

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
*CAMPUS* SOROCABA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA E MONITORAMENTO  
AMBIENTAL

Rodrigo César Gomes

CARACTERIZAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS E DE VIABILIDADE CELULAR DE UMA  
NOVA POLIURETANA À BASE DE POLICAPROLACTONA-DIOL E TRIMETILENO  
CARBONATO

Sorocaba

2022

Rodrigo César Gomes

CARACTERIZAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS E DE VIABILIDADE CELULAR DE UMA  
NOVA POLIURETANA À BASE DE POLICAPROLACTONA-DIOL E TRIMETILENO  
CARBONATO

Tese apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Biotecnologia e  
Monitoramento Ambiental para obtenção  
do título de Doutor em Biotecnologia e  
Monitoramento Ambiental.

Orientador: Eliana Ap. Rezende Duek

Co-orientador: Daniel Komatsu

Sorocaba

2022

Gomes, Rodrigo Cesar

Caracterizações físico-químicas e de viabilidade celular de uma nova poliuretana à base de policaprolactona-diol e trimetileno carbonato / Rodrigo Cesar Gomes -- 2022. 142f.

Tese de Doutorado - Universidade Federal de São Carlos, campus Sorocaba, Sorocaba

Orientador (a): Eliana Aparecida de Rezende Duek  
Banca Examinadora: Prof. Dr. Walter Ruggeri Waldman, Profa. Dra. Marystela Ferreira, Profa. Dra. Máira de Lourdes Rezende, Prof. Dr. Arnaldo Rodrigues dos Santos Júnior

Bibliografia

1. Polímeros. 2. Poliuretana. 3. Biomateriais. I. Gomes, Rodrigo Cesar. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Maria Aparecida de Lourdes Mariano -  
CRB/8 6979

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Rodrigo César Gomes

### CARACTERIZAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS E DE VIABILIDADE CELULAR DE UMA NOVA POLIURETANA À BASE DE POLICAPROLACTONA-DIOL E TRIMETILENO CARBONATO

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental.

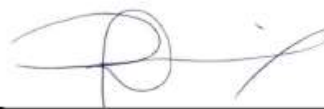
Sorocaba, 03 de maio de 2022.

Orientadora:



Prof. Dra. Eliana Ap. Rezende Duek  
Universidade Federal de São Carlos

Co-orientador:



Prof. Dr. Daniel Komatsu  
Faculdade de Tecnologia de Sorocaba

Examinadores:



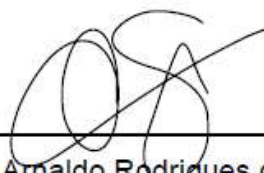
Prof. Dr. Walter Ruggeri Waldman  
Universidade Federal de São Carlos



Prof. Dra. Maira de Lourdes Rezende  
Faculdade de Tecnologia de Sorocaba



Prof. Dra. Marystela Ferreira  
Universidade Federal de São Carlos



Prof. Dr. Arnaldo Rodrigues dos Santos Jr.  
Universidade Federal de ABC

## **DEDICATÓRIA**

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

## **AGRADECIMENTOS**

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

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

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

Ao meu co-orientador Daniel Komatsu que ajudou me inserir no meio acadêmico.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental que brindaram aos discentes todo o conhecimento científico de seus trabalhos. Um agradecimento especial aos coordenadores que exerceram um excelente trabalho nestes anos em que pude ter o privilégio de ser discente.

À secretária do Programa que sempre me auxiliou grandemente nos assuntos burocráticos.

Aos amigos do Labiomat – Laboratório de Biomateriais: Bianca Sabino, Bruna Quevedo, Carolini Brandolise, Jéssica Asami, Juliana Almeida (*in memorian*), Lucas Silva, Pâmela Garcia, Priscila Breda, Vanessa Bevilaqua. Um agradecimento muito especial à Flávia Pedrini e à Profa. Dra. Moema Haunsen pelo grande auxílio com os ensaios biológicos. A todos um agradecimento especial pela convivência e pelo auxílio.

Aos amigos do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental que dividimos os ensinamentos durante as disciplinas.

Aos pesquisadores do LaPTec – Laboratório de Plasmas Tecnológicos que prontamente auxiliaram no ensaio de ângulo de contato.

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

**Leonardo Boff**

## RESUMO

Dentre os polímeros largamente investigados como materiais para a engenharia tecidual, a poliuretana tem o seu lugar de destaque. A necessidade de dispositivos com determinadas propriedades mecânicas aliadas à capacidade de ser biodegradável e biorreabsorvível vem motivando a comunidade científica a buscar cada vez mais novos biomateriais. O presente trabalho objetivou sintetizar, caracterizar físico-quimicamente e analisar a viabilidade biológica de uma poliuretana baseada em Policaprolatona-diol (PCL-diol) e Trimetileno Carbonato (TMC). Tal síntese buscou aliar as propriedades mecânicas presentes na Poliuretana e no PCL, com o aumento da elasticidade conferido pelo TMC. A síntese do pré-polímero ocorreu na polimerização em massa entre o PCL-diol e o TMC com relação 50/50 m/m, utilizando o SnOct<sub>2</sub> como catalisador. A análise de GPC do pré-polímero apresentou Mn de 8.173 g.mol<sup>-1</sup>, Mw de 13.898 g.mol<sup>-1</sup> e o IP de 1,68. A formação do poli(PCL-TMC)uretana ocorreu via polimerização em solução entre o pré-polímero e o HDI, utilizando como solvente o 1,2-dicloroetano. Ambas as sínteses foram confirmadas através do FTIR e do RMN <sup>1</sup>H. Utilizando a norma ASTM D882-02, o material foi submetido ao ensaio mecânico de tração apresentando os seguintes resultados: deformação de 983,03 ± 289,20%, módulo de elasticidade de 2,62 ± 0,17 MPa e tensão máxima de escoamento de 0,61 ± 0,09 MPa, mostrando o caráter elastomérico do material. A caracterização térmica ocorreu através das técnicas de DSC e TG. Não se observou na curva de DSC a temperatura de fusão, indicando que o copolímero formado é amorfo, e a T<sub>g</sub> encontrada foi de -39,00 °C. O TG indicou a T<sub>onset</sub> e a T<sub>d</sub>, sendo respectivamente 269,00 °C e 288,00 °C. O valor médio de ângulo de contato encontrado de 88,00° ± 1,96° mostrou que o material não apresenta alta hidrofiliabilidade. O ensaio de reologia apresentou a característica pseudoplástica da poliuretana e uma viscosidade complexa baixa. Não se observou perda de massa na degradação *in vitro* durante 48 semanas submerso em PBS a 37 °C. A avaliação da viabilidade de células-tronco mesenquimais demonstrou que embora tenha sido identificado uma leve diminuição na quantidade de células e na atividade metabólica em 1 dia, após 7 dias as células apresentaram crescimento e adesão compatível com os controles. Os resultados mostraram que a Poli(PCL-TMC)uretana possui potencial para aplicações elastoméricas como próteses meniscais, dispositivos cardíacos etc.

**Palavras-chave:** Síntese, Poliuretana, PCL, TMC, Biocompatibilidade, Biomaterial.



## ABSTRACT

Among the polymers widely investigated as materials for tissue engineering, polyurethane is very prominent. The need for devices with certain mechanical properties combined with the ability to be biodegradable and bioresorbable has been motivating the scientific community to find new biomaterials. This study aimed to synthesize, characterize and analyze the biological viability of a polyurethane based on Polycaprolatone-diol (PCL-diol) and Trimethylene Carbonate (TMC). The synthesis combined the mechanical properties present in Polyurethane and PCL, with increased elasticity due to the use of TMC. The synthesis of the prepolymer occurred via bulk polymerization between PCL-diol and TMC with a 50/50 mass ratio, using the SnOct<sub>2</sub> catalyst. The GPC analysis of the prepolymer showed the Mn, the Mw and the PI between, respectively, 8,173 and 8,727 g.mol<sup>-1</sup>, 13,898 and 15,399 g.mol<sup>-1</sup>, 1.68 and 1.83. The formation of poly(PCL-TMC)urethane occurred via solution polymerization between the prepolymer and HDI, using the solvent 1,2-dichloroethane and a 1 : 2 molar ratio (prepolymer / HDI). The synthesis of prepolymer and polyurethane was confirmed by FTIR and <sup>1</sup>H NMR. Using ASTM D882-02, the material was subjected to a mechanical tensile test showing the following results, elongation of 983.03 ± 289.20%, elastic modulus of 2.62 ± 0.17 Mpa and maximum stress of 0.61 ± 0.09 Mpa, demonstrating the elastomeric property of the material. DSC and TG techniques thermally characterized the synthesized polymer. The melting temperature was not observed in the DSC curve, indicating that the copolymer is amorphous, and the Tg found was -39.00 °C. TG showed Tonset and Td, respectively 269.00 °C and 288.00 °C. The average value of contact angle found of 88.00° ± 1.96° showed that the material does not exhibit high hydrophilicity. The rheology study demonstrated the pseudoplastic characteristic of polyurethane and a low complex viscosity. No mass loss was observed in in vitro degradation for 48 weeks. The biocompatibility essay showed a small decrease in the number of mesenchimal stem cells on the day 1 after cell culture, but after 7 days the cells showed growth and adhesion compatible with the controls. The results demonstrating potential of the material in applications where elastomeric properties are required such as meniscus prostheses, cardiac devices etc.

**Keywords:** Synthesis, Polyurethane, PCL, TMC, Biocompatibility, Biomaterial.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Reação de Polimerização da Policaprolactona.....	23
<b>Figura 2</b> - Reação de Polimerização do Poli(Trimetileno Carbonato).....	26
<b>Figura 3</b> - Reação de formação do grupo Uretana envolvendo um Diisocianato e um Diol.....	28
<b>Figura 4</b> - Representação esquemática de Poliuretana segmentada.....	30
<b>Figura 5</b> - Representação esquemática dos microdomínios da Poliuretana.....	30
<b>Figura 6</b> - Sínteses em uma etapa e em duas etapas da Poliuretana.....	33
<b>Figura 7</b> - Estrutura química do Trimetileno Carbonato.....	39
<b>Figura 8</b> - Estrutura química do Poli(Caprolactona diol) indicada pelo fabricante.	39
<b>Figura 9</b> - Estrutura química do Pré-polímero Poli(TMC-PCL-diol).....	40
<b>Figura 10</b> - Estrutura química do hexametileno diisocianato.....	40
<b>Figura 11</b> - Estrutura química da Poli(PCL-TMC)uretana.....	41
<b>Figura 12</b> - Reação do grupo uretano com terminações isocianatos levando à formação de grupos alofanatos e biuretos.....	48
<b>Figura 13</b> - Membrana produzida a partir da Poli(PCL-TMC)uretana.....	49
<b>Figura 14</b> - Espectro FTIR do PCL-diol.....	51
<b>Figura 15</b> - Espectro FTIR do Pré-polímero (TMC-co-PCL-diol).....	52
<b>Figura 16</b> - Espectro FTIR do Poli (PCL-TMC)uretana.....	53
<b>Figura 17</b> - Espectro FTIR do Poli (PCL-TMC)uretana ampliado na região da ligação –N–H.....	54
<b>Figura 18</b> - Espectro RMN de H <sup>1</sup> do pré-polímero sintetizado.....	55
<b>Figura 19</b> - Região entre 4,50 e 3,65 ppm ampliada do espectro RMN de H <sup>1</sup> do pré-polímero sintetizado.....	56
<b>Figura 20</b> - Região entre 2,40 e 0,90 ppm ampliada do espectro RMN de H <sup>1</sup> do pré-polímero sintetizado.....	56
<b>Figura 21</b> - Espectro RMN de H <sup>1</sup> da Poli(PCL-TMC)uretana sintetizada.....	57

<b>Figura 22</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra do Pré-polímero.....	59
<b>Figura 23</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana.....	60
<b>Figura 24</b> - Termograma obtido a partir da análise termogravimétrica do Pré-polímero.....	61
<b>Figura 25</b> - Termograma obtido a partir da análise termogravimétrica da Poli(PCL-TMC)uretana.....	62
<b>Figura 26</b> - Curva Tensão X Deformação do ensaio mecânico de tração.....	64
<b>Figura 27</b> - Ensaio de ângulo de contato da Poli(PCL-TMC)uretana.....	67
<b>Figura 28</b> - Massas residual em % do ensaio de degradação <i>in vitro</i> da Poli(PCL-TMC)uretana.....	69
<b>Figura 29</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra de Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 8 semanas em PBS.....	70
<b>Figura 30</b> - Termograma obtido a partir da análise termogravimétrica da amostra retirada após 1 semana em PBS.....	73
<b>Figura 31</b> - Termograma obtido a partir da análise termogravimétrica da amostra retirada após 48 semanas em PBS.....	73
<b>Figura 32</b> - Curvas do módulo de armazenamento (G'), módulo de perda (G'') e viscosidade complexa ( $\eta^*$ ) em função frequência angular ( $\omega$ ).....	76
<b>Figura 33</b> – Viscosidade em função da taxa de cisalhamento.....	77
<b>Figura 34</b> - Ensaio de viabilidade de células-tronco mesenquimais por MTT sobre membranas de Poli(PCL-TMC)uretana após 1, 3 e 7 dias em cultura. Resultados representados pela média $\pm$ desvio padrão. Diferença estatística entre os grupos demonstrado por * $p < 0,01$ e ** $p < 0,05$ .....	79
<b>Figura 35</b> - Micrografias de varredura confocal a laser identificando as CTMs aderidas à membrana de Poli(PCL-TMC)uretana (à direita) e controle em lamínula (à esquerda) em diferentes tempos de cultivo (1, 3 e 7 dias). Em verde é identificado a célula com o seu núcleo bem evidenciado ao centro, já o vermelho evidencia células mortas ou também a presença de fragmentos destas.....	81
<b>Figura 36</b> - Análise quantitativa da proliferação de CTMs em membranas de Poli(PCL-TMC)uretana realizada por MVCL após 1, 3 e 7 dias em cultura. Resultados representados pela média $\pm$ desvio padrão. Diferença estatística entre os grupos demonstrado por * $p < 0,01$ e ** $p < 0,05$ .....	82

<b>Figura 37</b> - Espectros de FTIR dos Pré-polímeros (TMC-co-PCL-diol) sintetizados - Amostras PP11-b, PP12-b, PP14.....	120
<b>Figura 38</b> - Espectros de FTIR dos Pré-polímeros (TMC-co-PCL-diol) sintetizados - Amostras PP14-b, PP17, PP17-b.....	120
<b>Figura 39</b> - Espectros de FTIR das Poli(PCL-TMC)uretanas sintetizadas - Amostras PU11-e, PU12-a, PU13-c.....	121
<b>Figura 40</b> - Espectros de FTIR das Poli(PCL-TMC)uretanas sintetizadas - Amostras PU15, PU15-b, PU15-c.....	121
<b>Figura 41</b> - Espectros de FTIR das Poli(PCL-TMC)uretanas sintetizadas - Amostras PU17, PU17-b, PU18.....	122
<b>Figura 42</b> - Espectros de FTIR das amostras submetidas ao ensaio de degradação - Amostras: membrana inicial, 1 semana, 2 semanas e 3 semanas.....	123
<b>Figura 43</b> - Espectros de FTIR das amostras submetidas ao ensaio de degradação - Amostras: 1 mês, 2 meses, 3 meses e 4 meses.....	124
<b>Figura 44</b> - Espectros de FTIR das amostras submetidas ao ensaio de degradação - Amostras: 5 meses, 6 meses, 7 meses e 8 meses.....	124
<b>Figura 45</b> - Espectros de FTIR das amostras submetidas ao ensaio de degradação - Amostras: 9 meses, 10 meses, 11 meses e 12 meses.....	125
<b>Figura 46</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 1 semana do ensaio de degradação....	126
<b>Figura 47</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 2 semanas do ensaio de degradação...	126
<b>Figura 48</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 3 semanas do ensaio de degradação...	127
<b>Figura 49</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 4 semanas do ensaio de degradação...	127
<b>Figura 50</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 8 semanas do ensaio de degradação...	127

<b>Figura 51</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 12 semanas do ensaio de degradação.	128
<b>Figura 52</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 16 semanas do ensaio de degradação.	128
<b>Figura 53</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 20 semanas do ensaio de degradação.	128
<b>Figura 54</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 24 semanas do ensaio de degradação.	129
<b>Figura 55</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 28 semanas do ensaio de degradação.....	129
<b>Figura 56</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 32 semanas do ensaio de degradação.....	129
<b>Figura 57</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 36 semanas do ensaio de degradação.....	130
<b>Figura 58</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 40 semanas do ensaio de degradação.....	130
<b>Figura 59</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 44 semanas do ensaio de degradação.....	130
<b>Figura 60</b> - Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 48 semanas do ensaio de degradação.....	131
<b>Figura 61</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 1 semana em PBS.....	132
<b>Figura 62</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 2 semanas em PBS.....	132
<b>Figura 63</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 3 semanas em PBS.....	133
<b>Figura 64</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 4 semanas em PBS.....	133
<b>Figura 65</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 8 semanas em PBS.....	133
<b>Figura 66</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 12 semanas em PBS.....	134

<b>Figura 67</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 16 semanas em PBS.....	134
<b>Figura 68</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 20 semanas em PBS.....	134
<b>Figura 69</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 24 semanas em PBS.....	135
<b>Figura 70</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 28 semanas em PBS.....	135
<b>Figura 71</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 32 semanas em PBS.....	135
<b>Figura 72</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 36 semanas em PBS.....	136
<b>Figura 73</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 40 semanas em PBS.....	136
<b>Figura 74</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 44 semanas em PBS.....	136
<b>Figura 75</b> - Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 48 semanas em PBS.....	137

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Resultados de GPC de cinco amostras do Pré-polímero.....	50
<b>Tabela 2</b> - Relação das $T_g$ 's encontradas das amostras de ensaio de degradação hidrolítica.....	71
<b>Tabela 3</b> - Relação dos resultados encontrados nos Termogramas de TG das amostras de ensaio de degradação hidrolítica.....	74
<b>Tabela 4</b> - Relação das sínteses do Pré-polímero realizadas.....	119
<b>Tabela 5</b> - Relação das sínteses da Poli(PCL-TMC)uretana realizadas.....	119

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	3 Dimensões
BDI	Butametileno diisocarbonato
CTM	Células Tronco-mesenquimais
DMSO	Dimetil sulfóxido
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FTIR	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
GPC	Cromatografia de Permeação em Gel
HDI	Hexametileno diisocarbonato
IP	Índice de Polidispersão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
Mn	Massa molar média
Mw	Massa molar ponderal média
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difenil brometo de tetrazólio
MVCL	Microscopia de Varredura Confocal a Laser
PCL	Poli( $\epsilon$ -caprolactona)
PCL-diol	Poli( $\epsilon$ -caprolactona)-diol
PGA	Poli(ácido glicólico)
PHB	Poli(hidroxibutirato)
PHV	Poli(hidroxivalerato)
PLA	Poli(ácido lático)
PTMC	Poli(trimetileno carbonato)
RMN $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de próton ( $^1\text{H}$ )
SFB	Soro Fetal Bovino
SnOct <sub>2</sub>	2-etilexanoato de estanho
T <sub>d</sub>	Temperatura de perda máxima de massa
T <sub>g</sub>	Temperatura de transição vítrea
TG	Termogravimetria
THF	Tetraidrofurano
TMC	Trimetileno Carbonato
T <sub>onset</sub>	Temperatura inicial de degradação extrapolada
UV-C	Radiação ultravioleta



## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	15
1. OBJETIVOS.....	16
1.1. Objetivo Geral.....	16
1.2. Objetivos Específicos.....	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1. Biomateriais Poliméricos.....	17
2.2. Policaprolactona.....	21
2.3. Polítrimetileno Carbonato.....	25
2.4. Poliuretana.....	27
2.5. Aplicações de Poliuretanas como Biomaterial.....	32
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
3.1. MATERIAIS.....	38
3.2. MÉTODOS.....	38
3.2.1. Síntese do Pré-polímero (Poli(TMC-co-PCL-diol)).....	38
3.2.2. Síntese da Poli(PCL-TMC)uretana.....	40
3.2.3. Cromatografia de Permeação em Gel.....	41
3.2.4. Ressonância Magnética Nuclear <sup>1</sup> H (RMN).....	41
3.2.5. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	42
3.2.6. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	42
3.2.7. Termogravimetria (TG).....	42
3.2.8. Obtenção de membranas de Poli(PCL-TMC)uretana .....	43
3.2.9. Ensaio de ângulo de contato.....	43

3.2.10. Ensaio Mecânico de tração.....	43
3.2.11. Ensaio de degradação hidrolítica <i>in vitro</i> .....	43
3.2.12. Ensaio de reologia.....	44
3.2.13. Cultura de Células.....	44
3.2.14. Ensaio de viabilidade celular por avaliação da atividade mitocondrial...	45
3.2.15. Ensaio de viabilidade celular <i>in vitro</i> por <i>Live/Dead</i> .....	46
3.2.16. Análise Estatística.....	46
4. RESULTADOS PARCIAIS E DISCUSSÃO.....	47
4.1. Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) do Pré-polímero.....	49
4.2. Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	51
4.3. Ressonância Magnética Nuclear <sup>1</sup> H (RMN).....	54
4.4. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	58
4.5. Termogravimetria (TG).....	60
4.6. Ensaio Mecânico de tração.....	63
4.7. Ângulo de contato.....	66
4.8. Ensaio de degradação hidrolítica <i>in vitro</i> .....	68
4.9. Ensaio de reologia.....	74
4.10. Ensaio de Biocompatibilidade.....	78
5. CONCLUSÕES .....	85
6. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	87
REFERÊNCIAS.....	88
Anexo 1 – Relações de sínteses realizadas.....	119
Anexo 2 – Espectros de FTIR dos Pré-polímeros e Poli(PCL-TMC)uretana sintetizados.....	120

Anexo 3 – Espectros de FTIR das amostras de Poli(PCL-TMC)uretana submetidas ao ensaio de degradação hidrolítica.....	123
Anexo 4 – Curvas de DSC das amostras de Poli(PCL-TMC)uretana submetidas ao ensaio de degradação hidrolítica.....	126
Anexo 5 – Termogramas de TG das amostras de Poli(PCL-TMC)uretana submetidas ao ensaio de degradação hidrolítica.....	132

## INTRODUÇÃO

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

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

Tendo em vista esse panorama, a copolimerização desses materiais permitirá o desenvolvimento de um material com as propriedades inerentes à poliuretana, e que pode apresentar uma taxa de degradação maior do que a apresentada pela poliuretana e poli(caprolactona) pura. Apesar da literatura científica reportar inúmeros trabalhos com esses polímeros individualmente, a obtenção de uma poliuretana à base dos polímeros apresentados, obtida através da copolimerização, mostra-se uma proposta inovadora e atual, contribuindo dessa forma, com o desenvolvimento de um novo material com potencial aplicação para dispositivos biomédicos, com propriedades específicas que responderão satisfatoriamente quando exigam um efeito de alongamento quando submetido à compressão e tração.

## **1. OBJETIVOS**

### **1.1. Objetivo Geral**

Sintetizar e caracterizar uma poliuretana biorreabsorvível a base de Policaprolactona-diol e Trimetileno Carbonato visando potencial aplicação em dispositivos biomédicos.

### **1.2. Objetivos específicos**

- 1) Sintetizar uma poliuretana flexível à base de Policaprolactona-diol e Trimetileno carbonato.
- 2) Caracterizar físico-química e termicamente o copolímero sintetizado.
- 3) Analisar a propriedade mecânica do material por meio do ensaio mecânico de tração.
- 4) Investigar a degradação hidrolítica *in vitro* da poliuretana.
- 5) Verificar a viabilidade celular da poliuretana por MTT e por meio de microscopia confocal a laser.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Biomateriais Poliméricos

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

O uso de biomateriais não é recente, e sua aplicação na correção dos mais diversos tipos de problemas relacionados à saúde humana remonta à antiguidade. Há registro, por exemplo, do uso de suturas de linho e ouro no Antigo Egito (2000 aC) e de intestino de gatos na Europa, durante a Idade Média, assim como de dentes artificiais feitos de conchas pelos maias (600 aC), de ferro pelos franceses (200 aC) e de ouro e madeira pelos romanos, chineses e astecas. Substitutos ósseos feitos de madeira também foram encontrados no Antigo Egito e na Europa da Idade Média, tendo sido observada eficiente osseointegração. Apesar do longo histórico, apenas em meados do século XX, houve a utilização com sucesso dos primeiros biomateriais metálicos para o reparo ósseo, cuja composição era de aço inoxidável e ligas de cobalto e cromo (Ratner *et al*, 2019; Navarro *et al.*, 2008; Ratner *et al.*, 2004; Charnley, 1960). Nessa época a busca era concentrada em torno de materiais bioinertes, ou seja, o foco era o material.

Entretanto, com o passar do tempo, a meta passou a ser a bioatividade dos biomateriais e, mais recentemente, o objetivo tem sido a regeneração de um

tecido funcional de fato, com foco no aspecto biológico. Ou seja, inicialmente tinha-se por objetivo a obtenção de materiais biocompatíveis que pudessem substituir um tecido danificado e prover suporte mecânico, com mínima resposta biológica do paciente (Mikos *et al*, 2021; Pires *et al*. 2015). Com o passar do tempo, buscou-se aumentar a vida do implante por sua interação com a interface do tecido hospedeiro e, em seguida, focou-se no desenvolvimento de materiais biodegradáveis, com capacidade de serem incorporados ou absorvidos (após dissolução) pelo tecido hospedeiro. Entretanto uma nova geração de biomateriais vem sendo estudada e projetada para uso biológico, as quais possuem propriedades bioativas que incluem integração óssea e integração de tecido (Lelkes *et al*, 2021; Jones, 2013; Sebdani, 2012; Lucchesi *et al*. 2010).

Entre os diferentes tipos de matérias-primas disponíveis para a obtenção de biomateriais, a classe dos metais destaca-se por apresentar excelente desempenho mecânico, como alta resistência à fadiga e à fratura. Devido a estas características, os metais têm sido amplamente utilizados como componentes estruturais visando a substituição, reforço ou estabilização de tecidos rígidos, os quais são constantemente submetidos a altas cargas de tração e compressão. Dentre os metais mais utilizados na área médica pode-se destacar os grupos dos aços inoxidáveis, as ligas de titânio e o titânio comercialmente puro, e as ligas à base de cobalto-cromo (Wang, Xie, *et al* 2022; Holzapfel, *et al*. 2013).

Por sua vez, as cerâmicas incluem uma ampla gama de compostos que tiveram papel essencial no desenvolvimento dos biomateriais. As aplicações englobam as mais diversas áreas, como instrumentos de diagnósticos (termômetros, fibras para endoscopia), próteses ortopédicas, dispositivos para a reconstrução odontológica e maxilo-facial, válvulas cardíacas, traqueias artificiais e preenchimentos ósseos. O vasto campo de aplicação se deve, em grande parte, a propriedades cristalográficas e a superior compatibilidade químicas das cerâmicas com o meio fisiológico e com tecidos rígidos, como ossos e dentes (Webster *et al*, 2021; Singh *et al*, 2018; Smith & Hashemi, 2012). Dentre as cerâmicas mais utilizadas na área médica pode-se destacar a alumina, a zircônia, o fosfato de cálcio, os biovidros e as vitrocerâmicas. E, por fim, os materiais poliméricos vem ganhando cada vez mais espaço na área médica.

Dentre os materiais poliméricos destaca-se o poli(ácido lático), o poli(ácido glicólico) e seus copolímeros, poli(caprolactona), poli(diáxanona), poli(hidróxi butirato) e alguns policarbonatos e poliuretanos (De Geest, *et al*, 2021; Liu, *et al*, 2021; Heath & Cooper, 2013).

Atualmente, para o desenvolvimento de próteses temporárias, ligamentos, meniscos, discos intervertebrais, estruturas porosas tridimensionais como arcabouços para engenharia tecidual, os biomateriais poliméricos biorreabsorvíveis são considerados como excelentes alternativas frente aos materiais metálicos e cerâmicos (Liu, *et al*, 2021; Sionkowska, 2011; Navarro, *et al.*, 2008). Tal sucesso tem como causa a excelente biocompatibilidade com o tecido, sua não-toxicidade, sua baixa densidade, além do fato de ser desnecessária uma segunda cirurgia para retirada do biomaterial implantado (Daniele, *et al*, 2021; Shen, *et al*, 2021; Chen, 2013).

Um fator importante de um biomaterial é a presença de poros, uma vez que permite a infiltração celular e assim possibilita crescimento tecidual. Os efeitos do tamanho dos poros influenciam o tipo, a estrutura e a função do tecido recém-regenerado (Becker, *et al*, 2021; Eshraghi e Das, 2010), contudo, a presença de vazios pode afetar negativamente as propriedades mecânicas. Desse modo, vários esforços estão sendo realizados para desenvolvimento de uma estrutura porosa que permita crescimento e desenvolvimento de tecidos e possua resistência mecânica adequada.

A escolha de um polímero para utilização como biomaterial deve seguir dois critérios: propriedades mecânicas adequadas à aplicação a que se propõe e tempo de degradação compatível com tal aplicação (Becker, *et al*, 2021; Middleton, Tipton, 2000). Além disso, para o uso como biomaterial biorreabsorvível pelo organismo, um polímero deve apresentar os seguintes requisitos: sofrer degradação no organismo somado ao fator bioabsorção, ou seja, o material deve ser metabolizado após ter cumprido sua função; não provocar respostas inflamatórias nos tecidos onde foi implantado; ser processado facilmente ao produto destinado ao tratamento, estimular uma boa resposta celular além de ser facilmente esterilizável (Liu, *et al*, 2021; Moura, 2007).



A degradação dos polímeros biodegradáveis em meios fisiológicos ocorre por hidrólise das macromoléculas, o que resulta em fragmentos reduzidos até a formação de subprodutos estáveis simples (Boyd, *et al*, 2018; Zhao, *et al*, 2005). O processo de degradação é passível de diversos mecanismos, por exemplo, a catálise de micro-organismos aeróbicos e anaeróbicos no meio ambiente, ou processos biologicamente ativos como as reações enzimáticas. Contudo, a clivagem hidrolítica é o mecanismo mais comum (Datta, *et al*, 2021; Satyanarayama, Chatterji, 1993). Um polímero hidroliticamente degradável possui em sua composição grupos susceptíveis a clivagem pela água que podem incluir grupos ésteres, carbonatos, uretanos, uréias, amidas, anidridos etc. (Grunlan, Woodard, 2018; Li, 1999). Dentre os principais polímeros biorreabsorvíveis, figuram o poli (ácido láctico) (PLA), o poli (ácido glicólico) (PGA), a poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL), o poli (hidroxivalerato) (PHV) e o poli (hidroxibutirato) (PHB) (Bonvent *et al*, 2022; Barbanti *et al*, 2005).

A utilização de polímeros biorreabsorvíveis como dispositivos temporários já é uma realidade constante em variados procedimentos médicos. Dentre as principais qualidades dos polímeros sintéticos estão suas propriedades mecânicas e bioquímicas, biocompatibilidade e características de degradação que podem ser alteradas em relação aos polímeros naturais. Estes possibilitam a síntese conforme a demanda necessária, bem como podem ser produzidos em caráter uniforme e com grande grau de pureza (Golchin *et al*, 2021; Raghunath *et al*, 2005).

Copolímeros e blendas biorreabsorvíveis têm sido produzidos com intenções distintas e com compostos diferentes. A grande vantagem na mistura de diversos polímeros se situa na combinação de propriedades dos materiais escolhidos, sendo possível produzir materiais para diferentes aplicações, nas quais os polímeros individuais não são adequados. Além da melhoria das propriedades mecânicas e físico-químicas, em alguns casos, a adição de um polímero a outro resulta num material com melhor processabilidade e propriedades finais (Hajebi *et al*, 2021).

O comportamento biológico de polímeros sintéticos tem sido objeto de estudo de diferentes trabalhos *in vitro* e *in vivo* (Mozafari, *et al*, 2021; Mogosanu

& Grumezescu, 2014; Korpela, *et al*, 2013; Park, *et al*, 2011; Yang, *et al*, 2010; Tienen, *et al*, 2009).

## 2.2. Policaprolactona

O poli- $\epsilon$ -Caprolactona (PCL) é um polímero que atraiu grande interesse da comunidade científica bem como da indústria devido à sua biocompatibilidade, estabilidade e capacidade de produzir copolímeros com diversos monômeros. Van Natta e colaboradores (1934), na década de 30, sintetizou um dos primeiros polímeros bioabsorvíveis baseados em PCL. As propriedades destes polímeros são interessantes para diversas aplicações, como por exemplo a sua baixa temperatura de transição vítrea (- 60 °C), ou mesmo a sua temperatura de fusão também baixa (entre 56 e 65 °C), além de uma alta estabilidade térmica (Abedalwafa, *et al*, 2013; Chandra e Rustgi, 1998). Tais propriedades permitem uma ampla gama de aplicações que vão desde setores biomédicos e farmacêuticos até embalagens e microeletrônica (Mohamed, Yusoh, 2015; Hedrick *et al* 2002). Inicialmente o desenvolvimento destes materiais visavam sua utilização para suturas cirúrgicas absorvíveis e dispositivos para liberação de fármacos. Contudo a popularidade do PCL diminuiu quando houve o desenvolvimento de outros poliésteres com melhores propriedades bioabsorvíveis como o Poli-D,L-ácido láctico (PLDLA) e o Poli(ácido glicólico) (PGA) e seus copolímeros (Liu, *et al* 2021; Woodruff e Hutmacher, 2010). Durante a década de 80, com a atenção da comunidade científica em desenvolver polímeros com altas taxas de degradação, o PCL foi colocado em segundo plano, uma vez que a sua degradação pode levar vários anos (Mohamed, Yusoh, 2015; Sinha, *et al*, 2004). Porém após a introdução do conceito de engenharia de tecidos a partir dos anos 90, houve um aumento de publicação que tenham em seu trabalho a presença do polímero em questão.

Conforme já descrito, a engenharia tecidual possui como objetivo a regeneração, reparação ou substituição de tecidos ou órgãos num trabalho interdisciplinar combinando conhecimentos biológicos sobre células e o corpo humano com os princípios de engenharia e ciência dos materiais (Ashammakhi,

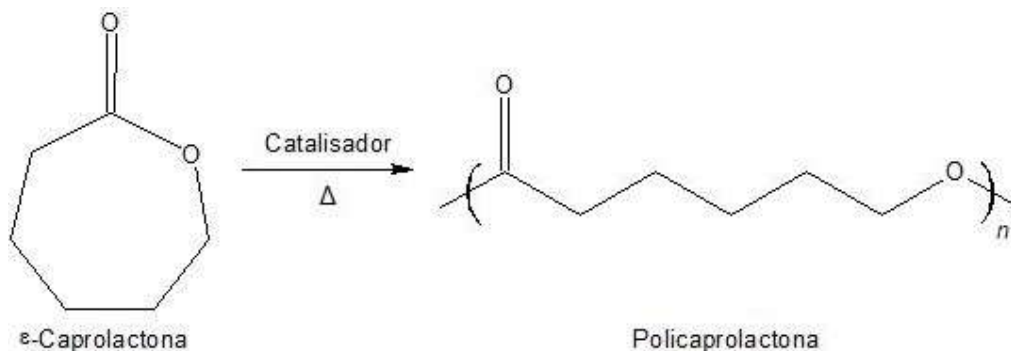
*et al*, 2021; Chapekar, 2000). O desenvolvimento de biomateriais ou polímeros biocompatíveis para estas aplicações possuem muitos desafios, uma vez que os tecidos do corpo humano possuem arquiteturas e ambientes muito complexos além de mecanismos bioquímicos igualmente complexos. Desse modo, a composição, as propriedades mecânicas, a biodegradabilidade e a biocompatibilidade dos materiais são aspectos importantes quando se objetiva o desenvolvimento de um biomaterial. Ademais, a soma destes aspectos com a técnica de processamento confere uma arquitetura especial e única ao arcabouço de modo a possibilitar uma imitação do tecido ou órgão natural.

Uma vantagem interessante do PCL é a possibilidade de processamento por várias tecnologias o que permite fácil manipulação e assim com custos relativamente baixos do que outros polímeros reabsorvíveis (Mohamed, Yusoh, 2015; Woodruff e Hutmacher, 2010). A aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a utilização do PCL como carreador na liberação de fármacos e como implantes de longo prazo impulsionou a produção em massa deste polímero, o que fez este ter o menor preço de mercado frente à outros poliésteres bioabsorvíveis e biocompatíveis (Mohamed, Yusoh, 2015; Armani e Liu, 2000; Schantz *et al* 2006). Empresas como a Ethicon, Inc. (pertencente ao grupo Johnson & Johnson) iniciaram a produção de suturas reabsorvíveis baseadas em PCL sob o nome comercial Monocryl®, enquanto outras empresas se concentraram na produção de diferentes arcabouços para fins médicos (Abedalwafa *et al*, 2013).

A produção do PCL pode ser realizada através da polimerização por abertura de anel (ROP – *Ring-Opening*) do monômero  $\epsilon$ -caprolactona. Esta técnica de síntese é a polimerização de crescimento da cadeia em que a extremidade possui um centro reativo para a adição de monômeros cíclicos (Figura 1). Este processo de polimerização pode ser realizado através da presença de um catalisador ou um iniciador. Um dos catalisadores frequentemente utilizado é o 2-etil-hexanoato de estanho (II) ( $\text{SnOct}_2$ ), sendo muito eficaz e mais solúvel em solventes orgânicos, o que possibilita a retirada deste catalisador do polímero final, uma vez que apresenta leve toxicidade. O mecanismo exato da catálise permanece incerto, mas foi observado que a massa

molar não depende da concentração do  $\text{SnOct}_2$  (Mohamed, Yusoh, 2015; Kowalski *et al*, 2005).

**Figura 1** – Reação de Polimerização da Policaprolactona



As propriedades mecânicas de um material destinado para regeneração tecidual são de elevada importância. A resistência mecânica deve ser compatível à do tecido nativo de modo a suportar as cargas fisiológicas que o tecido suportaria. O PCL possui baixa resistência mecânica à tração (entre 10 e 27 MPa), porém um alongamento alto (acima de 700%) (Nair e Laurencin, 2007). Em função de sua alta miscibilidade e flexibilidade, houve a produção de blendas que continham em sua composição o PCL e polímeros quebradiços, como o Poli(L-ácido lático) (PLLA) a fim de melhorar a resistência mecânica à fratura (Shibita *et al*, 2014). As propriedades mecânicas do PCL podem ser aprimoradas produzindo-se compósitos, Abedalwafa e colaboradores (2013) reforçaram o polímero com microesferas de vidro bioativo ( $\text{Mg}_2\text{SiO}_4\text{F}$  e  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ).

Para muitas aplicações biomédicas a taxa de degradação é um fator preponderante para definir qual o melhor material. A degradação do PCL ocorre através da hidrólise, que é a cisão de grupo funcionais suscetíveis pela reação com a água. A degradação pode prosseguir por meio de dois mecanismos diferentes: (1) degradação da superfície, na qual a degradação se inicia na superfície externa do material enquanto o interior estará inalterado e (2) degradação em massa, onde ocorre uma degradação homogênea em todo o

material. Um fator importante neste contexto é a permeabilidade à água do material em degradação (Shah, Satti, 2020).

Em condições normais, o corpo pode ser considerado um ambiente aquoso com temperatura constante de 37 °C e pH neutro próximo de 7,4. Contudo, após a implantação de um material estranho ao organismo, ele pode reagir vigorosamente que pode acelerar o processo de degradação (Rehman *et al*, 2018; Amass *et al*, 1998). A depender da massa molar do PCL, seu tempo de degradação varia entre 2 e 4 anos (Shah, Satti, 2020; Woodruff e Hutmacher, 2010). Por ser um material semicristalino, a degradação se inicia num primeiro momento nas regiões amorfas enquanto a fase cristalina se permanece inicialmente inalterada, desse modo as propriedades mecânicas de um implante produzido a partir do PCL não serão significativamente influenciadas. Em um segundo estágio, quando as fases amorfas se encontram degradadas e o polímero é altamente cristalino, porém com baixa massa molar, as moléculas de água penetram ainda mais no material. A degradação da fase cristalina é realizada pela atividade celular e resultará em fragmentação e diminuição das propriedades mecânicas (Shah, Satti, 2020; Middleton e Tipton, 2000).

Lam e colaboradores (2009) analisaram a taxa de degradação de arcabouços porosos compostos por PCL durante um período de 6 meses, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Não foram observadas alterações significativas de perda de massa, porém foi observado um leve aumento na cristalinidade. Durante o período não foram observadas reações adversas no tecido hospedeiro.

Sun e colaboradores (2006) realizaram um estudo de degradação *in vivo* em ratos por 3 anos. Arcabouços a base de PCL com massa molar de 66.000 Da foram inseridos. O material permaneceu intacto por 2 anos e iniciou sua degradação em segmentos de menor massa molar após 30 meses e não se observou acúmulo de PCL no corpo dos animais.

Devido à taxa lenta de degradação do PCL e à necessidade de materiais mais facilmente degradáveis se iniciaram estudos de sínteses de copolímeros que contenham em sua composição além do PCL compostos mais hidrolisáveis como o ácido lático e o ácido glicólico. Sua combinação com outros polímeros permite a obtenção de materiais com tempo de degradação mais adequado às

necessidades de aplicação, além de manter propriedades reológicas e viscoelásticas referentes à PCL.

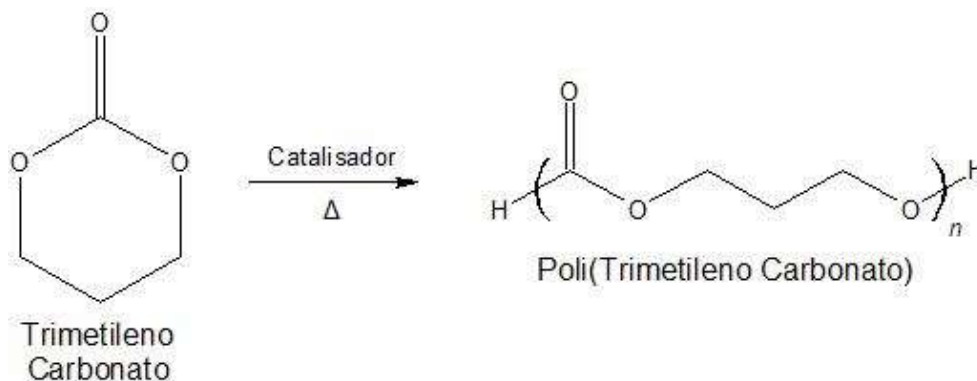
### 2.3. Politrimetileno Carbonato

Nos últimos anos, os policarbonatos alifáticos vêm ganhando grande atenção por ser uma excelente alternativa para materiais degradáveis e reabsorvíveis frente à outras classes de biopolímeros. Assim como o Poli(ácido láctico) (PLA), os Policarbonatos alifáticos são reconhecidos como polímeros biodegradáveis e que possuem base biológica (Dove, *et al*, 2021; Vries, *et al*, 2019; Darensbourg, *et al*, 2010).

O Poli(Trimetileno Carbonato) (PTMC) e seus copolímeros são muito estudados para aplicações biomédicas. A sua síntese ocorre via polimerização por abertura de anel do monômero trimetileno carbonato (TMC) utilizando catalisadores organometálicos convencionais (Figura 2) (Dove, *et al*, 2021; Guironnet, *et al*, 2019; Nederberg, *et al*, 2007). Trata-se de um polímero hidrofóbico não cristalino, sua temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) é de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . (Hermanová, Reinisová, 2020; Pego *et al*, 2003; Zhu *et al*, 1991).

Devido à estas propriedades, o PTMC é comumente utilizado como um componente flexível na produção de arcabouços para regeneração de tecidos também flexíveis, também é utilizado como componente hidrofóbico de copolímeros que possuem blocos anfifílicos. Sua resistência à degradação hidrolítica não-enzimática, bem como o mecanismo de erosão da superfície devido à degradação enzimática e a geração de resíduos de degradação não-ácidos chamam a atenção para aplicações biomédicas que os poliésteres não conseguiriam alcançar. Por exemplo, a degradação lenta prolonga a vida útil do material produzido a partir do PTMC devido à resistência à degradação hidrolítica, ou mesmo a manutenção das propriedades mecânicas do copolímero mesmo com a erosão da superfície produzida por degradação enzimática, e por último a redução de reações adversas pela ausência de produto ácidos advindos da degradação quando aplicado *in vivo* (Fukushima, 2016; Zhang *et al*, 2006).

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



Atualmente, a demanda por tecnologias médicas aumentou a exigência de materiais funcionais, portanto a busca pela integração de múltiplas funções para polímeros sintéticos biodegradáveis se encontra em voga. Várias abordagens, dentre elas a copolimerização de monômeros diferentes, a criação de blendas e compósitos e funcionalização de cadeias poliméricas estão sendo produzidas para se desenvolver biomateriais com propriedades específicas. Como a maioria de polímeros biodegradáveis sintéticos são produzidos via polimerização por abertura de anel dos monômeros cíclicos correspondente, vários trabalhos realizaram a síntese de copolímeros utilizando o TMC e Ácido láctico (LA), Ácido Glicólico (GA) e  $\epsilon$ -caprolactona ( $\epsilon$ CL) (Lizundia, Larranaga, 2019; Wach *et al*, 2015, Pêgo *et al*, 2014, Cheng *et al*, 2014, Zhang *et al*, 2014, Sharifi *et al*, 2013). Recentes avanços nas técnicas de polimerização controlada estão permitindo a criação de macromoléculas complexas (Carlotti, *et al*, 2020; Guironnet, *et al*, 2019; Kiesewetter *et al*, 2010).

A maior parte dos trabalhos utilizam este polímero para obtenção de blendas e copolímeros, nos quais os materiais produzidos apresentam como característica baixos valores de módulo de elasticidade. Assim, a combinação dos monômeros torna possível a obtenção de um produto com propriedades mecânicas específicas e tempo de degradação adequado para diversas aplicações biomédicas (Motta, *et al*, 2014).

Na utilização de arcabouços para regeneração tecidual se faz necessário que o biomaterial mantenha um certo nível de sua propriedade mecânica por

várias semanas ou até meses. Para este fim o PTMC pode ser um material adequado devido ao lento perfil de degradação e o mecanismo de erosão da superfície que possui pouco efeito sobre a propriedade mecânica do copolímero. Entretanto a resistência mecânica do PTMC é considerada insuficiente, mesmo como arcabouço para tecidos flexíveis, contudo a reticulação e a copolimerização com ácidos láctico (LA) e ácido glicólico são frequentemente empregadas para atender esta demanda da resistência mecânica solicitada (Blanquer, *et al*, 2021; Loh, *et al*, 2018; Cheng *et al*, 2014; Bat *et al*, 2010).

## 2.4. Poliuretana

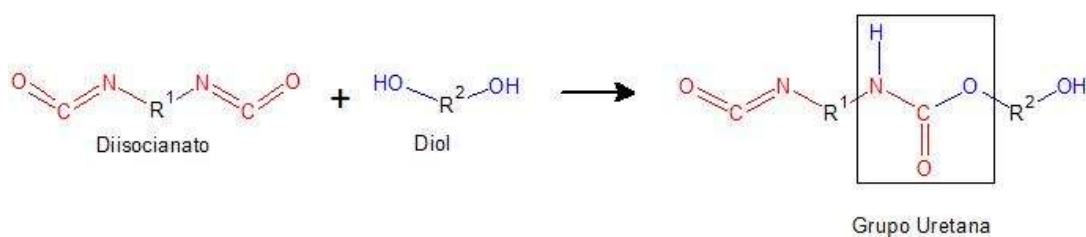
A busca por materiais que apresentem, simultaneamente, características como elevada flexibilidade e tenacidade, têm chamado a atenção para o estudo das poliuretanas, uma vez que estes materiais apresentam boas propriedades mecânicas e químicas, assim como bioestabilidade e biocompatibilidade. Tais características aumentaram o interesse deste material por parte da área médica, especialmente em situações que exigem longa duração do dispositivo em tecidos tais como coração, fígado, vasos sanguíneos e sistemas urinários (Basirun, *et al*, 2021; Ganji, *et al*. 2014). Contudo, o número de aplicações que requerem biodegradabilidade ao invés de bioestabilidade está em ascensão, e conseqüentemente, a demanda por novas poliuretanas com uma taxa de degradação controlada também se encontra em crescimento (Avérous, Wendels, 2021; Bezwada, 2009).

Os primeiros relatos referentes à síntese de poliuretanos foram realizados por Oto Bayer em 1937 e este material possui como principal característica o grupo uretana e sua síntese ocorre utilizando diisocianato e diol como matéria-prima conforme o esquema representado na figura 3. O mecanismo de reação entre o isocianato e o álcool se mostra muito complexo e depende da estrutura química dos reagentes, dos catalisadores, dos solventes, etc. Sendo assim, não é aconselhável generalizações, entretanto a formação do grupo uretana tem como base a elevada reatividade do grupo isocianato ( $-N=C=O$ ), de modo que ocorre um processo heterolítico, onde há o ataque nucleofílico do grupo hidroxila



do álcool ao átomo de carbono da carbonila do isocianato. (Valero, *et al*, 2018 Felisberti & Trinca, 2014). Entretanto, grupos hidroxilas terciárias também reagem com isocianatos, mas devido ao impedimento estérico, a reatividade é baixa e a ligação uretana formada é degradada termicamente.

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



Os isocianatos utilizados na síntese de poliuretanas podem ser alifáticos (como o hexametileno diisocianato - HDI), cicloalifáticos (por exemplo o Diisocianato de isoforona – IPDI), dicitcloalifáticos (como o 4,4-diciclohexilmetano diisocianato – HMDI) ou aromáticos (por exemplo o Tolueno diisocianato – TDI). A escolha do diisocianato é determinada pelas propriedades a que se deseja no produto. Para a produção de poliuretanas mais rígidas, os aromáticos são a melhor opção frente aos alifáticos, bem como uma maior estabilidade oxidativa, em contrapartida são mais caros (Avérous, Wendels, 2021; Shamin & Zafar, 2012). Embora os isocianatos alifáticos e aromáticos possuam aplicações interessantes, é importante salientar que a natureza cancerígena putativa dos compostos aromáticos vem aumentando a utilização do hexametileno diisocianato (HDI) e butano diisocianato (BDI) cujos produtos finais apresentam menor toxicidade (Avérous, Wendels, 2021; Oprea, *et al*, 2019; Hourston, 1997).

Já o componente diol pode ser poliésteres, poliéteres, policaprolactonas e policarbonatos. Os poliésteres possuem melhor resistência a solventes e a abrasão além de apresentarem boa resistência mecânica, contudo são mais suscetíveis à degradação eletrolítica. Os poliéteres são os mais utilizados, embora tenham maior tendência a sofrer degradação oxidativa. Existem mais de

500 polióis comerciais disponíveis e com um conjunto muito reduzido de isocianatos, são eles que determinam as propriedades finais das poliuretanas sintetizadas (Avérous, Wendels, 2021; Fang *et al*, 2015).

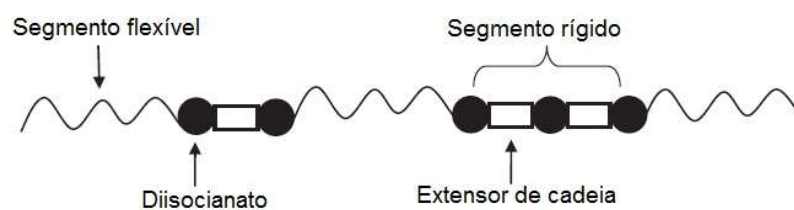
Outro fator que altera drasticamente as propriedades das poliuretanas baseadas em poliésteres são a presença e a natureza das ramificações. Poliésteres altamente ramificados produzem materiais mais rígidos com altas resistências químicas e térmicas, enquanto as menos ramificadas produzem poliuretanas mais flexíveis e com resistências menores. A utilização de polióis com alta massa molecular também resultam em materiais mais flexíveis (Oprea, *et al*, 2019; Shamin & Zafar, 2012).

A síntese da poliuretana utilizando um diol e um diisocianato comumente produz um polímero com baixa resistência mecânica, esta propriedade pode ser alterada com a adição do extensor de cadeia, que produz uma sequência estendida na cadeia do polímero. Os extensores de cadeia também podem também ser dióis de cadeia curta que são adicionados no processo de polimerização e que permitem modificar ainda mais as propriedades finais de uma poliuretana. Um exemplo de extensor de cadeia é o 1,4-butanodiol (BDO) que é muito utilizado em diversos trabalhos e produz maior proporção de segmentos rígidos em uma poliuretana. Contudo não são utilizados somente os dióis, outro exemplo de extensor de cadeia são as diaminas e o glicerol, sendo que este último possui a característica de produzir uma estrutura reticulada, uma vez que possui três grupos OH em sua molécula o que aumenta a estabilidade térmica do material final (Oprea, *et al*, 2019; Zhang *et al*, 2018).

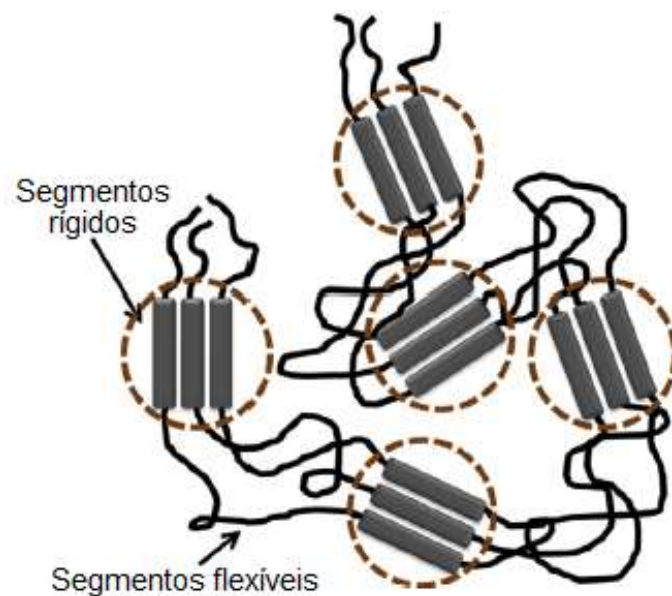
A composição de uma poliuretana pode ser formada por duas fases distintas definidas como segmento rígido e segmento flexível (Figura 4). O segmento flexível é composto pelo diol de cadeia longa utilizado na síntese, proporcionando o caráter elastomérico, a baixa resistência à temperatura de um polímero e a temperatura de transição vítrea inferior a 0 °C da maioria das poliuretanas (Avérous, Wendels, 2021; Jiang *et al*, 2017; Nakkabi *et al*, 2015). Já o segmento rígido é produzido pela adição do extensor de cadeia, em que o diol de baixa massa molar reage com terminações isocianatos presentes no final das cadeias poliméricas da poliuretana fornecendo a presença de mais grupos

uretanas, esses segmentos são responsáveis pela formação de nanofases que podem cristalizar devido às fortes interações intermoleculares estabelecidas entre os grupos uretanos. Estes segmentos ordenados atuam como reticulações físicas fornecendo força de coesão da matriz polimérica permitindo assim que o material possua resistência a fluir quando é aplicada pressão. (Figura 5).

**Figura 4** – Representação esquemática de Poliuretana segmentada



**Figura 5** – Representação esquemática dos microdomínios da Poliuretana (Jiang *et al*, 2017)



Conforme já citado, a adição do extensor de cadeia altera a propriedade mecânica da poliuretana, uma vez que produz uma sequência estendida na

cadeia do polímero. Estas sequências são segmentos rígidos que se associam em nanofases tridimensionais para aumentar a resistência mecânica (Oprea, *et al*, 2019; Szycher, 2012). A formação destas nanofases, a qual é composta de duas fases, leva a formação de regiões igualmente enriquecidas em segmentos flexíveis e rígidos. Deste modo a conformação do polímero tende a minimizar a energia livre interfacial. Conseqüentemente, quando exposto ao meio polar a composição da superfície da poliuretana terá uma proporção maior de segmentos polares rígidos. Isto se deve à mobilidade dos segmentos flexíveis.

O grau de separação de fase entre os segmentos flexíveis e rígidos influencia diretamente as propriedades físicas, mecânicas e adesivas do polímero. Estas propriedades estão relacionadas à combinação dos constituintes das cadeias poliméricas, tamanho dos segmentos flexíveis, razão molar NCO/OH, tipo de extensor de cadeia e presença ou não de solventes na síntese (Avérous, Wendels, 2021; Oprea, *et al*, 2019; Viezzer, 2009). Esse grau de separação de fases e seu efeito no polímero depende da diferença entre a massa molecular e a polaridade presente em ambos segmentos que compõem a Poliuretana.

Segundo Michael Szycher (2000) as interações dipolo-dipolo e as ligações de hidrogênio produzem pseudo-reticulações entre as cadeias lineares da poliuretana criando assim um polímero com características físicas e comportamento mecânico similar à de um polímero com reticulações produzidas por ligações covalente entre as cadeias. As ligações de hidrogênio podem se formar entre os grupos N-H e C=O presentes no grupo uretana tanto nos segmentos rígidos quanto nos flexíveis. O que pode explicar a inexistência de temperatura de fusão de algumas poliuretanas, uma vez que estas pseudo-reticulações não permitam a mobilidade das cadeias poliméricas.

A síntese de uma poliuretana pode ocorrer por uma ou duas etapas. Quando a polimerização ocorrer em uma etapa, o isocianato, o polioliol, o extensor de cadeia e o catalisador são inseridos no meio reacional, e assim a reação ocorrerá simultaneamente em somente um estágio. Já quando a síntese é realizada em duas etapas, num primeiro momento o diisocianato, o polioliol e o catalisador são inseridos no meio reacional e após a produção de um pré-

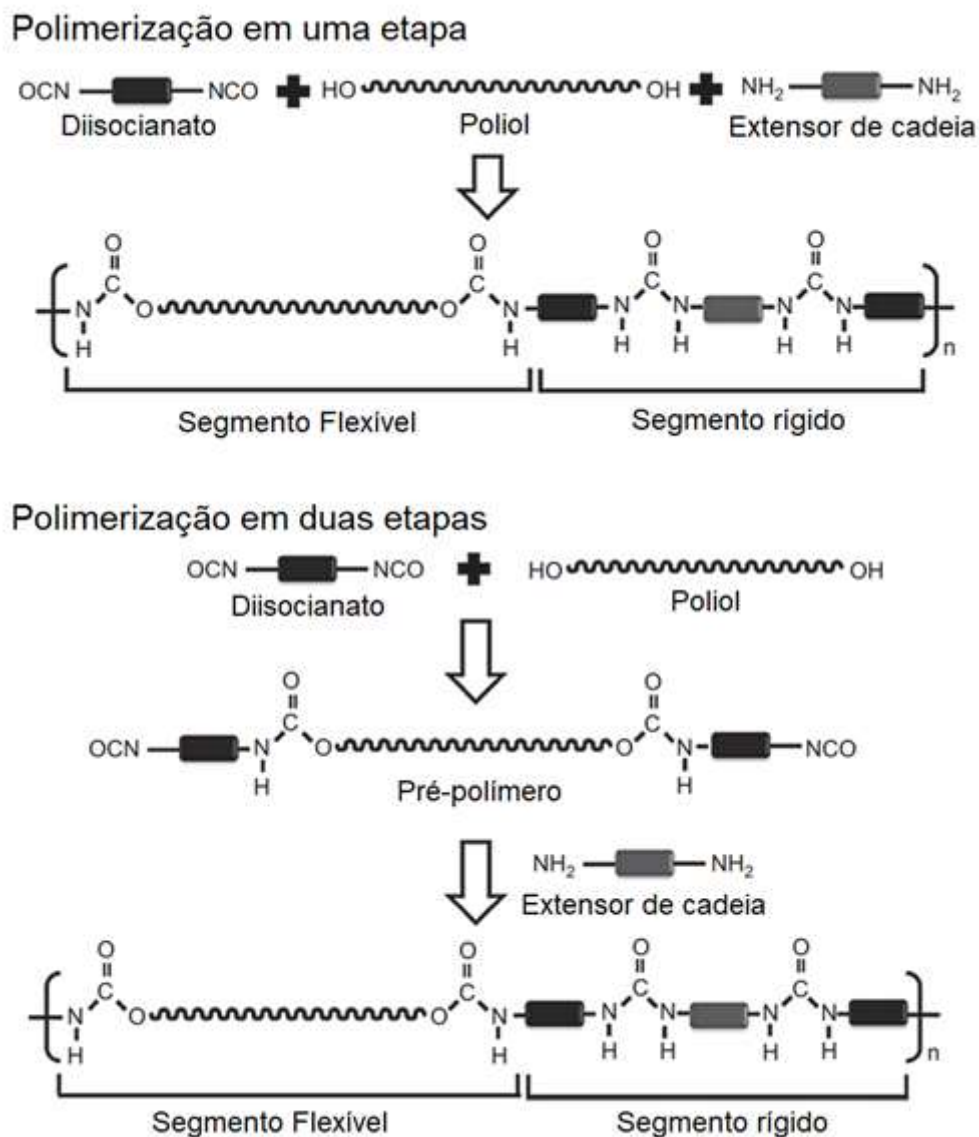
polímero que deverá ter tanto o grupo uretana quanto terminações de cadeia com grupos cianatos formados. Em seguida é realizada a extensão de cadeia deste pré-polímero com a adição do extensor escolhido, onde mais grupos uretanas são formados. A figura 6 ilustra as sínteses em uma etapa e duas etapas, no esquema o extensor de cadeia é uma diamina. A síntese em duas etapas requer um longo tempo para a produção, porém uma estrutura uniforme do material é formada, o que permite obter uma poliuretana com microdomínios melhor formados impactando em melhores propriedades do material, bem como em melhor controle do material formado (Oprea, *et al*, 2019; Liu, *et al*, 2018; Penczek *et al*, 1993).

## **2.5. Aplicações de Poliuretanas como Biomateriais**

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

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

**Figura 6** – Sínteses em uma etapa e em duas etapas da Poliuretana (Penczek *et al*, 1993)



Popescu e colaboradores (2010) estudaram por meio de métodos físico-químicos, a compatibilidade de misturas complexas poliuretana/colágeno hidrolisado/elastina/ácido hialurônico/sulfato de condroquina e a influência dos glicosaminoglicanos na biocompatibilidade, de modo que foi criado pelos autores uma blenda boa homogeneidade entre as substâncias e com potencial para ser utilizado como biomaterial.

Yang e colaboradores (2013) obtiveram um compósito, onde a matriz elastomérica poli(D,L- ácido lático)uretana recebeu como reforço a nano-hidroxiapatita para a aplicação em engenharia tecidual óssea, os resultados demonstraram um material elastomérico mais resistente devido à adição da cerâmica além de uma taxa de degradação mais lenta e também uma excelente biocompatibilidade mostrando assim uma alternativa para arcabouços voltados para o tecido ósseo.

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

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

Para a regeneração miocárdica, Prabhakaran e colaboradores (2016) desenvolveram arcabouços com nanofibras produzidas a partir de poli(éster)uretana urea sintetizada e caracterizada em seu trabalho. Yang e colaboradores (2016) sintetizaram e caracterizaram uma Poli(caprolactona)uretana candidata à aplicação como enxerto vascular de pequeno diâmetro, onde os resultados obtidos através de ensaios *in vitro*

demonstraram hemocompatibilidade e suas propriedades mecânicas e seu perfil de degradação o tornaram um biomaterial com potencial para a aplicação citada.

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

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

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

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

Uscátegui e colaboradores (2019) sintetizaram e caracterizaram uma poliuretana composta por um polioliol derivado do óleo de mamona, tanto o ensaio de viabilidade celular quanto a implantação do material em camundongos demonstraram que o material desenvolvido possui potencial para ser utilizado em dispositivos biomédicos.



A impressão tridimensional vem ganhando cada vez mais espaço para a produção de dispositivos biomédicos e observando esse panorama, Kucinska-Lipka e colaboradores (2019) obtiveram uma poliuretana que permite a produção de filamentos para impressão 3D. Os resultados demonstram que o material sintetizado tem boas propriedades mecânicas e se mostrou biocompatível. Atualmente este grupo de pesquisa se encontra desenvolvendo dispositivos impressos para futuros estudos.

Um biomaterial inteligente foi desenvolvido por Wang e colaboradores (2020) através produção de nanopartículas de um compósito poliuretana/ZnO. Neste estudo a poliuretana baseada em PCL possui a propriedade da memória de forma foi carregada com nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e a correlação entre a propriedade de memória de forma e a separação das microfases da poliuretana é amplamente discutida. Os estudos de biocompatibilidade mostraram que os bionanocompósitos possui potencial aplicação como um biomaterial inteligente.

Entre tantas aplicações possíveis, uma que se destacou pela inovação tecnológica com ótimos resultados e vem ganhando destaque tanto na área industrial quanto acadêmica se refere à utilização da poliuretana para a obtenção de prótese meniscal. Um arcabouço altamente poroso produzido a partir de uma poliuretana alifática biodegradável tem sido comercializado pela empresa Orteq® Ltd com a marca Actifit®. Esta poliuretana possui no segmento flexível a Policaprolactona (Spencer, *et al.*, 2012). Estudos mostraram que este material apresentou ótima biocompatibilidade e crescimento do tecido fibrocartilaginoso sugestivo de menisco (Verdonk, *et al.*, 2011), sendo que este material já foi implantado em humanos para tratar lesões parciais irreparáveis em meniscos com bons resultados (Verdonk, *et al.*, 2012; Beaufils, *et al.*, 2013).

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

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

A presença de poros no biomaterial implantado é de grande importância, pois facilitaria a degradação por hidrólise do referido material devido ao aumento na área superficial, além desta microestrutura porosa tridimensional agir de forma a contribuir ao crescimento dos tecidos que estão sendo substituídos pelo implante temporário, que por sua vez é degradado e reabsorvido (Avérous, Wendels, 2021; Choi, Shin, 2018; Melchels; *et al.* 2009; Barnes; *et al.* 2007).

Desse modo, este estudo envolveu a síntese de um material ainda não produzido com potencial para aplicações biomédicas, seja na regeneração guiada de tecidos, ou no curativo para a pele, como também no campo da ortopedia, através do desenvolvimento de prótese de menisco, de disco intervertebral, de cartilagem etc. Este trabalho busca apresentar à comunidade científica e à sociedade um processo de síntese de um novo material elastomérico baseado em poliuretana, suas principais características e suas potenciais aplicação na área de engenharia tecidual possibilitando assim novas vias e novos conhecimentos nesta área biotecnológica que tanto tem crescido.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. MATERIAIS

Para a síntese do pré-polímero foi utilizado o monômero trimetileno carbonato (TMC) (Boehringer Ingelheim), 2-etilexanoato de estanho ( $\text{SnOct}_2$ ) (Aldrich), Policaprolactona diol (PCL-diol) ( $M_n$  2000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) (Sigma-Aldrich), clorofórmio – PA (Synth) e metanol – PA (Synth).

Já para a síntese da Poli(PCL-TMC)uretana foi utilizado o monômero Hexametileno diisocianato – 98,0% (Fluka), 2-etilexanoato de estanho ( $\text{SnOct}_2$ ) (Aldrich), 1,2-dicloroetano 99,8% (Sigma-Aldrich), clorofórmio – PA (Synth) e coagulado em metanol – PA (Synth). Todos os reagentes foram utilizados como recebidos.

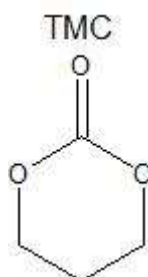
#### 3.2. MÉTODOS

##### 3.2.1. SÍNTESE DO PRÉ-POLÍMERO (Poli(TMC-co-PCL-diol)).

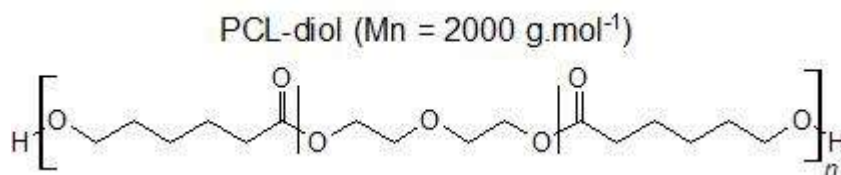
A síntese ocorreu via polimerização por abertura de anel do TMC, cuja estrutura química está apresentada na figura 7 (Fukushima, 2016), na presença de  $\text{SnOct}_2$  como catalisador. A proporção de TMC e PCL-diol, cuja estrutura química se encontra na figura 8, foi de 50/50 (m/m). A relação molar monômero/catalisador foi de 5000. Os reagentes foram adicionados em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio e agitados durante 3 horas a 160 °C. O pré-polímero foi dissolvido em clorofórmio e em seguida a solução foi adicionada lentamente em metanol gelado promovendo a precipitação do material sintetizado e conseqüentemente sua purificação. A solução permaneceu em resfriamento durante 48 horas. Transcorrido esse tempo o sobrenadante foi retirado e o material foi seco a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 24 horas e, posteriormente, o material foi submetido a um processo de secagem sob vácuo por mais 24 horas, eliminando

assim qualquer traço de solvente. A síntese do pré-polímero apresentou rendimento médio de 85% em massa dos reagentes inicialmente adicionados.

**Figura 7** - Estrutura química do Trimetileno Carbonato



**Figura 8** - Estrutura química do Poli(Caprolactona diol) indicada pelo fabricante

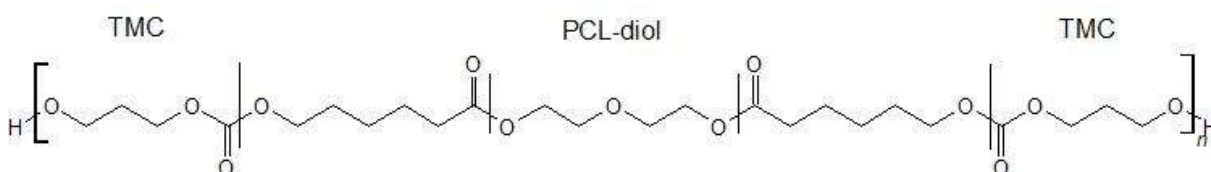


As condições para a síntese do pré-polímero TMC-co-PCL-diol foram definidas levando-se em consideração trabalhos anteriores que utilizaram o PCL-diol (KENNY *et al.*, 2012). Além de serem observados parâmetros como temperatura para abertura do anel do TMC. Dessa forma foi definida a temperatura de 160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

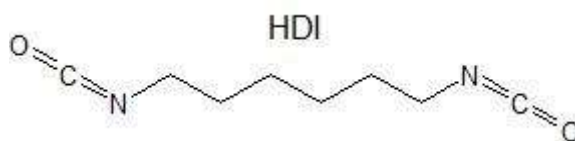
### 3.2.2. Síntese da Poli(PCL-TMC)uretana

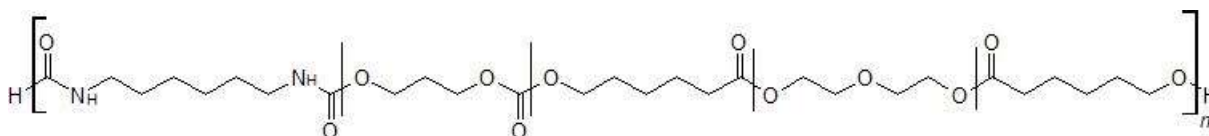
A síntese ocorreu via polimerização em solução, utilizando-se um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, com concentração 25% em massa, em relação ao pré-polímero (KENNY *et al.*, 2012). O Poli(TMC-co-PCL-diol) cuja representação química está ilustrada na figura 9, foi dissolvido em 1,2-dicloroetano e, juntamente com o hexametileno diisocianato (figura 10) e o catalisador, foram adicionados ao balão à uma temperatura de 78 °C por 24 horas. A razão molar entre o pré-polímero e o HDI foi de 1 : 2. A poliuretana sintetizada foi dissolvida em clorofórmio e em seguida adicionada lentamente em metanol gelado a fim de precipitar o polímero sintetizado e promover sua purificação. O material permaneceu em resfriamento durante 24 horas. Transcorrido esse tempo, o sobrenadante foi retirado e o material foi seco em temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, o material foi submetido a um processo de secagem sob vácuo por mais 8 horas, eliminando assim qualquer traço de solvente. O rendimento médio em massa de reagentes utilizados da síntese da Poli(PCL-TMC)uretana, que tem sua estrutura química representada na figura 11, foi de aproximadamente 90%.

**Figura 9** - Estrutura química do Pré-polímero Poli(TMC-PCL-diol)



**Figura 10** - Estrutura química do hexametileno diisocianato



**Figura 11** - Estrutura química da Poli(PCL-TMC)uretana

### 3.2.3. CROMATOGRAFIA DE PERMEACÃO EM GEL (GPC)

A massa molar numérica média ( $M_n$ ) e a ponderal média ( $M_w$ ) do prepolímero sintetizado foram obtidas em um cromatógrafo de permeação em gel (GPC) da marca Waters localizado no Labiomat – Laboratório de Biomaterias da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (PUC Sorocaba). A fase móvel foi constituída por tetrahidrofurano (THF), filtrado em membrana com porosidade de 0,46  $\mu\text{m}$ , junto à um sistema de bombas Waters 1525 com um par de colunas 7,8x300 mm com partículas de 5  $\mu\text{m}$  (KF-800 Shodex) aquecidas a 40 °C e detector de índice de refração (Waters 2414) a temperatura de 20 °C. A amostra do pré-polímero foi injetada manualmente com concentração de 3,00  $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  e percorrendo o sistema com um fluxo de 1,00  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ . Para a calibração do equipamento, foram aplicados sob mesma concentração e fluxo das amostras, padrões de poliestireno monodisperso com as seguintes massas molares:  $1,8 \times 10^4$ ;  $3,8 \times 10^4$ ;  $9,6 \times 10^4$ ;  $1,9 \times 10^5$ ;  $3,5 \times 10^5$ ;  $7,1 \times 10^5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

### 3.2.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR $^1\text{H}$ (RMN)

Utilizando um espectrofotômetro GEMINI 300BB situado no Instituto de Química da UNICAMP – Universidade de Campinas operando a 500 MHz para RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos os espectros do pré-polímero e da poliuretana. Foi utilizado o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente. Os valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram referidos em ppm.

### **3.2.5. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)**

Para verificação das vibrações referentes as ligações químicas presentes na poliuretana, foi realizado o ensaio de FTIR utilizando o equipamento Spectrum 65 (Perkin Elmer), com modo ATR localizado no Labiomat – Laboratório de Biomaterias da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (PUC Sorocaba). Os espectros de absorção foram analisados na faixa de 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ , resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 32 scans.

### **3.2.6. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)**

As análises de DSC foram obtidas com a utilização de um equipamento da TA Instruments, modelo Q2000 localizado no Labiomat – Laboratório de Biomaterias da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (PUC Sorocaba). Massa de 7-10 mg da poliuretana foram seladas em porta amostras de alumínio e o primeiro aquecimento ocorreu entre as temperaturas de 25 a 200 °C, a uma taxa de aquecimento de 10 °C.min<sup>-1</sup> e mantida na temperatura final por 5 minutos. Em seguida, foram resfriadas a -90 °C a taxa de resfriamento de 10 °C.min<sup>-1</sup> e mantidas nesta temperatura por 5 minutos. Um segundo aquecimento até a temperatura de 200 °C foi realizado utilizando a mesma taxa de aquecimento. O ensaio ocorreu sob atmosfera de nitrogênio.

### **3.2.7. TERMOGRAVIMETRIA (TG)**

A estabilidade térmica da Poli(PCL-TMC)uretana foi avaliada por análise termogravimétrica utilizando o equipamento da TA Instruments modelo SDT Q600 localizado no Labiomat – Laboratório de Biomaterias da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (PUC Sorocaba). Amostras do polímero sintetizado com massa de aproximadamente 15 mg foram submetidas ao aquecimento na faixa de 30 a 500 °C, à uma taxa de 10 °C.min<sup>-1</sup> sob atmosfera de nitrogênio.

### **3.2.8. OBTENÇÃO DE MEMBRANAS DE POLI(PCL-TMC)URETANA**

As membranas de Poli(PCL-TMC)uretana foram obtidas por casting da solução do polímero em clorofórmio na concentração de 10% (m/m), após a solução ser vertida em um molde de vidro com dimensões 16 X 8 cm, colocado em um cuba de vidro sob atmosfera saturada de clorofórmio para evaporação do solvente. As membranas obtidas foram caracterizadas por ensaio mecânico de tração, ângulo de contato, ensaio reológico e citocompatibilidade.

### **3.2.9. ENSAIO DE ÂNGULO DE CONTATO**

A propriedade hidrofílica da Poli(PCL-TMC)uretana foi avaliada medindo-se os ângulos de contato estático de gotas de líquido polar (água destilada) na superfície da membrana do material produzida. O ângulo de contato foi determinado por um goniômetro Rammé-Hart 100-00 localizado no LaPTec – Laboratório de Plasmas Tecnológicos da UNESP – *Campus* Sorocaba e o resultado é a média de vinte valores medidos em três locais diferentes da superfície.

### **3.2.10. ENSAIO MECÂNICO DE TRAÇÃO**

O ensaio mecânico de tração foi realizado seguindo a norma ASTM D882-02 utilizando uma máquina de testes universal INSTRON EMIC 23-30 localizado no Labiomat – Laboratório de Biomaterias da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (PUC Sorocaba). As amostras foram produzidas com as seguintes dimensões 100 X 20 mm e a distâncias entre as garras foi de 50 mm. A velocidade de elevação foi de 500 mm/min.

### **3.2.11. ENSAIO DE DEGRADAÇÃO HIDROLÍTICA *IN VITRO***

Amostras da membrana nas dimensões 5 X 10 mm tiveram suas massas aferidas e colocadas em tubos de vidro fechados contendo solução tampão de



fosfato (PBS – pH 7,4) e imersos em banho termo estabilizado à 37 °C. As amostras foram retiradas em intervalos de 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 e 48 semanas após o início do ensaio. Após os tempos determinados, as amostras foram lavadas com água destilada e secas em estufa a vácuo sob temperatura ambiente durante dois dias. Após a secagem as amostras tiveram suas massas aferidas e a massa residual (%) foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Massa residual (\%)} = 100\% \times (\text{massa final} / \text{massa inicial})$$

Todas as amostras também foram submetidas aos ensaios de FTIR, DSC e TG a fim de analisar mudanças na estrutura química ou nas propriedades térmicas do material.

### **3.2.12. ENSAIO DE REOLOGIA**

A reologia da poliuretana foi avaliada a partir dos gráficos de tensão e viscosidade em diferentes taxas de cisalhamento, produzidos a partir da análise em um reômetro capilar modelo DHR-2 da marca TA Instruments localizado no Labiomat – Laboratório de Biomaterias da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (PUC Sorocaba) utilizando a geometria placa-placa.

As análises foram realizadas utilizando as membranas de Poli(PCL-TMC)uretana produzidas. A temperatura utilizada para medição foi de 110 °C e a frequência de medição variou de 0,01 a 100 Hz.

### **3.2.13. CULTURA DE CÉLULAS**

As células-tronco mesenquimais (CTM) utilizadas para os ensaios biológicos foram adquiridas pela empresa Thermo Fisher Scientific (Código: R7788110). Ao serem recebidas, as células foram congeladas em nitrogênio líquido (- 196 °C) e para os ensaios foram descongeladas em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Sigma Aldrich – Código: D6046) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) e antibióticos. As células foram expandidas em garrafas

de cultura de células de 75 cm<sup>2</sup> e após assumirem monocamada foram submetidas ao processo de tripsinização em solução tripsina-EDTA a 0,2% e utilizadas nos ensaios (vide tópicos 3.2.14 e 3.2.15) ou transferidas para novas garrafas de cultura para expansão celular. Os cultivos controle foram realizados com lamínulas redondas Thermanox® (Nunc ThermoScientific, USA) as quais produzidas comercialmente com filme de poliéster modificado e tratado, de modo que sua superfície sejam hidrofílicas apresentando um ângulo de contato em torno de 66°, sendo considerado padrão-ouro em cultura de células aderentes (MITTAL, 2004).

### **3.2.14. ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR POR AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE MITOCONDRIAL**

Para o ensaio de viabilidade celular foi utilizado o método de oxidação metabólica do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difenil brometo de tetrazólio (MTT). Nas cristas mitocondriais de células vivas, por meio da enzima succinato dehidrogenase, são capazes de reduzir a substância amarelada solúvel em água MTT convertendo-a em um composto insolúvel em água, o formazan, o qual é solubilizado pelo dimetil sulfóxido (DMSO). A quantidade de formazan produzida, medida por espectrofotometria, é diretamente proporcional à atividade metabólica relativa ao número de células vivas o qual é comparado ao o grupo controle.

Membranas circulares com diâmetro de 0,5 cm foram esterilizadas em ambos os lados utilizando exposição de banho luz UV-C. Em seguida foram acondicionadas em placas de 96 poços e semeadas  $1,5 \times 10^4$  células por amostra, sendo que para cada grupo experimental as sementeiras ocorreram em quintuplicata.

Após os tempos de cultivo de 1, 3, e 7 dias o meio foi retirado e os poços lavados gentilmente 3 a 4 vezes com tampão PBS em pH 7,4 para retirada de *debris* celulares, e adicionado a cada poço 200 µL de solução de DMEM contendo 0,1 mg/mL de MTT. Após o período de incubação para metabolização do MTT e sua respectiva conversão em formazan pela atividade mitocondrial por

45 minutos em incubadora de células, a solução contendo MTT não reagido foi substituída por uma solução de 200 µL de DMSO. Em seguida, 150 µL das soluções contidas nos poços foram transferidas para uma nova placa e a absorbância mensurada em leitor de microplacas Elx-800-UV (Bio-Tek Instruments, EUA), com emprego de filtro com comprimento de onda à 570 nm.

### **3.2.15. ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR IN VITRO POR LIVE/DEAD**

O estudo de viabilidade celular nas membranas da Poli(PCL-TMC)uretana foi realizado com um kit de análise da relação entre células vivas ou em sofrimento celular/mortas (Kit Live/Dead® Viability Cytotoxicity, Molecular Probes TM). As células foram semeadas em uma placa de 24 poços (5,0 x 10<sup>4</sup> células por amostra) conforme descrito no item 3.2.13.

Após os períodos de cultivo de 1, 3, e 7 dias. As células em cultura foram processadas conforme instruções do fabricante do kit e encubadas com os fluoróforos marcadores.

As análises foram feitas por microscopia de varredura confocal a laser (MVCL) (Sistema de Microscopia TCS SP8, Leica, em modo de operação Photomultiplier Transmitter-PMT com os detetores de laser na faixa de 488 e 647nm). Após a obtenção das imagens realizadas randomicamente, as células aderidas foram contadas.

### **3.2.16. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As médias tanto das absorbâncias do ensaio de MTT quanto do Live/Dead foram analisadas através da análise de variância (ANOVA) e os pares foram comparados com o teste de Tukey. As diferenças foram consideradas estatisticamente diferentes quando  $p < 0,05$ .

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como já mencionado anteriormente e descrito no capítulo de Materiais e Métodos, a obtenção da poliuretana neste estudo, consistiu de duas etapas, sendo a primeira a síntese do pré-polímero a base de polímeros bioabsorvíveis, denominado poli(trimetileno carbonato – co – policaprolactona diol) (TMC-co-PCL-diol), e a segunda envolvendo o pré-polímero e o hexametileno diisocianato (HDI) para a síntese da poli(PCL-TMC)uretana.

A síntese do pré-polímero utilizando um polímero de baixa massa molar com terminações de grupo hidroxila para abertura de anel do TMC na presença de um catalisador metálico é uma rota bem discutida na literatura. Em seu trabalho de revisão, Guillaume (2013) apresenta as principais estratégias da polimerização por abertura de anel de ésteres e carbonatos cíclicos catalisadas por diferentes complexos metálicos. A utilização de macrodióis na produção de copolímeros possibilita a criação de blocos bem definidos de polímeros, e o que se pretendeu nesta etapa de síntese do pré-polímero foi a obtenção de um material que possuísse blocos de PCL e PTMC interligados através da utilização do PCL-diol, um macrodiol com massa molar de 2.000 Da e de um catalisador metálico ( $\text{SnOct}_2$ ) para que houvesse a polimerização do monômero TMC.

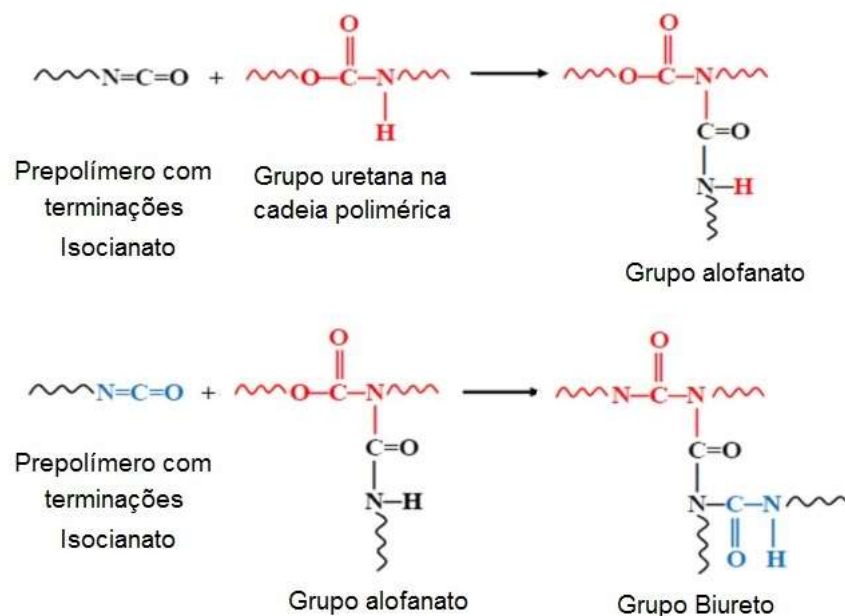
O produto obtido a partir da síntese do pré-polímero foi caracterizado por Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Ressonância Magnética Nuclear de Próton ( $^1\text{H}$  RMN), Cromatografia de Permeação em Gel (GPC), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (TG). Já o polímero final foi caracterizado por FTIR e  $^1\text{H}$  RMN, DSC, TG, Ensaio mecânico de tração, ângulo de contato e foi submetido à análise de viabilidade celular. Não foi possível realizar o ensaio de GPC do material final, pois o mesmo não foi totalmente solubilizado em tetraidrofurano (THF).

A polimerização da Poli(PCL-TMC)uretana ocorreu em solução, utilizando 1,2-dicloroetano como solvente na concentração de 25% massa/volume. O tempo e a temperatura utilizadas foram respectivamente, 24h e 78 °C. Estes parâmetros foram utilizados baseados em trabalho anterior (Kenny *et al.*, 2012).

A razão molar utilizada entre o pré-polímero e o hexametileno diisocianato foi de 1 : 2. Tal razão se deve à uma possível diferença de propriedade mecânica que pode vir a existir ao se aumentar ou diminuir esta proporção. Gómes e colaboradores (2014) verificou que a proporção de Isocianato/diol está diretamente relacionada às propriedades mecânicas da poliuretana e que quando utilizado uma proporção maior de isocianato, as propriedades mecânicas do material formado poderão ser mais elevadas.

Contudo, deve-se ter atenção a esta proporção, pois se muito elevada pode levar a formação de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas. Em altas concentrações de grupamentos cianatos, há a possibilidade de formação de grupos biuretos e alofanatos na cadeia, o que acarreta reticulações químicas na cadeia polimérica conforme ilustra a Figura 12 (Yilgör et al., 2015). A razão molar entre pré-polímeros/monômeros e catalisador também foi de 5000 (Motta, Duek, 2014).

**Figura 12** - Reação do grupo uretano com terminações isocianatos levando à formação de grupos alofanatos e biuretos (Yilgör et al., 2015).



Neste trabalho optou-se por sintetizar uma cadeia polimérica sem reticulação produzida por grupos alofanatos e biuretos, de modo a facilitar o processamento do material, ou seja, pretende-se aqui a formação de um termoplástico que possua solubilidade em solventes orgânicos comuns a fim de ser possível a obtenção de membranas ou arcabouços via casting, lixiviação ou liofilização. A figura 13 ilustra uma membrana produzida a partir da Poli(PCL-TMC)uretana.

**Figura 13** - Membrana produzida a partir da Poli(PCL-TMC)uretana.



No anexo 1 encontra-se as relações de todas sínteses produzidas, bem como os rendimentos, tanto de pré-polímero quanto da Poli(PCL-TMC)uretana, durante o desenvolvimento deste projeto de doutorado.

#### **4.1. CROMATOGRAFIA DE PERMEAÇÃO EM GEL (GPC) DO PRÉ-POLÍMERO**

A determinação da massa molar para a caracterização da síntese de polímeros é um parâmetro importante uma vez que tem relação direta com suas

propriedades, sobretudo as mecânicas. Além disso, é uma das análises mais sensíveis para se verificar processos de degradação nesses materiais (Canevarolo, 2006). Neste trabalho, esse parâmetro permitiu a determinação da quantidade de hexametileno diisocianato a ser utilizado na segunda etapa da polimerização do material final, uma vez que a proporção molar entre o pré-polímero e o HDI foi de 1 : 2.

A tabela 1 apresenta o resultado de GPC de algumas sínteses do pré-polímero produzido.

O índice de polidispersividade possui uma pequena variação, e também é possível observar uma pequena variação entre os demais valores, mas nada que indique grande diferenças de massa molar entre os materiais sintetizados, demonstrando assim a reprodutibilidade da síntese.

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

<b>Amostra</b>	<b>Mn (g/mol)</b>	<b>Mw (g/mol)</b>	<b>IP</b>
<b>PP11-b</b>	8173	13929	1,70
<b>PP12-c</b>	8263	13898	1,68
<b>PP14</b>	8727	15327	1,75
<b>PP17</b>	8145	14680	1,80
<b>PP17-b</b>	8398	15399	1,83

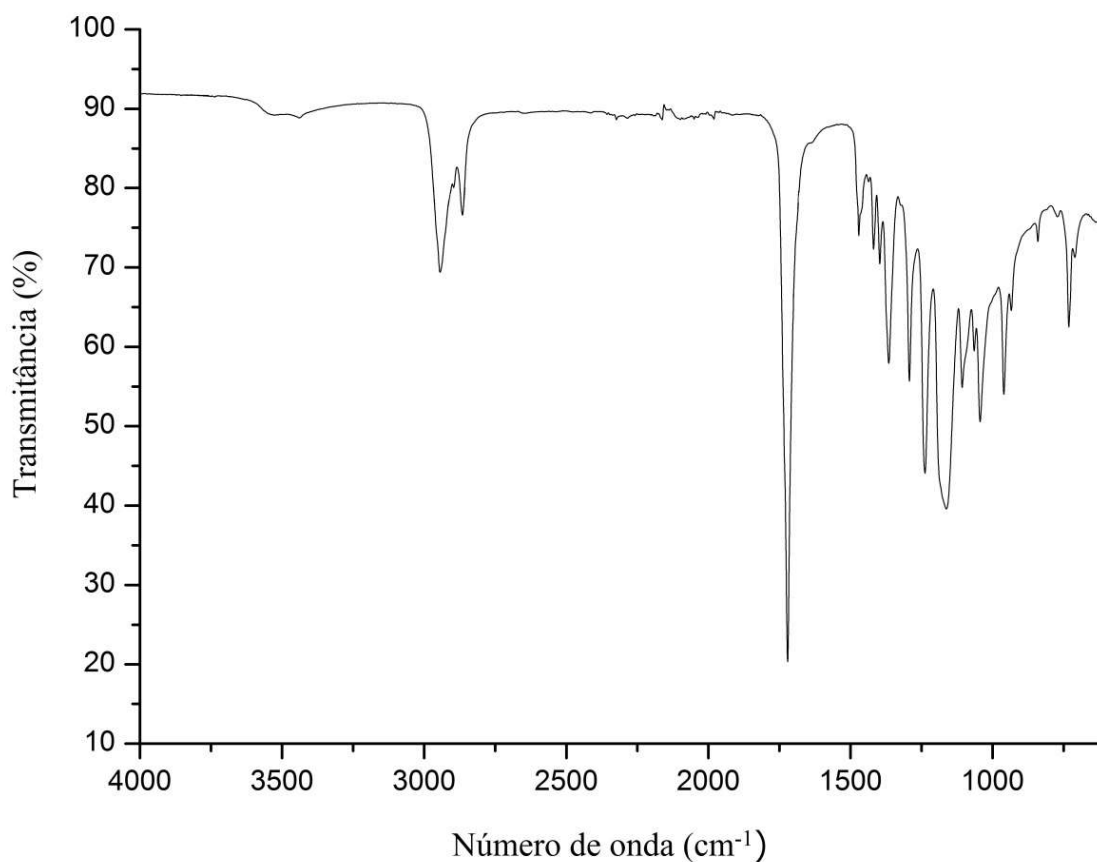
Todos os valores indicam a formação de pré-polímeros com baixa massa molar, contudo, são massas molares maiores que a massa molar inicial do PCL-diol utilizado (2.000 Da – Indicado pelo fabricante). Esses resultados demonstram a produção de um material com massa molar diferente, porém a confirmação da formação de um copolímero que contém em sua composição a presença tanto do PCL quanto do TMC somente é possível com a caracterização química. Desse modo tanto os espectros do FTIR como do RMN <sup>1</sup>H possibilitaram indicar a presença dos grupamentos químicos presentes.

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

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

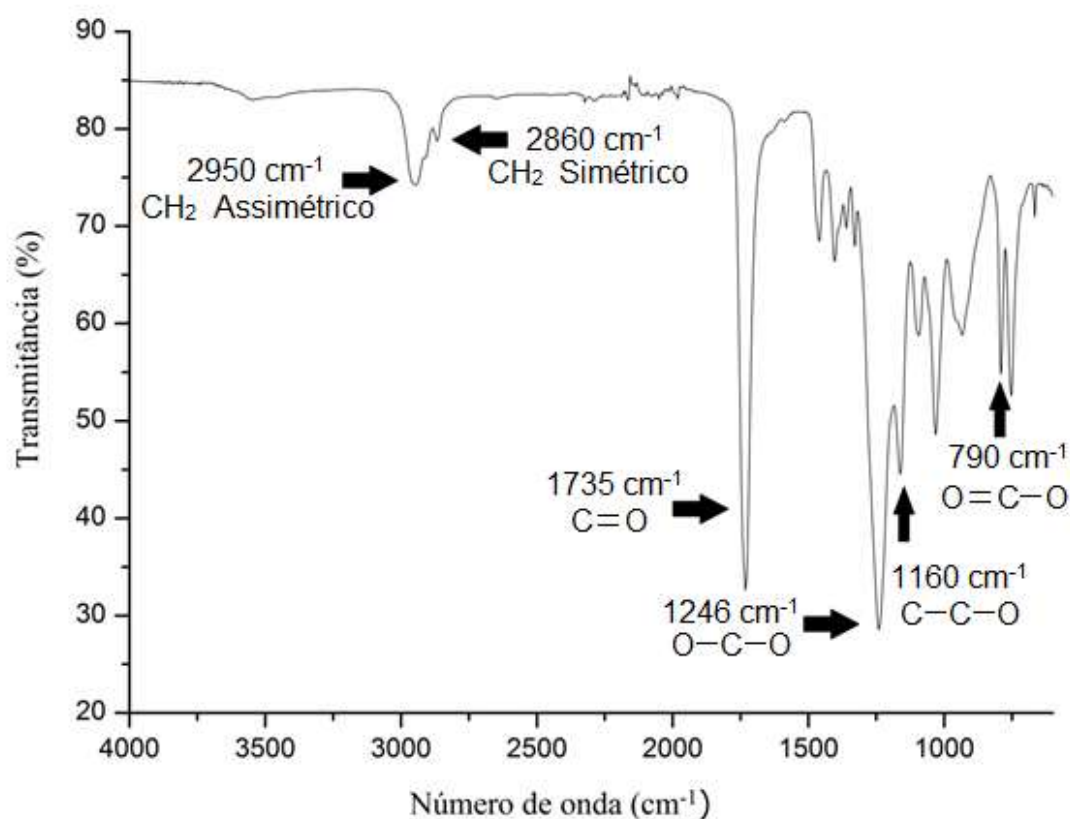
A figura 14 apresenta o espectro do reagente PCL-diol, que pode ser usado para comparação com o pré-polímero sintetizado e assim verificar a sua formação. Já a figura 15 apresenta o espectro de FTIR do Pré-polímero.

**Figura 14** - Espectro FTIR do PCL-diol





**Figura 15** - Espectro FTIR do Pré-polímero (TMC-co-PCL-diol)



Analisando o espectro do pré-polímero (Figura 15) é possível observar um pico relacionado a deformação assimétrica angular do O=C-O do grupo carbonato em 790 cm<sup>-1</sup> (Nair, *et al*, 2022; Wang, *et al*, 2016; Wagner, *et al*, 2010) e observa-se bastante pronunciado o pico de estiramento assimétrico relacionado ao carbonato advindo da abertura de anel do TMC em 1246 cm<sup>-1</sup> (Bai, *et al*, 2021; Motta & Duek, 2014). Estes dois resultados permitem inferir que o monômero TMC se encontra presente na estrutura do Pré-polímero sintetizado, uma vez que no espectro do PDL-diol não se observa a presença destes dois picos.

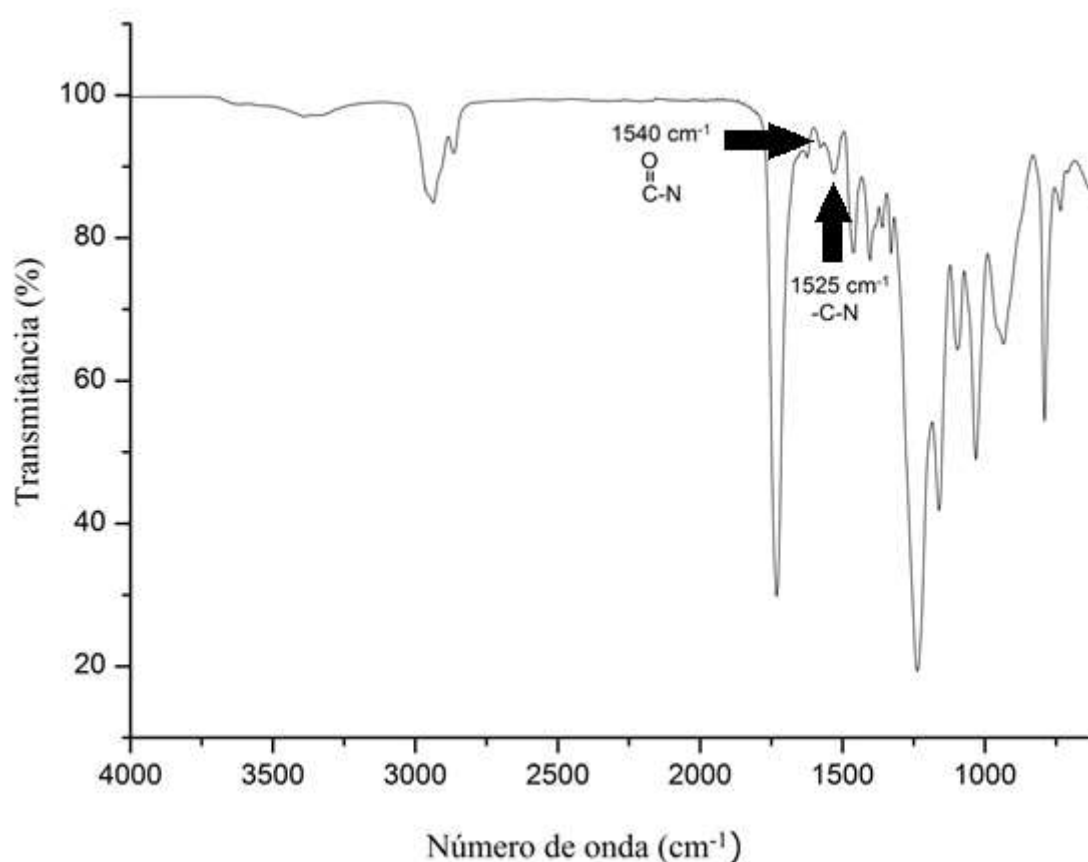
Também é possível observar o estiramento assimétrico e simétrico da Ligação CH<sub>2</sub> respectivamente em 2950 e 2860 cm<sup>-1</sup> bem como o estiramento da ligação C=O do éster presentes no PCL em 1735 cm<sup>-1</sup> além do pico em 1160 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento assimétrico relacionado ao C-C-O também presente no PCL. (Nair, *et al*, 2022; Wang, *et al*, 2016; Wagner *et al.*, 2011; Shen *et al.*, 2007).

Com base nos resultados apresentados acima, a primeira etapa de polimerização obteve êxito, pois se observou no espectro apresentado na figura 15 a presença tanto do PCL quanto do TMC no pré-polímero formado.

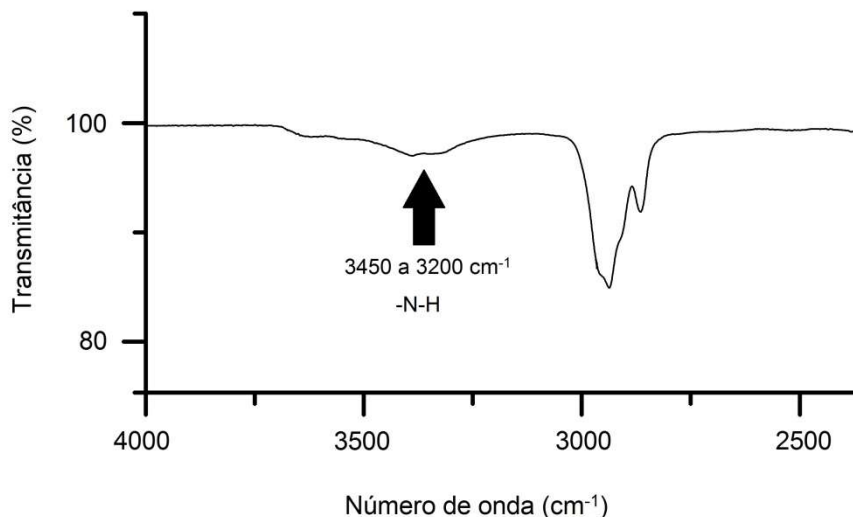
Já para a confirmação da formação de uma poliuretana a base de PCL e TMC é necessário que além dos picos já discutidos, seja possível a verificação do grupo uretana formado. A figura 16 mostra o espectro do material sintetizado, onde se pode observar as bandas 1540 e 1525  $\text{cm}^{-1}$ , sendo a primeira atribuída à segunda banda de absorção da carbonila presente no grupo uretana e a segunda relacionado ao estiramento da ligação C-N do referido grupo (Cauich-Rodriguez, *et al*, 2019; Kenny *et al.*, 2012; Botaro & Gandini, 1998).

Já a figura 17 ilustra a ampliação do espectro entre a região de 4000 e 2500  $\text{cm}^{-1}$  onde é possível observar um vale na região entre 3200 e 3450  $\text{cm}^{-1}$  relacionado ao estiramento da ligação do N-H pertencente à função orgânica uretana.

**Figura 16** - Espectro FTIR do Poli (PCL-TMC)uretana



**Figura 17** - Espectro FTIR do Poli (PCL-TMC)uretana ampliado na região da ligação -N-H



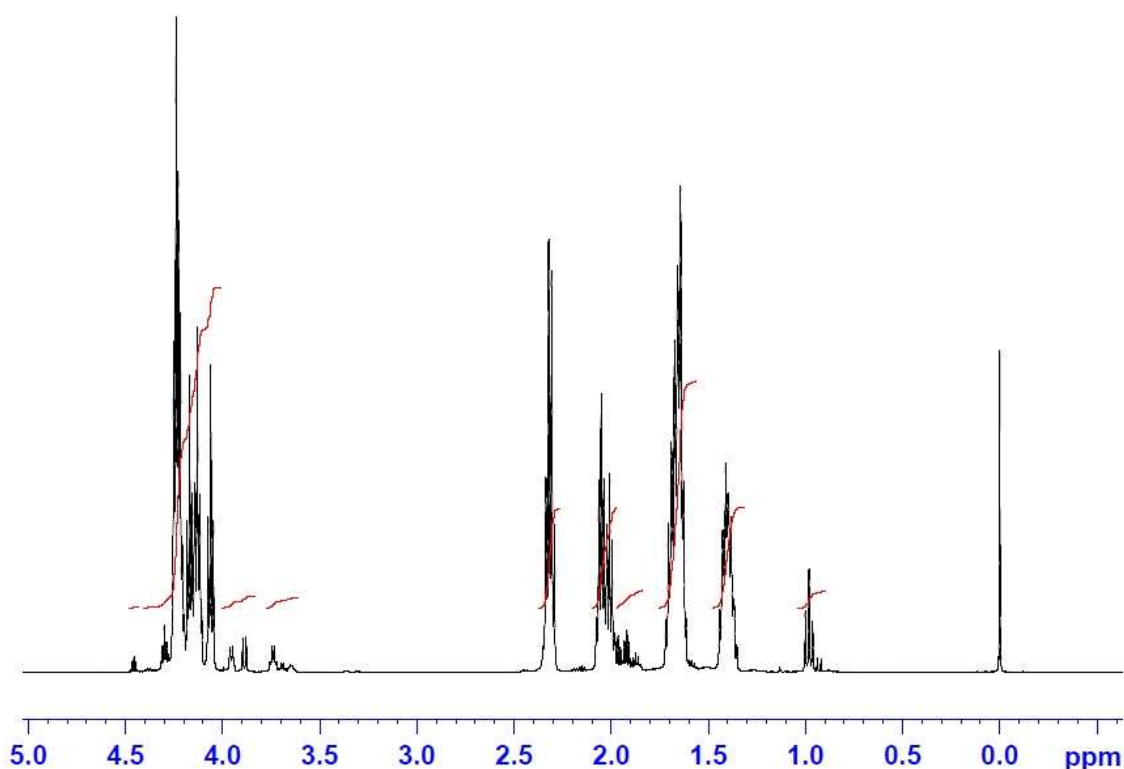
Os espectros apresentados demonstraram a presença dos grupos químicos dos reagentes utilizados na etapa 1, bem como a presença do grupo uretana que é produto da etapa 2 da síntese, comprovando assim a síntese do copolímero Poli(PCL-TMC)uretana.

No anexo 2 encontram-se todos os espectros de FTIR de todas sínteses tanto de pré-polímeros quanto de poliuretanas produzidas neste trabalho.

#### 4.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR $^1\text{H}$ (RMN)

Para confirmação das sínteses, tanto da poliuretana final quanto do pré-polímero, ambos foram submetidos ao ensaio de RMN  $^1\text{H}$ . Na figura 18 se encontra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do pré-polímero sintetizado.

**Figura 18** - Espectro RMN de H<sup>1</sup> do pré-polímero sintetizado.

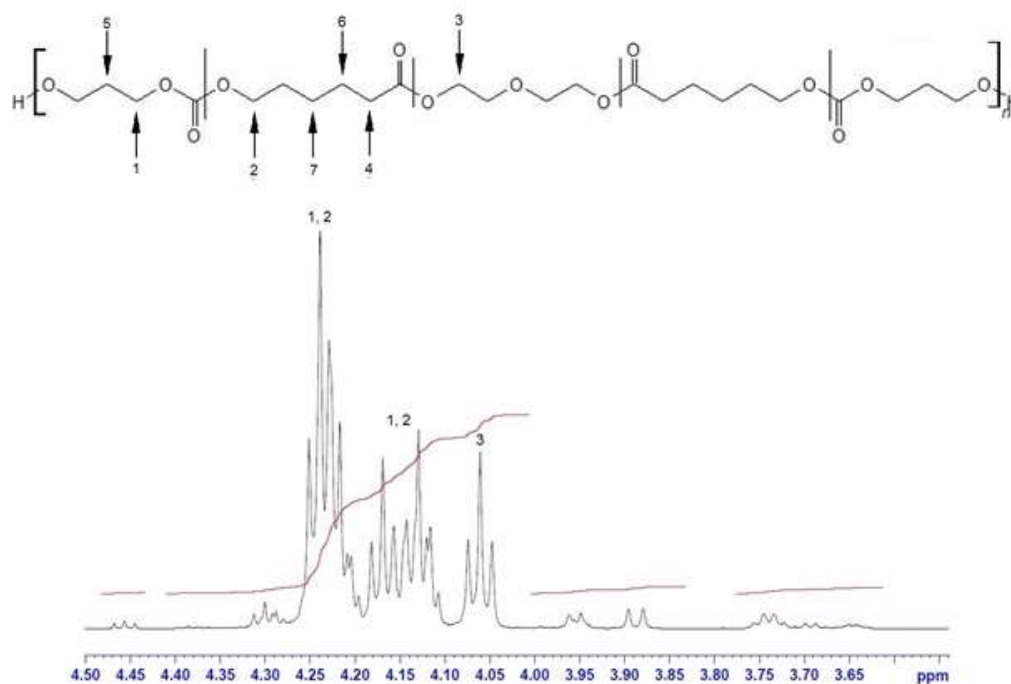


Para uma melhor visualização e discussão dos resultados é apresentada a figura 19 que corresponde à ampliação do espectro de RMN H<sup>1</sup> entre a região 4,50 e 3,65 ppm, já a figura 20 mostra a ampliação entre 2,40 e 0,90 ppm.

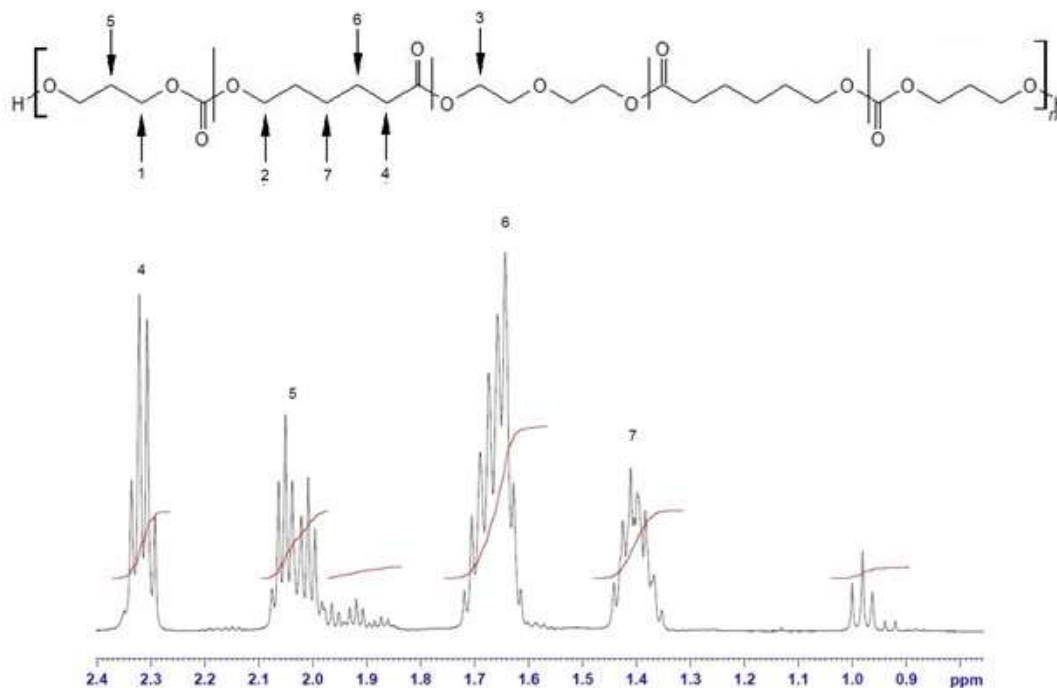
De acordo com Sima *et al* (2021) e Kenny *et al* (2013) os picos que caracterizam a presença do PCL na estrutura são: tripleto presente em  $\delta$  4,08-4,18 ppm (O-CH<sub>2</sub>), tripleto em  $\delta$  2,30 ppm (OCO-CH<sub>2</sub>), multipletto centrado em  $\delta$  1,66 ppm (OCOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) e multipletto centrado em  $\delta$  1,39 ppm (OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

Já a presença do TMC, segundo Marin *et al* (2021) e Motta *et al* (2014), é caracterizada pelos seguintes picos: multipletto centrado em  $\delta$  4,24 ppm (OCOO-CH<sub>2</sub>) e multipletto centrado em  $\delta$  2,05 ppm (OCOOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**Figura 19** - Região entre 4,50 e 3,65 ppm ampliada do espectro RMN de  $H^1$  do pré-polímero sintetizado.



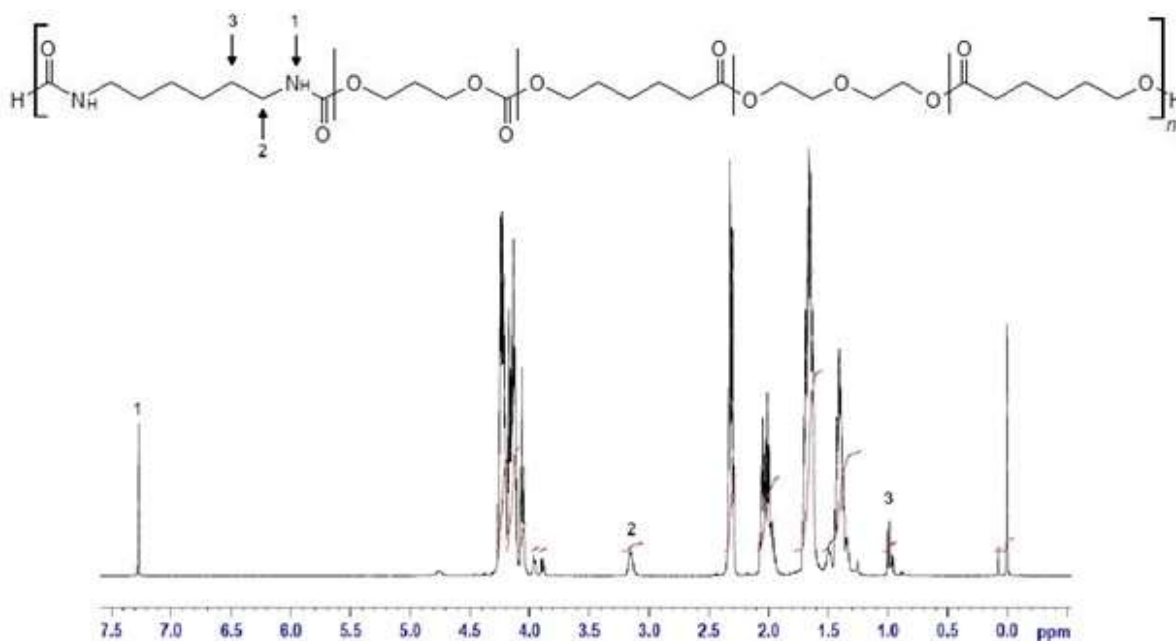
**Figura 20** - Região entre 2,40 e 0,90 ppm ampliada do espectro RMN de  $H^1$  do pré-polímero sintetizado.



Portanto ao se observar e comparar os espectros apresentados com aqueles apresentados na literatura, pode-se afirmar que houve a formação do pré-polímero baseado em PCL e TMC.

Já para a constatação da ligação uretana formada na segunda etapa da síntese que resulta na Poli(PCL-TMC)uretana, a figura 21 mostra os seguintes picos: singleto em  $\delta$  7,25 ppm (N-H), singleto em  $\delta$  3,15 ppm (NH-CH<sub>2</sub>) e  $\delta$  1,35 ppm (NHCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) todos correspondente ao grupo uretana (Jiang & Duan, 2022; Yang, *et al.*, 2013; Ruan, *et al.*, 2011).

**Figura 21** - Espectro RMN de H<sup>1</sup> da Poli(PCL-TMC)uretana sintetizada.



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

#### 4.4. CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

A fim de determinar as propriedades térmicas tal como as temperaturas de transição vítrea, de cristalização, de fusão, foram realizados os ensaios de calorimetria exploratória diferencial (DSC) tanto do pré-polímero quanto da poliuretana final.

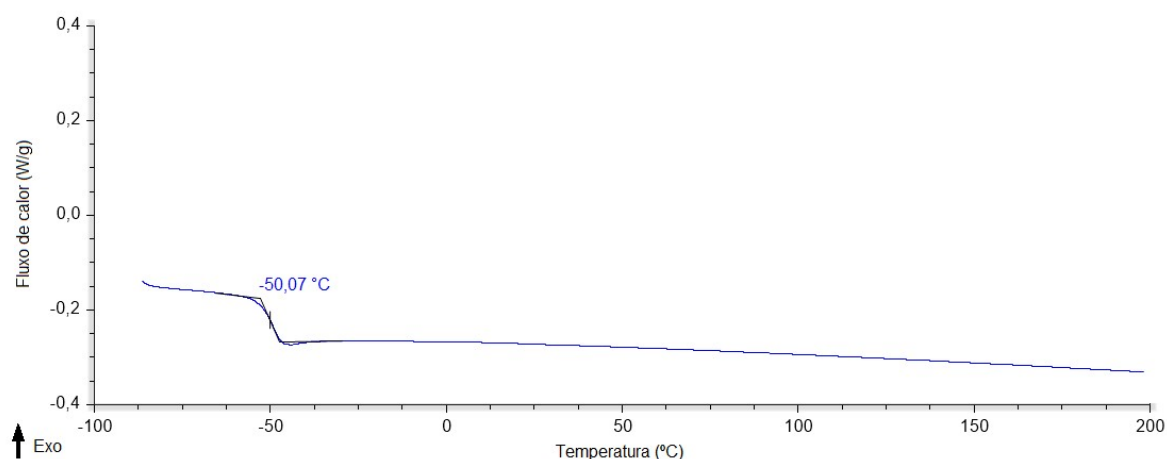
A figura 22 mostra a segunda curva de aquecimento do DSC de uma amostra do pré-polímero. É possível observar a ausência do pico de fusão ( $T_m$ ), demonstrando que o pré-polímero obtido apresenta características de um material amorfo, ou seja, só apresentou a temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) de  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Também não se observou a ocorrência do pico de cristalização no resfriamento o que indicaria a presença da temperatura de cristalização ( $T_c$ ), evidenciando assim mais uma vez a formação de um polímero amorfo. Tal fato se deve à utilização do monômero TMC que confere ao material esta característica, uma vez que grande parte dos polímeros compostos por TMC possuem características amorfas (Bai, et al, 2021). Quanto à temperatura de transição vítrea encontrada, na literatura há diversos estudos que demonstram que polímeros produzidos com PCL e TMC apresentam temperaturas de transição vítrea abaixo de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (Haseeb, *et al*, 2021; Oprea, *et al*, 2019; Valero, et al, 2018; Choi, Shin, 2018; Felisberti, Trinca, 2015; Motta, Duek, 2014; Wagner, et al., 2011; Shen, et al., 2008).

Pêgo e colaboradores (2001) em seu trabalho de variação de proporções de  $\epsilon$ -caprolactona e trimetileno carbonato para produção de copolímeros para arcabouços porosos demonstrou que a partir de 25% de TMC presente na composição do copolímero já é o suficiente para produzir um material elastomérico amorfo e que apesar de possuir a formação de policaprolactonas na composição, que se trata de um polímero semicristalino, o mesmo não apresenta temperatura de fusão e de cristalização devido ao comprimento médio da sequência do  $\epsilon$ -caprolactona ser curto e randomicamente distribuído de modo que não são capazes de cristalizarem.

Pastusiak e colaboradores (2017) em seu trabalho de copolimerização dos monômeros  $\epsilon$ -caprolactona e TMC utilizando como iniciador um alcóxido de

zinco também produziu sínteses com diferentes proporções dos monômeros citados. Através de espectros de Ressonância Magnética de Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) o autor observou que a polimerização utilizando alta concentração de TMC diminuiu o comprimento médio de microblocos de PCL havendo assim a diminuição da cristalinidade do copolímero. Copolímeros que contenha cerca de 50% de caprolactona são completamente amorfos devido à não formação de uma fase cristalina ordenada.

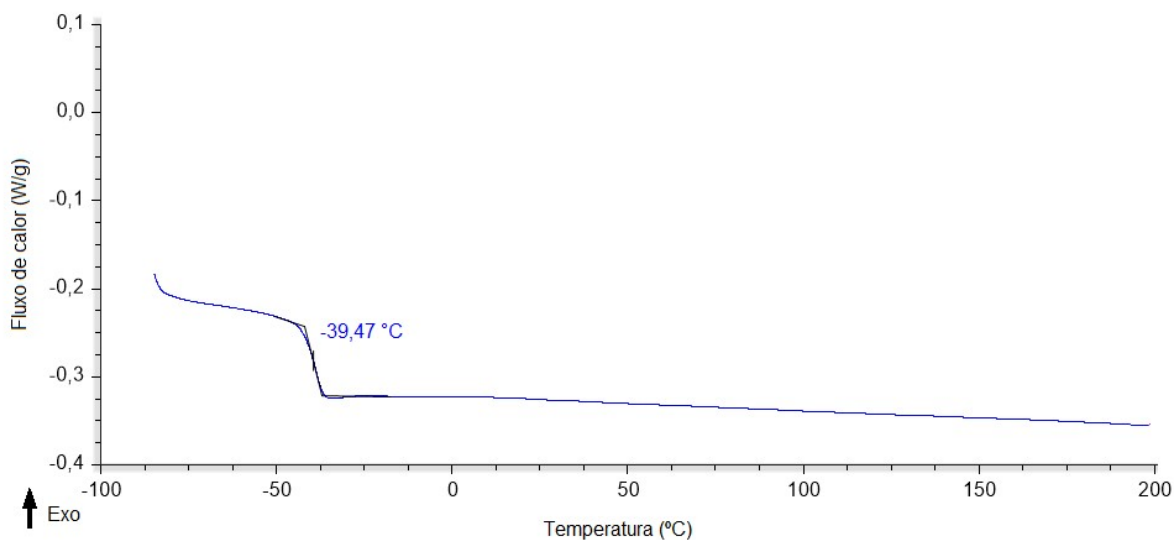
**Figura 22** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra do Pré-polímero



Já a figura 23 apresenta a curva do DSC relacionado ao segundo aquecimento da Poli(PCL-TMC)uretana. Como é possível observar, também há a ausência do pico relativo à temperatura de fusão e a temperatura de transição vítrea encontrada foi de  $-39\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Segundo Rogulska (2007), poliuretanas baseadas em HDI, como é o caso do presente trabalho podem apresentar  $T_g$  de  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .



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



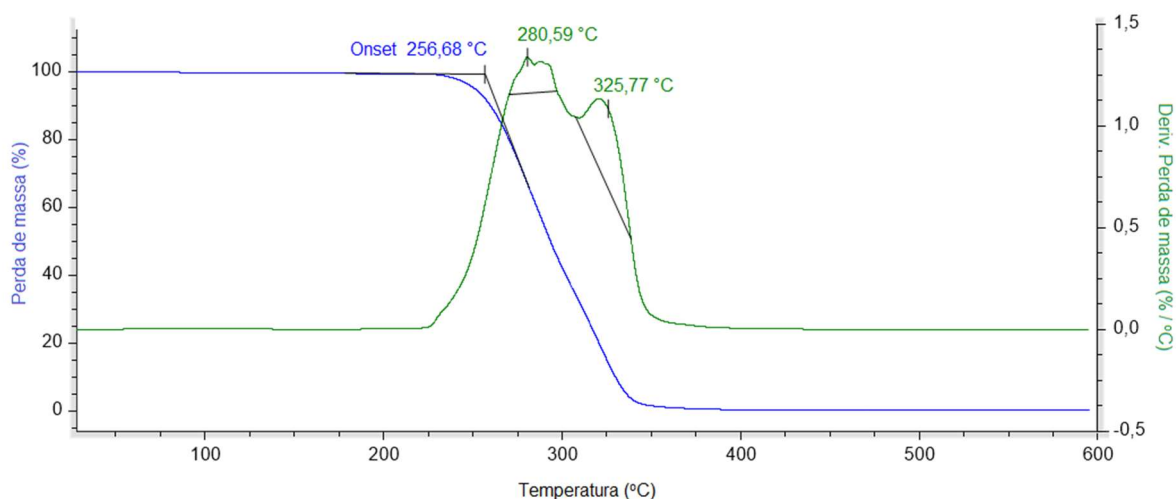
Este valor encontrado de  $T_g$  indica o caráter elastomérico do material, onde em condições normais de temperatura e pressão, se encontra em estado borrachoso. Tal característica é interessante quando a aplicação do copolímero se relaciona à absorção de impacto, como por exemplo, a produção de prótese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

#### 4.5. TERMOGRAVIMETRIA (TG)

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

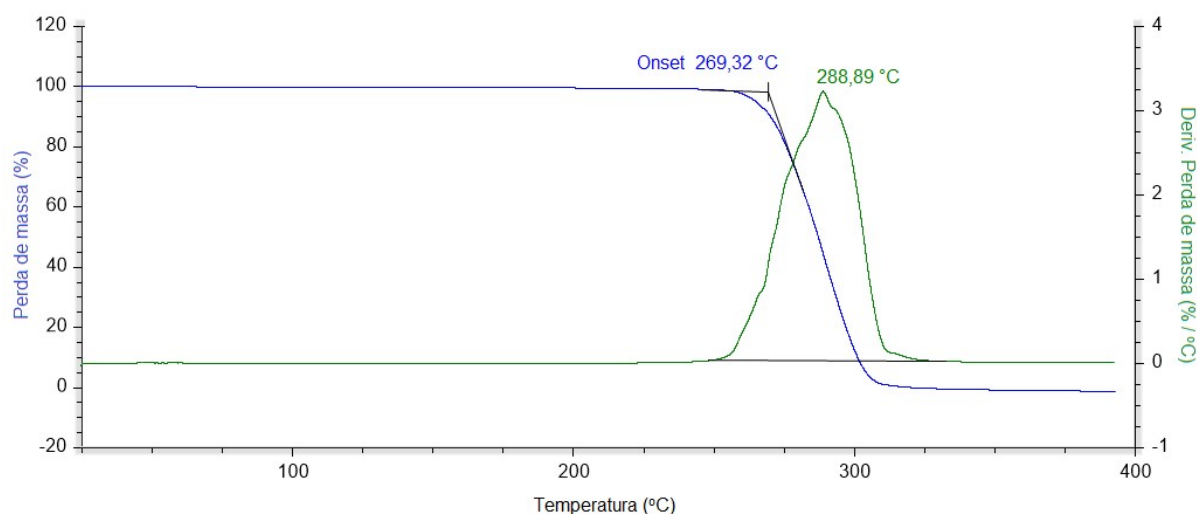
A figura 24 mostra o termograma obtido pela análise termogravimétrica. Verifica-se a presença de dois estágios de perda de massa, o primeiro sendo em 280 °C e o segundo em 326 °C. Tal comportamento é o esperado no copolímero sintetizado, uma vez que há a decomposição de duas unidades monoméricas presentes no copolímero. Zhao e colaboradores (2016) em sua busca por um ajuste da cristalinidade e degradabilidade do PCL por copolimerização organolítica com  $\delta$ -hecalactona ( $\delta$ HL) e TMC, desenvolveu diferentes composições entre  $\epsilon$ CL e TMC, sendo que uma delas possui 54% de  $\epsilon$ CL e 46% de TMC. Em seus estudos os materiais foram submetidos ao ensaio de TG, e tal qual o resultado apresentado na figura 24, o termograma da composição citada também apresentou dois estágios de decomposição, um na região de aproximadamente 300 °C e o segundo estágio na região de 370 °C. Essa temperatura de decomposição levemente maior que a apresentada neste trabalho provavelmente pode ser devido à alta massa molar do copolímero sintetizado pelo autor ( $M_n = 30.200$  Da) diferentemente do material sintetizado neste trabalho onde se produziu um pré-polímero de baixa massa molar conforme já discutido em tópico anterior.

**Figura 24** – Termograma obtido a partir da termogravimetria do Pré-polímero



Já a análise termogravimétrica da Poli(PCL-TMC)uretana sintetizada demonstrou um comportamento diferente do pré-polímero. É possível verificar na figura 25 que o material sintetizado apresentou um único estágio de perda de massa, onde os valores de  $T_{\text{onset}}$  e  $T_d$  durante o processo de degradação foram, respectivamente, de 269,32 °C e 288,89 °C.

**Figura 25** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da Poli(PCL-TMC)uretana



A  $T_d$  encontrada de uma poli(éster)uretana baseada em PCL e PLLA sintetizada por Peponi e colaboradores (2014) foi de aproximadamente 310 °C, e apresentou somente um estágio de perda de massa. É possível inferir que a presença do grupo uretana diminuiu a estabilidade térmica de um polímero, uma vez que copolímeros baseados em PCL e PLLA apresenta uma temperatura de degradação térmica ( $T_d$ ) maior que a apresentada pela poliuretana sintetizada por Peponi e colaboradores (2014) (Hoidy, *et al*, 2010). Sendo assim, o grupo uretana presente após a segunda etapa da síntese pouco alterou a estabilidade térmica do pré-polímero, uma vez que as  $T_{\text{onset}}$ 's estão muito próximas. Porém há de notar que não há mais dois estágios bem definidos de perda de massa como é possível observar no termograma do pré-polímero, o que indica que a ligação uretana presente produziu essa propriedade de um único estágio de

perda de massa, fazendo com que o segundo estágio que é atribuído ao PCL não se encontra presente devido ao grupo uretana ter sido polimerizada ao PCL.

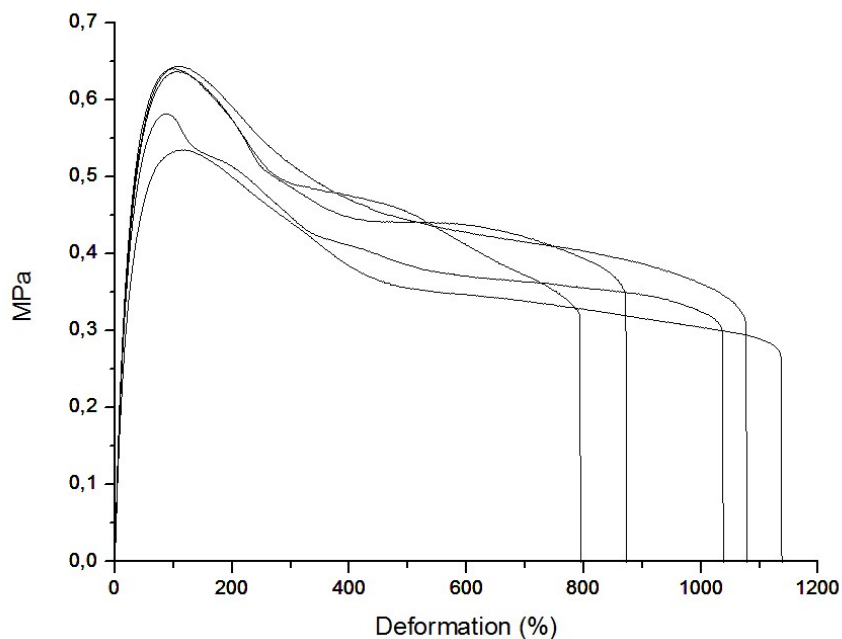
Entretanto observa-se que o material final é perfeitamente estável a temperatura corpórea (entre 36,5 e 37 °C), habilitando assim a poliuretana sintetizada para utilização como biomaterial de modo que não haverá decomposição térmica ao ser inserida em um organismo humano. Em se tratando de impressão tridimensional, também se tem importantes informações quanto à temperatura de processamento para potencial aplicação deste material para impressões de dispositivos médicos, embora a degradação por cisalhamento também deva ser levada em consideração.

#### **4.6. ENSAIO MECÂNICO DE TRAÇÃO**

O ensaio mecânico de tração foi realizado utilizando a norma ASTM D882-02 que padroniza testes com membranas finas. O material sintetizado possui propriedade de deformação extremamente elevada, sendo assim as amostras foram produzidas com 100 mm de comprimento e 20 mm de largura conforme indica a norma e a distância ajustada entre as garras foi de 50 mm. A velocidade de elevação foi de 500 mm/min também como indicado pela norma. A figura 26 mostra a curva de tensão X deformação das amostras.

Observou-se um alongamento de  $983,00 \pm 289,20\%$ , módulo de elasticidade de  $2,62 \pm 0,17$  MPa e tensão máxima de escoamento de  $0,61 \pm 0,09$  MPa. Pêgo e colaboradores (2001) em seu trabalho com síntese de copolímero baseado em TMC e  $\epsilon$ -Caprolactona relatou a diminuição do módulo de elasticidade quando a presença de TMC foi aumentada, esse efeito pode ser explicado pela perda de cristalinidade devido à diminuição do comprimento médio da sequência de caprolactonas. Copolímeros com teor de TMC entre 25 e 75% possuem resistências à tração abaixo de 1 MPa e deforma-se irreversivelmente à tensões muito baixas. Sendo assim, a Poliuretana sintetizada apresenta valores similares ao já reportado na literatura devido à alta presença de TMC em sua composição. (Feijen, 2003; Liow, 2011).

**Figura 26** – Curva Tensão X Deformação do ensaio mecânico de tração.



A propriedade mecânica encontrada no material sintetizado demonstra a possibilidade de utilização deste material para finalidades que demandam comportamento elastomérico. Em aplicações cardíacas há a necessidade do biomaterial ser capaz de imitar o comportamento mecânico do tecido miocárdio e suportar o estresse devido ao batimento cardíaco. A resistência do tecido miocárdico se encontra entre 10 a 20 KPa no início da diástole e 200 a 500 KPa ao final, e tensão máxima e alongamento, respectivamente, entre 3 a 15 KPa e 22 a 90%. Logo um dispositivo cardíaco deve possuir um módulo de elasticidade entre algumas dezenas de KPa e 1 MPa, bem como um comportamento elastomérico que seja capaz de resistir às forças contráteis originadas pelo ciclo cardíaco. (Boccaccini, *et al*, 2007)

Tendo em vista as propriedades mecânicas do tecido miocárdico e os resultados do ensaio mecânico de tração do material sintetizado apresentados, é possível afirmar que o material possui capacidades mecânicas para a potencial aplicação em dispositivos cardíacos. Contudo, são necessárias outras propriedades importantes para um material poder ser elencado para esta aplicação, dentre elas, a biodegradabilidade controlável, uma vez que alguns

dispositivos que possuem em suas composições poliésteres degradáveis sintetizados a partir dos monômeros ácido lático, ácido glicólico e  $\epsilon$ -caprolactona, embora tenham resultados em materiais biocompatíveis, tendem a se degradar com maior rapidez, além de terem como produtos da biodegradação compostos ácidos induzindo altas respostas inflamatórias e afetando a sobrevivência celular no ambiente circundante. Logo é necessário o completo conhecimento do tempo de degradação, bem como dos produtos formados pela biodegradação para aplicações miocárdicas. (Silvestrini, *et al*, 2013a)

Já para aplicações ortopédicas como a prótese meniscal, se faz necessário um material em que a tensão máxima possua valores maiores. Contudo a natureza não homogênea e anisotrópica do tecido meniscal resulta em variações nas diferentes regiões do material de modo que há dificuldades em definir. Alguns autores verificaram o módulo de tensão circunferencial do menisco humano, contudo os resultados variaram em função da montagem do experimento realizado, da localização da amostra e da espessura. Lechner e colaboradores observou uma variação entre 43,4 e 141,2 MPa, Fithian e colaboradores encontraram valores entre 93,2 e 159,6 MPa e Tissakht e Ahmed observaram o módulo variando entre 58, e 106,2 MPa (Rongen, *et al*, 2014).

Contudo para se verificar a potencial utilização do material sintetizado como prótese meniscal, se faz necessário realizar um ensaio mecânico de compressão e assim observar se os módulos resultantes do ensaio serão em consonância com a demanda do tecido natural. Porém, pode-se desenvolver um compósito em que a matriz polimérica seja a poliuretana sintetizada. Zur e colaboradores (2010) testaram um implante meniscal produzido por um compósito em que a matriz polimérica é composta por um policarbonato-uretano (Bionate 80A ® - Produzida por Polymer Technology Group) e fibras de Kevlar (DuPont) compõem a fase dispersa. A produção deste compósito permitiu que a resistência do material final fosse maior que do polímero, resultando assim em um dispositivo que permitiu a utilização como prótese meniscal.

#### 4.7. ÂNGULO DE CONTATO

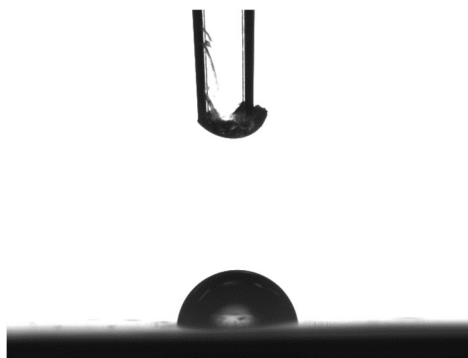
A interação entre um líquido e um sólido pode ser medida através do ângulo de contato, quanto maior a interação entre as fases, menor será o ângulo formado entre as mesmas, indicando assim maior interação. Do contrário, mostrará um ângulo de contato entre as fases acima de  $90^\circ$  até um limite de  $180^\circ$  mostrando assim que não há naturalmente uma interação interfásica favorável.

Esta interação espontânea entre as fases está diretamente relacionada com as energias das superfícies envolvidas. Se a energia de superfície da fase sólida é maior que a energia interna do líquido, há um espalhamento do líquido molhando a superfície, logo o ângulo de contato será menor que  $90^\circ$ . Já quanto a energia de superfície é menor, as moléculas do líquido permanecem coalescidas buscando uma conformação espacial que forneça uma estabilidade termodinâmica maior, fazendo com que o líquido obtenha um formato aproximado de uma esfera e dessa forma o ângulo entre as fases terá um valor maior que  $90^\circ$ .

O processo de determinação de hidrofiliicidade utiliza a interpretação acima descrita para interpretar metodologias em que analisa a interação entre um material e uma gota de água. A característica hidrofílica do material sólido será verificada se o ângulo se encontrar entre  $0^\circ$  e  $90^\circ$ . A característica hidrofílica é um parâmetro importante em diversas aplicações, como por exemplo na adesão celular, embora que não haja um consenso quanto ao melhor parâmetro de hidrofiliicidade ou hidrofobicidade para crescimento e proliferação celular (Lam et al., 2002; Erbil, 2014).

O valor médio de ângulo de contato da Poli(PCL-TMC)uretana obtido foi igual a  $88,00^\circ \pm 1,96^\circ$ , a figura 29 mostra a interação entre a gota de água e o material sintetizado. A hidrofobicidade do PCL já é conhecida devido aos trabalhos reportados na literatura, variando entre  $95^\circ$  e  $105^\circ$  conforme a massa molar e fabricante, porém a presença do TMC e do grupo uretana, resultou neste material no limiar entre hidrofóbico e hidrofílico (Woodruff, Hutmacher, 2010).

**Figura 27** – Ensaio de ângulo de contato da Poli(PCL-TMC)uretana.



Infere-se que a presença do TMC auxiliou consideravelmente nesta diminuição, pois se trata de um material com uma hidrofobicidade relativamente menor que o PCL. Em seu trabalho de modificação de superfície de um stent cardíaco metálico, Li e colaboradores (2017), a fim de diminuir a hidrofobicidade do biomaterial metálico e assim melhorar a biocompatibilidade, revestiu com um filme de PTMC carregado com estradiol toda a área superficial do metal. O ângulo de contato da chapa metálica era de  $47,5^\circ \pm 3,6^\circ$ , já o ângulo do PTMC puro era  $89,5^\circ \pm 1,2^\circ$  e do compósito final foi de  $81,7^\circ \pm 1,9^\circ$ .

Contudo, o grupo uretana também auxiliou no valor médio encontrado, uma vez que a depender da composição e das quantidades de microdomínios rígidos e flexíveis, as poliuretanas podem resultar em materiais bastante hidrofílicos. Bil e colaboradores (2009) sintetizaram diversas poliuretanas baseadas em PCL, utilizando PCL com massas moleculares diferentes (530, 1250 e 2000 Da) e variação das sínteses com duas proporções percentuais de segmentos rígidos na composição (22 e 70% de segmentos rígidos). Neste estudo foi observado que quanto menor a massa molar do PCL utilizado, diminuía também o ângulo de contato e assim aumentando a hidrofobicidade. Também se observou que quanto maior a proporção de segmento rígido a hidrofobicidade do material aumenta ( $22\% = 94,2^\circ \pm 1,6^\circ > 91,9^\circ \pm 2,3^\circ > 82,4^\circ \pm 1,4^\circ$ ) ( $70\% = 83,9^\circ \pm 1,9^\circ > 84,1^\circ \pm 1,8^\circ > 71,1^\circ \pm 1,0^\circ$ ).

Este trabalho motivou Król e Król (2012) a desenvolver um estudo sobre a energia de superfície dos materiais sintetizados. Verificou-se relações práticas



entre as estruturas químicas da poliuretana e a energia de superfície das camadas poliméricas produzidas que possuem caráter amorfo. Esta pesquisa demonstrou que a polaridade presente nos grupos uretanas afeta no mais alto nível as interações intermoleculares presentes que compreendem inclusive ligações de hidrogênio que são abundantes em microdomínios de segmentos rígidos.

Baseado nesta premissa e no valor médio do ângulo de contato encontrado, pode-se inferir que a Poli(PCL-TMC)uretana sintetizada pode apresentar uma proporção de microdomínio de segmento rígido baixa, uma vez que se observou um valor médio de  $88,00^\circ \pm 1,96^\circ$  o que não configura uma propriedade hidrofílica, comumente observada em poliuretanas com altas proporções de segmentos rígidos.

#### **4.8. ENSAIO DE DEGRADAÇÃO HIDROLÍTICA *IN VITRO***

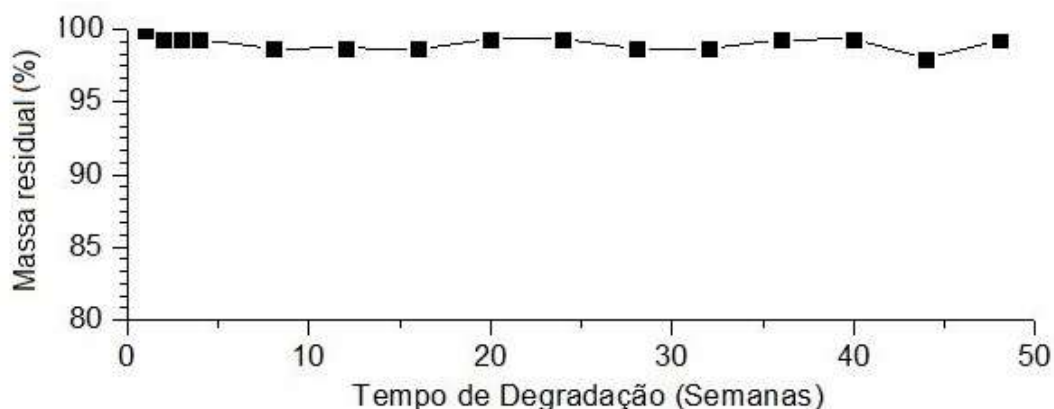
Poliuretanas elastoméricas possuem diversas combinações de excelentes propriedades mecânicas, físicas e químicas, além de excelente biocompatibilidade o que elege esta classe de polímero como excelente para utilização em diversas faixas de aplicações biomédicas. Contudo, sob certas condições estes materiais podem sofrer degradação, resultando em propriedades modificadas que poderá afetar a qualidade do dispositivo, acarretando um risco à segurança e saúde do indivíduo que faz uso do biomaterial salvo se o intuito da utilização do material objetiva que a degradação ocorra com mais celeridade.

A fim de verificar o comportamento da poliuretana produzida neste trabalho foi realizado o ensaio de degradação *in vitro*. As amostras foram submersas em solução tampão de fosfato (PBS – pH 7,4) e o conjunto foi deixado em banho termo estabilizado à 37 °C. A utilização desta solução e desta temperatura objetivaram mimetizar o ambiente biológico do corpo humano.

As amostras foram retiradas em intervalos de 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 e 48 semanas e após o início do ensaio. A figura 28 apresenta

as massas residuais em porcentagem das amostras retiradas nos intervalos citados.

**Figura 28** – Massas residual em % do ensaio de degradação *in vitro* da Poli(PCL-TMC)uretana.



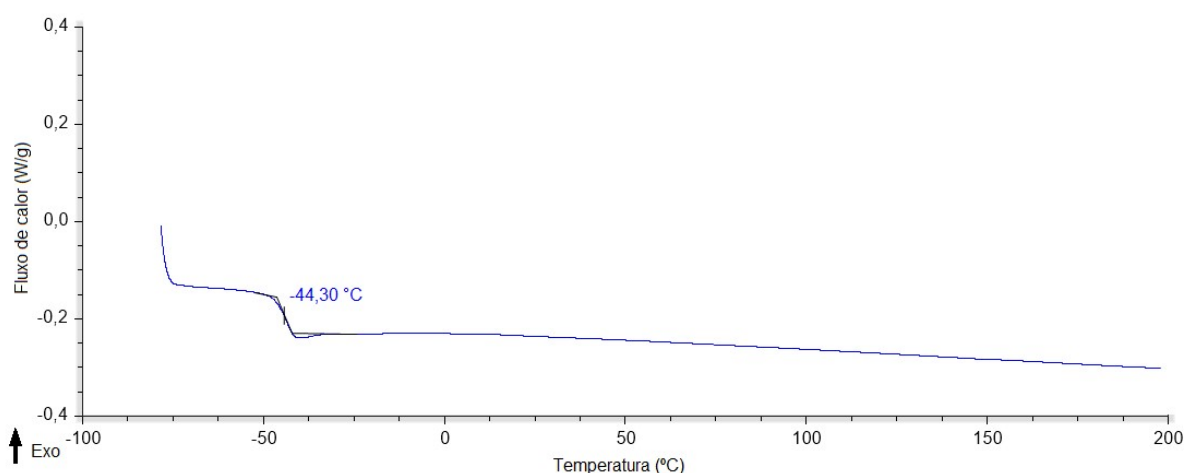
Como é possível verificar, não há variação significativa da massa durante todo ensaio. A perda de massa das amostras foi mínima, mesmo após 48 semanas. Logo não há uma degradação macroscópica substancial da poliuretana.

A propriedade da alta resistência à hidrólise da maioria das poliuretanas já é bastante conhecida (Howard, 2002). Contudo algumas das exceções são as poliuretanas baseadas em poliésteres, uma vez que este grupo é suscetível à quebra hidrolítica. Entretanto, apesar do PCL ter o grupamento éster em sua composição, a alta hidrofobicidade já discutida neste trabalho, permite uma maior estabilidade hidrolítica do material. Liu e colaboradores (2018) sintetizaram Poli(éster)uretanas baseadas em PCL e Poli(etileno glicol) (PEG) e mesmo tendo em sua composição um material hidrofílico (PEG), o material manteve suas propriedades mecânicas por mais de seis meses e houve 25% de perda de massa somente após dezoito meses em PBS. Deste modo, o comportamento observado nos resultados apresentados está em consonância com as propriedades esperadas, tendo em vista a composição da Poli(PCL-TMC)uretana.

Todas as amostras retiradas do ensaio de degradação hidrolítica foram submetidas ao ensaio de FTIR para verificar se houve formação de grupamentos químicos que configuram mudanças na estrutura química do polímero sintetizado. Os espectros do FTIR de todas membranas se encontram no anexo 3. Analisando-se os espectros é possível observar que não houve diferenças entre os espectros apresentados, portanto este ensaio não mostrou mudanças químicas na estrutura. Contudo, faz-se necessária a realização de outras técnicas de caracterização química para corroborar este resultado, como por exemplo o ensaio de Ressonância Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  (RMN).

As amostras também foram submetidas ao ensaio de DSC e TG para verificar mudanças nas propriedades térmicas. Todos termogramas do DSC se encontram no anexo 4. Contudo se verificou que da amostra retirada após 8 semanas em diante, a  $T_g$  apresenta uma tendência a diminuição (figura 29). Os resultados das temperaturas de transição vítrea das diversas amostras se encontram na tabela 2.

**Figura 29** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra de Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 8 semanas em PBS.



**Tabela 2** – Relação das  $T_g$ 's encontradas das amostras de ensaio de degradação hidrolítica.

<b>Amostra</b>	<b><math>T_g</math>'s encontradas (°C)</b>
<b>1 Semana</b>	-40
<b>2 Semanas</b>	-40
<b>3 Semanas</b>	-40
<b>4 Semanas</b>	-40
<b>8 Semanas</b>	-44
<b>12 Semanas</b>	-44
<b>16 Semanas</b>	-44
<b>20 Semanas</b>	-44
<b>24 Semanas</b>	-44
<b>28 Semanas</b>	-44
<b>32 Semanas</b>	-44
<b>36 Semanas</b>	-44
<b>40 Semanas</b>	-44
<b>44 Semanas</b>	-45

Zuidema e colaboradores (2009) monitoraram durante 3 anos a degradação *in vitro* de uma poliuretana composta por Poli(L-ácido láctico) (PLLA), Poli(D,L-ácido láctico) e Policaprolactona, numa proporção de 50% de ácido láctico e de 50% PCL. As amostras também foram submetidas ao ensaio de DSC, e o comportamento encontrado nas amostras deixados em solução tampão (pH = 7,4) a 37 °C mostraram uma diminuição da  $T_g$  após 7 semanas. Analisando os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos materiais submetidos ao ensaio de degradação, verificou-se que a presença de grupos ésteres presentes tanto nos segmentos de ácido láctico quanto da caprolactona diminuíram, possibilitando assim um aumento da mobilidade das macromoléculas resultando em uma  $T_g$  menor.

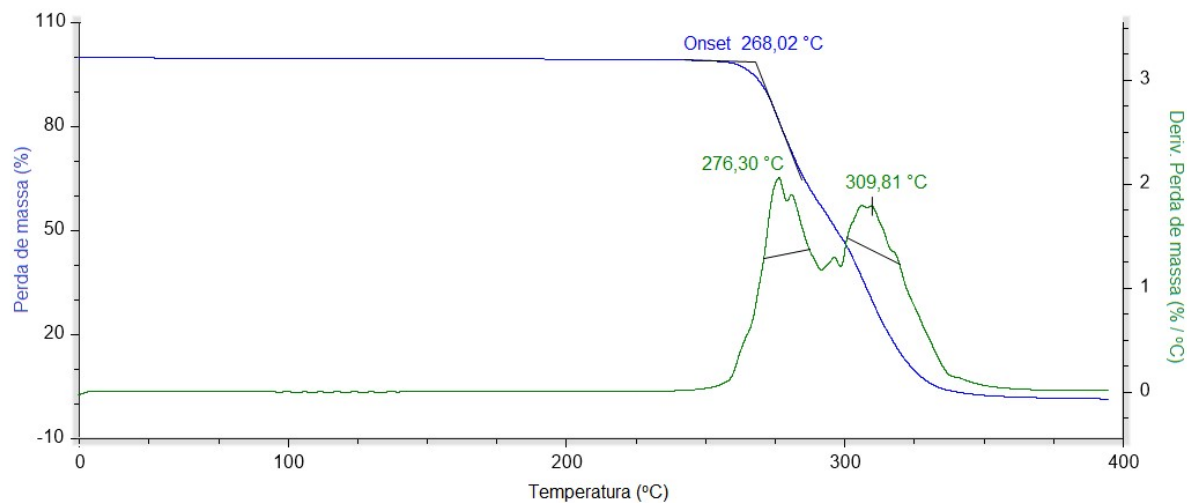
Embora neste trabalho a presença do ácido láctico possa dar uma falsa equivalência, uma vez que este tipo de polímero é mais suscetível à hidrólise que o trimetileno carbonato, é possível inferir que provavelmente houve hidrólise

de grupos ésteres presentes na Poli(PCL-TMC)uretana o que poderá explicar esta tendência na diminuição da  $T_g$  encontrada. Entretanto não se pode afirmar que ocorreu uma degradação baseando-se nas análises de DSC.

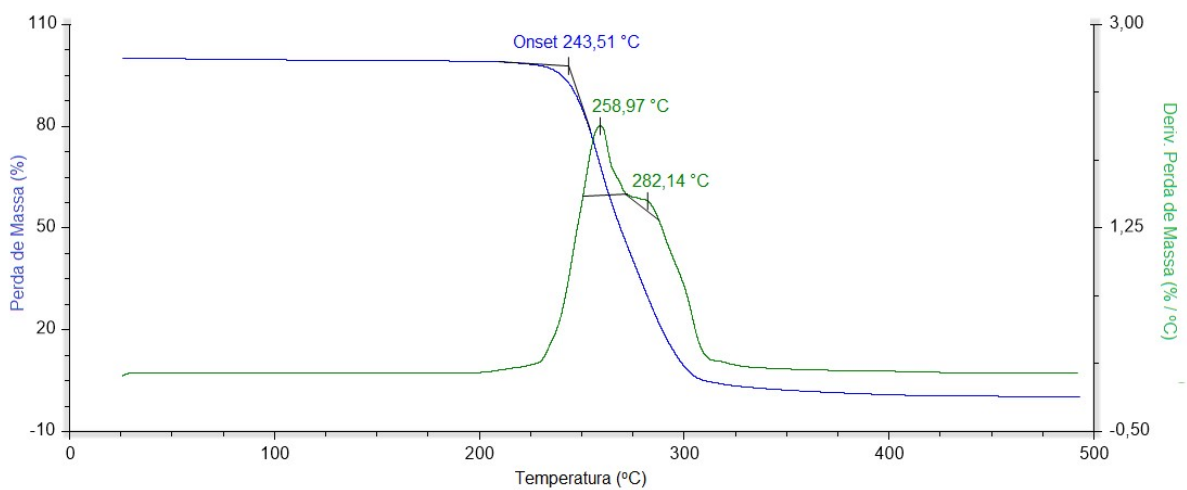
Já os termogramas da TG das amostras se encontram no anexo 5. Observou-se o retorno de dois estágios de decomposição térmica já na amostra retirada após uma semana do início do ensaio de degradação. Tal dinâmica se manteve em todas as outras amostras. As figuras 30 e 31 mostram os termogramas das amostras retiradas após 1 e 48 semanas, respectivamente, do início do ensaio de degradação.

Também foi possível observar que a  $T_{Onset}$  variou, e se aproximou do valor encontrado no Pré-polímero. Há aqui mais um indicativo de quebra de ligações permitindo assim diferentes fases se formando, contudo, observando o aspecto visual da poliuretana, não se observou diferenças na fase física das amostras, ou seja, a membrana que se encontrava no ensaio permaneceu sólida e com aspectos elastoméricos ao ser manuseada. Contudo para se verificar se houve mudança químicas estruturais ou mesmo das propriedades mecânicas são necessários outros ensaios, desde uma microscopia eletrônica por varredura (MEV) para verificar microscopicamente a superfície da membrana até um ensaio reológico para se observar se há mudanças mais significativas nas propriedades físico-químicas do material sintetizado. A tabela 3 mostra os resultados dos dois estágios de degradação e da  $T_{Onset}$  de todas as amostras.

**Figura 30** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 1 semana em PBS.



**Figura 31** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 48 semanas em PBS.



**Tabela 3** – Relação dos resultados encontrados nos Termogramas de TG das amostras de ensaio de degradação hidrolítica.

<b>Amostra</b>	<b>T<sub>Onset</sub>'s encontradas (°C)</b>	<b>1.º Estágio de perda de massa (°C)</b>	<b>2.º Estágio de perda de massa (°C)</b>
<b>1 Semana</b>	268	276	309
<b>2 Semanas</b>	260	271	304
<b>3 Semanas</b>	268	279	311
<b>4 Semanas</b>	258	272	304
<b>8 Semanas</b>	267	279	316
<b>12 Semanas</b>	264	274	308
<b>16 Semanas</b>	260	269	303
<b>20 Semanas</b>	256	273	306
<b>24 Semanas</b>	259	271	311
<b>28 Semanas</b>	258	270	309
<b>32 Semanas</b>	255	268	309
<b>36 Semanas</b>	245	262	284
<b>40 Semanas</b>	245	259	295
<b>44 Semanas</b>	239	258	289
<b>48 Semanas</b>	243	258	282

#### 4.9. ENSAIO DE REOLOGIA

Um fator importante destacado por Yamasaki et al. (2007) é levar em consideração os eventos térmicos do polímero, uma vez que as propriedades reológicas são fortemente afetadas pelas reações de degradação que começam a ocorrer no estado fundido. Porém, como nestes materiais sintetizados não se observa aparecimento de temperatura de fusão, optou-se por utilizar a temperatura de 110 °C. Esta temperatura foi escolhida baseada em trabalhos anteriores que caracterizaram poliuretanas elastoméricas. (LIU et al, 2017; KRIEGER, 2014).

Na figura 32 são apresentados os módulos de armazenamento ( $G'$ ) e os módulos de perda ( $G''$ ) em função da frequência a 110 °C. O módulo de armazenamento reflete a energia armazenada devido à deformação elástica no

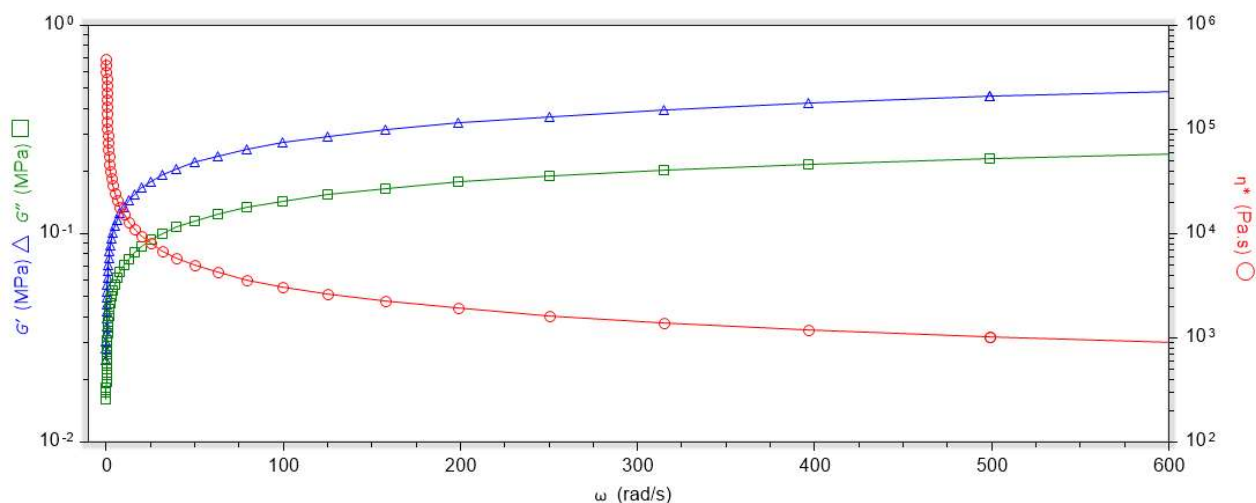
processo de deformação dos materiais e é comumente utilizado para caracterizar a elasticidade de polímeros (FANG et al, 2022; LIU et al, 2017).

As medidas apresentadas não foram corrigidas por nenhum modelo matemático e, por isso, são chamadas de aparentes. Conforme mostrado na figura 34 o módulo de armazenamento ( $G'$ ) da poliuretana aumentou com o aumento da frequência. Isto pode ser vinculado à formação de reticulações físicas entre as cadeias resultado do cisalhamento causado pelo aumento da frequência de modo que houve uma diminuição da capacidade de movimento da cadeia molecular respondendo à tensão aplicada.

Contudo, os resultados mostraram valores dos módulos de armazenamento e perda relativamente baixos sendo da ordem menor que 1 MPa. Liu e colaboradores (2017) em seu trabalho sobre caracterização morfológica e térmica de poliuretanas com diferentes extensores de cadeias estruturais observaram valores entre 10 MPa e 120 MPa de módulos de armazenamento e 1 MPa e 30 MPa de módulos de perda, números relativamente elevados frente ao material sintetizado neste trabalho. Entretanto, é importante ressaltar no trabalho de Liu e colaboradores (2017) que os materiais sintetizados que possuíam uma separação entre as fases rígidas e flexíveis mais proeminente apresentavam maiores valores de módulo de armazenamento, e consequentemente os menores valores de módulos de armazenamento eram alcançados por aqueles que apresentavam menores separações entre segmentos flexíveis e rígidos. Estes resultados podem auxiliar a corroborar que a Poli(PCL-TMC)uretana não apresenta separação dos segmentos rígidos e flexíveis.



**Figura 32** – Curvas do módulo de armazenamento ( $G'$ ), módulo de perda ( $G''$ ) e viscosidade complexa ( $\eta^*$ ) em função frequência angular ( $\omega$ ).

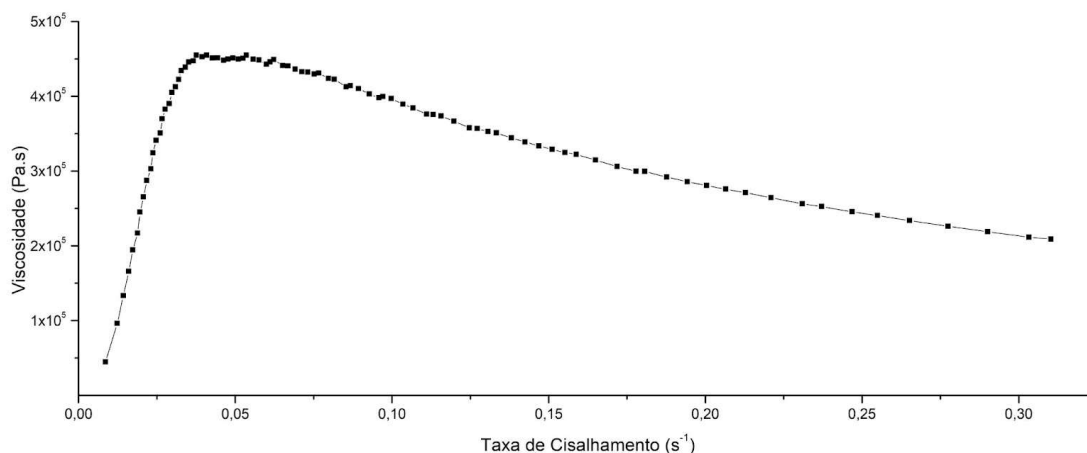


Convém citar que o PTMC possui viscosidades baixas entre 0,66 e 123 Pa.s, o que também pode explicar valores de módulos de armazenamento baixos do material sintetizado neste trabalho. (AMSDEN *et al*, 2009) Em seu trabalho de caracterização de poliuretanas termoplásticas com segmentos flexíveis compostos de policarbonatos, Rwei e colaboradores (2021) observaram que poliuretanas compostas de politrimetileno carbonato possuía uma viscosidade complexa até sete vezes menor que poliuretanas que continham em sua composição o polihexametileno carbonato, tal fato é atribuído à considerável redução na interação da polaridade das cadeias de PTMC em altas temperaturas fazendo com que as atrações intermoleculares sejam perdidas. (RWEI *et al*, 2021; JIANG *et al*, 2018).

É possível verificar uma rápida diminuição da viscosidade complexa no início (frequência abaixo de 50 rad/s), e com o aumento da frequência a queda foi mais lenta. Sabe-se que as cadeias moleculares de poliuretanas se agregam por reticulações físicas causadas por ligações de hidrogênio e também por forças intermoleculares, contudo em menores frequências a viscosidade complexa foi mais suscetível ao cisalhamento levando à quebra de interações intermoleculares enfraquecendo-as resultando nesta rápida diminuição. Estas reticulações físicas provenientes de ligação de hidrogênio e forças intermoleculares foram quebradas com o aumento da frequência de cisalhamento mais lentamente (acima de 50 rad/s). (JIANG *et al*, 2021).

A figura 33 apresenta a viscosidade em função da taxa de cisalhamento da Poli(PCL-TMC)uretana.

**Figura 33** – Viscosidade em função da taxa de cisalhamento.



A viscosidade diminuiu com o aumento da taxa de cisalhamento (s<sup>-1</sup>). É possível verificar um platô de viscosidade constante em baixas taxas de cisalhamento, seguido de uma diminuição da viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento. Esta diminuição poderia estar relacionada a perda/quebra das interações entre as cadeias moleculares da poliuretana, reduzindo, assim, a resistência ao fluxo da Poli(PCL-TMC)uretana no estado amolecido (JIANG *et al*, 2021).

Em termos gerais, uma maior viscosidade leva a maiores dificuldades no processamento, porém uma menor viscosidade não necessariamente é um ponto positivo quando se trata de materiais que serão submetidos à compressão e à cisalhamento. Uma das demandas do estado da arte em materiais poliméricos é o desenvolvimento de materiais que possam ser utilizados em impressões tridimensionais, trazendo assim a manufatura aditiva para a discussão de novos compósitos e biopolímeros que além de poderem ser utilizados como arca-bouços na engenharia tecidual, também possam ser processados nas técnicas de impressão 3D.

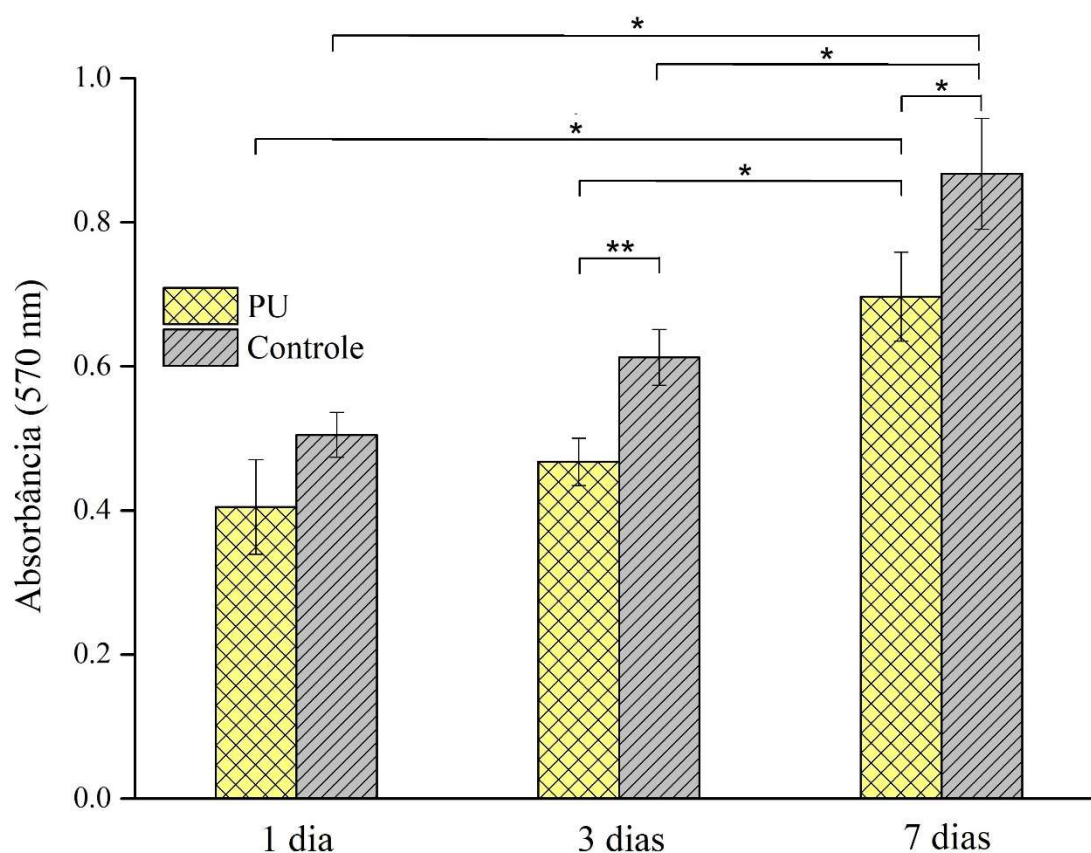
#### 4.10. ENSAIOS DE BIOCOMPATIBILIDADE

O teste de citotoxicidade foi realizado a fim de estudar a biocompatibilidade do Poli(PCL-TMC)uretana. Houve a semeadura de CTM diretamente em membranas da poliuretana durante 1, 3 e 7 dias e a quantidade de formazan formado pelo metabolismo mitocondrial foram medidos após a exposição ao MTT. Deste modo foi possível mensurar comparado ao controle, possível interferência da atividade celular e avaliar possível diminuição na qualitativa de células em detrimento de menor taxa metabólica detectada. No entanto, a avaliação quantitativa com acurácia foi realizada pelos ensaios de viabilidade com o kit Live/Dead. Os resultados com o MTT revelaram conforme pode ser observado na figura 34 que houve discreta diminuição da atividade celular após 1 dias em cultura o qual foi refletida consequentemente nos dias subsequentes, sendo estatisticamente significativos em relação ao seu respectivo controle do mesmo dia equivalente. Assim, os resultados apresentados mostraram que as membranas sustentaram a viabilidade celular ao longo dos tempos de cultivo. Portanto, mesmo com discreta diminuição em relação ao controle, em até 7 dias de cultivo celular não apenas não foi identificado efeito citotóxico nas células cultivadas diretamente sobre as membranas de poliuretana, como as membranas se mostraram capazes de sustentar o crescimento celular até este tempo.

Diversas pesquisas mostram, que tanto a poliuretana, como a policaprolactona e o trimetileno carbonato, apresentam citocompatibilidade (DOVE et al 2021; FUKUSHIMA, 2016; GHORBANI et al., 2015; ROCHA et al., 2014; RUIZ et al, 2013; GUELCHER, 2008), entretanto, uma vez que a literatura em relação à poliuretana à base destes dois polímeros (PCL e TMC) é bastante escassa, algumas de suas propriedades físico-químicas são desconhecidas, bem como a distribuição molecular de seus grupamentos funcionais ao longo da estrutura polimérica, bem como ocorreria a adesão celular sobre estes materiais.

**Figura 34** – Ensaio de viabilidade de células-tronco mesenquimais por MTT sobre membranas de Poli(PCL-TMC)uretana após 1, 3 e 7 dias em cultura.

Resultados representados pela média  $\pm$  desvio padrão. Diferença estatística entre os grupos demonstrado por \* $p < 0,01$  e \*\* $p < 0,05$ .



Para além dos resultados de MTT apresentados, as membranas foram também submetidas ao ensaio de citocompatibilidade por MVCL, no qual o kit Live/Dead evidenciou a morfologia das células aderidas sobre as amostras de poliuretano, bem como foi utilizado como parâmetro quantitativo de densidade celular. A figura 35 apresenta as micrografias da cultura de células em que se observa que houve proliferação ao longo do tempo no controle, contudo no material houve uma dinâmica um pouco diferenciada.

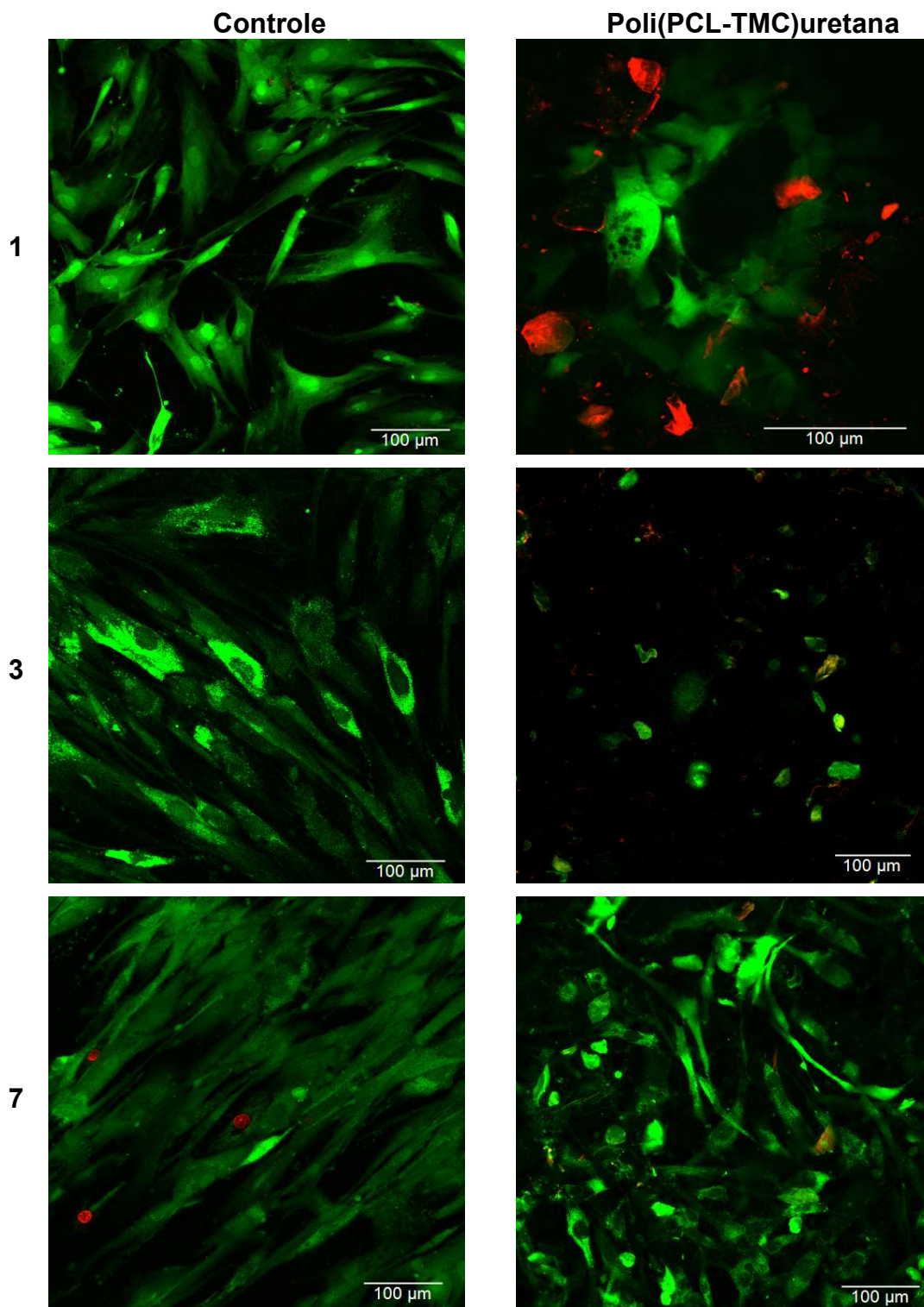
A avaliação morfológica das CTMs sobre as membranas mostrou que no dia 1, o controle apresentou distribuição de células subconfluentes em formato irregular ricas em filopódios e espriamento com citoplasma homogeneamente distribuído e núcleo central evidente. Nas células aderidas às membranas de poliuretano mostravam uma orientação morfológica irregular preferencialmente

mais retraída repleta de vesículas que poderiam indicar estresse celular, além de fragmentos de células dispersas e células mortas (marcações vermelhas), o qual são indicativas de resquícios citoplasmáticos de células mortas em momento mais inicial. No dia 3, o controle indicou organização da morfologia predominantemente fusiforme com citoplasma intensamente marcado em região de área perinuclear o que indicam metabolismo celular maior e alto grau de espraiamento, enquanto que as células aderidas nas membranas apresentaram uma densidade heterogeneamente dispersas, esféricas e características de picnose. Essas condições indicam morte celular, baixo espraiamento em razão do formato esférico.

Enfim, no sétimo dia em cultura, as células apresentam-se subconfluentes com morfologia alongada e fusiforme em alta densidade e espraiamento no grupo controle, já nas membranas apresentaram alta densidade de células sem orientação, sendo a maioria poligonal amorfa semelhante à apresentação do controle do dia 1. Essa característica demonstra que houve um restabelecimento da capacidade de adesão da célula e sua respectiva proliferação, pois foram identificadas células em mitose, e, portanto, é um indicativo de uma readaptação para adesão e sobrevivência direta sobre as membranas de poliuretanas. Essa característica observada de readaptação, já foi descrita em outros materiais biocompatíveis, como cerâmicas (ANJOS *et al*, 2019), e outros biomateriais (GROTH *et al*, 1995). Os resultados obtidos por MVCL corroboram com os resultados obtidos nos ensaios de MTT, em que é possível observar uma diminuição da quantidade das células, embora ao longo do tempo, ocorra um progressivo aumento da densidade

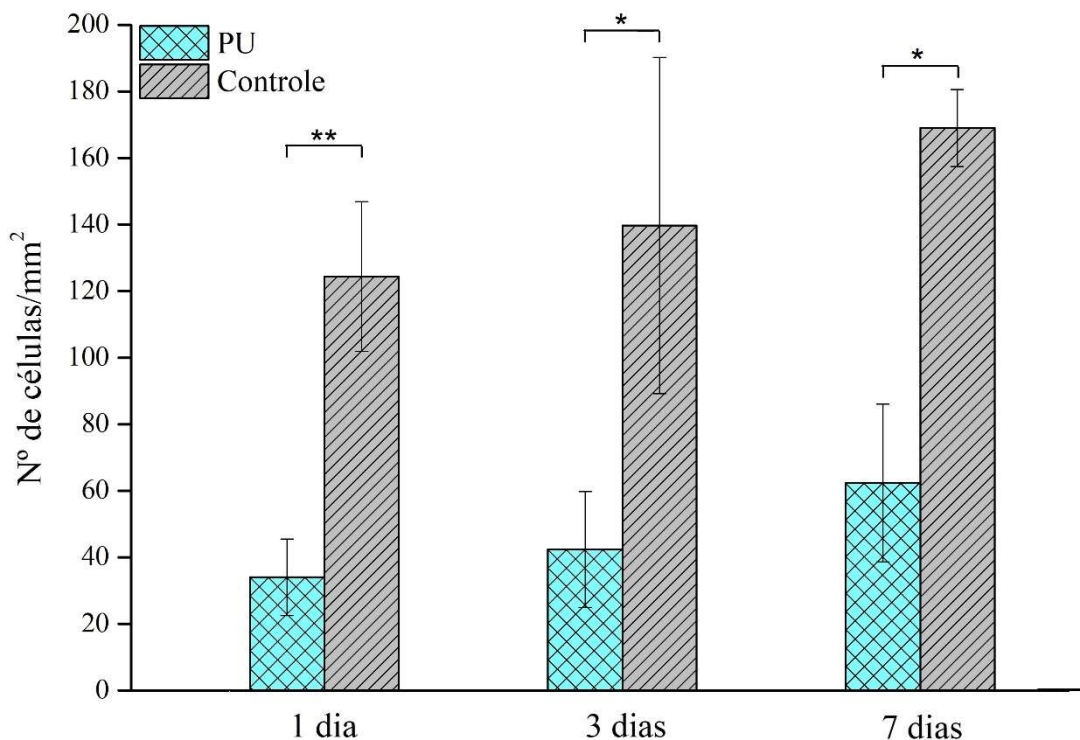
Essa dinâmica diferenciada entre o controle e a membrana pode ser vinculada às principais características que um material deve possuir para possibilitar a adesão celular, sendo elas: 1) presença de poros bem como a topografia do material; 2) hidrofiliabilidade; 3) Taxa de degradação da superfície; 4) carga de superfície e 5) ângulo de contato, (YU *et al*, 2020; INTHANON *et al*, 2019) sendo este último algo que deve ser observado com o resultado já apresentado neste trabalho e será discutido mais a frente.

**Figura 35** – Micrografias de varredura confocal a laser identificando as CTMs aderidas à membrana de Poli(PCL-TMC)uretana (à direita) e controle em lamínula (à esquerda) em diferentes tempos de cultivo (1, 3 e 7 dias). Em verde é identificado a célula com o seu núcleo bem evidenciado ao centro, já o vermelho evidencia células mortas ou também a presença de fragmentos destas.



A quantificação das CTMs sobre as membranas de Poli(PCL-TMC)uretana e do controle pode ser observada na figura 36. É possível observar que houve crescimento tanto no controle quanto na membrana com o decorrer do tempo, e também é possível verificar a diferença significativa entre a membrana e o controle, sendo que este apresentou uma maior quantidade de células em todos os dias.

**Figura 36** – Análise quantitativa da proliferação de CTMs em membranas de Poli(PCL-TMC)uretana realizada por MVCL após 1, 3 e 7 dias em cultura. Resultados representados pela média  $\pm$  desvio padrão. Diferença estatística entre os grupos demonstrado por  $*p < 0,01$  e  $**p < 0,05$ .



De uma maneira abrangente, na biologia, as reações são realizadas entre superfícies, tanto nas interações entre células e sua matriz quanto células e materiais (CASTNER; RATNER, 2002). A adesão celular à superfícies de biomateriais é realizada através da formação de contatos focais das células, que são regiões de interações com o substrato onde ocorre o ancoramento das referidas células ao material. Os pontos de adesão são formados por proteínas

transmembrana denominadas integrinas, que se ligam aos filamentos de actina que fazem parte do citoesqueleto, permitindo assim a mecanotransdução entre o substrato e a célula, formando um complexo de adesão. A formação deste complexo é essencial na sinalização celular para direcionar a migração, proliferação e diferenciação (LI et al, 2021; DUMBAULD et al, 2013; ZHONG et al, 2012; HONARMANDI et al, 2011 GEIGER et al, 2001).

A hidrofiliidade de um biomaterial é uma característica importante que interfere diretamente na adesão celular. Durante a adesão e o espraiamento celular estático *in vitro*, as células passam por três estágios distintos enquanto se adaptam à nova superfície: 1) fixação do corpo celular ao substrato; 2) achatamento e disseminação da célula com reorganização do citoesqueleto e 3) formação dos contatos de adesão focal entre a célula e o material (JURAK et al, 2021; KHALILI et al, 2015 ; XU et al, 2007).

Na literatura científica há resultados conflitantes quanto à adesão celular e a presença de superfícies hidrofílicas ou hidrofóbicas, estes resultados podem ser explicados devido ao uso de diferentes materiais, com diferentes topografias e composição química na superfície (WANG; SONG et al, 2020; BAUER et al, 2018). Além de que a adesão pode ser influenciada pelo tipo celular utilizado, uma vez que linhagens diferentes aderem a superfícies com ângulos de contatos distintos (STACHEWICZ; METWALLY 2019; DOWLING et al, 2011).

Em estudos com fibroblastos, foi verificado que há maior adesão e proliferação em biomateriais com hidrofiliidade moderada, bem como CTMs que espraiaram e apresentaram morfologia típica quando presentes em substratos hidrofílicos com ângulos de contato intermediários, em contraste com CTMs semeadas em superfícies hidrofóbicas que mostraram morfologias contraídas e baixa adesão (YANG et al, 2020; HAO et al, 2014). Sendo assim, estes resultados sugerem que as CTMs podem responder à superfícies hidrofílicas. Segundo Mittal (2004), as lamínulas Thermanox® apresentam um ângulo de contato de 66°. Ao se comparar com o ângulo de contato da Poli(PCL-TMC)uretana encontrada e apresentada neste trabalho (88°) é possível inferir que esta diferença pode ajudar a explicar a menor adesão no material frente ao controle. Contudo, tais diferenças não inviabilizaram a adesão e proliferação das



células sobre o material. Portanto, mesmo que o ângulo de contato do material esteja próximo ao limítrofe para ser considerado hidrofóbico (acima de  $90^\circ$ ), os resultados demonstram que as células foram capazes de espalhar após determinado tempo conforme verificado na figura 35.

O conjunto dos resultados apresentados mostrou afinidade das células ao material, mesmo que num primeiro momento a adesão e proliferação tenha se mostrado menor que o controle. Tendo em vista que os biomateriais são destinados a interagir com o sistema biológico para substituir o tecido que perdeu sua função (WILLIAM, 2009), as membranas e arcabouços produzidos a partir da Poli(PCL-TMC)uretana possuem potencial para esta aplicação, sendo capazes de apoiar a adesão, manutenção e proliferação celular.

## 5. CONCLUSÕES.

A síntese de uma nova poliuretana à base de PCL e TMC foi alcançada com sucesso. O espectro de FTIR mostrou a presença de grupos químicos relacionando moléculas de TMC e PCL no pré-polímero sintetizado. Além disso, o grupo uretano estava presente no polímero final sintetizado. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  corroborou a presença de todos os reagentes envolvidos nas duas etapas da copolimerização.

A caracterização térmica por DSC demonstrou que a temperatura de transição vítrea próxima a  $-39\text{ }^\circ\text{C}$  se encontra bastante próxima às temperaturas encontradas em poliuretanas com composições similares, indicando a propriedade elastomérica do material sintetizado. Também foi possível observar que o material não possui temperaturas de fusão e de cristalização, indicando a possibilidade de se tratar de um material amorfo. Já a análise termogravimétrica (TG) permitiu avaliar a estabilidade térmica do material, onde se encontrou a  $T_{\text{onset}}$  de  $269\text{ }^\circ\text{C}$  e  $T_d$  de  $288\text{ }^\circ\text{C}$ , verificando assim que um dispositivo corpóreo produzido a partir do polímero se apresentará estável quando inserido em algum organismo.

O teste de tração mostrou que a poli(PCL-TMC)uretana possui alta capacidade de alongamento e baixo valor de módulo de Young demonstrando a potencial utilização para finalidades que demandam esta característica. Notou-se também a estabilidade à degradação hidrolítica do polímero sintetizado, uma vez que não se verificou variação nas massas das amostras submetidas de 1 a 48 semanas de ensaio, contudo serão necessários outros ensaios para verificar a degradação do material em ambientes biológicos, já que os ensaios térmicos das membranas utilizadas no ensaio de degradação mostraram pequenas variações em comparação com o material original.

O ensaio de reologia apresentou a característica pseudoplástica da poliuretana bem como permitiu observar módulos de armazenamento e perda relativamente baixos, em grande parte devido ao TMC estar presente ao material, bem como a inexistência de separação dos segmentos flexíveis e rígidos.

Os ensaios de biocompatibilidade apresentaram uma leve diminuição da na quantidade de células e atividade metabólica em no dia 1, porém observou-se que as células-tronco mesenquimais apresentaram recuperação e assim houve adesão e crescimento compatível com os controles após 7 dias de cultivo, indicando que o polímero inédito obtido se mostrou biocompatível.

Estes resultados permitem concluir que este novo material elastomérico sintetizado possui potencial para ser utilizado em aplicações biomédicas, como por exemplo na obtenção de arcabouços para engenharia tecidual no reparo de defeitos em tecidos cartilagosos e cardíacos.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS.**

- Realizar o ensaio de degradação enzimática do material sintetizado.
- Submeter a poli(PCL-TMC)uretana à ensaios mecânicos de compressão.
- Avaliar suas características termomecânicas pelo ensaio de TMA.
- Verificar a possibilidade de utilização do material em impressão 3D.
- Desenvolver variações nas composições do PCL-diol e TMC e caracterizar os materiais sintetizados.
- Estudar a possibilidade de utilizar o material para aplicações com liberação controlada de fármacos.
- Avaliar o crescimento celular tridimensional *in vitro* utilizando MEV.
- Analisar a viabilidade biológica através do teste *in vivo*.

## REFERÊNCIAS

Abedalwafa, M.; Wang, F. J.; Wang, L.; Li, C. J. Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review. *Reviews on Advanced Materials Science*. 2013, 34, 123-140.

Al-Azemi, T. F.; Harmon, J. P.; Bisht, K. S. Enzyme-Catalyzed Ring-Opening Copolymerization of 5-Methyl-5-benzyloxycarbonyl-1,3-dioxan-2-one (MBC) with Trimethylene Carbonate (TMC): Synthesis and Characterization. *Biomacromolecules*. 2000 1, 493-500.

Alperin, C.; Zandstra, P. W.; Woodhouse, K. A. Polyurethane films seeded with embryonic stem cell-derived cardiomyocytes for use in cardiac tissue engineering applications. *Biomaterials*. 2005, 26, 35, 7377–7386.

Amass, W.; Amass, A., Tighe, B. A review of biodegradable polymers: uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies. *Polymer International*. 1998, 47, 89-144.

Amsden, B. G.; Babasola, O.; Pang, S. C; et al. Low Viscosity Poly(trimethylene carbonate) for localized Drug Delivery: Rheological Properties and in vivo degradation. *Macromolecular Bioscience*. 2009, 9, 786–794.

Anjos, S.; Mavropoulos, E.; Hausen, M.A.; et al. Impact of crystallinity and crystal size of nanostructured carbonated hydroxyapatite on pre-osteoblast in vitro biocompatibility. *J Biomed Mater Res A*. 2019, 107, 9, 1965-1976.

Arai, K.; Tanaka, M.; Yamamoto, S.; et al. Effect of pore size of honeycomb films on the morphology, adhesion and cytoskeletal organization of cardiac myocytes. *Colloids and surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2008, 313-314, 530-535.

Araujo, J. V.; Martins, A.; Leonor, I. B.; *et al.* Surface controlled biomimetic coating of Polycaprolactone nanofiber meshes to be used as bone extracellular matrix analogues. *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition*. 2008, 19, 1261-1278.

Armani, D. K.; Liu, C. Microfabrication technology for polycaprolactone, a biodegradable polymer. *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2000, 10, 80-84.

Ashammakhi, N.; Nejad, A. G.; Tutar, R.; *et al.* Highlights on Advancing in Tissue Engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2021.

Avérours, L.; Wendels, S. Biobased polyurethanes for biomedical applications. *Bioactive Materials*. 2021, 6, 4, 1083-1106.

Báez, J. E.; Marcos-Fernández, A. Degradable poly(ester-ether urethane)s derived of AB<sub>2</sub> miktoarm star copolymer poly(ethylene glycol-( $\epsilon$ -caprolactone)<sub>2</sub>)diol: Synthesis, characterization and degradation. *Reactive & Functional Polymers*. 2012, 72, 349-357.

Bai, W.; Zhang, L.; *et al.* Preparation and degradation characteristics of biodegradable elastic poly(1,3-trimethylene carbonate) network. *Polymer Degradation and Stability*. 2021, 193, 109718.

Barbanti, S. H.; Zavaglia, C. A. C.; Duek, E. A. R. Polímeros Biorreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. *Polímeros*. 2005, 15, 13-21.

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

Barrera-Rivera, K. A.; Martinez-Richa, A.; Peponi, L.; *et al.* Synthesis, characterization and hydrolytic degradation of polyester-urethanes obtained by lipase biocatalysis. *Polymer Degradation and Stability*. 2014, 108, 188-194.

Bat, E.; *et al.* Ultraviolet light crosslinking of poly(trimethylene carbonate) for elastomeric tissue engineering scaffolds. *Biomaterials Science and Technology*. 2010, 31, 8696-8705.

Bauer, S.; Park, J.; Mark, K. von der; Schmuki, P. Improved attachment of mesenchymal stem cells on super-hydrophobic TiO<sub>2</sub> nanotubes. *Acta Biomaterialia*. 2008, 4, 5, 1576–1582.

Beaufils, P.; Bouyarmine, H.; Pujol, N.; *et al.* Polyurethane scaffold in lateral meniscus segmental defects: Clinical outcomes at 24 months follow-up. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2013, 5.

Becker, M. L.; Gall, K.; *et al.* Fabrication of biomedical scaffolds using biodegradable polymers. *Chemical Reviews*. 2021, 121, 18, 11238-11304.

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

Blanquer, S.; Catrouillet, S.; Ramonda, M., F.; *et al.* Photo-cross-linked Poly(trimethylene carbonate)/Poly( $\epsilon$ -caprolactone) triblock copolymers with controlled architectures: from phase-separated structures to shape-memory materials. *ACS Applied Polymers Materials*. 2021, 3, 10, 4966-4976.

Boccaccini, N.N.; Jawad, H.; Lyon, A.R.; Harding, S.E.; Ali, A.R. Myocardial tissue engineering: a review. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2007, 1, 327–342.

Bonvent, J. J.; Alavarse, A. C.; *et al.* Features and strategies for scaffolds design and production for tissue engineering. *Química Nova*. 2022, XY, 00, 1-15.

Boyd, D.; O'Connell, K.; *et al.* Advances in Degradable Embolic Microspheres: A state of the art review. *Journal of Functional Biomaterials*. 2018, 9, 14.

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

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

Carlotti, S.; Peruch, F.; *et al.* Ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -lactones and copolymerization with other cyclic monomers. *Progress in Polymer Science*. 2020, 110, 101309.

Castner, D. G.; Ratner, B. D. Biomedical surface science: Foundations to frontiers. *Surface Science*. 2002, 500, 1–3, 28–60.

Cauich-Rodríguez, J. V.; Hernandez-Baltazar, E.; *et al.* Synthesis and characterization of metformin-pluronic based polyurethane for controlled drug delivery. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2021, 70, 9, 656-667.

Chandra, R.; Rustgi, R. Biodegradable polymers. *Progress in Polymer Science*. 1998, 23, 1273-1335.

Chapekar, M. Tissue engineering: challenges and opportunities. *J Biomed Mater Res*. 2000, 53, 617-620.



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

Chen, Q.; Liang, S.; Thouas, G. A. Elastomeric biomaterials for tissue engineering. *Progress in Polymer Science*. 2013, 38, 584-671.

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

Cheng, C.; Yu, Y.; Zou, J. Synthesis and biomedical applications of functional poly( $\alpha$ -hydroxyl acid)s. *Polymer Chemistry*. 2014, 5, 5854-5872.

Chinelatto, M. A.; Finotti, P. F. M.; Costa, L. C. Immiscible poly(lactic acid)/poly( $\epsilon$ -caprolactone) for temporary implants: compatibility and cytotoxicity. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017, 68, 155-162.

Choi, S. M.; Shin, E. J. Advances in waterborne polyurethane-based biomaterials for biomedical applications. *Novel Biomaterials for regenerative Medicine*. 2018, 1077, 251-283.

Cima, L.G.; Ingber, D.E.; Vacanti, C. A. Langer, R. Hepatocyte culture on biodegradable polymeric substrates. *Biotechnology and bioengineering*. 1991, 38, 145-158.

Dai, N. T.; Williamson, M. R.; Khammo, N.; *et al.* Composite cell support membranes based on collagen and polycaprolactone for tissue engineering of skin. *Biomaterials*. 2004, 25, 4263-4271.

Daniele, M.; Menegatti, S.; *et al.* Resorbable elastomers for implantable medical devices: highlights and applications. *Polymer International*. 2021.

Darensbourg, D. J.; Horn Jr, A.; Moncada, A. I. A facile catalytic synthesis of trimethylene carbonate from trimethylene oxide and carbon dioxide. *Green Chemistry*. 2010, 8, 1376-1379.

Datta, J.; Parcheta, P. Structure-rheology relationship of fully bio-based linear polyester polyols for polyurethanes – Synthesis and investigation. *Polymer Testing*. 2018, 67, 110–121.

Datta, J.; Glowinska, E.; Kasprzyk, P. Structure and properties comparison of poly(ether-urethane)s based on nonpetrochemical and petrochemical polyols obtained by solvent free two-step method. *European Polymer Journal*. 2021, 157, 110673.

Datta, D.; Mahto, S.; *et al.* Biodegradability and property assessment of different categorized polymeric films. *Materials Today: Proceedings*. 2021, 43, 2, 2014-2024.

De Geest, B. G.; Benetti, E. M.; Golba, B. Biomaterials applications of cyclic polymers. *Biomaterials*. 2021, 267, 120468.

De La Fuente, J. L.; Lucio, B. Rheological cure characterization of na advanced functional polyurethane. *Thermochimica Acta*. 2014, 596, 6–13.

Dove, A. P.; Arno, M. C.; Chiaradia, V. *et al.* Aliphatic Polycarbonates from cyclic carbonate monomers and their application as biomaterials. *Chemical Reviews*. 2021, 121, 18, 10865 – 10907.

Dowling, D. P.; Miller, I. S.; Ardhaoui, M.; Gallagher, W. M. Effect of Surface Wettability and Topography on the Adhesion of Osteosarcoma Cells on Plasma-modified Polystyrene. *Journal of Biomaterials Applications*. 2011, 26, 3, 327–347.

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

Duda, A.; Socka, M.; Adamus, A.; *et al.* Lactide/trimethylene carbonate triblock copolymers: Controlled sequential polymerization and properties. *Polymer*. 2016, 87, 50-63.

Dumbauld, D. W.; Lee, T. T.; *et al.* How vinculin regulates force transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013, 110, 24, 9788–93.

Eldsäter, C.; Erlandson, B.; Renstad, R.; *et al.* The biodegradation of amorphous and crystalline regions in film-blown poly( $\epsilon$ -caprolactone). *Polymer*. 2000, 41, 1297-1304.

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

Erbil, H. Y. The debate on the dependence of apparent contact angles on drop contact area or three-phase contact line: A review. *Surface Science Reports*. 2014, 69, 325–365.

Eshraghi, S., Das, S. Mechanical and microstructural properties of polycaprolactone scaffolds with one-dimensional, two-dimensional, and three-dimensional orthogonally oriented porous architectures produced by selective laser sintering. *Acta Biomaterialia*. 2010, 6, 2467-2476.

Esposito, A. R. Crescimento de fibrocondrócitos sobre arcabouço de PLDLA/PCL-T para aplicação como prótese de menisco. 2010. P. 10.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

Fabbri, P.; Bondioli, F.; Messori, M.; *et al.* Porous scaffolds of polycaprolatone reinforced with *in situ* generated hydroxyapatite for bone tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2010, 21, 343-351.

Fan, Z.; Liao, L.; Dong, J.; *et al.* Microstructure-property relationship of L-lactide/trimethylene/glycolide terpolymers as cardiovascular stent material. *European Polymer Journal*. 2015, 66, 429-436.

Fang, C.; Zhou, X.; Lei, W.; *et al.* Recent advances in synthesis of waterborne polyurethane and their application in water-based ink: a review. *Journal of Materials Science & Technology*. 2015, 31, 708-722.

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

Fang, C., Pei, H., Lei, W. *et al.* Influence of nanocrystalline cellulose extracted from different precursors on properties of polyurethane elastomer composites, *Composites Science and Technology*. 2022, 218, 109159.

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

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

Fukushima, K. Poly(trimethylene carbonate)-based polymers engineered for biodegradable functional biomaterials. *Biomaterials Science*. 2016, 4, 1, 9–24.

Ganji, Y.; Kasra, M.; Kordestani, S. S.; Hariri, M. B. Synthesis and characterization of gold nanotube/nanowire-polyurethane composite based on castor oil and polyethylene glycol. *Materials Science and Engineering C*. 2014, 42, 341-349.

Geiger, B.; Bershadsky, A.; Pankov, R.; Yamada, K. M. Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix and the cytoskeleton. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2001, 2, 11, 793–805.

Ghorbani, F. M.; Kaffashi, B.; Shokrollahi, P.; et al. PCL/chitosan/Zn-doped nHA electrospun nanocomposite scaffold promotes adipose derived stem cells adhesion and proliferation. *Carbohydrate Polymers*. 2015, 118, 133–142.

Golchin, A.; Saadatfar, A.; et al. Bilayer Scaffolds for interface tissue engineering and regenerative medicine: a systematic reviews. *Cell biology and translacional medicine*. 2021, 14, 83-113.

Gómes, C. M.; Gutiérrez, D.; et al. Structure-property relationships of polycarbonate diol-based polyurethanes as a function of soft segment content and molar mass. *Journal of Applied Polymer Science*. 2014, 132, 12, 41704.

Groth, T.; Falck, P.; Miethke, R-R. Cytotoxicity of Biomaterials - Basic Mechanisms and In Vitro Test Methods: A Review. *Alternatives to Laboratory Animals*. 1995, 23, 6, 790-799.

Grunlan, M. A.; Woodard, L.N. Hydrolytic degradation and erosion of polyester biomaterials. *ACS Macro Letters*. 2018, 7, 8, 976-982.

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

Gu, Z.; Yang, L.; Li, J.; Li, M. The *in vitro* and *in vivo* degradation of cross-linked poly(trimethylene carbonate)-based networks. *Polymers*. 2016, 8, 151.

Guan, J.; Fujimoto, K. L.; Sacks, W. R.; *et al.* Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications. *Biomaterials*. 2005, 26, 3961-3971.

Guelcher, S. A.; Srinivasan, A.; Dumasa, J. E.; *et al.* Synthesis, mechanical properties, biocompatibility, and biodegradation of polyurethane networks from lysine polyisocyanates. *Biomaterials*. 2008, 29, 1762-1775.

Guillaume, S. M. Recent advances in ring-opening polymerization strategies toward  $\alpha,\omega$ -hydroxy-telechelic polyesters and resulting copolymers. *European Polymer Journal*. 2013, 49, 768-779.

Guironnet, D.; Miller, S. A.; *et al.* Recent Trends in Catalytic Polymerizations. *ACS Catalysis*. 2019, 9, 12, 11153-11188.

Gloria A.; De Santis, R.; Ambrosio, L. Polymer-based composite scaffolds for tissue engineering. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*. 2010, 8, 57-67.

Hajebi, S.; Nasr, S. M.; *et al.* Bioresorbable composite polymeric materials for tissue engineering applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2021, 926-940.

Hao, L.; Yang, H.; Du, C.; Fu, X.; et al. Directing the fate of human and mouse mesenchymal stem cells by hydroxyl-methyl mixed self-assembled monolayers with varying wettability. *Journal of materials chemistry. B*. 2014, 2, 30, 4794–4801.

Haseeb, A. S. M. A.; Basirun, W. J.; et al. Recent advances in tissue engineering scaffolds based on polyurethane and modified polyurethane. *Materials Science and Engineering: C*. 2021, 118, 111228.

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

Hedrick, J. L.; et al. Application of complex macromolecular architectures for advanced microelectronic materials. *Chemistry – A European Journal*. 2002, 8, 3308-3319.

Hermanová, S.; Reinisová, L. Poly(trimethylene carbonate-co-valerolactone) copolymers are materials with tailorable properties: from soft to thermoplastic elastomers. *Real Society of Chemistry*. 2020, 10, 44111-44120.

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

Hoidy, W. H.; Al-Mulla, E. A. J.; Al-Janabi, K. W. Mechanical and Thermal Properties of PLLA/PCL modified clay nanocomposites. *Journal of Polymers Environment*. 2010, 18, 608-616.

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

Honarmandi, P.; Lee, H.; Lang, M. J.; Kamm, R. D. A microfluidic system with optical laser tweezers to study mechanotransduction and focal adhesion recruitment. *Lab on a chip*. 2011, 11, 4, 684–94.

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

Howard, G. T. Biodegradation of polyurethane: a review. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2002, 49, 245-252.

Huang, W. M.; Salvekar, A. V.; Zhou, Y.; *et al.* Shape/temperature memory phenomena in un-crosslinked poly- $\epsilon$ -caprolactone (PCL). *European Polymer Journal*. 2015, 72, 282-295.

Hutmacher, D. W.; Woodruff, M. A. The return of a forgotten polymer – Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*. 2010, 35, 1217-1256.

Inthanon, K; Janvikul, W. *et al.* Intrinsic Cellular Responses of Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells Influenced by O<sub>2</sub>-Plasma-Modified and Unmodified Surface of Alkaline-Hydrolyzed 2D and 3D PCL Scaffolds. *J. Funct. Biomater*. 2019, 10, 52.

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

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



Jiang, J. X.; Fu, Y. C.; Zhang, Q. H.; Zhan, X. L.; Chen, F. Q. Novel amphiphilic poly(dimethylsiloxane) based polyurethane networks tethered with carboxybetaine and their combined antibacterial and anti-adhesive property. *Applied Surface Science*. 2017, 412, 1-9.

Jiang, F.; Ren, Z.; Zhao, W.; et al. Synthesis and Structure/Properties Characterizations of Four Polyurethane Model Hard Segments. *Real Society Open Science*. 2018, 5, 180536.

Jiang, F.; Renneckar, S.; Karaaslan, M.; et al. Superelastic and flexible 3D printed waterbone polyurethane/cellulose nanofibrils structures. *Additive Manufacturing*. 2021, 46, 102107.

Jiang, D.; Duan, J. Synthesis, Characterization and Properties of Antibacterial Polyurethanes. *Polymers*. 2022, 14, 1, 213.

Jurak, M.; Wiacek, A. E.; Ladniak, A. et al. What affects the biocompatibility of polymers?. *Advances in colloid and interface Science*. 2021, 294, 102451.

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

Khalili, A. A.; Ahmad, M. R. A Review of Cell Adhesion Studies for Biomedical and Biological Applications. *International journal of molecular sciences*. 2015, 16, 8, 18149–84.

Kenny, J. M.; Peponi, L.; Navarro-Baena, I.; et al. Synthesis and characterization of PCL-PLLA polyurethane with shape memory behavior. *European Polymer Journal*. 2013, 49, 893-903.

Kiesewetter, M. K.; *et al.* Organocatalysis: Opportunities and challenges for polymer synthesis. *Macromolecules*. 2010, 43, 2093-2107.

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

Kól, P.; Kól, B. Surface free energy of polyurethane coatings with improved hydrophobicity. *Colloid Polymer Science*. 2012, 290, 879 – 893.

Korpela, J.; Kokkari, A.; Korhonen, H.; *et al.* Biodegradable and bioactive porous scaffold structures prepared using fused deposition modeling. *Journal of Biomedical Materials Research B*. 2013, 101, 610-619.

Kowalski, A.; *et al.* Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin(II) octoate. Polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone and L,L-lactide co-initiated with primary amines. *Macromolecules*. 2005, 38, 8170-8176.

Krieger, The, Flow and Functional Models for Rheological Properties of Fluid Foods, 2014.

Kucinska-Lipka, J.; Gubanska, L.; Strankowski, M.; *et al.* Synthesis and characterization of cycloaliphatic hydrophilic polyurethanes, modified with L-ascorbic acid, as materials for soft tissues regeneration. *Materials Science & Engineering C*, 2017, 75, 671-681.

Kucinska-Lipka, J.; Gubanska, L.; Strankowski, M.; *et al.* Medical-grade PCL based polyurethane system for FDM 3D printing – Characterization and fabrication. *Materials*. 2019, 12, 887.

Lacroix, D.; Brunelli, M.; Perrault, C. M. Mechanical response of 3D Insert® PCL to compression. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017, 65, 478-489.

Lam, C. N. .; Wu, R.; Li, D.; Hair, M. .; Neumann, A. . Study of the advancing and receding contact angles: liquid sorption as a cause of contact angle hysteresis. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2002, 96, 169–191.

Lam, C. X. F.; Hutmacher, D. W.; Woodruff, M. A.; Toeh, S. H. Evaluation of polycaprolactone scaffold degradation for 6 months *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2009, 90, 906-919.

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

Leeuwen, A. C.; Van Kooten, T. G.; Grijpma, D. W.; *et al.* In vivo behavior of a biodegradable poly(trimethylene carbonate) barrier membrane: a histological study in rats.. *Journal of Materials Science in Medicine*. 2012a, 23, 1951-1959.

Leeuwen, A. C.; Huddleston Slater, J. J.; Grijpma, D. W.; *et al.* Guide bone regeneration in rat mandibular defects using resorbable poly(trimethylene carbonate) barrier membranes. *Acta Biomaterialia*. 2012b, 8, 1422-1429.

Lelkes, P. I.; Yang, M.; Orrego, S.; *et al.* On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook. *Bone research*. 2021, 9, 12.

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

Li, Q.; Yin, G.; Zhang, L. A convenient method to fabricate porous cross-linked PCL membrane by using dual pore-forming agents. *Materials Letters*. 2016, 181, 208-211.

Li, J.; Wang, J.; Yao, H.; Li, N.; Wang, K.; Li, X. Surface modification of cardiovascular stent material 316L SS with Estradiol-loaded Poly(trimethylene carbonate) film for better biocompatibility. *Polymers*. 2017, 9, 598.

Li, Q.; Zheng, W.; Li, X.; et al. Endothelial Cell Migration Regulated by surface topography of Poly( $\epsilon$ -caprolactone) nanofibers. *Biomaterials Science & Engineering*. 2021, 7, 10, 4959 – 4970.

Liu, D., Yang, R., Cheng, Y., et al. Morphology and thermal properties of polyurethane elastomer based on representative structural chain extenders, *Thermochimica Acta*. 2017, 653, 116-125.

Liu, X.; Xia, Y.; Liu, L.; Zhang, G.; Hou, Z. Synthesis of a novel biomedical poly(ester urethane) based on aliphatic uniform – size diisocyanate and the blood compatibility of PEG-grafted surfaces. *Journal of Biomaterial Applied*. 2018, 10, 1329-1342.

Liu, S.; Kim, S. Smart and biostable polyurethanes for long-term implants. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2018, 4, 5, 1479-1490.

Liu, S.; Hu, J.; Tan, J.; et al. Sequence-defined Synthetic Polymers for new generation functional biomaterials. *ACS Materials Letters*. 2021, 3, 1339-1356.

Lizundia, E.; Larrañaga, A. A review on the thermomechanical properties and biodegradation behaviour of polyesters. *European Polymer Journal*. 2019, 121, 109296.

Loh, X. J.; Li, Z.; Kai, D. *et al.* Polyester elastomers for tissue engineering. *Chemical Society Reviews*. 2018, 47, 4545-4580.

Lofgren, A.; Albertsson, A. C.; Dubois, P.; Jerome, R. Recent advances in ring-opening polymerization of lactones and related compounds. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 1995, C35, 379-418.

Luchesi, C.; Barbanti, S. H.; Joazeiro, P. P.; Duek, E. A. R. Cell Culture on PCL/PLGA Blends. *Journal of Applied Polymer Science*. 2010, 115, 2609-2615.

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

Marin, L.; Sandu, A.-I.; Ailincai, D.; *et al.* Amphiphilic chitosan-g-poly(trimethylene carbonate) – A new approach for biomaterials design. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021, 193, Part A, 414-424.

Matsuo, J.; Aoki, K.; Sanda, F.; Endo, T. Substituent effect on the anionic equilibrium polymerization of six-membered cyclic carbonates. *Macromolecules*. 1998, 31, 4432-4438.

Melchels, F. P. W.; Feijen, J.; Grijpma, D. W. A poly(D,L-lactide) resin for the preparation of tissue engineering scaffolds by stereolithography. *Biomaterial*. 2009, 30, 3801-3809.

Middleton, J. C.; Tipton, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*. 2000, 21, 2335-2346.

Mikos, A. G.; Temenoff, J. S. Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage. *Biomaterials*. 2000, 21, 431-440.

Mikos, A. G.; Diba, M.; Koons, G. L. Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials*. 2020, 5, 584-603.

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

Mittal, K. L. Contact Angle, Wettability and Adhesion. [s.l.] CRC Press, 2004.

Mohamed, R. M.; Yusoh, K. A Review on the Recent Research of Polycaprolactone. *Advanced Materials Research*. 2015, 1134, 249-255.

Mogosanu, G. D.; Grumezescu, A. M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014, 463, 127-136.

Motta, A. C.; Duek, E. A. R. Synthesis and characterization of a novel terpolymer based on L-lactide, D,L-lactide and trimethylene carbonate. *Materials research*. 2014, 17, 619-626.

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

Mozafari, M.; Ramakrishna, A. M.; *et al.* Electrospinning for tissue engineering applications. *Progress in Materials Science*. 2021, 117, 100721.

Nair, L. S.; Laurencin, C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*. 2007, 32, 762-798.

Nair, P. D.; Thomas, L. V.; *et al.* Assessing the 3D Printability of an elastomeric Poly(caprolactone-co-lactide) Copolymer as a potencial material for 3D printing tracheal scaffolds. *ACS Ômega*. 2022, 7, 8, 7002-7011.

Nakkabi, A.; Sadiki, M.; Fahim, M.; *et al.* Biodegradation of Poly(ester urethane)s by *Bacillus subtilis*. *Int. Journal of Environmental Research*. 2015, 9, 157-162.

Navarro, M.; Michiardi, A.; Castano, O.; Planell, J. A. Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the Royal Society Interface*. 2008, 5, 1137-1158.

Nederberg, F.; *et al.* Organocatalytic ring opening polymerization of trimethylene carbonate. *Biomacromolecules*. 2007, 8, 153-160.

Neppalli, R.; Causin, V.; Marega, C.; *et al.* Structure, Morphology, and Biodegradability of Poly( $\epsilon$ -caprolactone)-Based Nanocomposites. *Polymer Engineering & Science*. 2011, 51, 1489-1496.

Oprea, V.; Timpu, D.; Oprea, S. Design-properties relationships of polyurethanes elastomers depending on different chain extenders structures. *Journal of Polymer Research*. 2019, 26, 117.

Oréface, R. L.; Pereira, M. M.; Mansur, H. S. *Biomateriais; Fundamentos e aplicações* – Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006.

Oréface, R. L.; Pereira, I. M. *In situ* evaluation of structural changes in poly(ester-urethanes) during shape-memory cycles. *Polymer*. 2010, 51, 1744-1751.

Park, S.A.; Lee, S.H.; Kim, W.D. Fabrication of porous polycaprolactone/hydroxyapatite (PCL/HA) blends scaffolds using a 3D plotting system for bone tissue engineering. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2011, 34, 505-513.

Pastusiak, M.; Dobrzynski, P.; Kasperczyk, J.; Sobota, M.; Kaczmarczyk, B.; Janeczek, H. Synthesis of trimethylene carbonate/ $\epsilon$ -caprolactone copolymers initiated with zinc alkoxide: influence of copolymer chain microstructure in thermal and mechanical properties. *Polymer International*. 2017, 66, 1259-1268.

Pêgo, A. P.; Poot, A. A.; Grijpma, D. W.; Feijen, J. Copolymers of trimethylene carbonate and  $\epsilon$ -caprolactone for porous nerve guides: Synthesis and properties. *Journal of Biomaterials Science – Polymer Edition*. 2001, 12, 35-53.

Pêgo, A. P. Biodegradable polymers based on trimethylene carbonate for tissue engineering applications. 2002. P. 304. Tese (Doutorado) – Universidade de Twente, Holanda.

Pêgo, A. P.; Van Luyn, M. J.; Brouwer, L. A.; *et al.* In vivo behavior of poly(1,3-trimethylene carbonate) and copolymers of 1,3-trimethylene carbonate with D,L-lactide or epsilon-caprolactone: Degradation and tissue response. *Journal of Biomedical Materials Research A*. 2003a, 67, 1044-1054.

Pêgo, A. P.; Poot, A. A.; Grijpma, D. E.; Feijen, J. Physical properties of high molecular weight 1,3-trimethylene carbonate and D,L-lactide copolymers. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2003b, 14, 767-773.

Pêgo, A. P.; Rocha, D. N.; Fonseca, C.; Brites, P. Poly(Trimethylene Carbonate-co- $\epsilon$ -Caprolactone) promotes axonal growth. *Public Library of Science*. 2014, 9, e88593.

Penczek, P.; Frisch, K. C.; Szczepaniak, B.; Rudnik, E. Synthesis and properties of liquid crystalline polyurethanes. *Journal of Polymer Science – Part A – Polymer Chemistry*. 1993, 31, 1211-1220.

Peponi, L.; Kenny, J. M.; Navarro-Baena, I. Crystallization and thermal characterization of biodegradable tri-block copolymers and poly(ester-urethane)s



based on PCL and PLLA. *Polymer Degradation and Stability*. 2014, 108, 140-150.

Peponi, L.; Kenny, J. M.; Navarro-Baena, I. Design of biodegradable blends based on PLA and PCL: From morphological, thermal and mechanical studies to shape memory behavior. *Polymer Degradation and Stability*. 2016, 132, 97-108.

Pillai, C. K.; Sharma, C. P. Review paper: absorbable polymeric surgical sutures: chemistry, production, properties, biodegradability, and performance. *Journal of Biomaterials Applications*. 2010, 25, 291-366.

Pires, A. L. R.; Bierhalz, A. C. K.; Moraes, A. M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. *Química Nova*. 2015, 38, 957-971.

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

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

Prazeres, L.; Esposito, A. R.; Duek, E. A. R. *et al.* Avaliação da miscibilidade de blendas de poli(p-dioxanona) e poli(3-hidroxibutirato). *Revista UNIVILLE*. 2009, 14, 52-62.

Raghunath, J.; Salacinski, H. J.; Sales, K. M.; *et al.* Advancing cartilage tissue engineering: the application of stem cell technology. *Current Opinion in Biotechnology*. 2005, 16, 503-509.

Raghunath, J.; Rollo, J.; Sales, K. M.; *et al.* Biomaterials and scaffold design: key to tissue-engineering cartilage. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2007, 46, 73-84.

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

Ratner, B. D. Biomaterials: been there, done that, and evolving into the future. *Annual Review of Biomaterial Engineering*. 2019, 21, 171-191.

Rehman, I. U.; Haycock, J. W.; Iqbal, N.; *et al.* Recent concepts in biodegradable polymers for tissue engineering paradigms: a critical review. *International Materials Reviews*. 2018, 64, 2, 91-126.

Rezaei, M.; Sofla, R. L. M. *et al.* Preparation of electroactive shape memory polyurethane/graphene nanocomposites and investigation of relationship between rheology, morphology and electrical properties. *Composites Part B: Engineering*. 2019, 175, 107090.

Rocha, D. N.; Brites, P.; Fonseca, C.; Pêgo, A. P. Poly(Trimethylene Carbonate-co- $\epsilon$ -Caprolactone) Promotes Axonal Growth. *PLoS ONE*, 2014, 9, 2, e88593.

Rogulska, M.; Kultys, A.; Podkoeciłny, W. Studies on thermoplastic polyurethanes based on new diphenylethane-derivative diols. II. Synthesis and characterization of segmented polyurethanes from HDI and MDI. *European Polymer Journal*. 2007, 43, 1402-1414.

Rongen, J. J.; Tienem, T. G.; Bochove, B. V.; Grijpma D. W.; Buma, P. Biomaterials in search of a meniscus substitute. *Biomaterials*. 2014, 35, 3527–3540.

Ruan, C.; Wang, Y.; Sun, J.; et al. Degradation studies on segment polyurethanes prepared with poly(D,L-lactic acid) diol, hexamethylene diisocyanate and different chain extenders. *Polymer Degradation and Stability*. 2011, 96, 1687-1694.

Ruiz, A.; Flanagan, C. E.; Masters, K. S. Differential support of cell adhesion and growth by copolymers of polyurethane with hyaluronic acid. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2013, 101, 10, 2870–2882.

Rwei, S.-P.; Chuan, F.-S.; Chen, Y.-S.; et al. Characteristics of Polycarbonate Soft Segment-Based Thermoplastic Polyurethane. *Applied Sciences*. 2021, 11, 5359.

Saha, A. A.; Satti, S. M. Polyester-based biodegradable plastics: an approach towards sustainable development. *Letters in Applied Microbiology*. 2020, 70, 6, 413-430.

Santiago-Calvo, M; Najji, H.; Bernardo, V. et al. Analysis of the foaming window for thermoplastic polyurethane with different hard segment contents. *Polymers*. 2021, 13, 3143.

Satyanarayana, D.; Chatterji, P. R. Biodegradable polymers: challenges and strategies. *Journal of Macromolecular Science*. 1993, C33, 349-368.

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

Shahrousvand, M.; Hoseinian, M. S.; Ghollasi, M.; et al. Flexible magnetic polyurethane/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles as organic-inorganic nanocomposites for biomedical applications: Properties and cell behavior. *Materials Science & Engineering C*. 2017, 74, 556-567.

Sharifi, S.; Van Kooten, T. G.; Kranenburg, H. J. C.; *et al.* An annulus fibrosus closure device based on a biodegradable shape-memory polymer network. *Biomaterials*. 2013, 34, 8105-8113.

Sharmim, E.; Zafar, F. Polyurethane: An introduction, INTEC Open Science. 2012. <https://www.intechopen.com/books/polyurethane/polyurethane-an-introduction> acessado em julho de 2020.

Shen, W.; Jia, Y.; Gu, X.; *et al.* Synthesis and characterization of tercopolymers derived from  $\epsilon$ -caprolactone, trimethylene carbonate, and lactide. *Polymers for advanced technologies*. 2007, 19, 159-166.

Shen, W.; Siegel, R. A.; *et al.* Implantable and degradable thermoplastic elastomer. *Biomaterial Science Engineering*. 2021, 7, 12, 5598-5610.

Silvestri, A.; Boffito, M.; Sartori, S.; Ciardelli G. Biomimetic materials and scaffolds for myocardial tissue regeneration. *Macromol Biosci*. 2013a, 13, 984–1019.

Sima, S.; Fatemi, S. M.; *et al.* Synthesis and characterization of a photo-cross-linked bioactive polycaprolactone-based osteoconductive biocomposite. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2021, 109, 10, 1858-1868.

Singh, K.; Singh, J.; Punj, S. Ceramic biomaterials: Properties, state of the art and future prospectives. *Ceramics International*. 2021, 47, 20, 28059-28074.

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

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

Spencer, S. J.; Saithna, A.; Carmont, M. R.; *et al.* Meniscal Scaffolds: Early experience and review of the literature. *The knee*. 2012, 19, 760-765.

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

Stachewicz, U.; Metwally, S. Surface and charges impact on cell responses on biomaterials interfaces for medical applications. *Materials Science and Engineering: C*, 2019, 104, 109883.

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

Tang, Y.; Zhang, H.; Luo, X.; *et al.* Polycaprolactone/chitosan blends: simulation and experimental design. *Materials and design*. 2016, 90, 396-402.

Thomaz, V.; Jose, M. V.; Chowdhury, S.; Sullivan, J. F.; *et al.* Mechano-morphological studies of aligned nanofibrous scaffolds of polycaprolactone fabricated by electrospinning. *Journal of Biomaterials Science. Polymer edition*. 2006, 17, 968-984.

Thielemans, W.; Labet, M. Synthesis of Polycaprolactone: a review. *Chemical Society Reviews*. 2009, 38, 3484-3504.

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

Tienen, T.; Heijkants, R.; Buma, P.; *et al.* Tissue ingrowth and degradation of two biodegradable porous polymers with different porosities and porosizes. *Biomaterials*. 2002, 23, 1731-1738.

Tienen, T.; Heijkants, R.; Buma, P. Meniscus replacement using synthetic materials. *Clinical Sports in Medicine*. 2009, 28, 143-156.

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

Uscátegui, Y.; Díaz, L. E.; Valero, M. F. *In vitro* and *in vivo* biocompatibility of polyurethanes synthesized with castor oil polyols for biomedical devices. *Journal of Materials Research*. 2019, 34, 519-531.

Valero, M. F.; Diaz, L. E.; Uscategui, Y. L. Aplicaciones Biomédicas de Poliuretanos. *Química Nova*. 2018, 41, 4, 434-445.

Van Natta, F. J.; Hill, J. W.; Carruthers, W. H. Polymerization and ring formation,  $\epsilon$ -caprolactone and its polymers. *Journal of the American Chemical Society*. 1934, 455-459.

Van Lieshout, M.; Peters, G.; Rutten, M.; Baaijens, F. A knitted, fibrin-covered polycaprolactone scaffold for tissue engineering of the aortic valve. *Tissue engineering*. 2006, 13, 481-487.

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

Verdonk, P., Verdonk, R.; Beaufile, P.; *et al.* Successful Treatment of Painful Irreparable Partial Meniscal Defects With a Polyurethane Scaffold. *The American Journal of Sports Medicine*. 2012, 40, 844-853.

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

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

Vries, J. G.; Tin, S.; Werner, T.; *et al.* Catalytic Approaches to Monomers for polymers based on renewables. *ACS Catalysis*. 2019, 9, 9, 8012-8067.

Wach, R. A., Adamus, A.; Kowalska-Ludwicka, K.; *et al.* *In vivo* evaluation of nerve guidance channels of PTMC/PLLA porous biomaterial. *Archives of Medical Science*. 2015, 11, 210-219.

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

Wagner, W. R., Ma, Z.; Hong, Y.; *et al.* Biodegradable Polyurethane Ureas with variable polyester or polycarbonate soft segments: effects of crystallinity, molecular weight, and composition on mechanical properties. *Biomacromolecules*. 2011, 12, 3265-3274.

Wang, H.; Dong, J. H.; Qiu, K. Y.; Gu, Z. W. Synthesis of poly(1,4-dioxan-2-one-co-trimethylene carbonate) for application in drug delivery systems. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 1998, 36, 1301-1307.

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

Wang, Y.; Zhu, C.; Zhang, P.; Zhao, Y. *et al.* Shape memory composites composed of polyurethane/ZnO nanoparticles as potential smart biomaterials. *Polymer Composites*. 2020, 41, 2020.

Wang, S.; Song, W.; *et al.* Superwetable surface engineering in controlling cell adhesion for emerging bioapplications. *Small Methods*, 2020, 4, 12, 2000573.

Wang, X.; Xie, J.; Lin, K.; *et al.* Recent advances in smart stimuli-responsive biomaterials for bone therapeutics and regeneration. *Bone research*. 2022, 10, 17.

Webster, T. J.; Madni, A.; Rehman, M. The era of biofunctional biomaterials in orthopedics: what does the future hold?. *Expert Review of Medical Devices*. 2018, 15, 3, 193-204.

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

Widjaja, L. K.; Kong, J. F.; Chattopadhyay, S.; *et al.* Triblock copolymers of  $\epsilon$ -caprolactone, trimethylene carbonate, and L-lactide: Effects of using random copolymer as hard-block. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2012, 6, 80-88.

Wilkins, L. M.; Watson, S. R.; Prosky, S. J.; *et al.* Development of a bilayered living skin construct for clinical applications. *Biotechnology and bioengineering*. 1994, 43, 747-756.

Williams, D. F. On the nature of biomaterials. *Biomaterials*. 2009, 30, 5897-5909.



Woodruff, M.A., Hutmacher, D.W. The return of a forgotten polymer- Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*. 2010, 35, 1217.

Xu, K., Niu, Y.; Chen, K. C.; *et al.* Scaffolds from block polyurethanes based on poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) and poly(ethylene glycol) (PEG) for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*. 2014, 35, 4266-4277.

Xu, L.-C.; Siedlecki, C. A. Effects of surface wettability and contact time on protein adhesion to biomaterial surfaces. *Biomaterials*. 2007, 28, 22, 3273–83.

Yamasaki, Satoshi *et al.* Effects of aggregation structure on rheological properties of thermoplastic polyurethanes, *Polymer*. 2007, 48, 16, 4793–4803.

Yang, J.; Liu, F.; Tu, S.; *et al.* Haemo- and cytocompatibility of bioresorbable homo- and copolymers prepared from 1,3-trimethylene carbonate, and epsilon-caprolactone. *Journal of Biomedical Materials Research A*. 2010, 94, 396-407.

Yang, Y. P.; Mercado-Pagán, Á. E.; Kang, Y.; *et al.* Synthesis and characterization of novel elastomeric poly(D,L-lactide urethane) maleate composites for bone tissue engineering. *European Polymer Journal*. 2013, 29, 3337-3349.

Yang, Y. P.; Mercado-Pagán, Á. E.; Stahl, A. M.; *et al.* Synthesis and characterization of polycaprolactone urethane hollow fiber membranes as small diameter vascular grafts. *Materials Science and Engineering C*. 2016, 64, 61-73.

Yang, W.; Wu, C.; Cai, S. *et al.* Recent advance in surface modification for regulating cells adhesion and behaviors. *Nanotechnology Reviews*, 2020, 9, 971 -989.

Yu, J. K.; Zhang, Z. Z.; Jiang, D.; *et al.* Role of scaffold mean pore size in meniscus regeneration. *Acta Biomaterialia*. 2016, 43, 314-326.

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

Yu, D.; Zhang, L.; Meng, L. et al, Effects of surface condition of conductive electrospun nanofiber mats on cell behavior for nerve tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*. 2021, 120, 111795.

Zhang, Z.; et al. The *in vivo* and *in vitro* degradation behavior of poly(trimethylene carbonate). *Biomaterials*. 2006, 27, 1741-1748.

Zhang, Y.; Bao, M.; Lou, X.; et al. Electrospun biomimetic fibrous scaffold form shape memory of PDLLA-co-TMC for bone tissue engineering. *ACS Applied Materials % Interfaces*. 2014, 6, 2611-2621.

Zhang, R.; Dong, X.; Zhu, J. Design and structural study of a triple-shape memory PCL/PVC blend. *Polymer*. 2016, 104, 115-122.

Zhang, R.; Feng, X.; Wang, G.; et al. Synthesis and characterization of biodegradable poly(ether-ester) urethane acrylates for controlled drug release. *Materials Science and Engineering C*. 2017, 74, 270-278.

Zhang, R.; Zhu, J.; Guo, Y.; et al. Asynchronous fracture of hierarchical microstructures in hard domain of thermoplastic polyurethane elastomer: Effect of chain extender. *Polymer*. 2018, 138, 242-254.

Zhao, Y.; Wang, Z.; Yang, F. Characterization of poly(D,L-lactic acid) synthesized by direct melt polymerization and its application in Chinese traditional medicine compound prescription microspheres. *Journal of Applied Polymer Science*. 2005, 97, 195-200.

Zhao, J.; Song, Q.; Xia, Y.; Hu, S.; Zhang, G. Tuning the crystallinity and degradability of PCL by organocatalytic copolymerization with  $\delta$ -hexalactone. *Polymer*. 2016, 102, 248-255.

Zhong, Y.; He, S.; Ji, B. Mechanics in mechanosensitivity of cell adhesion and its roles in cell migration. *International Journal of Computational Materials Science and Engineering*. 2012, 01, 04, 1250032.

Zhu, K. J.; Hendren, R. W.; Jensen, K.; Pitt, C. G. Synthesis, properties, and biodegradation of poly(1,3-trimethylene carbonate). *Macromolecules*. 1991, 24, 1736-1740.

Zuidema, J.; Van Minnen, B.; Span, M. M.; Hissink, C. E.; Van Kooten, T. G.; Bos, R. R.M. *In vitro* degradation of a biodegradable polyurethane foam, based on 1,4-butanediisocyanate: A three-year study at physiological and elevated temperature. *Journal of Biomedical Materials Research, Part A*. 2009, 90, 920-930.

Zur G.; Linder-Ganz E.; Elsner J.J. et al. Chondroprotective effects of a polycarbonate-urethane meniscal implant: histopathological results in a sheep model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. In Press, 2010.

## ANEXO 1 – RELAÇÕES DE SÍNTESES REALIZADAS

As sínteses tanto do pré-polímero quanto da Poli(PCL-TMC)uretana se encontram relacionadas respectivamente nas tabelas 4 e 5.

**Tabela 4** – Relação das sínteses do Pré-polímero realizadas.

Data Síntese	Amostras	Qtde PCL-diol	Qtde TMC	Vol. SnOct <sub>2</sub>	Pré-pol. Produzido	Rendimento (%)
09/05/2017	PP11-b	5 g	5 g	3,3 µL	9 g	90%
04/08/2017	PP12-c	10 g	10 g	6,6 µL	16,2 g	81%
25/09/2017	PP14	10 g	10 g	6,6 µL	14 g	70%
30/10/2017	PP14-b	10 g	10 g	6,6 µL	13 g	65%
10/08/2018	PP17	10 g	10 g	6,6 µL	14 g	70%
02/10/2019	PP17-b	20 g	20 g	13,2 µL	34 g	85%

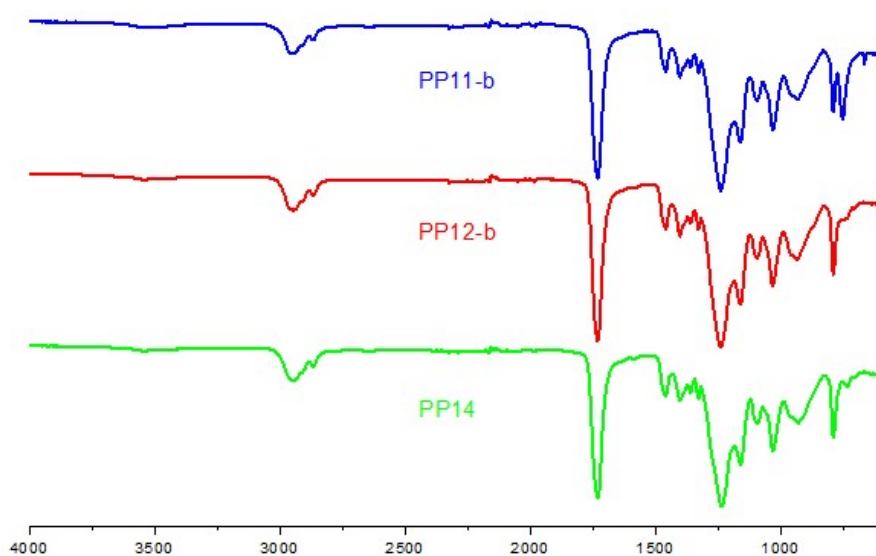
**Tabela 5** – Relação das sínteses da Poli(PCL-TMC)uretana realizadas.

Data Síntese	Amostras	Qtde Pré-pol.	Volume HDI	Vol. SnOct <sub>2</sub>	Vol. Solvente	Poliuretana	Rendimento (%)
15/05/2017	PU11-e	2 g – PP11-b	115 µL	2 µL	10 ml	1,5 g	75%
28/06/2017	PU12-a	5 g – PP11-b	287 µL	5 µL	20 ml	3,4 g	68%
04/09/2017	PU13-c	3 g – PP12-c	172 µL	3 µL	10 ml	1,95 g	65%
18/12/2017	PU15	8 g – PP14	459 µL	8 µL	25 ml	5,5 g	68%
21/12/2017	PU15-b	5 g – PP14-b	287 µL	5 µL	20 ml	3,47 g	69%
10/01/2018	PU15-c	7 g – PP14-b	390 µL	6,8 µL	25 ml	5,48 g	78%
27/08/2018	PU17	5 g – PP17	287 µL	5 µL	20 ml	3,34 g	67%
23/09/2019	PU17-b	8 g – PP17	459 µL	8 µL	30 ml	7,8 g	97%
06/11/2019	PU18	10 g – PP17-b	588 µL	10 µL	40 ml	8,84 g	88%

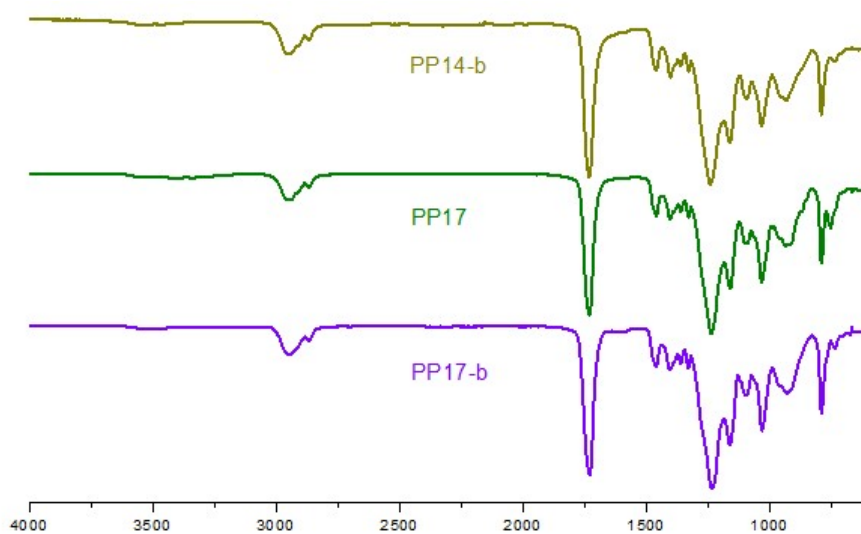
## ANEXO 2 – Espectros de FTIR dos Pré-polímeros e Poli(PCL-TMC)uretana sintetizados.

As figuras 37 e 38 mostram os espectros de FTIR de todos os Pré-polímeros sintetizados. Já nas figuras 39, 40 e 41 se encontram os espectros de FTIR de todas as Poli(PCL-TMC)uretanas sintetizadas.

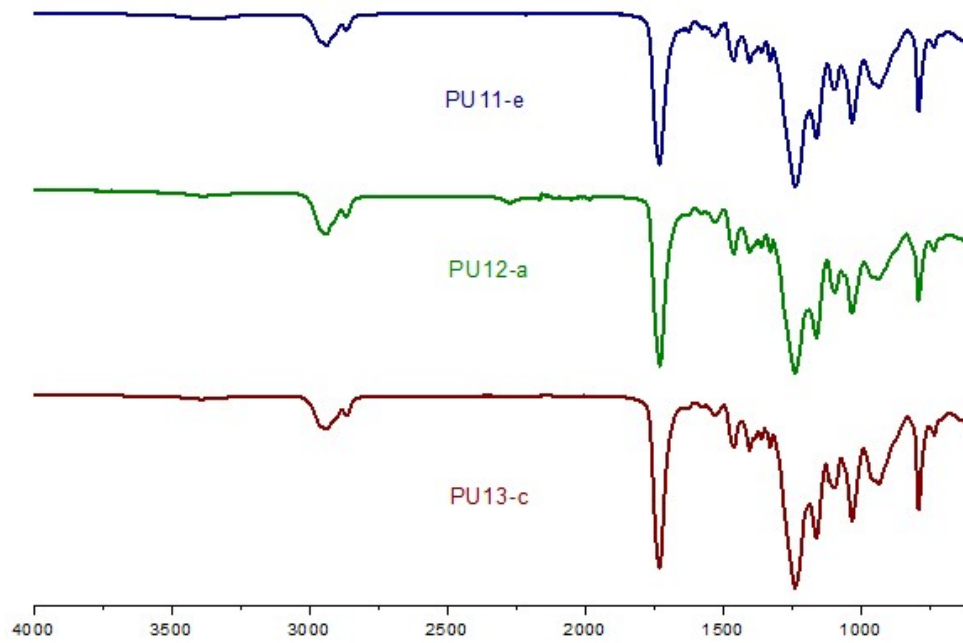
**Figura 37** – Espectros de FTIR dos Pré-polímeros (TMC-co-PCL-diol) sintetizados - Amostras PP11-b, PP12-b, PP14



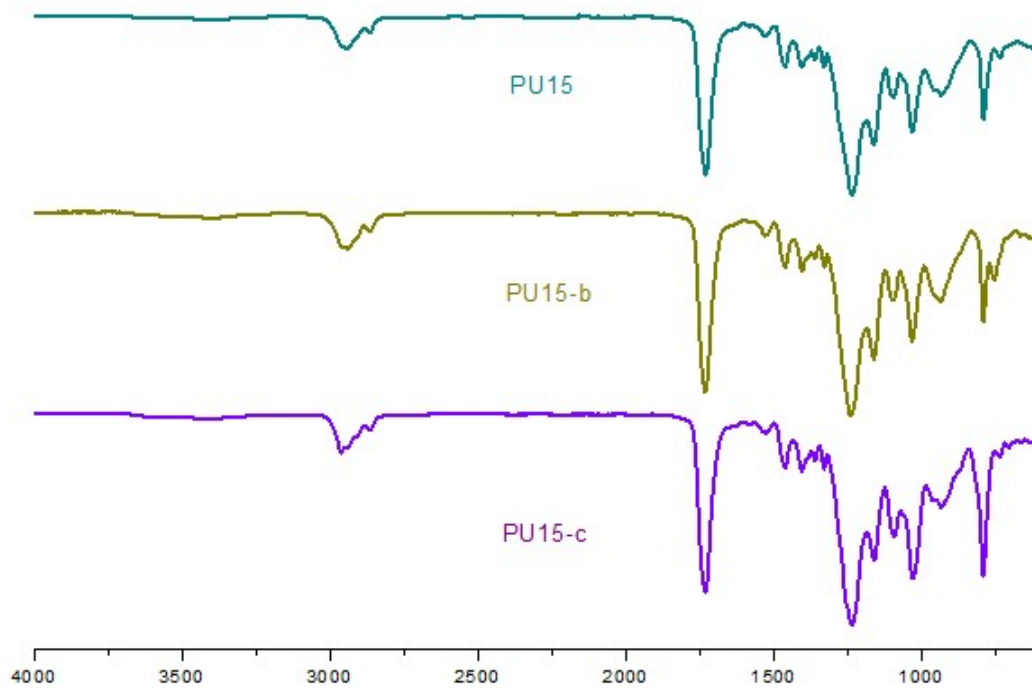
**Figura 38** – Espectros de FTIR dos Pré-polímeros (TMC-co-PCL-diol) sintetizados - Amostras PP14-b, PP17, PP17-b



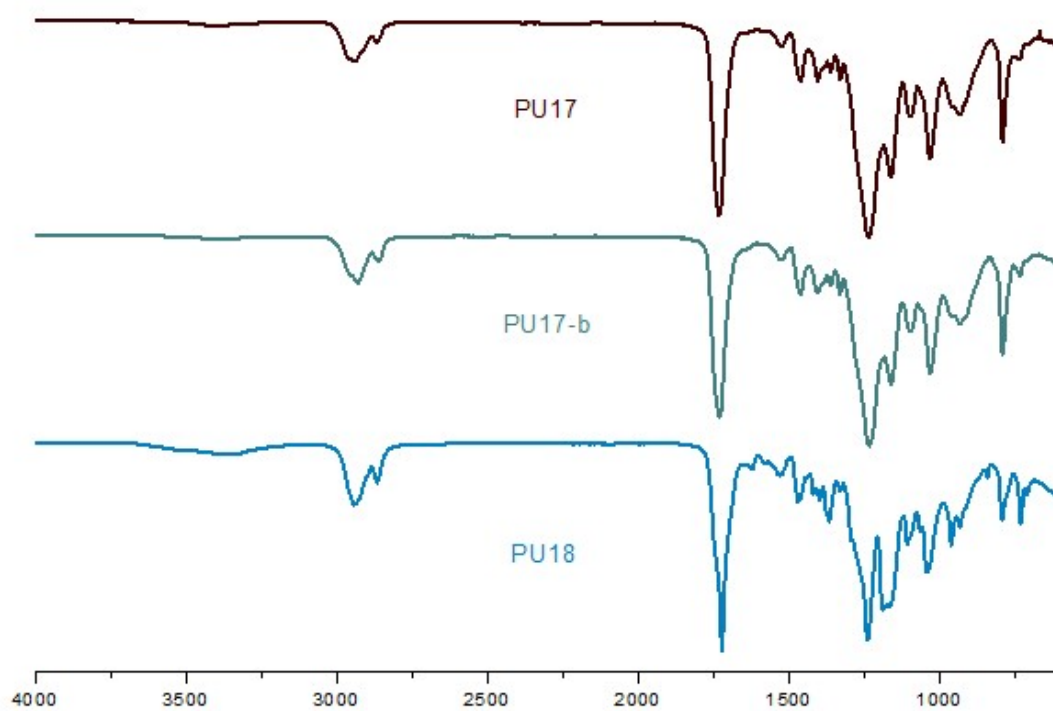
**Figura 39** – Espectros de FTIR das Poli(PCL-TMC)uretanas sintetizadas - Amostras PU11-e, PU12-a, PU13-c



**Figura 40** – Espectros de FTIR das Poli(PCL-TMC)uretanas sintetizadas - Amostras PU15, PU15-b, PU15-c



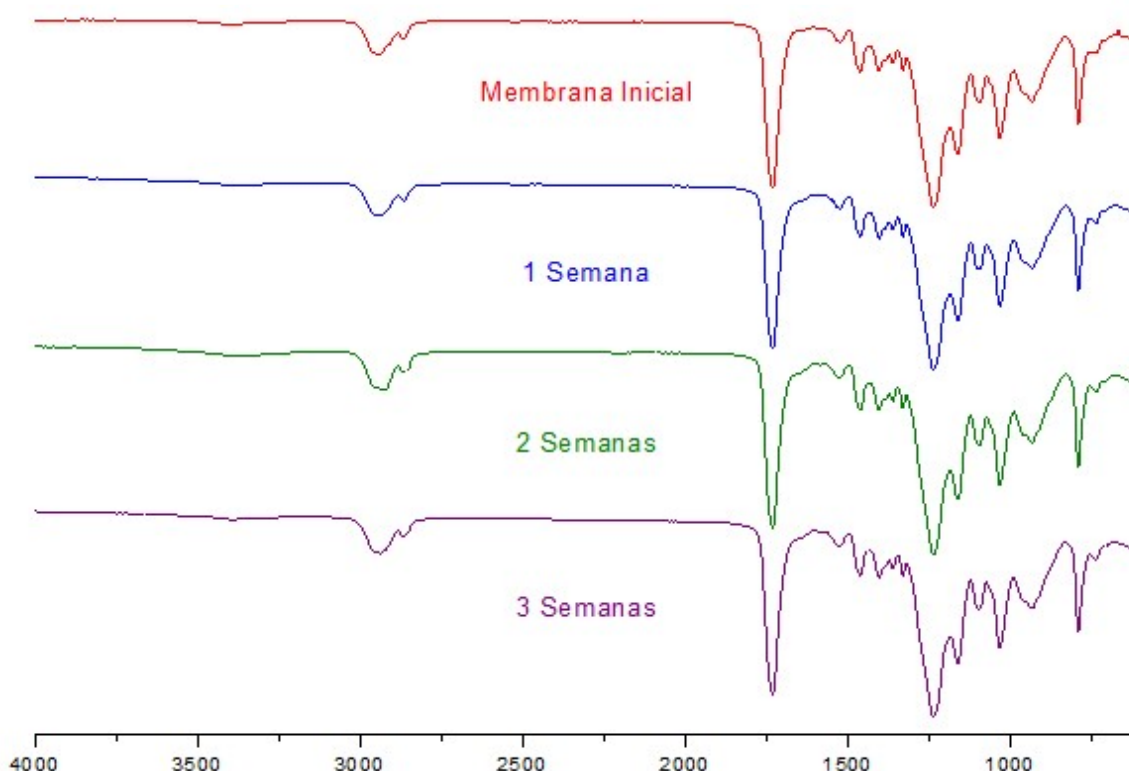
**Figura 41** – Espectros de FTIR das Poli(PCL-TMC)uretanas sintetizadas - Amostras PU17, PU17-b, PU18



### ANEXO 3 – Espectros de FTIR das amostras de Poli(PCL-TMC)uretana submetidas ao ensaio de degradação hidrolítica.

Foram realizadas o FTIR de todas amostras submetidas ao ensaio de degradação. A figura 42 mostra os espectros da membrana inicial antes de ser submetida ao ensaio e os espectros das amostras retiradas após 1 semana, 2 semanas e 3 semanas do início do ensaio.

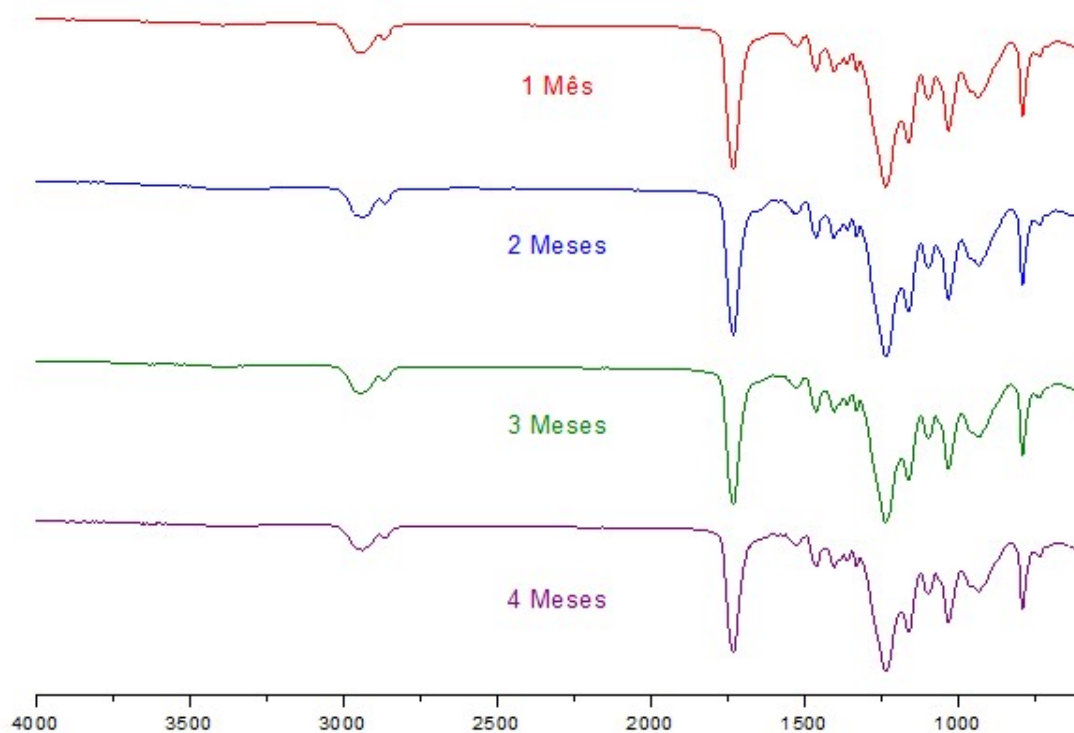
**Figura 42** – Espectros de FTIR das amostras submetidas ao ensaio de degradação  
Amostras: membrana inicial, 1 semana, 2 semanas e 3 semanas



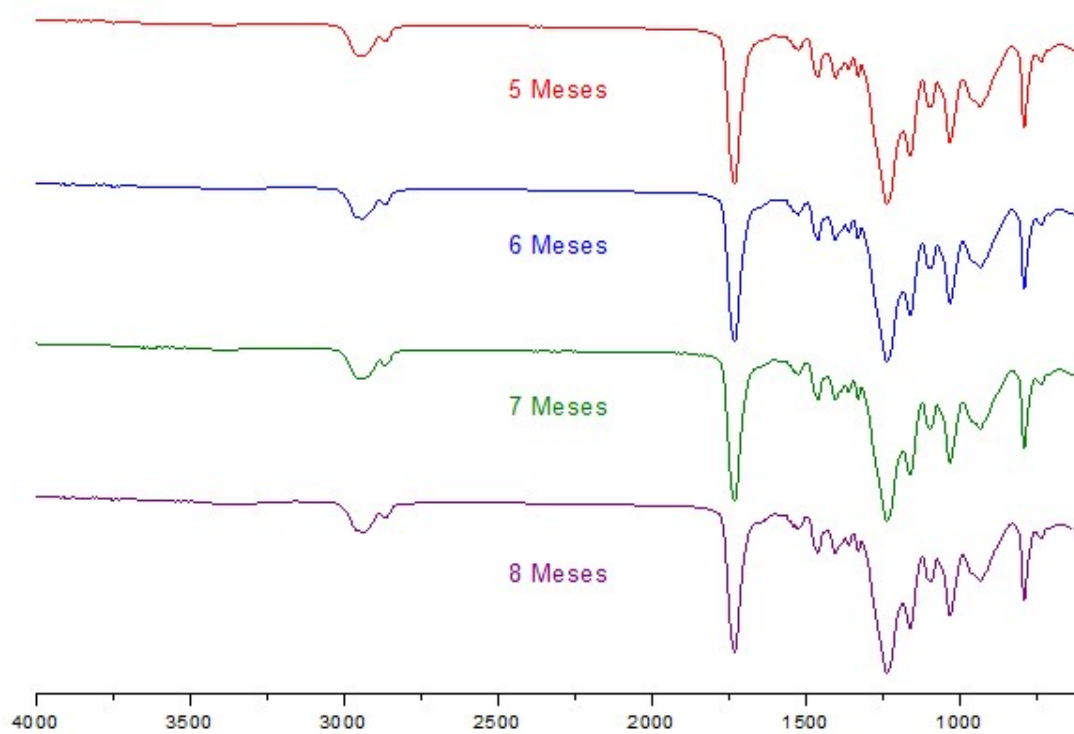
Já a figura 43 mostra os espectros das amostras retiradas após 4 semanas (1 mês), 8 semanas (2 meses), 12 semanas (3 meses) e 16 semanas (4 meses) do início do ensaio. Na figura 44 se encontra os espectros das amostras retiradas após 20 semanas (5 meses), 24 semanas (6 meses), 28 semanas (7 meses), 32 semanas (8 meses). E por último na figura 45 se encontra os espectros das amostras retiradas após 36 semanas (9 meses), 40 semanas (10 meses), 44 semanas (11 meses) e 48 semanas (12 meses) do início do ensaio.



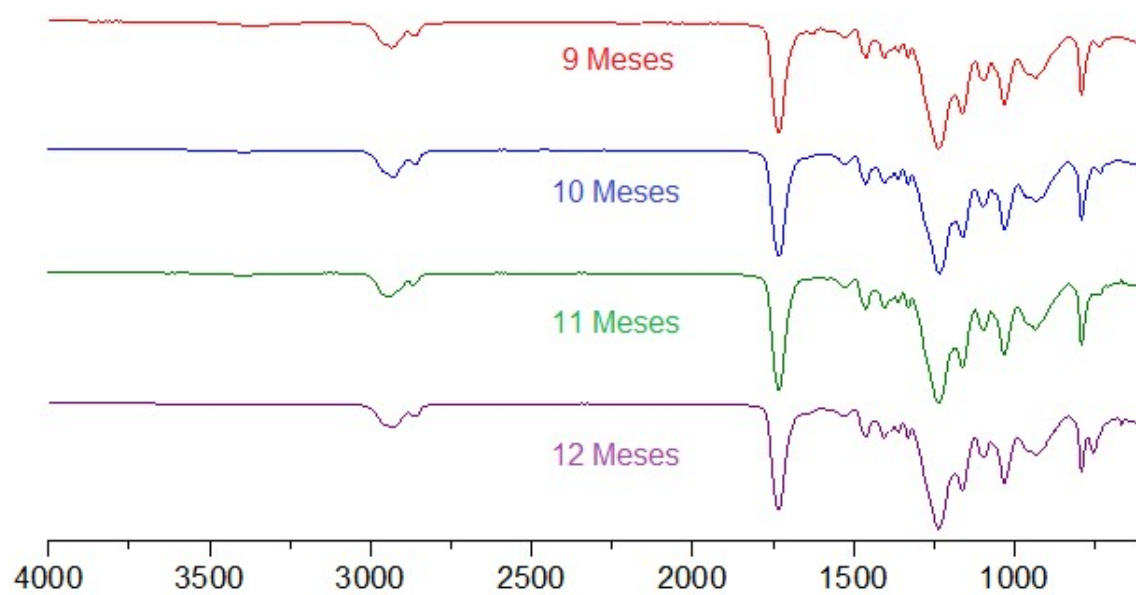
**Figura 43** – Espectros de FTIR das amostras submetidas ao ensaio de degradação  
Amostras: 1 mês, 2 meses, 3 meses e 4 meses



**Figura 44** – Espectros de FTIR das amostras submetidas ao ensaio de degradação  
Amostras: 5 meses, 6 meses, 7 meses e 8 meses



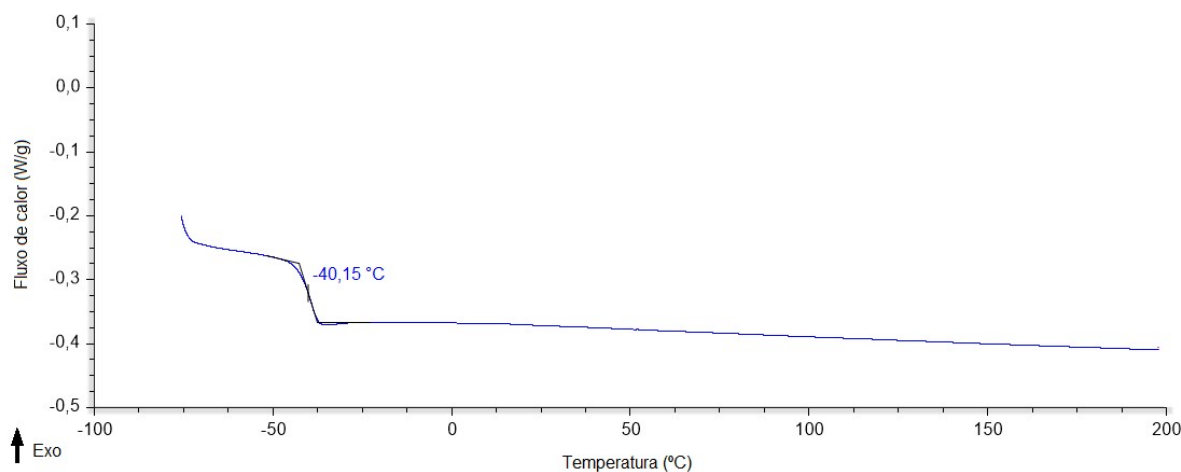
**Figura 45** – Espectros de FTIR das amostras submetidas ao ensaio de degradação  
Amostras: 9 mês, 10 meses, 11 meses e 12 meses



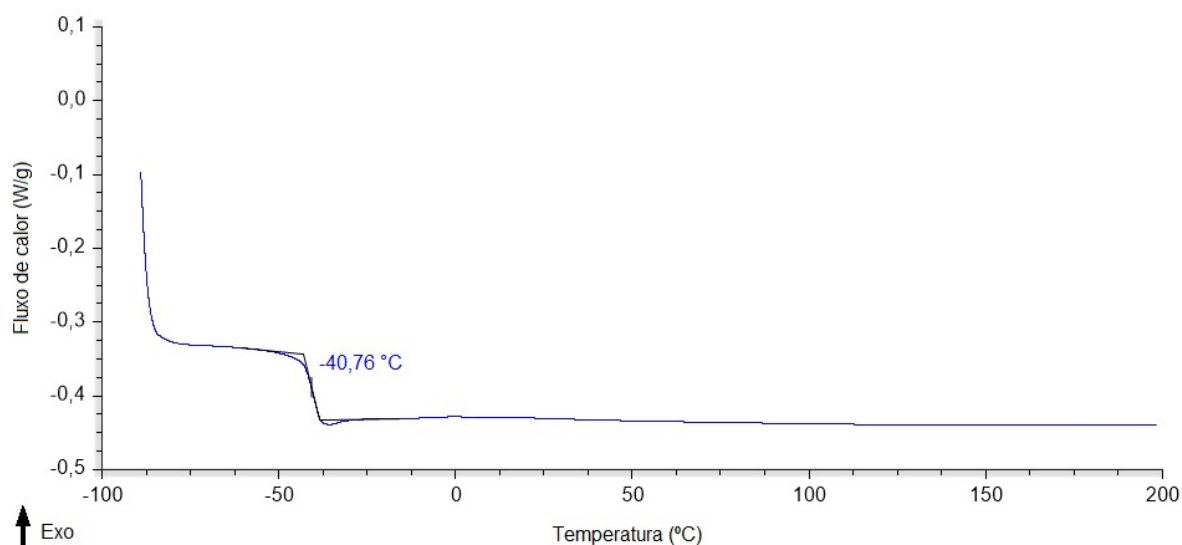
#### ANEXO 4 – Curvas de DSC das amostras de Poli(PCL-TMC)uretana submetidas ao ensaio de degradação hidrolítica.

As amostras submetidas ao ensaio de degradação foram submetidas ao ensaio de DSC. As figuras 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 e 60 mostram as curvas das amostras retiradas, respectivamente, após 1 semana, 2 semanas e 3 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 16 semanas, 20 semanas, 24 semanas, 28 semanas, 32 semanas, 36 semanas, 40 semanas, 44 semanas e 48 semanas do início do ensaio do início do ensaio.

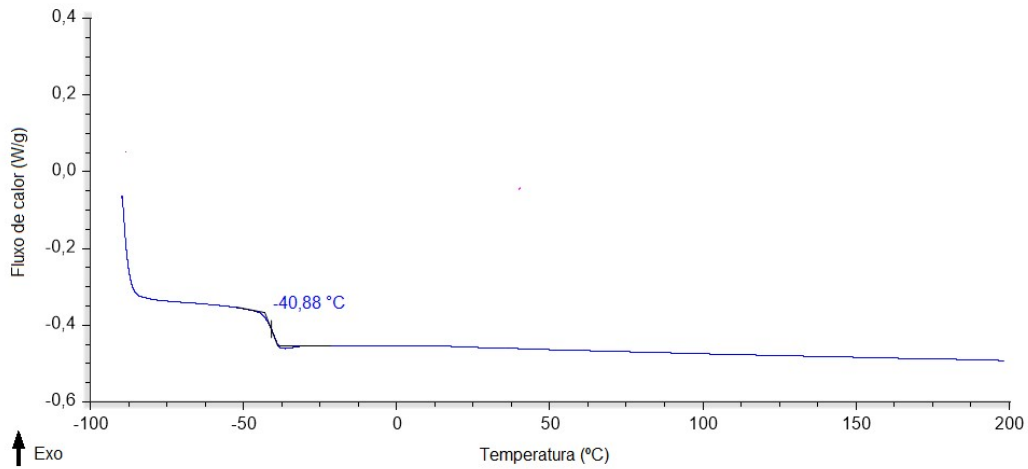
**Figura 46** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 1 semana do ensaio de degradação



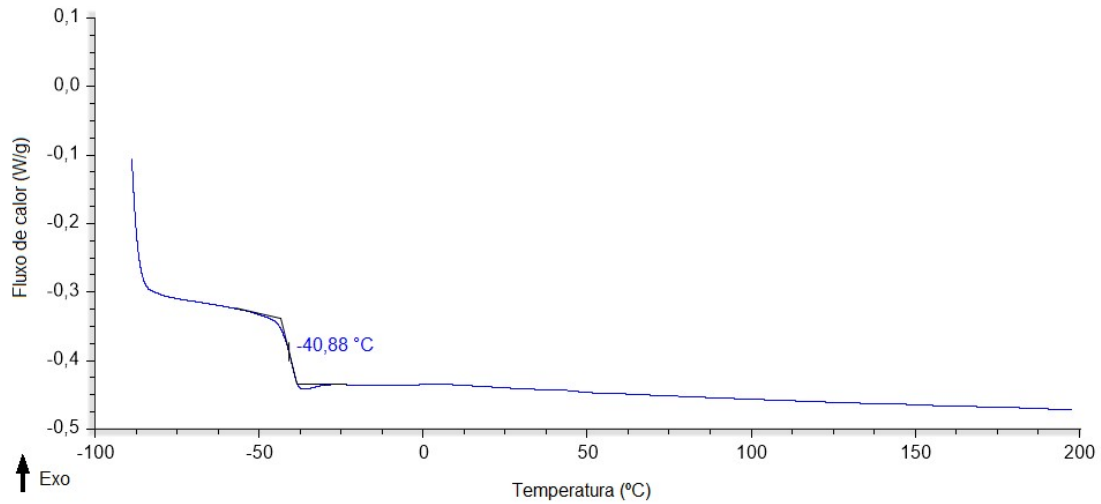
**Figura 47** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 2 semanas do ensaio de degradação



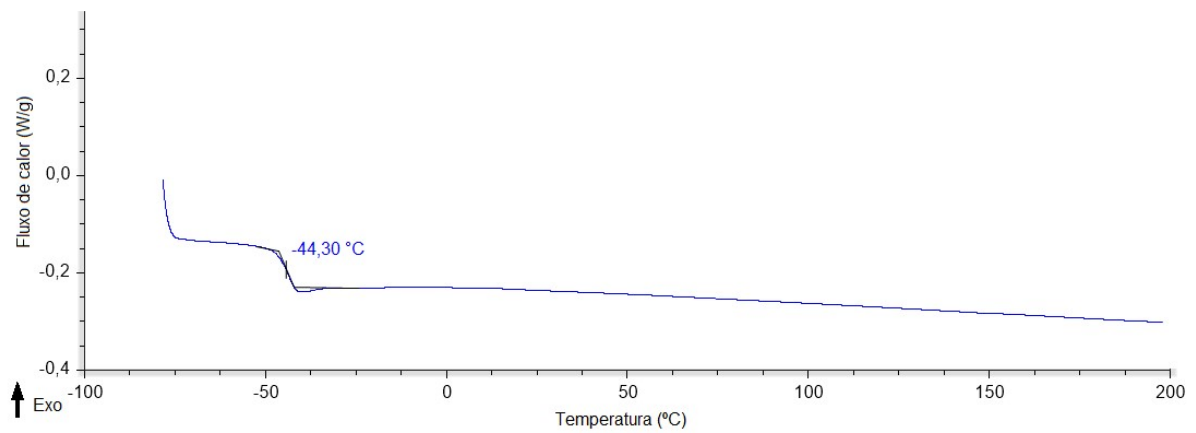
**Figura 48** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 3 semanas do ensaio de degradação



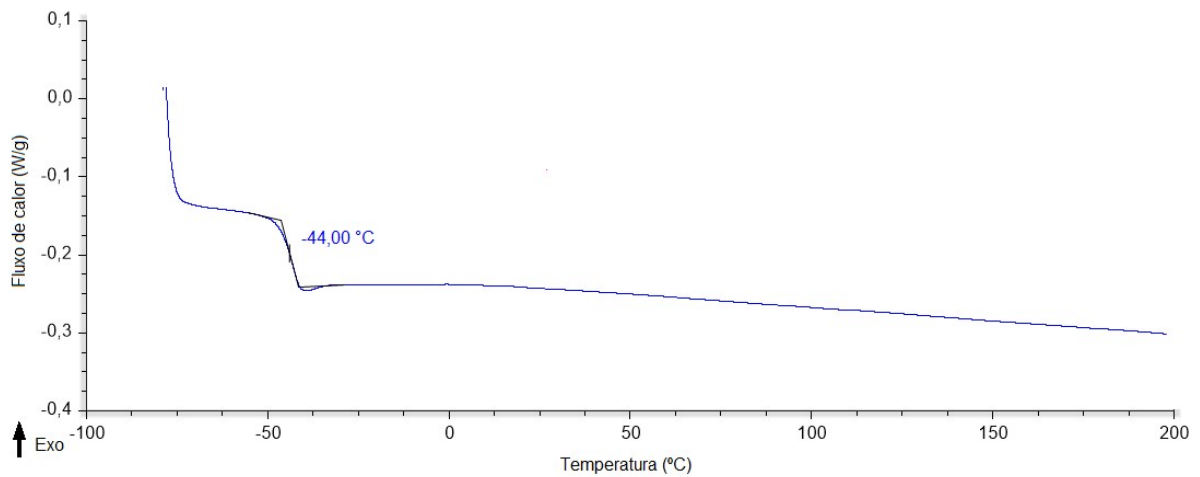
**Figura 49** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 4 semanas do ensaio de degradação



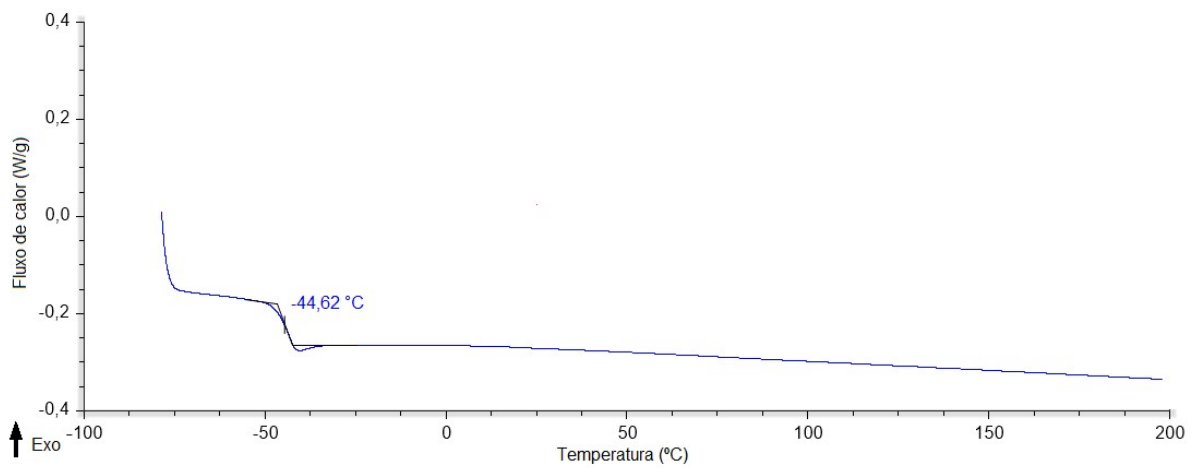
**Figura 50** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 8 semanas do ensaio de degradação



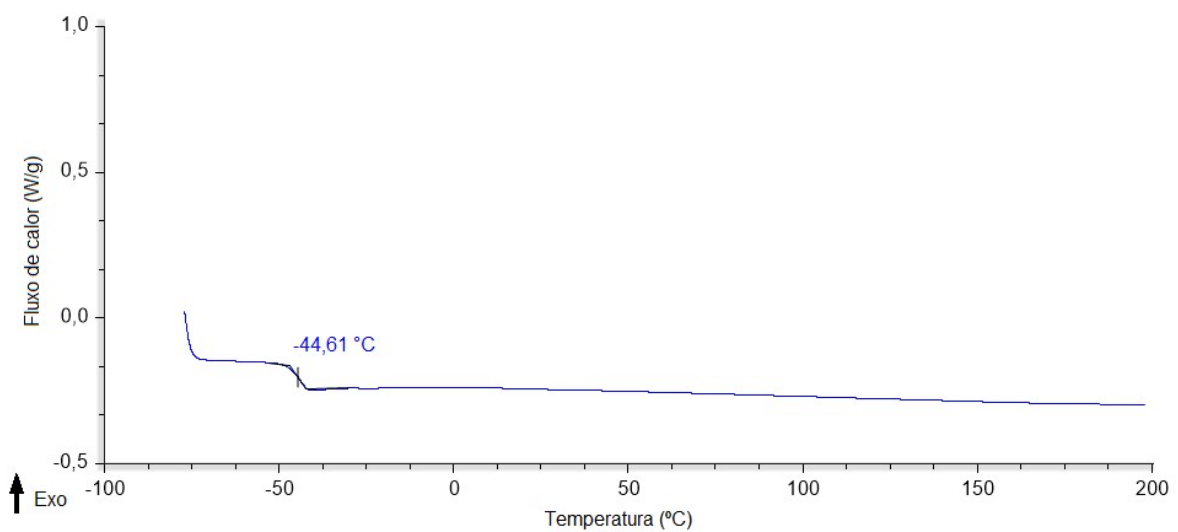
**Figura 51** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 12 semanas do ensaio de degradação



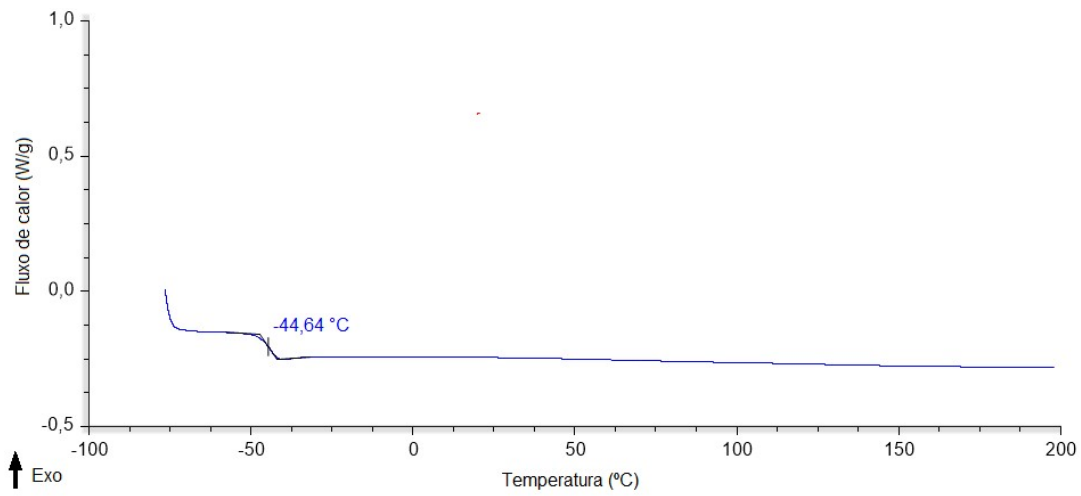
**Figura 52** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 16 semanas do ensaio de degradação



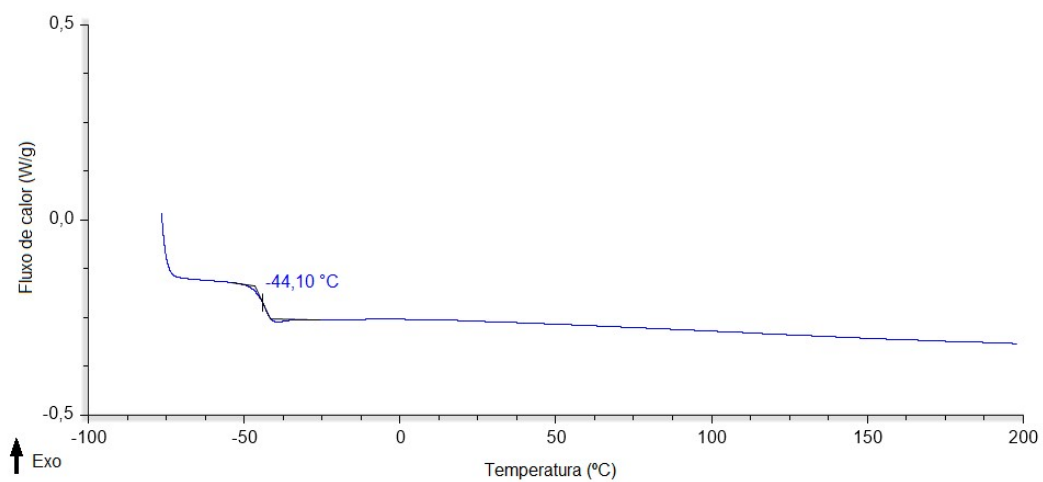
**Figura 53** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 20 semanas do ensaio de degradação



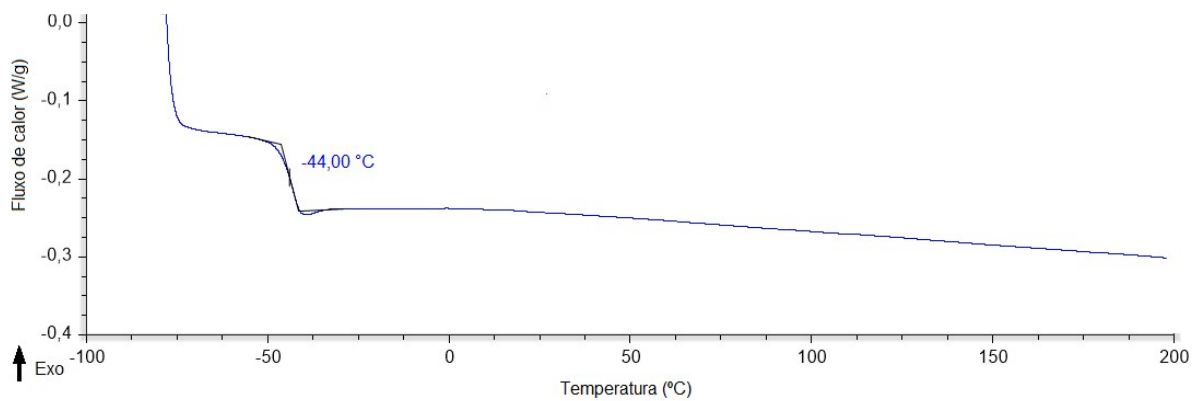
**Figura 54** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 24 semanas do ensaio de degradação



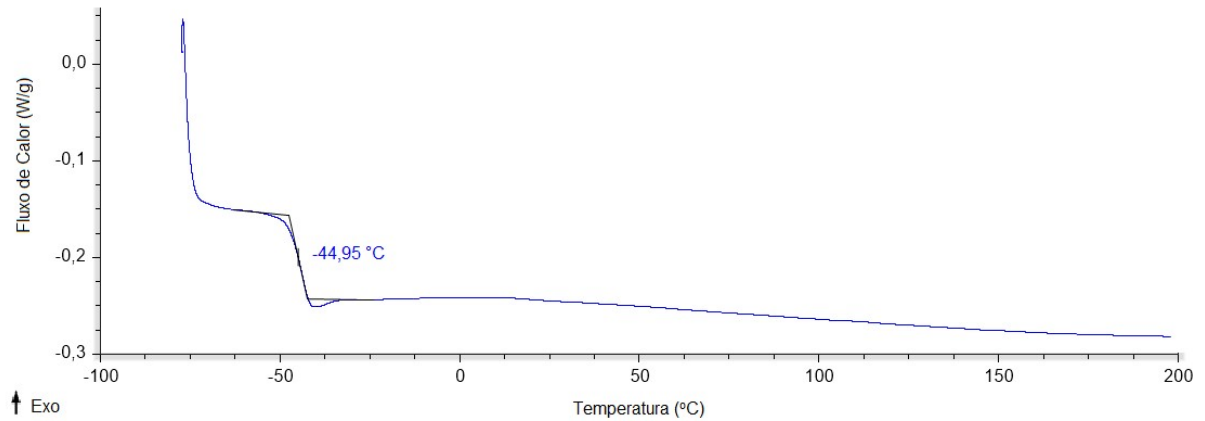
**Figura 55** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 28 semanas do ensaio de degradação



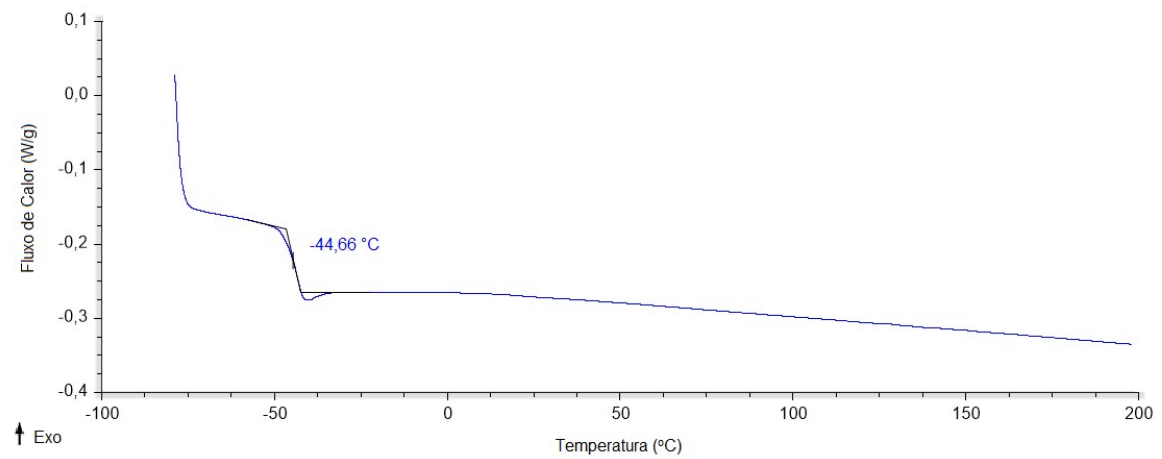
**Figura 56** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 32 semanas do ensaio de degradação



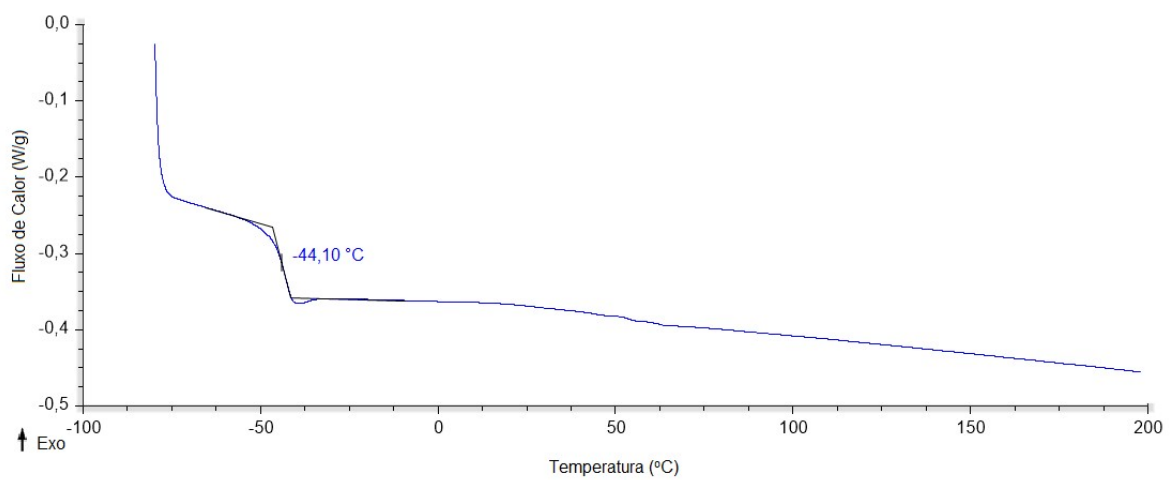
**Figura 57** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 36 semanas do ensaio de degradação



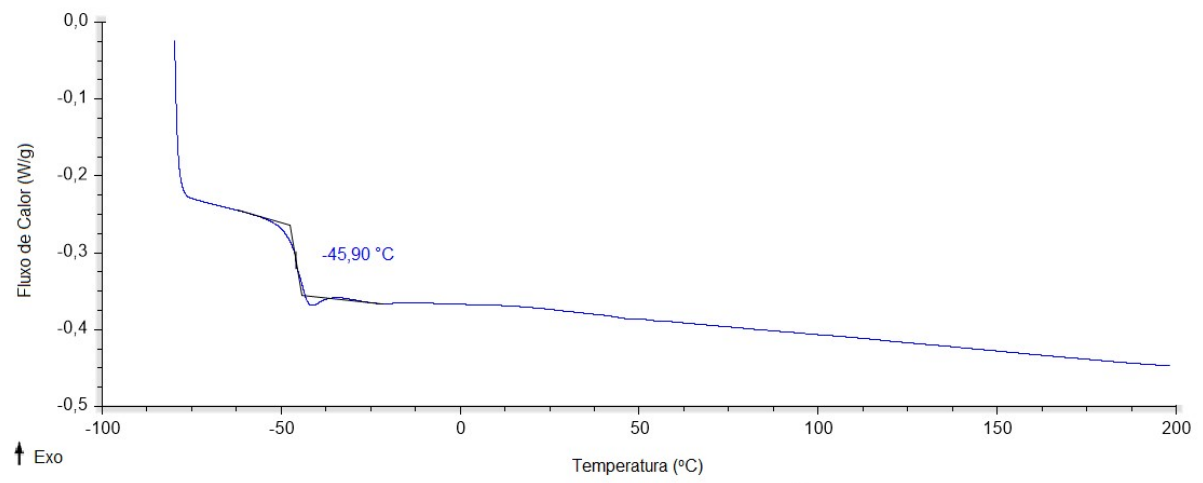
**Figura 58** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 40 semanas do ensaio de degradação



**Figura 59** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 44 semanas do ensaio de degradação



**Figura 60** – Curva de DSC relacionada ao segundo aquecimento da amostra da Poli(PCL-TMC)uretana retirada após 48 semanas do ensaio de degradação

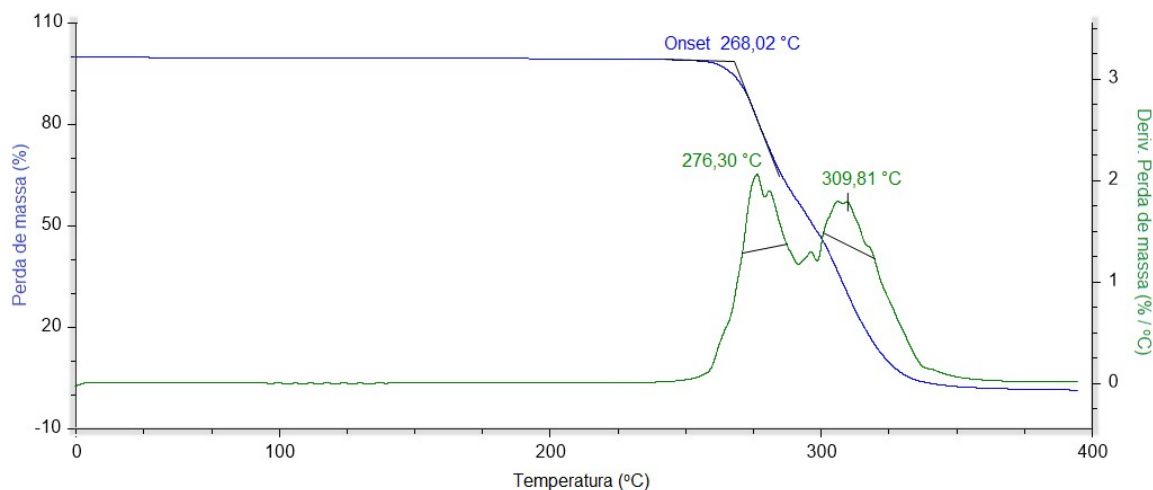




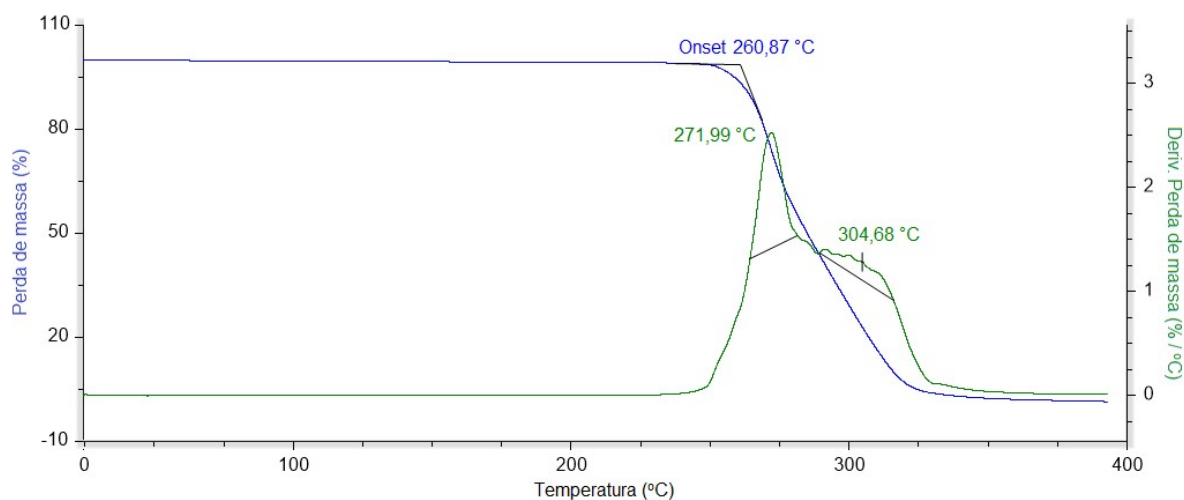
## ANEXO 5 – Termogramas de TG das amostras de Poli(PCL-TMC)uretana submetidas ao ensaio de degradação hidrolítica.

As amostras submetidas ao ensaio de degradação foram submetidas ao ensaio de TG. As figuras 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 e 75 ilustram os termogramas das amostras retiradas, respectivamente, após 1 semana, 2 semanas e 3 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 16 semanas, 20 semanas, 24 semanas, 28 semanas, 32 semanas, 36 semanas, 40 semanas, 44 semanas e 48 semanas do início do ensaio.

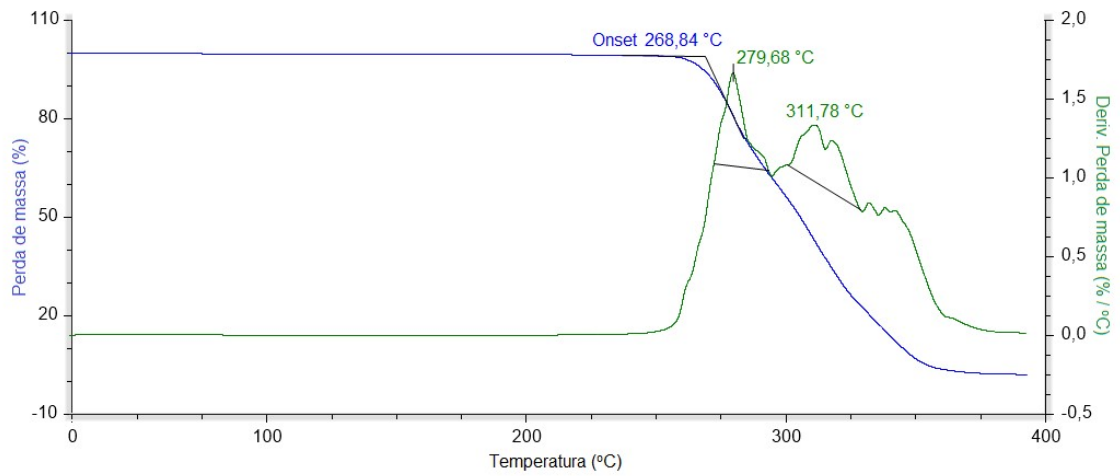
**Figura 61** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 1 semana em PBS.



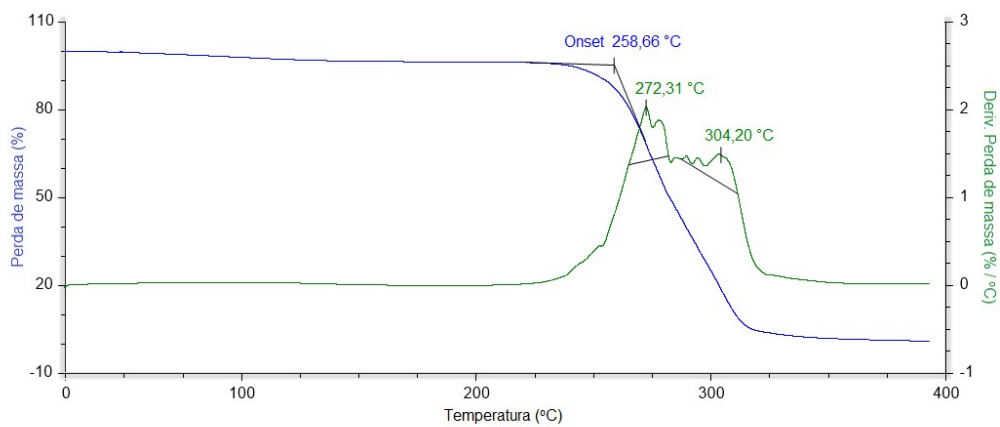
**Figura 62** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 2 semanas em PBS.



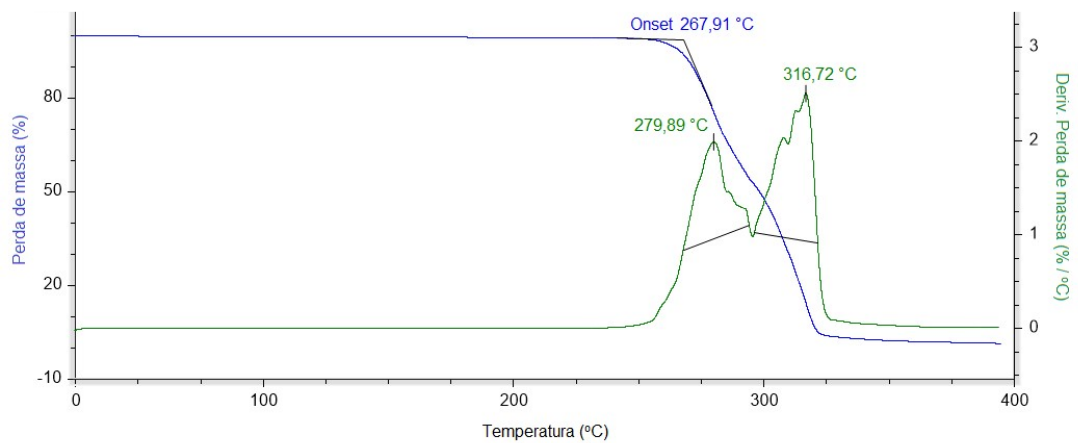
**Figura 63** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 3 semanas em PBS.



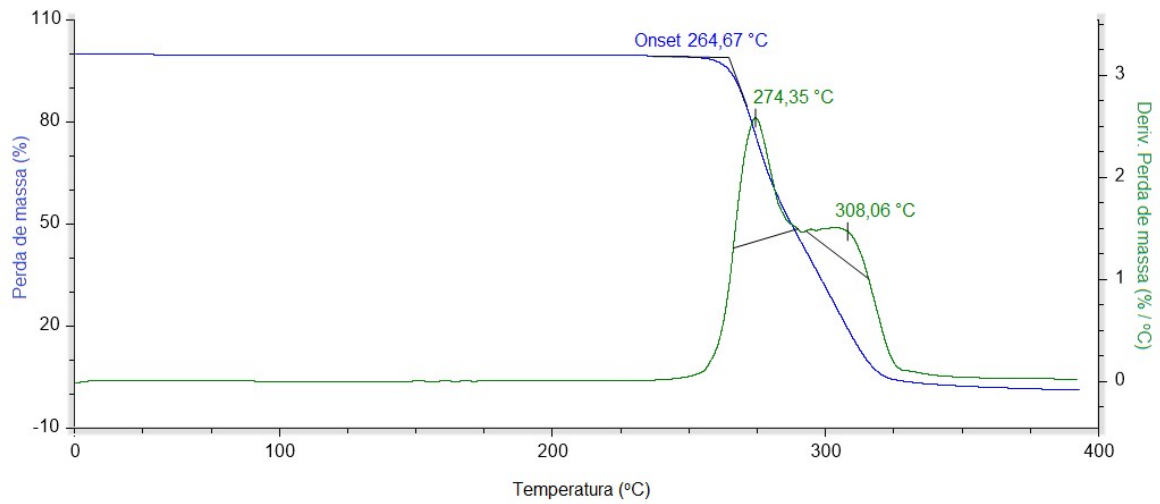
**Figura 64** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 4 semanas em PBS.



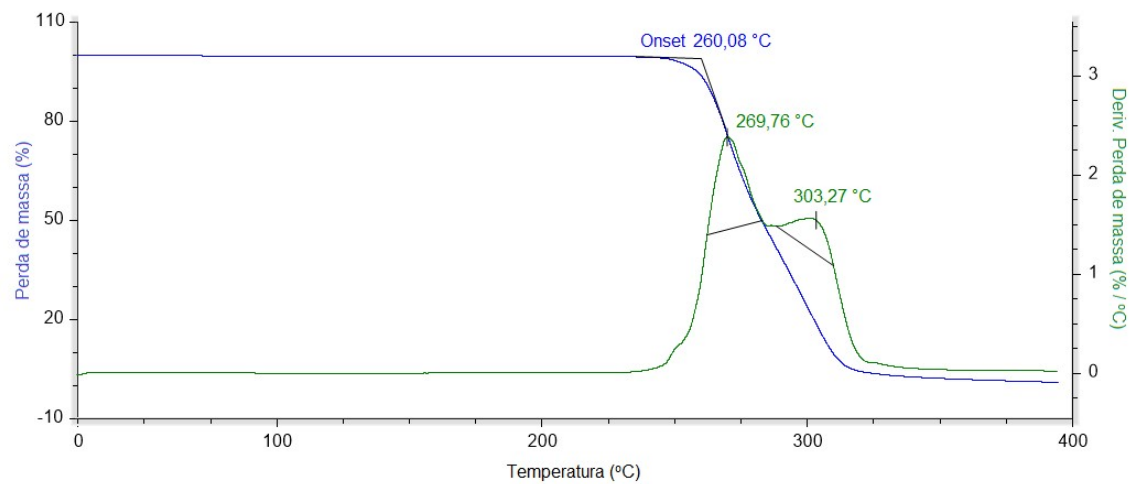
**Figura 65** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 8 semanas em PBS.



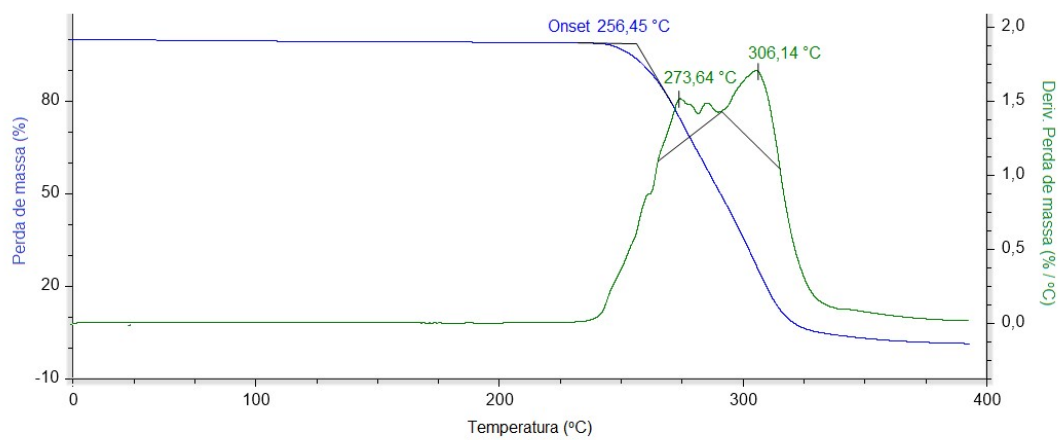
**Figura 66** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 12 semanas em PBS.



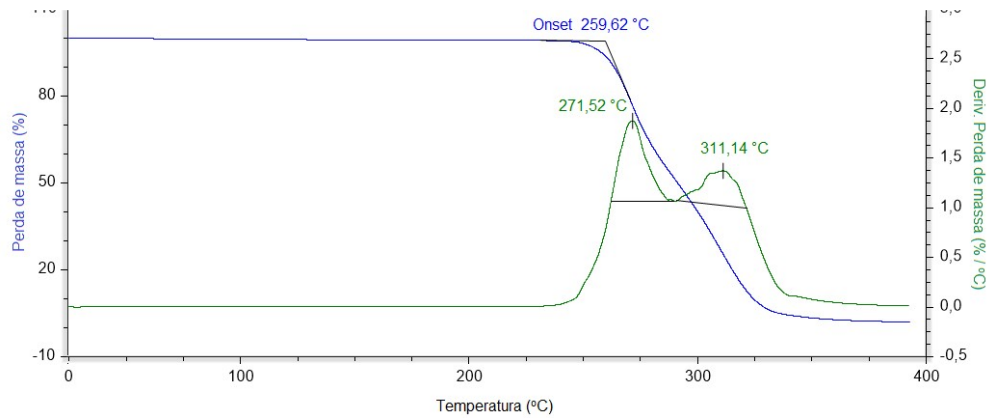
**Figura 67** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 16 semanas em PBS.



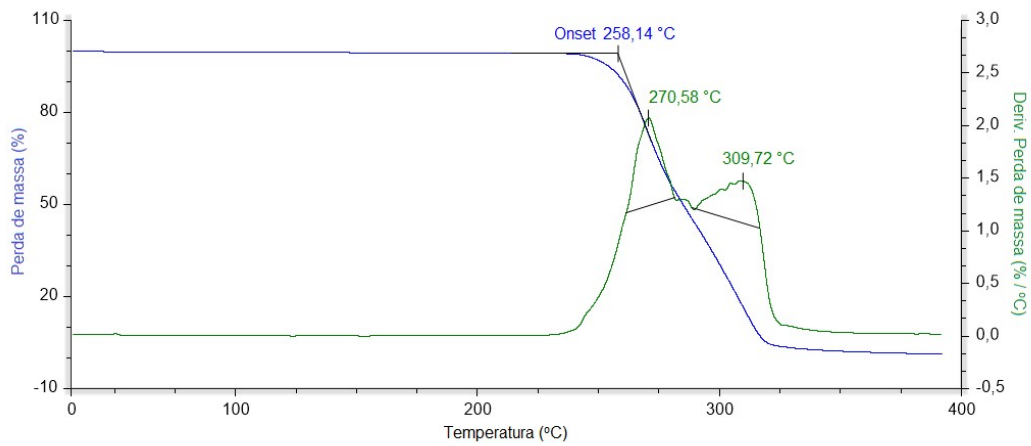
**Figura 68** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 20 semanas em PBS.



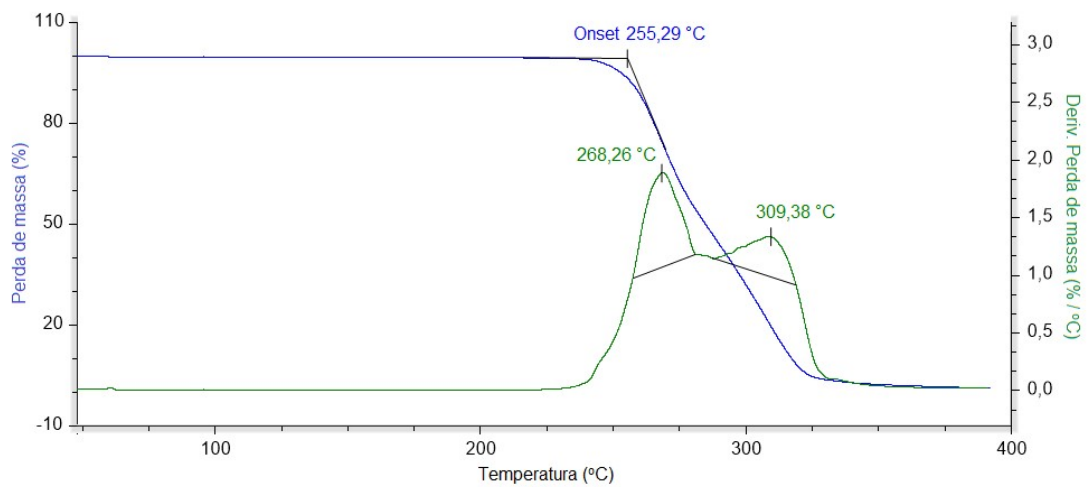
**Figura 69** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 24 semanas em PBS.



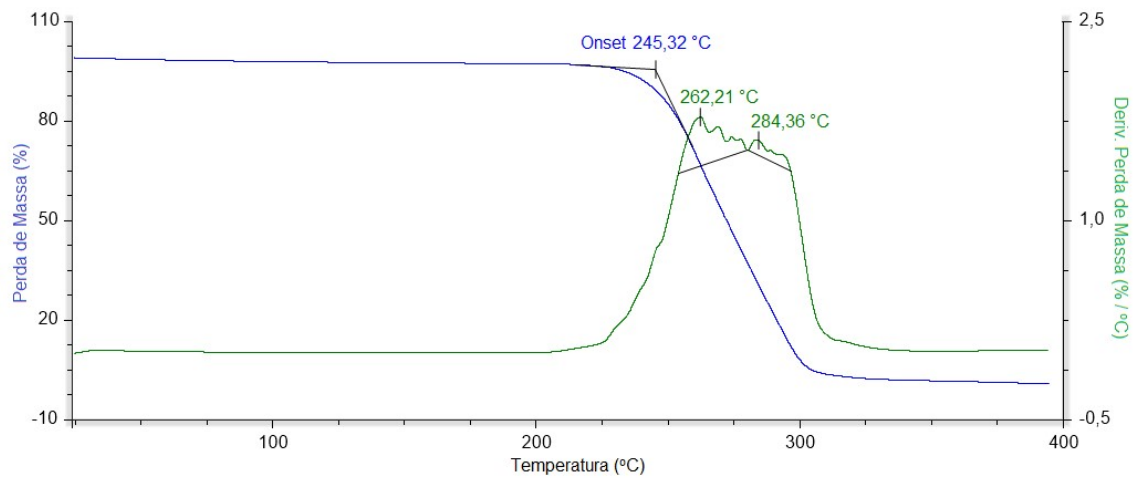
**Figura 70** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 28 semanas em PBS.



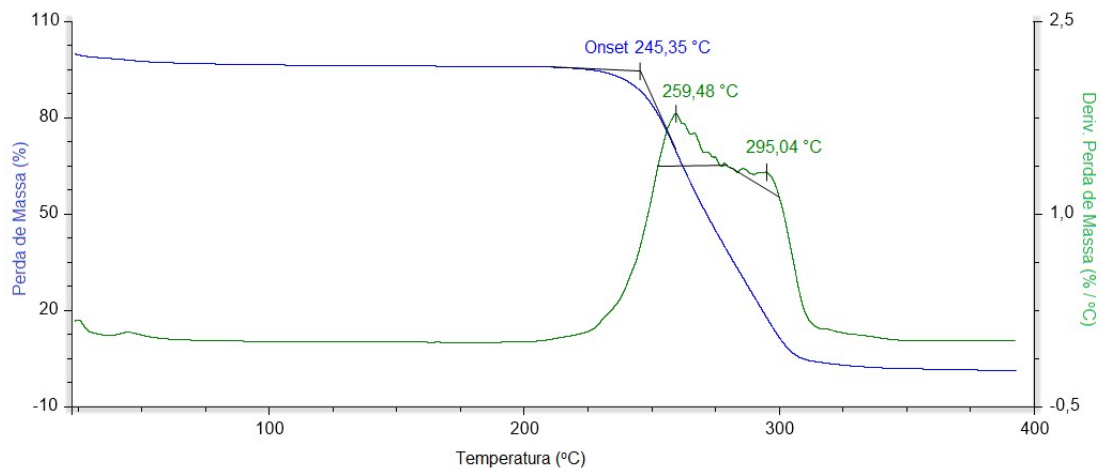
**Figura 71** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 32 semanas em PBS.



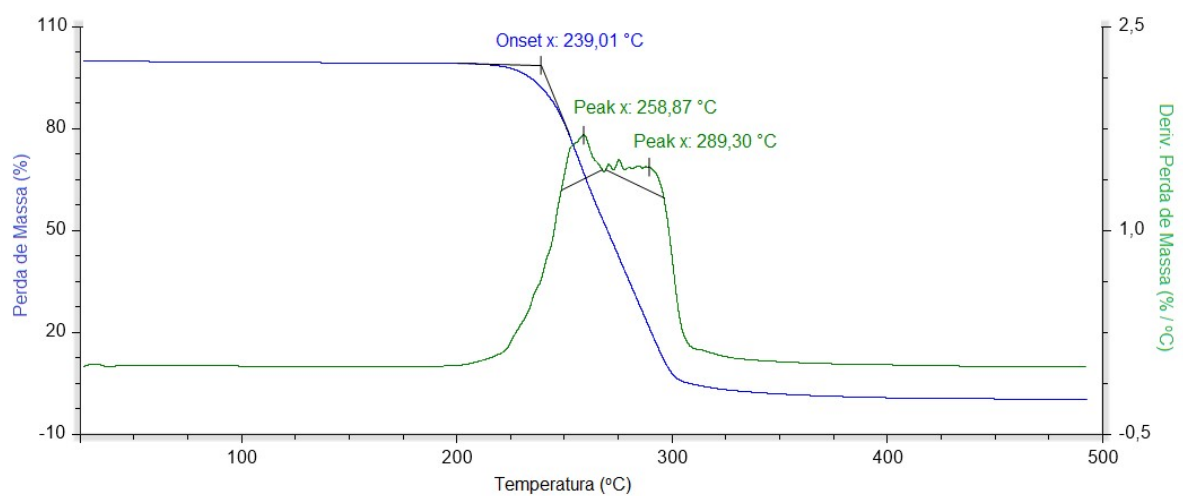
**Figura 72** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 36 semanas em PBS.



**Figura 73** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 40 semanas em PBS.



**Figura 74** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 44 semanas em PBS.



**Figura 75** – Termograma obtido a partir da termogravimetria da amostra retirada após 48 semanas em PBS.

