J. L.; OLIVEIRA, J. S. R. Matriz extracelular e enzimas degradatórias na hematopoese e doenças onco-hematológicas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 30, n. 5, out. 2008, p. 398-405. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500013>. Acesso em: 14 abr. 2025.

ELTOM, A. et al. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review. **Advances in Materials Science and Engineering**, 2019, 13 p. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/3429527>. Acesso em: 14 abr. 2025.

FRISCH, K. C. Fundamental Chemistry and Catalysis of Polyurethanes. In: BRUINS, P. F. (ed.). **Polyurethane Technology**. New York: John Wiley & Sons, 1969. 289 p.

GOGOLEWSKI, S. Selected topics in biomedical polyurethanes: a review. **Colloid Polym Sci**, v. 267, 1989, p. 757-785. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01410115>. Acesso em: 15 jun. 2025.

GRAND VIEW RESEARCH. **Scaffold Technology Market Size and Share Report, 2030**. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/scaffold-technology-market>. Acesso em: 5 jun. 2025.

GUAN, J. et al. Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications. **Biomaterials**, v. 26, n. 18, jun. 2005, p. 3961-3971. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.10.018>. Acesso em: 20 jun. 2025

GUELCHER, S. A. Biodegradable polyurethanes: synthesis and applications in regenerative medicine. **Tissue Eng Part B Rev**, v. 14, n. 1, mar. 2008, p. 3-17. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/teb.2007.0133>. Acesso em: 21 jun. 2025.

HEATH, D. E.; COOPER, S. L. Polyurethanes. In: RATNER, B. D. et al. (ed.). **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine**. 3. ed. Oxford: Academic Press, 2013. 1573 p.

HESARI, S. M. et al. Plasma surface modification technique–induced gelatin grafting on bio-originated polyurethane porous matrix: Physicochemical and in vitro study.

Polymers and Polymer Composites, v. 29, n. 6, jun. 2020, p. 640-651. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0967391120929076>. Acesso em: 06 jun. 2025.

HONARKAR, H. Waterborne polyurethanes: A review. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 39, n. 4, jun. 2017, p. 507–516. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01932691.2017.1327818>. Acesso em: 13 maio 2025.

HONG, Y. et al. Tailoring the degradation kinetics of poly(ester carbonate urethane)urea thermoplastic elastomers for tissue engineering scaffolds. **Biomaterials**, v. 31, n. 15, maio 2010, p. 4249-4258. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.02.005>. Acesso em: 20 jun. 2025.

HOPPEN, H. J. et al. Two-ply biodegradable nerve guide: basic aspects of design, construction and biological performance. **Biomaterials**, v. 11, n. 4, maio 1990, p. 286-290. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(90\)90012-F](https://doi.org/10.1016/0142-9612(90)90012-F). Acesso em: 21 jun. 2025.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 18064: Thermoplastic elastomers — Nomenclature and abbreviated terms. Geneva, 2014. 5p.

IONESCU, M. **Chemistry and Technology of Polyols for Polyurethanes**. 1. ed. Shawbury: Rapra Technology, 2005. 586 p.

JANIK, H; MARZEC, M. A review: fabrication of porous polyurethane scaffolds. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 48, mar. 2015, p. 586-591. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.037>. Acesso em: 17 jun. 2025.

JIANG, L. et al. Electrospun nanofibrous thermoplastic polyurethane/poly(glycerol sebacate) hybrid scaffolds for vocal fold tissue engineering applications. **Mater Sci Eng C**, v. 94, jan. 2019, p. 740–749. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.027>. Acesso em: 06 jun. 2025.

JING, X. et al. Morphology, mechanical properties, and shape memory effects of poly(lactic acid)/ thermoplastic polyurethane blend scaffolds prepared by thermally induced phase separation. **Journal of Cellular Plastics**, v. 50, n. 4, jun. 2014, p. 361-379. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0021955X14525959>. Acesso em: 03 jun. 2025.

KAI, D. et al. Biocompatible electrically conductive nanofibers from inorganic-organic shape memory polymers. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 148, dez. 2016, p. 557-565. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.09.035>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KORDBACHEH, H. et al. Piezoelectric scaffold based on polycaprolactone/thermoplastic polyurethane/barium titanate/cellulose nanocrystal for bone tissue engineering. **Int J Biol Macromol**, v. 288, fev. 2025, artigo 138681. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138681>. Acesso em: 06 jun. 2025.

LEE, J. E. et al. Fabrication of 3D freeform porous tubular constructs with mechanical flexibility mimicking that of soft vascular tissue. **J Mech Behav Biomed Mater**, v. 91, mar. 2019, p. 193–201. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.12.020>. Acesso em: 06 jun. 2025.

LENDLEIN, A.; KELCH, S. Shape-memory polymers. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 41, n. 12, jun. 2002, p. 2035-2057.

MARKET.US. **Scaffold Technology Market Size, Share: CAGR of 13.9%**. Disponível em: <<https://market.us/report/scaffold-technology-market/>>. Acesso em: 5 jun. 2025.

MARYCZ, K. et al. Biphasic polyurethane/polylactide sponges doped with nano-hydroxyapatite (nHAp) combined with human adipose-derived mesenchymal stromal stem cells for regenerative medicine applications. **Polymers**, v. 8, n. 10, out. 2016, 339. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym8100339>. Acesso em: 06 jun. 2025.

MARZEC, M. et al. Development of polyurethanes for bone repair. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 80, nov. 2017, p. 736-747. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.07.047>. Acesso em: 22 jun. 2025.

MECKEL, W. et al. Thermoplastic Polyurethane Elastomers. In: HOLDEN, G. et al. (ed.). **Thermoplastic Elastomers**. 2. ed. Munich: Hanser, 1996. 620 p.

MEYER, U. The History of Tissue Engineering and Regenerative Medicine in Perspective. In: MEYER, U. et al. (ed.). **Fundamentals of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**. 1. ed. Berlin: Springer, 2009. 1049 p.

MI, H. Y. et al. Characterization of thermoplastic polyurethane/polylactic acid (TPU/PLA) tissue engineering scaffolds fabricated by microcellular injection molding. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, vol. 33, n. 8, dez. 2013, p. 4767-4776. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.07.037>. Acesso em: 16 jun. 2025.

MONLLAU, J. C. et al. Magnetic Resonance Imaging and Functional Outcomes After a Polyurethane Meniscal Scaffold Implantation: Minimum 5-Year Follow-up. **Arthroscopy**, v. 34, n. 5, maio 2018, p. 1621-1627. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.12.019>. Acesso em: 22 jun. 2025.

PETROVIĆ, Z. S.; FERGUSON, J. Polyurethane elastomers. **Prog. Polym. Sci.**, v. 16, n. 5, out. 1991, p. 695-836. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0079-6700\(91\)90011-9](https://doi.org/10.1016/0079-6700(91)90011-9). Acesso em: 20 jun. 2025.

PRISACARIU, C. **Polyurethane Elastomers: From Morphology to Mechanical Aspects**. 1. ed. Wien: Springer, 2011. 255 p.

QI, H. J.; BOYCE, M. C. Stress–strain behavior of thermoplastic polyurethanes. **Mechanics of Materials**, v. 37, n. 8, ago. 2005, p. 817–839. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mechmat.2004.08.001>. Acesso em: 17 jun. 2025.

RADER, C. P.; WALKER, B. M. Introduction. In: _____. (ed.). **Handbook of Thermoplastic Elastomers**. 2. ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1988. 428 p.

RATNER, B. D. A History of Biomaterials. In: RATNER, B. D. et al. (ed.). **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine**. 3. ed. Oxford: Academic Press, 2013. 1573 p.

RIBEIRO, C. et al. Piezoelectric polymers as biomaterials for tissue engineering applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 136, dez. 2015, p. 46-55. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.08.043>. Acesso em: 16 abr. 2025.

RODRIGUES, F. M. R. **Microestruturas híbridas eletroativas para a regeneração da medula espinhal**. 2022. 62f. Dissertação (Mestrado em Biofísica e Bionanossistemas) - Universidade do Minho, Braga, 2022.

ROSETI, L. et al. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v.78, set. 2017, p. 1246-1262. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.017>. Acesso em: 04 jun. 2025.

SANTERRE, J.P. et al. Understanding the biodegradation of polyurethanes: From classical implants to tissue engineering materials. **Biomaterials**, v. 26, n. 35, dez. 2005, p. 7457-7470. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.079>. Acesso em: 11 jun. 2025.

SAUNDERS, J. H.; FRISCH, K. C. **Polyurethanes: Chemistry and Technology**. v. 16, parte 1. New York: John Wiley & Sons, 1962. 328 p.

SAUNDERS, K. J. **Organic Polymer Chemistry: An Introduction to the Organic Chemistry of Adhesives, Fibres, Paints, Plastics and Rubbers**. 2. ed. New York: Chapman and Hall, 1988. 502 p.

SHARMIN, E.; ZAFAR, F. Polyurethane: An Introduction. In: _____. (ed.). **Polyurethane**. 1 ed. Rijeka: InTech, 2012. 470 p.

SHUAI, C. et al. Layered co-continuous structure in bone scaffold fabricated by laser additive manufacturing for enhancing electro-responsive shape memory properties. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 30, maio/jun. 2024, p. 61-69. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2024.03.050>. Acesso em: 06 jun. 2025.

SILVEIRA, K. B. **Síntese e caracterização de poliuretano à base de óleo de moringa (Moringa Oleifera) com atividade antibiofilme**. 2024. 104f. Dissertação (Doutorado em Ciência dos Materiais - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Juazeiro, 2024).

SILVER, F. H.; CHRISTIANSEN, D. L. Mechanical Properties of Tissues. In: _____. (ed.). **Biomaterials Science and Biocompatibility**. New York: Springer, 1999.

342 p.

SKYQUEST. **Scaffold Technology Market Size & Share: Industry Growth, 2032.**

Disponível em:

<[https://www.skyquestt.com/report/scaffold-technology-market#:~:text=Scaffold%20Technology%20Market%20Insights,period%20\(2025%2D2032\)>](https://www.skyquestt.com/report/scaffold-technology-market#:~:text=Scaffold%20Technology%20Market%20Insights,period%20(2025%2D2032)>).

Acesso em: 5 jun. 2025.

SOLETTI, L. et al. A bilayered elastomeric scaffold for tissue engineering of small diameter vascular grafts. **Acta biomaterialia**, v. 6, n.1, jan. 2010, p. 110-122.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.06.026>. Acesso em: 20 jun. 2025.

SOUZA, L. de. et al. FEATURES AND STRATEGIES FOR SCAFFOLD DESIGN AND PRODUCTION FOR TISSUE ENGINEERING. **Química Nova**, v. 45, n. 7, mar. 2022, p. 816–830. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170876>.

Acesso em: 04 jun. 2025.

SZYCHER, M. Introduction. In: _____. (ed.). **Szycher's Handbook of Polyurethanes**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2013. 1144 p.

VAN TIENEN, T. G. et al. Tissue ingrowth and degradation of two biodegradable porous polymers with different porosities and pore sizes. **Biomaterials**, v. 23, n. 8, abr. 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00280-0](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00280-0). Acesso em: 20 jun. 2025.

VERA, N. et al. Toxic effects of putrescine in rat brain: Polyamines can be involved in the action of excitotoxins. **Amino acids**, v. 3, out. 1992, p. 261-269. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf00806001>. Acesso em: 22 jun. 2025.

VILAR, W. D. **Química e tecnologia dos poliuretanos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Vilar Consultoria, 2005.

XIE, R. et al. Self-fitting shape memory polymer foam inducing bone regeneration: A rabbit femoral defect study. **Biochimica et biophysica acta. General subjects**, v. 1862, n. 4, abr. 2018, p. 936-945. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.01.013>. Acesso em: 23 jun. 2025.

XU, C.; HONG, Y. Rational design of biodegradable thermoplastic polyurethanes for tissue repair. **Bioact Mater**, v. 15, set. 2022, p. 250-271. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.11.029>. Acesso em: 23 jun. 2025.