



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

ESCOLA DE ENGENHARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DE MINAS,
METALÚRGICA E DE MATERIAIS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE BLENDS POLIMÉRICAS DE POLI
(ÁCIDO LÁCTICO-CO-GLICÓLICO) E POLI (ISOPRENO) PARA
APLICAÇÃO COMO BIOMATERIAL**

Douglas Ramos Marques

Porto Alegre

2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

ESCOLA DE ENGENHARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DE MINAS,
METALÚRGICA E DE MATERIAIS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE BLENDA POLIMÉRICAS DE POLI
(ÁCIDO LÁCTICO-CO-GLICÓLICO) E POLI (ISOPRENO) PARA
APLICAÇÃO COMO BIOMATERIAL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais – PPGE3M, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Engenharia. Área de Concentração: Ciência e Tecnologia de Materiais.

Mestrando: Eng. Douglas Ramos Marques

Orientador: Prof. Dr. Luís Alberto dos Santos

Porto Alegre

2011



A quem sempre foi e sempre será minha base:

Regina Ramos e Marcel Marques.

*“Mas, se louco é ser dono de si mesmo
E saber que as laranjeiras
Choram lágrimas de pétalas
Num cio vertiginoso
De excessiva floração,
É ter consciência plena
Que a loucura é a poesia
Que, por não caber do peito,
Se extravasa em dialetos
E ilumina seus eleitos:*

*Então eles estão certos:
Eu sou mesmo perigoso,
Uma ameaça constante
De povoar o galpão
Com guitarra e arco-íris,
E abelha, e girassol.*

*Não, não é a mim que eles temem
Porque sabem inofensivo
Meu delírio musical...
O que eles não suportam
É aceitar a realidade
De um louco ser feliz.”*

Vaine Darde

Agradecimentos

Se eu pudesse definir os últimos dois anos em versos, citaria Ruth de Farias Larré: “foram longos dias de espera, ansiedade, fantasia, sonho que desatava louco a inventar mil quimeras.” Num turbilhão de conflitos e parcerias, sorrisos e lágrimas, angústias e aconchegos, surgiram tantos, outros tantos se foram. Àqueles que por mim passaram e deram suporte para transformar tal turbilhão num deleite, meu reconhecimento.

A esta força que rege o universo, que atende por tantos nomes e que se demonstra aos crédulos em tantas faces.

A meus pais, razão maior de minha existência e força contínua para levantar a cada dia e me construir como um vencedor. Tudo que fiz até aqui foi para mostrar o filho de valor que eu podia ser. Quem me tornei é puro mérito de vocês e do amor que sempre nutrimos mutuamente.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais que proporcionaram um ensino de qualidade e ofereceram alta infraestrutura para execução deste projeto.

Ao CNPq e à CAPES pelo suporte financeiro.

À equipe do Laboratório de Biomateriais, por terem me acolhido no seio da família e me permitirem ser eu mesmo, livre de amarras e receios quanto aos meus devaneios.

Às equipes do LAPOL e do LACER, em especial às colegas Micheli Haack, Neiva Löser e Laís Vasconcelos, pela paciência nas análises térmicas, pelo suporte bibliográfico e pelo auxílio no fim da jornada, respectivamente... além das boas e saudáveis risadas no corredor.

Às professoras Gabriela Santurio e Ruth Santana, por me mostrar o carisma e a eficiência que são possíveis de alcançar na arte de lecionar.

À equipe do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Dr. Paulo Sanches, ao Dr. Luciano Schopf e ao Dr. José Fraga, por me emprestarem suas mentes criativas e auxiliarem na transformação de um sonho em realidade.

Aos amigos que compreenderam os constantes afastamentos que o percurso me impôs, especialmente na reta final da dissertação. André Rodeghiero, Carla Webber, Thaís Stelmach, Carlos Emmanuel Ribeiro Lautenschläger, Lidiane Devit, Jéssica Saballa, Vinícius Schaurich, Marcírio Gomes, Kelly Bohr, Ricardo Krüger, Larissa Furini, Ton Bornholdt, Thaís Faggion, Tainara Fernandes, Ana Maria Fornari, Eduarda Furini, Rodrigo Feijó, Rafael Knebel, Gustavo Côrte Real, Daniel Lucca, Marina Meneghel, Heitor Henrique Furini e Cláudio Bacana: cada um a seu modo soube me dar justamente o suporte que eu precisava pra seguir adiante, e eu sou afortunado por tê-los na minha vida.

Aos dois grandes amigos que fiz dentro dessa universidade, Tamara Baggio e “Hugo” Ernesto Nadalon, antes de tudo, verdadeiros cúmplices na arte da pesquisa.

E por fim, mas não menos importante, ao meu “mentor intelectual”, meu orientador Luis Alberto, a quem foi recomendado dar limites à minha mente divagante, mas ao invés disso, resolveu dar asas à minha imaginação e financiou intelectualmente cada devaneio meu.

Se cheguei até aqui por meus próprios passos e com meus próprios tropeços, é porque tinha sempre alguém a meu lado para me estender a mão e incentivar a seguir adiante. A cada um de vocês, minha gratidão.

EPÍGRAFE.....	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
ÍNDICE.....	VII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABELAS.....	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	XV
1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Revisão Bibliográfica	4
3.1. Biomateriais.....	4
3.2. Biopolímeros.....	7
3.2.1. Biopolímeros Sintéticos	8
3.2.2. Biopolímeros Naturais	12
3.2.3. Poli (ácido láctico-co-glicólico).....	15
3.2.4. Poli (isopreno)	28
3.3. Blendas	35
4. Materiais e Métodos	38
4.1. Obtenção da blenda	38
4.2. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier.....	39
4.3. Calorimetria Diferencial de Varredura	39
4.4. Microscopia Óptica por Luz Polarizada	40
4.5. Análise Dinâmico-Mecânica	40
4.6. Ensaio de Tração	40

4.7.	Ensaio de Dureza.....	41
4.8.	Ensaio de Viabilidade Celular.....	41
4.9.	Ensaio Preliminar de Implantabilidade	41
5.	Resultados e Discussão	43
5.1.	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier.....	43
5.2.	Calorimetria Diferencial de Varredura	46
5.3.	Microscopia Óptica por Luz Polarizada	56
5.4.	Análise Dinâmico-Mecânica	60
5.5.	Ensaio de Tração	65
5.6.	Ensaio de Dureza.....	77
5.7.	Ensaio de Viabilidade Celular.....	78
5.8.	Ensaio Preliminar de Implantabilidade	81
6.	Conclusão	84
7.	Publicações Originadas da Dissertação.....	86
8.	Sugestões para Trabalhos Futuros	87
9.	Referências Bibliográficas.....	88

A conformação de dispositivos médicos implantáveis a partir de uma blenda exige o desenvolvimento de um produto com propriedades próximas do comportamento ideal, combinando propriedades térmicas e mecânicas e boa resposta tecidual. O Poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) e o Poli (isopreno) (IR) foram escolhidos como componentes da blenda com finalidade de promover boa biocompatibilidade e características mecânicas específicas. As blendas foram obtidas por dissolução dos polímeros em solvente orgânico, seguida de secagem. Para determinar a influência do teor de IR sobre as propriedades da blenda, foram realizados ensaios de espectroscopia na região de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), calorimetria diferencial de varredura (DSC), análise dinâmico-mecânica (DMA), microscopia óptica por luz polarizada (POM), análise de dureza, ensaio de tração e análise de viabilidade celular. A presença de IR na blenda provocou alteração na estrutura molecular semi-cristalina do PLGA, bem como influenciou o comportamento mecânico analisado a partir da curva tensão-deformação do material. A blenda se mostrou biocompatível em ambiente celular e em ensaios preliminares em animais, apresentando potencial para aplicação como biomaterial.

Palavras-Chave: PLGA; IR; Látex; FTIR; DSC; DMA; Citotoxicidade.

Abstract

The conformation of an implantable medical device from a polymeric blend requires the development of a product with properties as close as possible of ideal behavior with the combination between thermal and mechanical properties and good tissue response. The poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and the poly (isoprene) (IR) were chosen as the blend components to promote good biocompatibility and specific mechanical characteristics. The blends were obtained by dissolution of polymers in organic solvent, followed by drying. In order to determine the IR content influence over the blend properties, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC), dynamic mechanical analysis (DMA), polarized light optical microscopy (POM), hardness analysis, tensile test and cell viability test were carried out. The IR presence caused changes in semi-crystalline molecular structure of PLGA, as well as actuated over the mechanical response analyzed on material's stress-strain curve. The blend showed itself biocompatible at cellular environment and at preliminary animal tests, presenting potential for application as biomaterial.

Key-Words: PLGA; IR; Latex; FTIR; DSC; DMA; Cytotoxicity.

Lista de Figuras

Figura 1: Polímeros usados como biomateriais (ORÉFICE, 2009).

Figura 2: Formação capsular fibrosa por ruptura de prótese mamária de PDMS (SINNA et al., 2010).

Figura 3: Sistema prótese-cimento-osso.

Figura 4: Ilustração de (a) o corpo de prova poroso de PU de óleo de mamona enriquecido com carbonato de cálcio; (b) o corpo de prova posicionado no local do implante; (c) e o corpo de prova após 12 meses (IGNÁCIO et al., 2002).

Figura 5: Rota metabólica de bioreabsorção de Poli (ácido láctico) e Poli (ácido glicólico) (BARBANTI et al., 2004).

Figura 6: Rota de obtenção de Poli (ácido láctico) (LUNT, 1997).

Figura 7: Fórmula estrutural do PGA (PANDEY et al., 2007).

Figura 8: Fórmula estrutural do (a) Ácido L-Láctico, (b) Ácido D-Láctico e do (c) PLA (JAHNO, 2005).

Figura 9: Tempo de reabsorção dos homopolímeros PGA e PLA e do copolímero PLGA (MIDDLETON & TIPTON, 2000).

Figura 10: Fórmula estrutural do Poli (ácido láctico-co-glicólico).

Figura 11: *Stent* de PLLA tricotado (A) imediatamente após o implante, (B) um mês, (C) cinco meses e (D) 10 meses após o procedimento (SAITO et al., 2003).

Figura 12: Técnica da engenharia de tecidos (BARBANTI et al., 2004).

Figura 13: Fórmula estrutural do cis-1,4-poliisopreno.

Figura 14: Grânulo de Látex Natural (GLN) com formação de tecido conectivo (seta) e áreas adjacentes ocupadas por tecido ósseo após (a) 7 dias, (b) 21 dias e (c) 42 dias (BALABANIAN et al., 2006).

Figura 15: Cânula de poliamida, elastano e látex apresentando (a) direção helicoidal da fibra do tecido e (b) 1mm de parede (Brandão et al., 2007).

Figura 16: *Stent* espiral de PLGA e IR 60/40.

Figura 17: Espectro de infravermelho de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

Figura 18: Curvas de DSC de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

Figura 19: Curvas de DSC do Poli (isopreno) em diferentes estágios de preparação do material.

Figura 20: Curvas de DSC de composições da blenda a baixas temperaturas.

Figura 21: Micrografia óptica por luz polarizada de (a) PLGA e (b) IR.

Figura 22: Micrografia óptica por luz polarizada das composições (a) 75/25, (b) 60/40 e (c) 50/50.

Figura 23: Módulo de Armazenamento de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

Figura 24: Módulo de Perda de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

Figura 25: Amortecimento de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

Figura 26: Curvas tensão-deformação de PLGA e diferentes composições de blendas.

Figura 27: Módulo de Young no ponto de escoamento para PLGA e diferentes composições de blendas.

Figura 28: Tensão máxima para PLGA e diferentes composições de blendas.

Figura 29: Deformação na tensão máxima para PLGA e diferentes composições de blendas.

Figura 30: Tensão na ruptura para PLGA e diferentes composições de blendas.

Figura 31: Deformação na ruptura para PLGA e diferentes composições de blendas.

Figura 32: Tenacidade e resiliência para PLGA e diferentes composições de blendas.

Figura 33: Dureza e desvio padrão de PLGA, IR e diferentes composições de blenda.

Figura 34: Média de sobrevivência celular.

Figura 35: Traqueotomia: (a) coelho anestesiado e posicionado; (b) incisão longitudinal e exposição da traquéia (seta); (c) posicionamento do stent (seta) no interior da traqueia; (d) sutura externa.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Proporções de composição da blenda.

Tabela 2: Temperaturas de transição: dados experimentais.

Tabela 3: Variação da Capacidade Calorífica do IR.

Tabela 4: T_g experimental e teórica das blendas PLGA/IR.

Tabela 5: T_g de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

Tabela 6: Variação de tensão e deformação para PLGA e blendas.

Tabela 7: ANOVA para resultados de contagem celular.

Lista de Abreviaturas e Símbolos

%EL	porcentagem de alongação
α	grau de confiabilidade
δ	diferença de fase angular tensão-deformação
ΔC_p	variação de capacidade calorífica
Δl	variação de comprimento
ε	deformação
ε_0	deformação inicial
ε_{dif}	acréscimo percentual de deformação até a ruptura
ε_{max}	deformação na tensão máxima
ε_{rup}	deformação na ruptura
σ	tensão
σ_0	tensão inicial
σ_{dif}	decréscimo percentual de tensão até a ruptura
σ_{max}	tensão máxima
σ_{rup}	tensão na ruptura
ω	frequência angular
A	área transversal inicial
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANOVA	Análise de Variância
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
DMA	Análise Dinâmico Mecânica
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
Duct.	Ductilidade
E	módulo de Young
E'	módulo de armazenamento
E''	módulo de perda
EtO	Óxido de Etileno
F (ANOVA)	razão F
F (tração)	força
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
gl	grau de liberdade
GLN	grânulo de látex natural
IR	Poli (isopreno)
k	razão da variação da capacidade calorífica
Kg	quilograma
l	comprimento
MBT	Mercaptobenzotiazol
MQ	Média Quadrática
MPa	mega Pascal
Mw	Peso Molecular
P	probabilidade
PCL	Poli (ε -caprolactona)
PDLA	Poli (ácido D-láctico)
PDLLA	Poli (ácido D-L-láctico)
PDMS	Poli (di-metil siloxano)

PDO	Poli (dioxanona)
PGA	Poli (ácido glicólico)
pH	potencial hidrogeniônico
PLA	Poli (ácido láctico)
PLLA	Poli (ácido L-láctico)
PLGA	Poli (ácido láctico-co-glicólico)
POM	Microscopia Óptica por Luz Polarizada
PMMA	Poli (metacrilato de metila)
PU	Poliuretano
ShA	Shore A
SQ	Soma Quadrática
t	temperatura
tan δ	amortecimento; atrito interno
T _c	temperatura de cristalização
T _g	temperatura de transição vítrea
T _m	temperatura de fusão
u.a.	unidade arbitrária
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UHMWPE	Poliétileno de Ultra-Alto Peso Molecular
W _x	fração mássica de componente X
ZDEC	Dietilditiocarbamato de Zinco

Introdução

A qualidade de vida do ser humano tornou-se, nos últimos anos, um dos focos principais de pesquisas e estudos. A busca constante por melhorias no modo de vida levou a inovações em uma das áreas mais significativas no bem estar humano: a saúde. Novas técnicas cirúrgicas, tratamentos de patologias e materiais apropriados vem sendo desenvolvidos constantemente a fim de suprir a demanda por novas tecnologias nessa área. O desenvolvimento de biomateriais mostra-se fundamentalmente importante, no sentido que desse desenvolvimento prescreve-se uma melhoria na qualidade de vida das pessoas, representada por um aumento na expectativa de vida, na saúde em geral e no bem estar da população (ORÉFICE, 2009). A estimativa do mercado mundial associado aos biomateriais envolve aproximadamente 35 bilhões de dólares anuais, e complementa que tal mercado apresenta uma taxa de crescimento de 11% ao ano, dado que demonstra o grande interesse e necessidade por este tipo de produto.

Materiais voltados para implante é um tópico que exige cuidados extremos, devido à periculosidade que impõe à vida do usuário. A pesquisa, desenvolvimento e comercialização legal de inovações nessa área estão regidos por normas técnicas e controladas em território brasileiro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tal instituição define materiais e artigos implantáveis como sendo “os materiais e artigos de uso médico ou odontológico, destinados a serem introduzidos total ou parcialmente no organismo humano ou em orifício do corpo, ou destinados a substituir uma superfície epitelial ou superfície do olho, através de intervenção médica, permanecendo no corpo após o procedimento por longo prazo (acima de 30 dias), e podendo ser removidos unicamente por intervenção cirúrgica” (ANVISA, 2009).

A aplicação em evidência de materiais provenientes de fontes renováveis incentiva novas pesquisas na área de biopolímeros, materiais aplicados à medicina e ao manejo do meio ambiente. O uso de polímeros biologicamente derivados (biomacromoléculas) é um componente importante

para o desenvolvimento econômico. Pela transformação de florestas e matérias-primas agrícolas ocorre a introdução de uma nova classe de materiais renováveis, biodegradáveis e biocompatíveis (KADLA & KUBO, 2003).

O poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) é um dos mais populares polímeros bioreabsorvíveis. Trata-se de um copolímero de ésteres alifáticos, que tem sido largamente usado como implantes que degradam e são absorvidos pelo organismo (PANDEY et al., 2007; REZENDE & DUEK, 2002).

Pesquisas recentes descrevem promissores resultados obtidos por um polímero extraído da árvore *Hevea brasiliensis* (BALABANIAN et al., 2006). O *cis*-1,4-poliisopreno, também conhecido como borracha de isopreno (IR) ou látex, é encontrado na borracha da seringueira e obtido pela coagulação do látex natural (MANO et al., 2004). Aplicado como biomaterial, mostra-se altamente biocompatível (BALABANIAN et al., 2006). Além disso, apresenta alta tenacidade e módulo elástico, fatores positivos para aplicação em produtos que serão submetidos à tração e fadiga.

Por definição, uma blenda polimérica é a mistura física de dois ou mais polímeros ou copolímeros que não estão ligados por ligações covalentes (STEVENS, 1999). Misturas ou blendas poliméricas são amplamente usadas na indústria moderna (LIPATOV, 2002). Trata-se de uma abordagem extremamente promissora que representa uma das áreas com mais rápido crescimento na ciência dos polímeros (CHEN et al., 2002; LIPATOV, 2002). Esses materiais visam à obtenção de características novas através da combinação de propriedades de polímeros distintos (KADLA & KUBO, 2003; MANO, 1991). As propriedades dos polímeros podem ser alteradas através de modificação química da cadeia polimérica ou através de mistura de outros polímeros ao material, proporcionando inovações tecnológicas que despontam como alternativas para sanar limitações apresentadas por materiais atualmente empregados na área da engenharia biomédica.

Objetivos

O presente trabalho tem por objetivo principal o desenvolvimento e caracterização de uma nova blenda polimérica visando sua aplicação como biomaterial.

Como objetivos específicos, este estudo buscou a avaliação da resposta química dos polímeros ao processo de mistura de diferentes composições da blenda por solubilização em solvente orgânico; caracterização de propriedades térmicas da blenda em composições distintas e influência da composição sobre as propriedades térmicas do material; caracterização das propriedades mecânicas da blenda e influência da composição sobre as propriedades mecânicas do material; avaliação da blenda em ambiente celular e animal para determinação de sua viabilidade para aplicação como biomaterial.

3.1. Biomateriais

Antigamente, devido à escassez de recursos, a remoção de tecidos danificados era a única alternativa clinicamente viável para melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por traumas ou lesões de tecidos ou órgãos. Porém, a partir do século passado, com a descoberta e aplicação de anti-sépticos, antibióticos, vacinas, abastecimento de água tratada e melhores condições de higiene, a expectativa de vida subiu nos países desenvolvidos para aproximadamente 80 anos. Este crescimento significa que mais pessoas estão preocupadas com a qualidade de vida e, de maneira indireta, com a qualidade de seus tecidos corporais.

Por volta de 40 anos atrás, uma revolução nos cuidados médicos começou com a substituição bem sucedida de tecidos. Um dos aspectos primordiais nessa revolução na substituição de tecidos foi a descoberta, ou em muitos casos modificação, de materiais sintetizados pelo homem para estabelecer interface com o tecido hospedeiro vivo. Tratam-se dos implantes confeccionados em biomateriais (HENCH, 1998).

A partir desse desenvolvimento de novos produtos para o trato clínico, iniciou-se uma busca por definições que melhor expressassem o conceito de biomateriais. A preocupação aparente nessas definições era relatar de maneira sucinta e genérica os materiais como um todo, ora apresentando suas condições de aplicação, ora relatando sua função, ou ainda descrevendo a origem do material.

Willians descreve biomaterial como um "material não viável utilizado em um dispositivo médico, com intenção de interagir com sistemas biológicos" (WILLIAMS, 1987). Por essa definição podemos supor, por exemplo, que o marfim, amplamente usado em séculos passados para reposição óssea, não é considerado como biomaterial, uma vez que se trata de um material de origem biológica. Por outro lado, Mirtchi e colaboradores (1988) contornam essa constatação a respeito do marfim quando define os biomateriais como sendo "substâncias de origem natural ou sintética que são toleradas de forma

transitória ou permanente pelos diversos tecidos que constituem os órgãos dos seres vivos.”

No entanto, a definição mais amplamente aceita de biomateriais remete a Conferência de Consenso em Biomateriais para Aplicações Clínicas, realizada em 1982, onde se tem biomateriais como sendo “toda substância (com exceção de drogas) ou combinação de substâncias, de origem sintética ou natural, que durante um período de tempo indeterminado é empregado como um todo ou parte integrante de um sistema para tratamento, ampliação ou substituição de quaisquer tecidos, órgãos ou funções corporais” (WILLIAMS, 1987).

O desenvolvimento e a aplicação de biomateriais estão intimamente ligados a fatores como biocompatibilidade, bioadaptabilidade e biofuncionalidade. Biocompatibilidade significa que o material e seus produtos de degradação devem ser tolerados pelos tecidos envoltórios e não deve causar prejuízos ao organismo a curto e longo prazo, ou seja, é a capacidade de um material de induzir uma resposta apropriada do hospedeiro em uma aplicação específica (RAVAGLIOLI & KRAJEWSKI, 1992). Por sua vez, bioadaptabilidade pode ser considerada como a habilidade do material de tornar-se integrado (de um ponto de vista histológico) a um tecido hospedeiro na implantação, adaptando-se a solicitações específicas, em termos de desempenho mecânico, e colaborando com tecidos circundantes na substituição das partes removidas do corpo da melhor maneira possível (RAVAGLIOLI & KRAJEWSKI, 1992). Por fim, biofuncionalidade trata-se da habilidade do dispositivo de desempenhar imediatamente e de maneira bem sucedida as funções (estática ou dinâmica) específicas da parte substituída do corpo (RAVAGLIOLI & KRAJEWSKI, 1992).

Para que um material seja aceito clinicamente como um material de implante, ele precisa atender a alguns requisitos fundamentais (FISCHMAN, 1994; RAVAGLIOLI & KRAJEWSKI, 1992):

- O material deve ser biocompatível, levando em consideração que os tecidos não devem causar a degradação do material, a menos que desejado;

- O material deve ser bioadaptável, provocando o mínimo possível de reação adversa no corpo, demonstrando estabilidade durante o período de aplicação;

- O material deve ser biofuncional, ou seja, deve ter as características mecânicas adequadas para cumprir a função desejada, pelo tempo pré-determinado;

- O material deve ser esterilizável, usualmente por radiação gama, óxido de etileno ou autoclave, dependendo das características físico-químicas do material.

O cumprimento desses requisitos é fundamental para que o desempenho do material em ambiente corpóreo seja satisfatório. Porém, por ser de natureza distinta às estruturas teciduais, os biomateriais tendem a conferir diferentes respostas do tecido durante o período de estadia do implante na interface com esse tecido. Classificando os materiais quanto à sua estrutura química, podemos ter biomateriais metálicos, biocerâmicas, biopolímeros e biomateriais compósitos. Os materiais também podem ser classificados de acordo com o seu comportamento fisiológico em (HENCH & WILSON, 1993):

- Biotoleráveis: materiais apenas tolerados pelo organismo, sendo isolados dos tecidos adjacentes através da formação de camada envoltória de tecido fibroso. Esta camada é induzida pela liberação de compostos químicos, íons, produtos de corrosão e outros por parte do material implantado. Quanto maior a espessura de tecido fibroso formado, menor a tolerabilidade dos tecidos ao material.

- Bioinertes: materiais também tolerados pelo organismo, mas em que a formação de envoltório fibroso é mínima, praticamente inexistente. O material não libera nenhum tipo de componente ou, mais realisticamente, em quantidades mínimas. Em alguns casos esta camada é praticamente imperceptível.

- Bioativos: materiais em que ocorrem ligações de natureza química entre material e tecido ósseo (osteointegração). Em função da similaridade química entre estes materiais e a parte mineral óssea, os tecidos ósseos se

ligam a estes materiais, permitindo a osteocondução através do recobrimento por células ósseas.

- Bioabsorvíveis: materiais que após certo período de tempo em contato com os tecidos acabam sendo degradados, solubilizados ou fagocitados pelo organismo. Tais materiais são extremamente interessantes em aplicações clínicas em função de ser desnecessária nova intervenção cirúrgica para a retirada do material de implante.

3.2. Biopolímeros

Os polímeros tratam-se de macromoléculas constituídas de unidades de repetição chamadas meros. O nome desse material deriva do grego *poli*, que significa “muitos”, adicionado ao sufixo *mero*, que significa “parte” (LUCAS et al., 2001; MANO & MENDES, 1999; STEVENS, 1999). Quando um polímero apresenta biocompatibilidade, biofuncionalidade e bioadaptabilidade, se mostrando um material viável para aplicação clínica, pode ser chamado de biopolímero (VISSER et al., 1996). Na Fig. 1 se encontram alguns exemplos de polímeros aplicados como biomateriais. Dependendo da procedência, os polímeros podem ser classificados em naturais ou sintéticos (LUCAS et al., 2001).

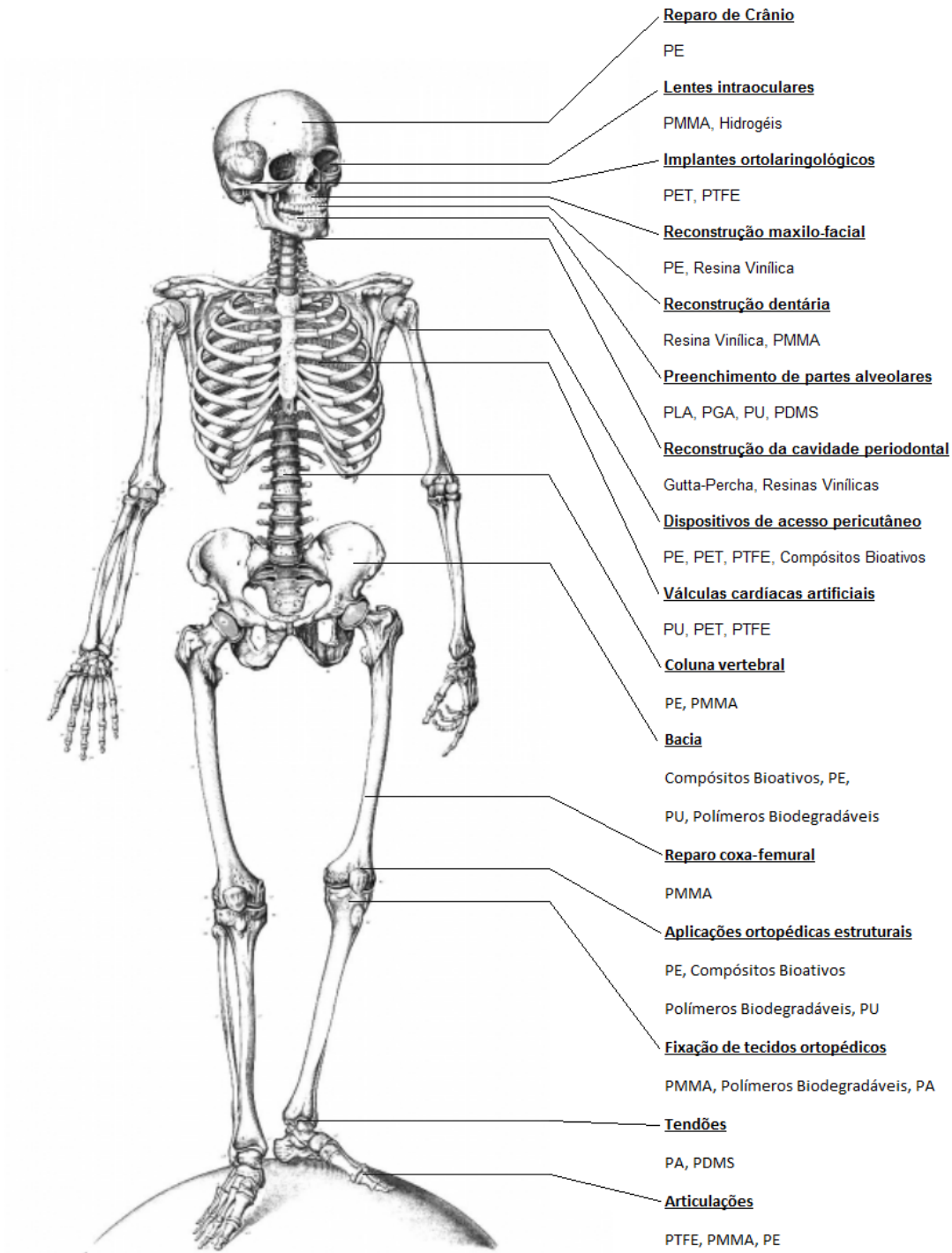


Figura 1: Polímeros usados como biomateriais (ORÉFICE, 2009).

3.2.1. Biopolímeros Sintéticos

Polímeros sintéticos são aqueles obtidos industrialmente, em geral, a partir de moléculas de baixo peso molecular (LUCAS et al., 2001). Na sua

maior parte originados a partir de monômeros oriundos de subprodutos do petróleo, os polímeros sintéticos podem ter características, como peso molecular e comprimento de cadeia, controladas durante seu processo de polimerização. A maioria dos materiais biotoleráveis são polímeros sintéticos.

Um dos polímeros mais conhecidos comercialmente para aplicação como biomaterial, principalmente em aplicações com finalidades estéticas, é a borracha de silicone. Conhecido como Poli (dimetil siloxano) (PDMS), é um dos materiais mais versáteis utilizados na área clínica, aparecendo em aplicações como próteses de seios, próteses penianas, tubos, sondas, drenos, *stents* traqueobrônquicos, óleo/gel para controle de deslocamento de retina, entre outras. Apresenta excelente flexibilidade e estabilidade quando utilizado em sua conformação sólida, sendo que suas propriedades são menos sensíveis à ação térmica do que outros elastômeros devido a sua baixa temperatura de transição vítrea (VISSER, 1996).

Apesar de sua popularidade em aplicações clínicas, o silicone pode ser definido como um material apenas biotolerável. A formação de encapsulamento fibroso ao redor de implantes de silicone é parte da resposta fisiológica ao corpo estranho presente no organismo. Fibrose capsular e contratura são as mais comuns complicações decorrentes da aplicação de implantes de silicone (ZEPLIN et al., 2009). O PDMS em gel, muito usualmente encontrado como preenchimento de próteses estéticas, também gera a mesma reação. Sua presença no organismo, quando da aplicação em livre contato com tecidos musculares ou em decorrência da ruptura do envoltório da prótese, pode ser associada à formação de encapsulamento fibroso e contratura, como mostra a Fig. 2, bem como à formação de granuloma na região de contato polímero-tecido (SINNA et al., 2010).

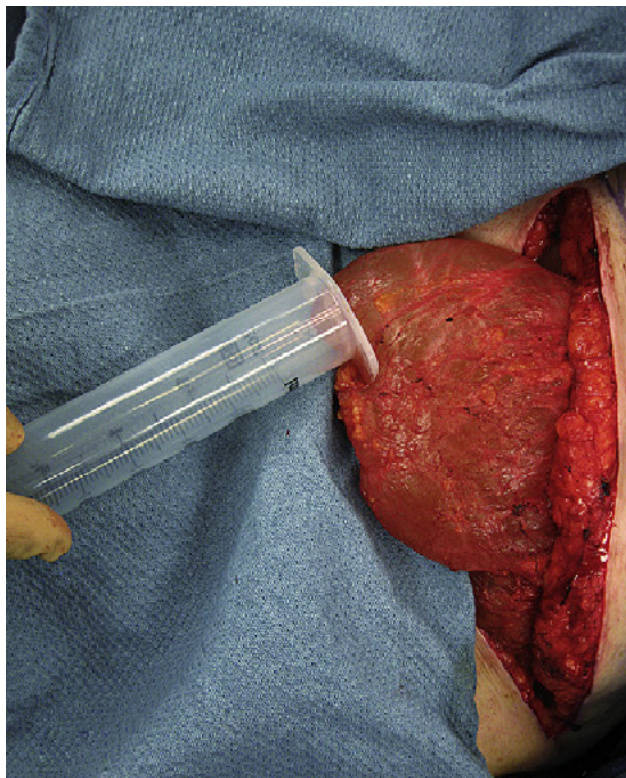


Figura 2: Formação capsular fibrosa por ruptura de prótese mamária de PDMS (SINNA et al., 2010).

Também muito popular por suas aplicações como polímero *commoditie* (produzido em larga escala e com baixo valor agregado), o Polietileno é utilizado como biomaterial principalmente em conformações de ultra-alto peso molecular (UHMWPE). Essas conformações são adotadas devido, além de suas excelentes propriedades mecânicas, ao fato de responderem positivamente a alguns tipos de esterilização, como gás de óxido de etileno (EtO) e radiação gama (VISSER et al., 1996).

Amplamente utilizado em próteses para artroplastia total de quadril e joelho, UHMWPE é encontrado na estrutura acetabular dos implantes, desempenhando o papel de articulação. Essas peças, quando confeccionadas de cerâmicas ou metais, além de mais caras, apresentavam falhas clínicas, como ruído na articulação e reações teciduais adversas no local do implante (KURTZ & COSTA, 2011). O polímero, por sua vez, apresenta baixa reação tecidual devido a sua estabilidade química. No entanto, há registros de falha do implante por fadiga do polímero, o que ocorre principalmente em próteses de joelho, e a liberação de debris pela superfície de suporte. A ocorrência de debris incita o processo de osteólise (morte do tecido ósseo), causando

retração óssea e perda do implante (ADDIEGO et al., 2010). Alguns estudos relacionados a tratamento e texturização superficial, criação de ligações cruzadas, e aditivação do biopolímero com vitaminas buscam melhores respostas teciduais à presença do polietileno em próteses de quadril e joelho.

Também utilizado como biopolímero, temos o Poli (metacrilato de metila) (PMMA), um material polimerizado por adição em suspensão, formando uma cadeia linear e resultando num polímero hidrofóbico e incolor (MANO et al., 2004). Por apresentar uma excelente transmissão de luz, dureza e estabilidade, é um excelente material para lentes de contato rígidas e lentes intra-oculares (VISSER et al., 1996). Tais lentes são implantadas como um substituto do cristalino do olho, no tratamento após retirada da catarata.

O PMMA é também muito utilizado como cimento para fixação de implantes ósseos. Aplicado na área de ortopedia e odontologia, ele é polimerizado durante a aplicação, sequencialmente à mistura de PMMA em pó, monômeros de Metil-Metacrilato e iniciadores de reação (HAUTAMÄKI et al., 2010). Este processo de polimerização implica a primeira adversidade para aplicação do PMMA em ambiente corpóreo, uma vez que a reação é exotérmica, atingindo temperaturas acima de 70°C, ocasionando possíveis danos aos tecidos vizinhos a partir de 42°C, principalmente pela coagulação de proteínas e morte celular (HAUTAMÄKI et al., 2010). Estudos de compósitos de PMMA e Hidroxiapatita – um material cerâmico com estrutura química muito semelhante aos tecidos ósseos – polimerizados pelo uso de radiação ultrasônica mostram possível alternativa à polimerização exotérmica do PMMA sem afetar significativamente as propriedades mecânicas do cimento e estabelecendo uma boa interface de fixação entre a estrutura óssea do paciente e a prótese (ALBANO et al., 2010).

Quando aplicado como cimento ósseo para fixação de próteses de quadril ou joelho, o PMMA tem como função a transferência de carga da prótese para o osso e aumentar a capacidade de carga do sistema prótese-cimento-osso. Tal aplicação é procedida desde a década de 1970, e representa uma alternativa com ótima relação custo benefício no implante de próteses ósseas, com vantagens como redução de dor, melhora de função desempenhada pela articulação e aumento da qualidade de vida do paciente

(KHALED et al., 2011). O sistema prótese-cimento-osso está representado na Fig. 3.

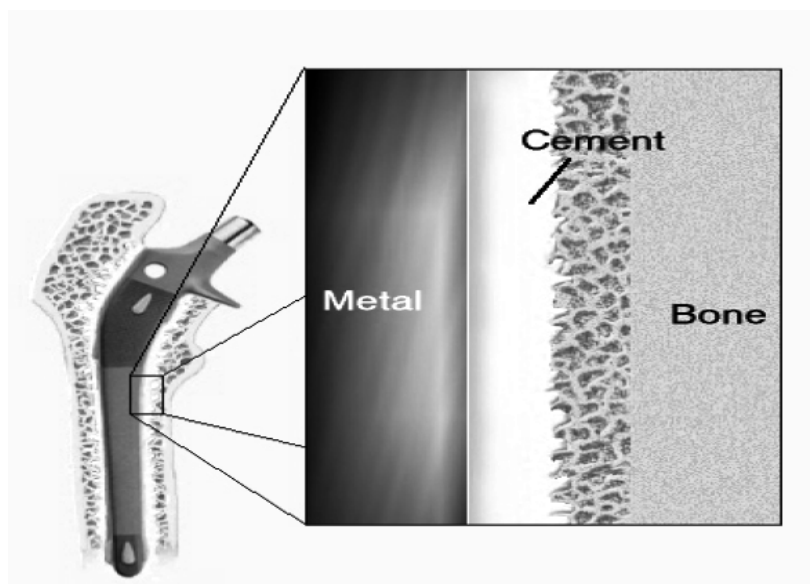


Figura 3: Sistema prótese-cimento-osso.

3.2.2. Biopolímeros Naturais

Os polímeros naturais foram os padrões em que se basearam os pesquisadores para a busca de similares sintéticos [...] no início da década de 1950. Com o advento da consciência ecológica da sociedade, procurando preservar as condições de vida para as gerações futuras, os polímeros naturais devem retomar gradativamente sua importância industrial (MANO & MENDES, 1999).

Polímeros naturais tratam-se daqueles polímeros encontrados na natureza e modificados ou processados para consumo (LUCAS et al., 2001). Por apresentarem uma boa disponibilidade de matéria-prima, tais materiais têm baixo custo e estão sendo propostos como uma alternativa aos biomateriais atualmente utilizados na área médica, além de apresentarem excelente biocompatibilidade, versatilidade, baixa toxicidade e uma boa semelhança estrutural com os componentes dos tecidos humanos, visto que são compostos

sintetizados a base de ácidos fracos, polissacarídeos e/ou resíduos protéicos (ARAÚJO, 2005; BARSAM et al., 2003; STEVENS, 1999).

Nesse contexto, as poliuretanas (PU) de origem vegetal preenchem muitos destes requisitos, como a processabilidade, flexibilidade de formulação, versatilidade e baixo custo, além de ser um material originado de fonte renovável extremamente interessante para um país com potencial agroindustrial como o Brasil (BARSAM et al., 2003; MARIA et al., 2003). A resina poliuretana de origem vegetal, formada especificamente por três moléculas do ácido rinoico, é derivada do óleo extraído das sementes da mamona (*Ricinus communis*) e tem sido testada *in vivo* em animais, principalmente em aplicações voltadas para a área de ortopedia e traumatologia (BARSAM et al., 2003; IGNÁCIO et al., 2002)

Alguns ensaios promoveram implante da PU em distintas partes do corpo de ratos e coelhos, como mandíbula, osso dos membros e mesmo tendões. Nestas avaliações, a resina não induziu qualquer reação desfavorável que comprometesse a cicatrização, sem formação capsular fibrosa na interface tecido-resina, ressaltando sua biocompatibilidade e aplicabilidade. Por ser derivado de um ácido graxo, o polímero teria o comportamento de um lípide, permitindo sua biodegradação por mecanismo de lipólise. Além disso, quando aplicado em associação com carbonato de cálcio, podem ocorrer trocas iônicas na interface osso-resina, aumentando os níveis de dissolução celular, facilitando sua degradação, e proporcionando fenômenos como osteoindução e osteocondução (BARSAM et al., 2003; IGNÁCIO et al., 2002; REZENDE et al., 2001). Na Fig. 4 temos: (a) o corpo de prova poroso de PU de óleo de mamona enriquecido com carbonato de cálcio; (b) o corpo de prova posicionado no local do implante; (c) e o corpo de prova após 12 meses mostrando cobertura parcial com tecido ósseo, caracterizando osteoindução por parte do implante.

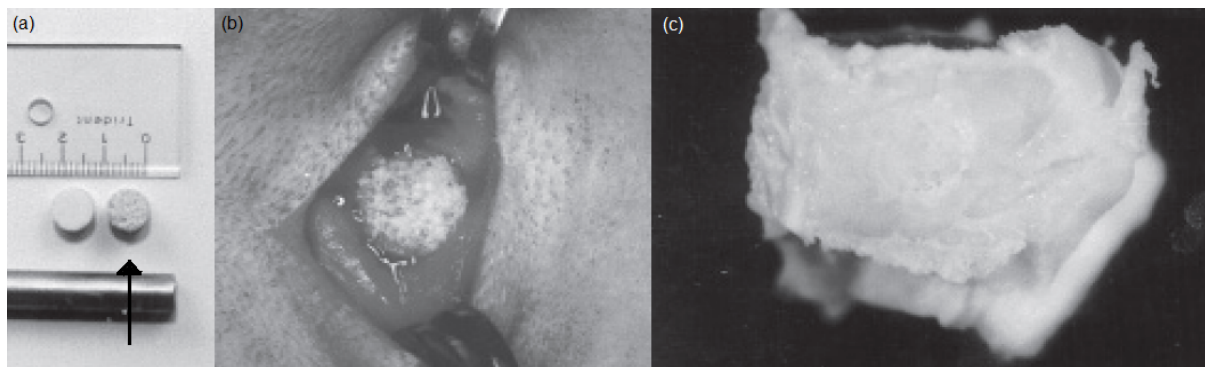


Figura 4: Ilustração de (a) o corpo de prova poroso de PU de óleo de mamona enriquecido com carbonato de cálcio; (b) o corpo de prova posicionado no local do implante; (c) e o corpo de prova após 12 meses (IGNÁCIO et al., 2002).

Quanto a polímeros naturais de origem animal aplicados como biomateriais, podemos citar estudos sobre a quitosana, um copolímero biocompatível e biodegradável obtido a partir da quitina, principal componente do exoesqueleto de crustáceos. Trata-se de um copolímero linear contendo proporções variáveis dos carboidratos 2-acetamido-2-deoxi-D-glicopirranose e 2-amino-2-deoxi-D-glicopirranose (RODRIGUES, 2006). Com aplicações voltadas para a engenharia e regeneração de tecidos e para a liberação controlada de fármacos no organismo, o polímero apresenta propriedades relevantes como aceleração na recuperação de lesões, redução no nível de colesterol sanguíneo, estímulo do sistema imunológico, além de ser um composto bacteriostático e fungicida (COSTA JR & MANSUR, 2008).

Outro polímero natural imensamente utilizado como biomaterial é o Gutta-Percha. Apesar de ter a mesma composição química do látex de seringueira, a distribuição espacial poli (trans-1,4-isopreno) faz com que este polímero não apresente propriedades elásticas, como a borracha natural. Extraído do caule da árvore *Palaquium gutta*, uma espécie natural do sudeste asiático, esta resina pode apresentar duas estruturas cristalinas, diferenciadas pela distância dos grupos metila de sua cadeia, em dependência da temperatura de processamento. Abaixo de 42°C tem-se a fase β -Gutta-Percha, com maior viscosidade. Entre 42-60°C tem-se a fase α -Gutta-Percha, com maior fluência, menor viscosidade após aquecimento e melhores propriedades

adesivas, uma vez que o material não é vulcanizado para aplicação. Acima de 60°C o material converte-se a uma fase amorfa (FERRANTE et al., 2010).

Gutta-Percha é aplicado como preenchimento odontológico em tratamentos de canal. Compactado no canal da raiz dentária e combinado com a aplicação superficial de um selador, é provavelmente a técnica mais aceita e aplicada em estomatologia, principalmente devido à estabilidade dimensional do polímero (SCHÄFER et al., 2011). O material comercialmente disponível no mercado, no entanto, apresenta apenas cerca de 20% de trans-polisopreno. O restante é dividido entre componentes como óxido de zinco, aditivos cerosos, pigmentos, antioxidantes e sais metálicos. Este compósito, quando aquecido controladamente, torna-se maleável, adaptável às paredes dentárias e cavidades irregulares, inerte, não sofre corrosão e apresenta boa relação custo-benefício (BODRUMLU, 2008; FERRANTE et al., 2010).

3.2.3. Poli (ácido láctico-co-glicólico)

Atualmente, um grupo promissor de polímeros biocompatíveis que podem ser utilizados na área médica são os poli (α -hidróxi ácidos). Compreendem este grupo polímeros como o Poli (ácido láctico) (PLA), Poli (ϵ -caprolactona) (PCL), Poli (ácido glicólico) (PGA) e Polidioxanona (PDO). Apesar do advento da degradabilidade, estes poliésteres alifáticos podem apresentar algumas deficiências, como flexibilidade baixa, biodegradação demorada, e alta cristalinidade (CHEN et al., 2002; JAHNO, 2005; PANDEY et al., 2002; SCHADE et al., 1994; VANIN et al., 2004).

Em 1932, Carothers foi o primeiro a sintetizar um poliéster alifático. Seu polímero possuía baixo peso molecular e baixas propriedades mecânicas, características posteriormente contornadas pelo laboratório Dupont em um produto patenteado em 1954. Entretanto, até 1960, esses polímeros eram considerados uma descoberta desastrosa, principalmente devido à sua instabilidade hidrolítica e consequente suscetibilidade à degradação, características indesejadas principalmente para manufatura de produtos de consumo com longo período de uso. Somente em 1972 a Ethicon Inc. (hoje uma companhia do grupo Johnson & Johnson) introduziu no mercado uma fibra de alta durabilidade e biocompatível para aplicação como suturas médicas

reabsorvíveis. Este produto, obtido do copolímero de ácido láctico e ácido glicólico, hidrolisava lentamente dentro do corpo para constituintes ácidos, fazendo parte do metabolismo de carboidratos. Tais materiais passaram então a despertar interesse principalmente para utilização como implantes temporários, dispensando a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica e contribuindo com o bem estar do paciente (JAHNO, 2005; LUNT, 1997; MIDDLETON & TIPTON, 2000; PEZZIN et al., 2002; REZENDE & DUEK, 2002).

Com o desenvolvimento desses novos polímeros de aplicação temporária surgiram controvérsias sobre a nomeação dos eventos que se desencadeavam com estes materiais no organismo. Autores diversos citam biodegradação, outros bioabsorção, mas sem se preocupar em definir um padrão para esses eventos. A definição introduzida pelo químico francês Michel Vert é a mais aceita na área biomédica. Segundo ele, *biodegradável* é um termo utilizado para polímeros e dispositivos sólidos que, devido à degradação macromolecular, sofrem dispersão *in vivo*, mas sem a eliminação dos produtos e subprodutos pelo organismo. Polímeros biodegradáveis podem ser atacados por elementos biológicos de forma que a integridade do sistema seja afetada, formando-se fragmentos ou outros subprodutos de degradação, que podem ser removidos do seu local de ação, mas não necessariamente do organismo. Por sua vez, *bioreabsorvíveis* são materiais poliméricos e dispositivos sólidos que mostram degradação através da diminuição de tamanho e que são reabsorvidos *in vivo*, ou seja, são materiais que são eliminados por rotas metabólicas do organismo. Bioreabsorção é um conceito que reflete a eliminação total do material e dos subprodutos de degradação (compostos de baixa massa molecular) sem efeitos colaterais residuais. O termo bioreabsorção é aplicado quando a eliminação é total. Por fim, *bioabsorvíveis* são materiais poliméricos e dispositivos sólidos que podem se dissolver em fluidos corpóreos sem qualquer clivagem da cadeia macromolecular ou diminuição da massa molar. Este é o caso, por exemplo, da lenta dissolução de implantes solúveis em fluidos orgânicos. Um polímero bioabsorvível pode ser bioreabsorvível se suas moléculas são excretadas (VERT et al., 1992)

O principal mecanismo na degradação polimérica é a hidrólise química, com subsequente perda da resistência mecânica do dispositivo devido ao

decréscimo da massa molar até o ponto em que as cadeias poliméricas sejam solúveis no fluído extracelular. O material então, com muito baixa resistência mecânica, começa a fragmentar-se devido à tensão mecânica local (VANIN et al., 2004). Os polímeros semi-cristalinos se reabsorvem em duas etapas. Num primeiro momento, ocorre a degradação da água na superfície do material, atacando as cadeias da fase amorfa, reduzindo o tamanho da cadeias em fragmentos solúveis. Subsequentemente à redução da massa molar, inicia-se a perda de propriedades físicas e consequente fragmentação. Num segundo momento ocorre o ataque enzimático aos fragmentos. O processo de reabsorção se desencadeia com a geração de produtos e subprodutos com as características dos metabólitos orgânicos, especificamente os ácidos do Ciclo de Krebs. Em particular, o Poli (ácido láctico) sofre processo de oxidação após a hidrólise, formando lactato, enquanto o Poli (ácido glicólico) tem a conversão de seus fragmentos moleculares em glicina e, posteriormente, em ácido pirúvico. Na presença de Acetilcoenzima A, esta proveniente do metabolismo de carboidratos e lipídios, ocorre a liberação de dióxido de carbono e consequente decomposição em citrato. O citrato será incorporado ao Ciclo de Krebs, resultando em CO_2 e H_2O , subprodutos cuja eliminação será executada pelo sistema respiratório e/ou urinário. A Fig. 5 mostra a rota metabólica de bioreabsorção do poli (α -hidróxi ácidos) (BARBANTI et al., 2004; VANIN et al., 2004)

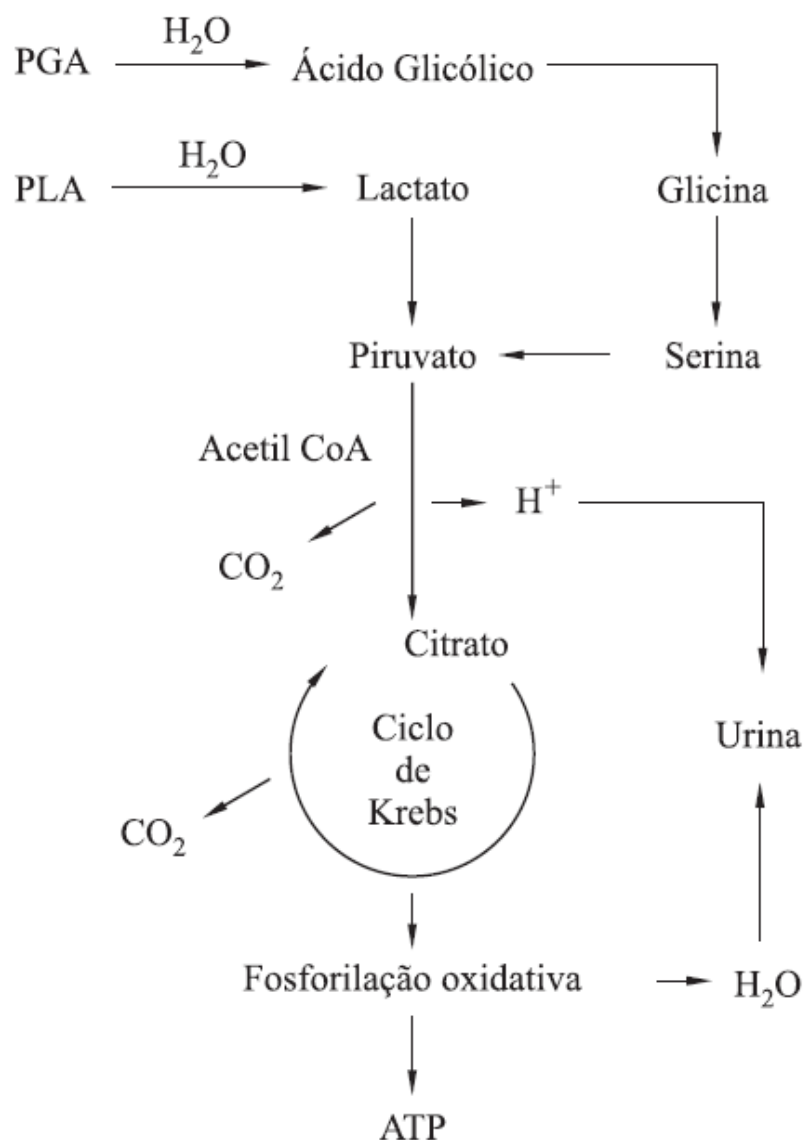


Figura 5: Rota metabólica de bioreabsorção de Poli (ácido láctico) e Poli (ácido glicólico) (BARBANTI et al., 2004).

As características de reabsorção e desempenho de função no organismo antes de perda das propriedades faz de PLA e PGA, bem como de seu copolímero PLGA, três dos polímeros mais amplamente estudados e utilizados na área médica (PANDEY et al., 2007). Aplicados como próteses e órteses temporárias, ou como dispositivos para liberação controlada de fármacos, esses polímeros podem ser sintetizados a partir de fontes vegetais renováveis, fazendo-os materiais promissores em tempos cuja palavra de ordem no ramo tecnológico é sustentabilidade. O ácido láctico pode ser obtido por processo de fermentação da lactose do leite com a bactéria *Bacillus lactis ácid*i, ou fermentando o amido do milho, a glicose da uva ou a sacarose da

cana-de-açúcar com o *Bacillus delbrücki*. Por sua vez, o ácido glicólico pode ser isolado da beterraba-sacarina, da cana-de-açúcar ou do abacaxi (ZHANG et al., 2006).

Alguns autores referem-se ao Poli (ácido láctico) e ao Poli (ácido glicólico) como Poli (lactide) e Poli (glicolide), respectivamente. De fato, tais polímeros não apresentam diferenças significativas. A diferente nomenclatura tem explicação no processo de polimerização. Tanto ácido láctico quanto ácido glicólico podem ser polimerizados por processo de policondensação, gerando PLA e PGA. No entanto, PLA e PGA também podem ser obtidos por processo de reação de abertura de anel. As estruturas cíclicas em questão são a lactide e a glicolide, e os polímeros obtidos ao fim do processo serão Poli (lactide) e Poli (glicolide). A rota de polimerização do Poli (ácido láctico) está demonstrada na Fig. 6, onde o peso molecular (Mw) está descrito em g/mol (JAHNO, 2005; LUNT, 1997; MIDDLETON & TIPTON, 2000).

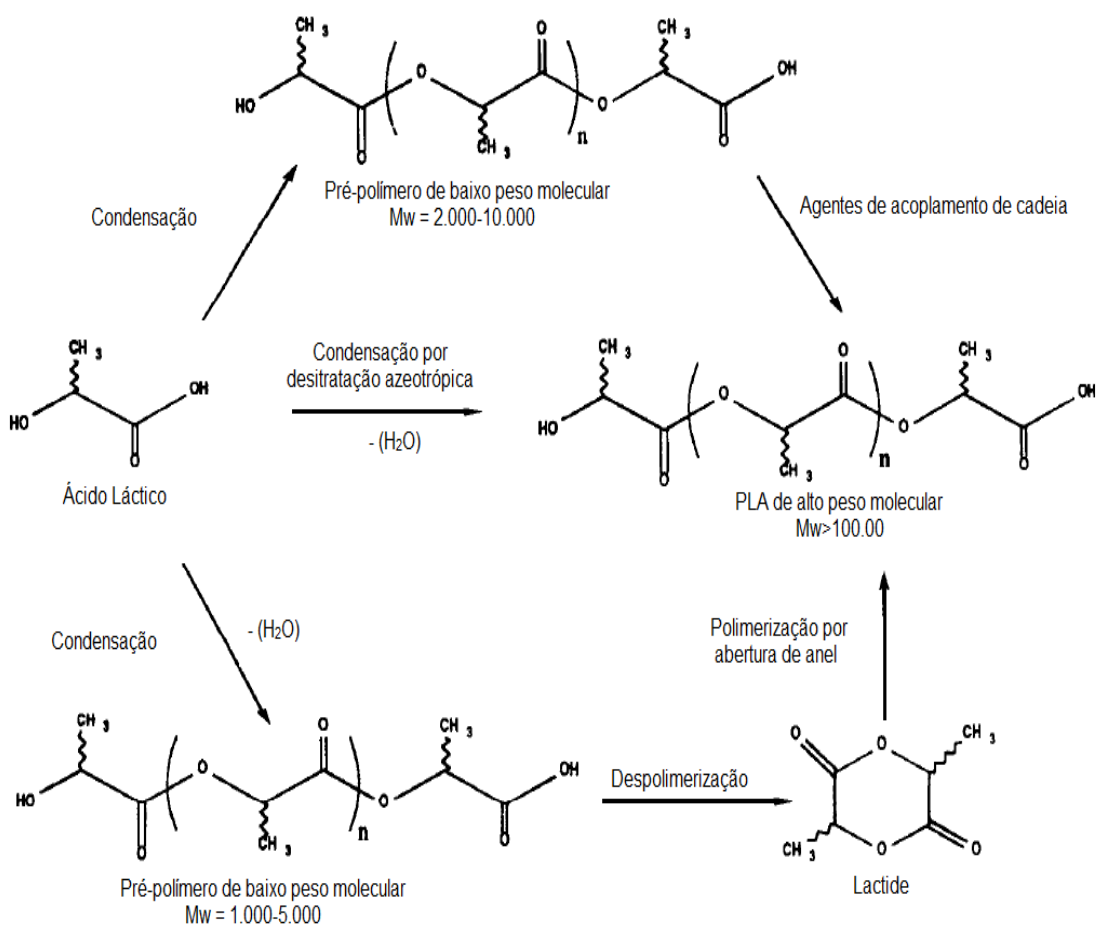


Figura 6: Rota de obtenção de Poli (ácido láctico) (LUNT, 1997).

O PGA é o mais simples poliéster linear alifático, com a fórmula estrutural conforme a Fig. 7. Trata-se de um polímero com cristalinidade em torno de 45-55%, alto ponto de fusão (220-225°C) e temperatura de transição vítrea de 35-40°C. Sua maior limitação reside na instabilidade hidrolítica, resultando em um baixo tempo de absorção, de 6 meses a um ano. Vários comonômeros foram usados na tentativa de aumentar a estabilidade hidrolítica, mas os materiais gerados apresentavam propriedades inferiores se comparados aos homopolímeros (JAHNO, 2005; MIDDLETON & TIPTON, 2000; PANDEY et al., 2007).

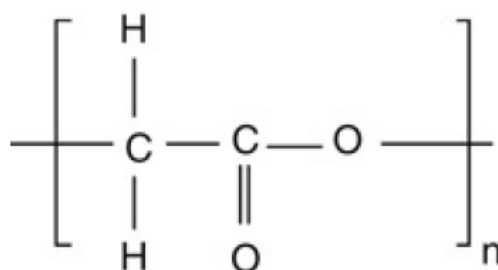


Figura 7: Fórmula estrutural do PGA (PANDEY et al., 2007).

O PLA também trata-se de um poliéster linear alifático com uma estrutura simples. Diferentemente do PGA, o Poli (ácido láctico) apresenta uma metila como ramificação da cadeia. Tal substituinte proporciona a possibilidade de dois isômeros, destrógiro (ácido D-láctico) ou levógiro (ácido L-láctico), como mostra a Fig. 8. Tais isômeros são ocasionados, entre outros fatores, em dependência da enzima envolvida no processo de obtenção do monômero. Os meros de Poli (ácido L-láctico) (PLLA) e Poli (ácido D-láctico) (PDLA) são imagens especulares um do outro, ambos formando polímeros opticamente puros e semi-cristalinos. No entanto, quando comparados com seu copolímero Poli (ácido D-L-láctico) (PDLLA), apresentam propriedades completamente distintas, entre elas temperatura de transição vítrea, arranjo estrutural da cadeia e tempo de bioreabsorção (JAHNO, 2005; PANDEY et al., 2007).

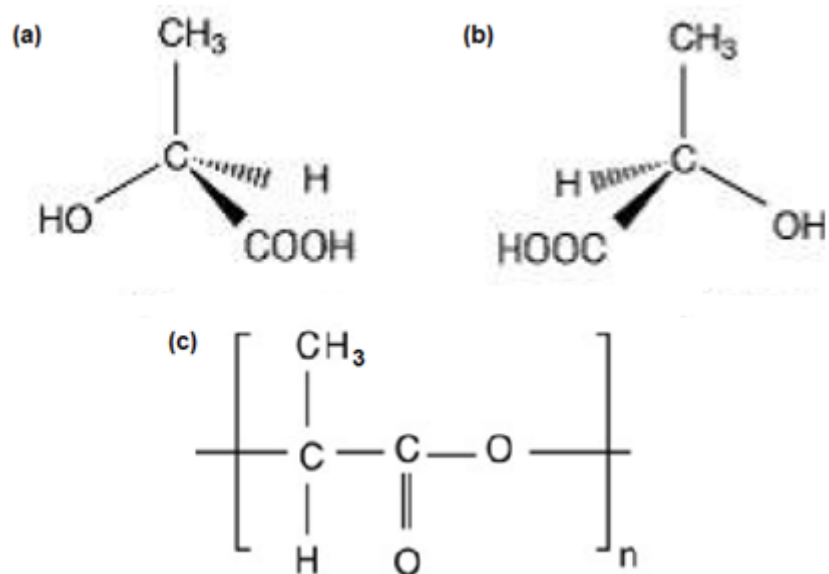


Figura 8: Fórmula estrutural do (a) Ácido L-Láctico, (b) Ácido D-Láctico e do (c) PLA (JAHNO, 2005).

Enquanto o PLLA apresenta uma estrutura semi-cristalina, com temperatura de transição vítrea em 60°C e temperatura de fusão próxima a 175°C, o PDLLA é um copolímero amorfo, com temperatura de transição vítrea em 55°C. Outra diferença marcante entre os dois é o tempo de reabsorção pelo organismo. Enquanto o PLLA pode permanecer até 24 meses no organismo, o PDLLA é reabsorvido entre 12-16 meses, principalmente devido à sua estrutura majoritariamente amorfa (JAHNO, 2005; PANDEY et al., 2007).

Apesar de ser um material frágil e de alto custo, o PLLA apresenta alta resistência à tração, plasticidade térmica e boa processabilidade, além de manter a resistência por um longo período de tempo, o que faz dele um polímero condizente para dispositivos médicos voltados à aplicação de cargas pequenas, como placas e parafusos para fixação de ossos da face (CHOU et al., 2011; JAHNO, 2005; MELO et al., 2006; MIDDLETON & TIPTON, 2000).

Copolímeros de ácido glicólico e ácido láctico foram também desenvolvidos buscando propriedades distintas para aplicações como implantes e dispositivos eluidores de fármacos. No entanto, não há uma relação linear entre a composição do copolímero e as propriedades mecânicas e de bioreabsorção resultantes. Por exemplo, o copolímero Poli (ácido láctico-co-glicólico), com proporção de 50% para cada monômero, reabsorve mais rápido do que qualquer dos homopolímeros, como mostra a Fig. 9

(MIDDLETON & TIPTON, 2000). O processo de bioreabsorção do copolímero estará relacionado a propriedades como peso molecular, cristalinidade e proporção de lactide e glicolide presente na composição (SINGH & UDUPA, 1996). A fórmula estrutural do PLGA está apresentada na Fig. 10.

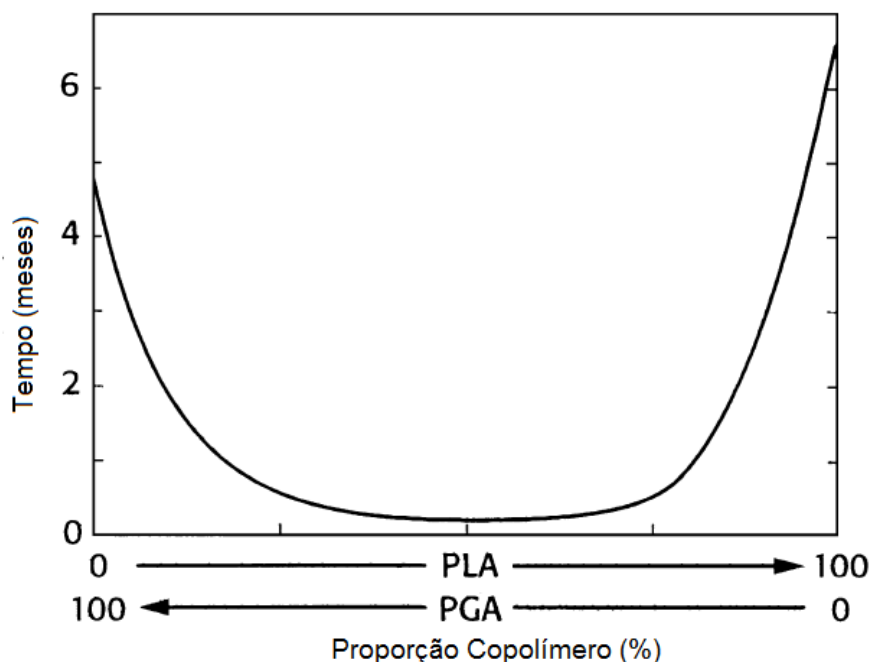


Figura 9: Tempo de reabsorção dos homopolímeros PGA e PLA e do copolímero PLGA (MIDDLETON & TIPTON, 2000).

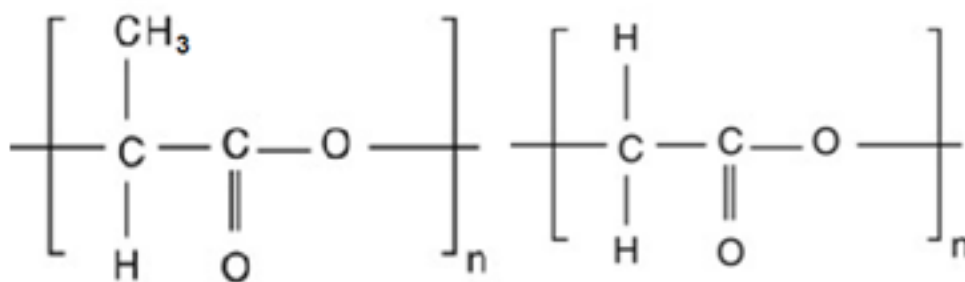


Figura 10: Fórmula estrutural do Poli (ácido láctico-co-glicólico).

Os polímeros de ácido láctico e ácido glicólico ressurgiram na década de 70 com potencial na aplicação como fios de sutura por atenderem a maioria das exigências para esta finalidade. O produto ideal para o procedimento requer um material com mínimas reações teciduais, carcinogênica,

bacteriológica e alergênica, fácil de esterilizar, com boa resistência à tração e que seja absorvido pelo organismo após o desempenho da função (MIDDLETON & TIPTON, 2000; PILLAI & SHARMA, 2010).

Um dos fatos que impulsionou a pesquisa e desenvolvimento desses polímeros ocorreu em 1966, quando Kulkarni e colaboradores aplicaram PLLA em placas e parafusos para a fixação de fraturas ósseas (KULKARNI et al., 1966). Além de tornar um segundo procedimento para retirada do implante desnecessário, esses materiais bioreabsorvíveis também transferem a tensão paulatinamente da prótese para o osso em cicatrização, à medida que sofrem hidrólise. Isso evita um problema muito comum nos implantes metálicos que é a sobrecarga de tensão que ocorre no órgão fraturado quando a placa é confeccionada de um material muito mais rígido que o tecido, como é o caso de placas e pinos metálicos. Esse processo de sobrecarga, também conhecido como blindagem de tensão, tende à atrofia do osso devido ausência de carga transferida pela prótese (MIDDLETON & TIPTON, 2000; REZENDE & DUEK, 2002).

Outra vantagem do PLGA e seus homopolímeros, frente aos implantes metálicos, está na ausência de processos inflamatórios decorrentes da liberação de íons metálicos ao redor do implante, podendo inclusive liberar substância que gerem energia ou participem do processo de metabolização protéica durante a cicatrização (CHEN et al., 2002; PANDEY et al., 2007; REZENDE & DUEK, 2002). No entanto, o bom desempenho da prótese polimérica pode ser comprometido devido ao tempo de reabsorção. Além dos cuidados já mencionados sobre o peso molecular, a cristalinidade e a proporção de composição do copolímero, relacionados com o tempo de vida útil da prótese, o local do implante também pode ser um fator com impacto na sua bioreabsorção. Placas, pinos e parafusos de PLA, PGA e PLGA implantados em região de baixa vascularização, por resultarem subprodutos ácidos em sua degradação, podem gerar uma saturação de acidez no local do implante, o que acarretaria uma maior degradação e diminuição do pH na região. Essa alteração de pH, em casos extremos, pode levar a reações adversas do tecido (MIDDLETON & TIPTON, 2000).

Alguns estudos também avaliam a aplicação de polímeros absorvíveis como *stents*. O termo *stent* é usado no meio médico de maneira genérica para caracterizar dispositivos responsáveis pela fixação tecidual sendo que tal produto deve oferecer suporte para a regeneração de tecido lesionado. Principalmente aplicado a vias tubulares, como artérias, traquéia e uretra, o *stent* intenciona manter tais vias abertas para ocorrência de fluxo interno regular, proporcionando a normalização do sistema em questão. O processo de reestenose comumente ocorre entre três e seis meses após a intervenção cirúrgica, sendo muito raro o evento acontecer após este período, fazendo do *stent* um corpo estranho obsoleto de funcionalidade no organismo (TAMAI et al., 2005). O reconhecimento do fato que os *stents* são necessários apenas temporariamente no organismo faz com que polímeros bioreabsorvíveis sejam um material promissor para a aplicação, substitutos naturais dos *stents* atualmente confeccionados a partir de ligas metálicas (NAKANO et al., 2008; VENKATRAMAN et al., 2005). Além disso, esse material ainda elimina efeitos inflamatórios crônicos, aumenta capacidade de carga de drogas e habilita estratégias crônicas de liberação de fármacos diretamente no tecido lesionado (GARCÍA-GARCÍA et al., 2006).

Kemppainen e colaboradores reportam o uso de PLLA, com alto peso molecular inicial (660000), em *stents* de uretra, objetivando estender o tempo de bioreabsorção. Diz ainda que o material foi auto-reforçado com a técnica de deformação mecânica para aumentar seu módulo de elasticidade, força inicial, e retenção *in vivo*. Nesse mesmo estudo, foi desenvolvido para o *stent* um revestimento superficial de poli (ácido D-L-lático), com peso molecular igual a 100000, com finalidade de promover penetração tecidual pela indução de reação inflamatória localizada. Este material foi usado, segundo o autor, por reabsorver rapidamente, em aproximadamente seis meses. As características da parede uretral foram readquiridas após a reabsorção completa do dispositivo (KEMPPAINEN et al., 1992).

No início da década passada foi confeccionado e testado *in vivo* um *stent* formado de uma malha de fios de PLLA. Foi reportado que o *stent* de poli (ácido L-lático) começa a degradar de 5 a 6 meses, sendo que o tempo de reabsorção total do PLLA é mais que um ano. O *stent* de fios de PLLA

apresenta propriedade auto-expansiva, devido a tratamentos térmicos e memória de forma. A força auto-expansiva deste *stent* é obviamente menor que a de um *stent* metálico. No entanto, por o fio de PLLA ter memória de forma, ele deforma plasticamente a baixas temperaturas, mas reverte ao formato original de manufatura quando aquecido a altas temperaturas (SAITO et al., 2001). O desenho tricotado desse *stent* é altamente resistente à compressão extrínseca. Esse dispositivo pode estar em pleno contato com as paredes traqueais, porque seus fios são tricotados em uma série de laços frouxamente entrelaçado, permitindo uma flexibilidade longitudinal e radial, ou seja, a conformação espacial do dispositivo lhe oferece condições de desempenhar plenamente as funções desejadas (SAITO et al., 2003). Foi reportado que um mês após posicionamento do dispositivo, o *stent* de PLLA fora coberto com mucosa traqueal, como mostrado na Fig. 11 (SAITO et al., 2003).

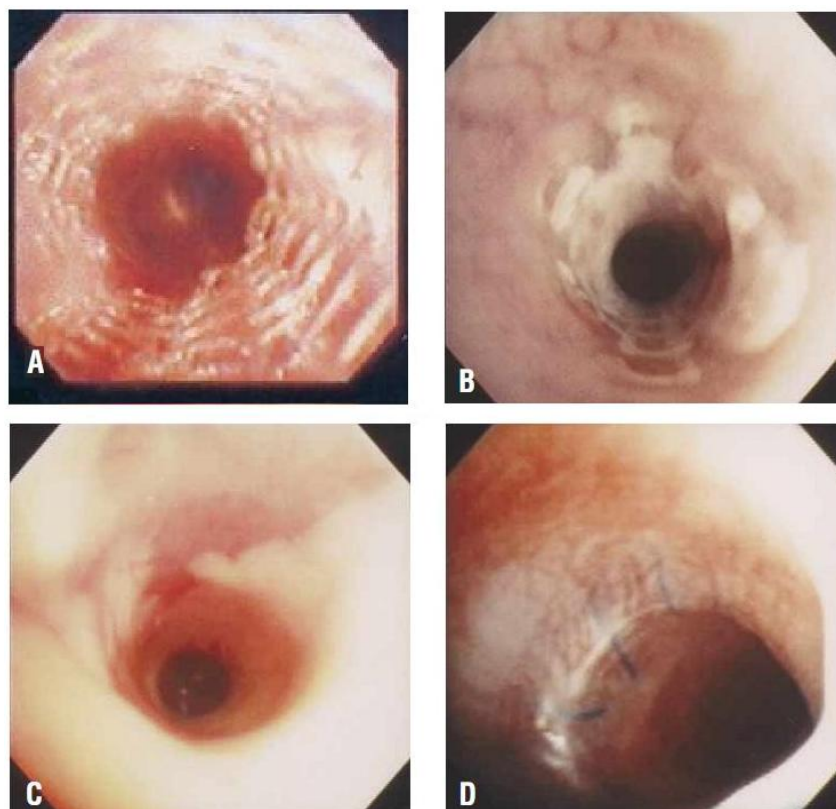


Figura 11: Stent de PLLA tricotado (A) imediatamente após o implante, (B) um mês, (C) cinco meses e (D) 10 meses após o procedimento (SAITO et al., 2003).

Em certos casos, PLGA e seus homopolímeros são aplicados como cobertura de *stents* e outros implantes metálicos com o objetivo de entrega controlada de fármacos. Porém, o sucesso dos *stents* eluidores de drogas requer o controle sobre as propriedades da cobertura polimérica para liberação do medicamento (GARCÍA-GARCÍA et al., 2006). Talvez a diferença mais marcante no sucesso desses dispositivos esteja relacionada ao polímero usado como veículo. Alguns *stents* empregam polímeros duráveis, que permanecem aderidos à superfície da órtese por certo período após a eluição do fármaco. Já outros *stents* eluidores empregam polímeros bioreabsorvíveis - poli (α -hidróxi ácidos) - que desaparecem totalmente após o período de eluição, sendo liberados juntamente com o fármaco no tecido de contato (MISSEL et al., 2007).

A incorporação de drogas em micro e nano esferas de PLGA faz a liberação controlada de fármacos possível também através de injeção venosa. Além das propriedades já mencionadas do PLGA para controlar a velocidade de reabsorção das esferas, novas técnicas de fundição em filme polimérico, microencapsulamento, moldagem, secagem e pulverização têm sido aplicados para a preparação de dosagens bioreabsorvíveis controladas para a entrega de drogas como anestésicos, anticancerígenos, hormônios e agentes anti-inflamatórios. No entanto, para aplicações intravenosas, o tamanho médio de esfera deve ficar em torno de 100-200nm, assim como uma distribuição de tamanho homogênea é desejada para evitar riscos de embolia. Técnicas de liofilização de nano esferas tem sido desenvolvidas a fim de aumentar a estabilidade hidrolítica do PLGA, promovendo reabsorções em maiores períodos, com tratamentos mais prolongados por liberação de fármacos. Técnicas de preparação de esferas por evaporação de solvente sob alta pressão podem produzir esferas com tamanho médio entre 130-160nm. O tratamento intra-venoso com esferas de PLGA apresenta a vantagem de manter o fármaco no plasma sanguíneo na concentração desejada durante o tratamento (HOLZER et al., 2009; ROUSE et al., 2007; SINGH & UDUPA, 1996).

Outra área de pesquisa que tem recebido crescente atenção é a engenharia de tecidos. Consiste na regeneração de órgãos e tecidos vivos, através do uso de tecidos do próprio paciente, que são dissociados em células

e cultivados sobre suportes biológicos ou sintéticos, conhecidos como *scaffolds*, para serem reinsertados no paciente. A Fig. 12 ilustra a técnica de engenharia de tecidos (BARBANTI et al., 2004; SANTOS et al., 2005).

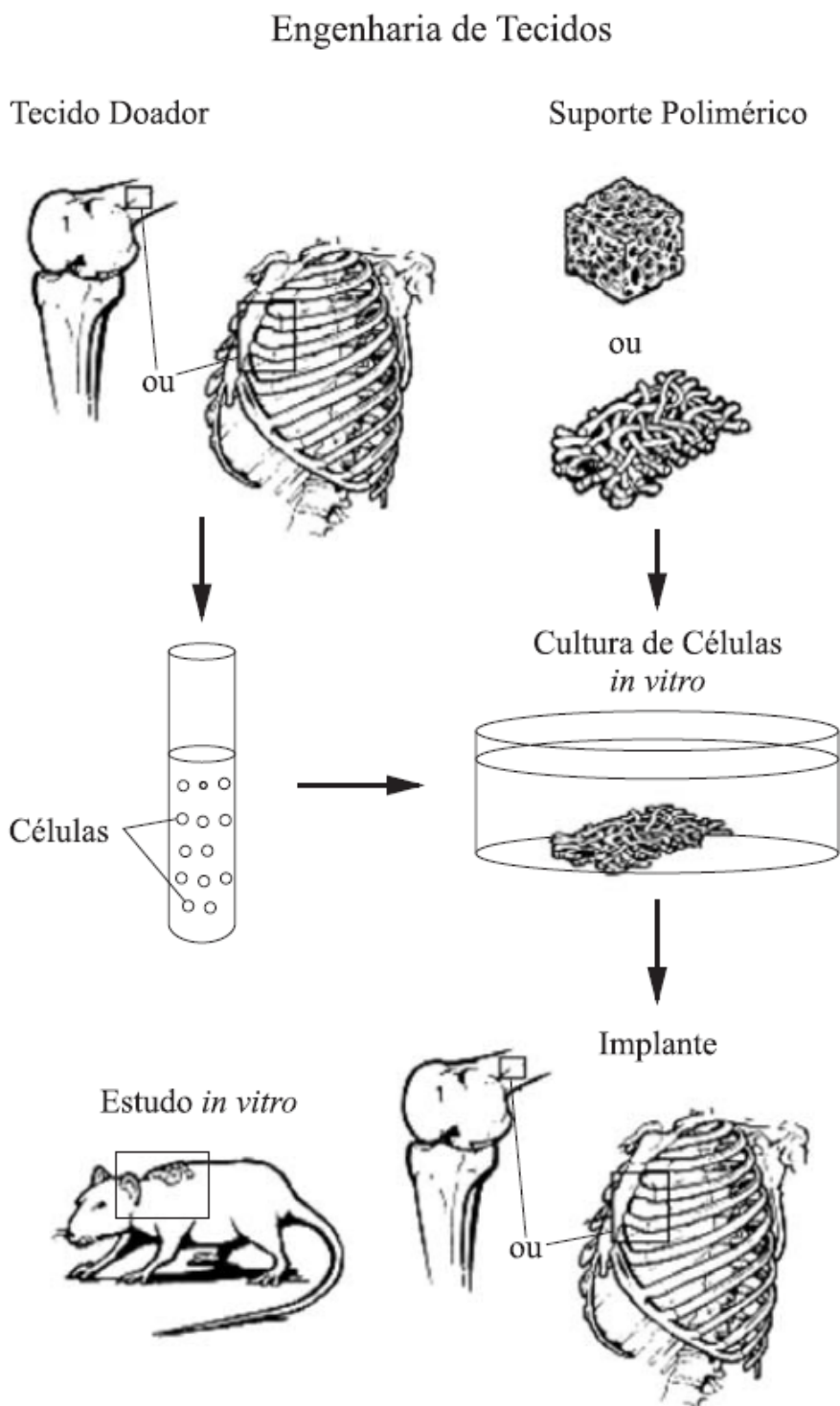


Figura 12: Técnica da engenharia de tecidos (BARBANTI et al., 2004).

Os requisitos físico-químicos para um *scaffold* ideal ao crescimento celular são biocompatibilidade, promoção da adesão celular, aprimoramento no crescimento celular, retenção das diferenciadas funções celulares, boa área superficial de contato material-célula, alta porosidade para prover espaço adequado para crescimento celular, e estrutura porosa uniformemente distribuída e interconectada, para que as células sejam facilmente distribuídas no *scaffold*, formando uma organizada rede de constituintes teciduais (MIKOS et al., 1993).

O conjunto 3D constituído de *scaffold* e tecido deve manter resistência mecânica condizente com a aplicação, bem como apropriada superfície tecidual durante o crescimento *in vitro*, *in vivo* e o processo de remodelagem tecidual. Neste ponto os biomateriais constituintes do *scaffold* desempenham um papel importante, permitindo um apropriado crescimento celular antes da reposição tecidual *in vivo*, aliado à liberação de fármacos e fatores de crescimento. O PLGA e seus homopolímeros têm sido utilizados em diferentes conformações na regeneração de tecidos vasculares, epiteliais, cartilagosos e ósseos, principalmente devido ao seu fácil processamento em formatos específicos e boa resistência mecânica. A manipulação do seu tempo de reabsorção também pode tornar o material condizente com a taxa de regeneração do novo tecido (LV et al., 2007; MIKOS et al., 1993; SANTOS et al., 2005). O PLGA também pode ter suas propriedades modificadas pela inserção de aditivos. Quando aplicado como *scaffold* para regeneração de tecidos ósseos, o acréscimo de partículas biocerâmicas, principalmente de hidroxiapatita, tende a acelerar o crescimento celular e incentivar eventos como osteoindução e osteocondução (DELABARDE et al., 2010).

3.2.4. Poli (isopreno)

Em meados dos anos 1980 um instituto do governo norte-americano chamado Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) introduziu as “Precauções Universais” a serem seguidas pelos trabalhadores da área da saúde. A necessidade de conscientização a respeito de doenças como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e a Hepatite levou o instituto a

ênfatizar a importância de proteção pessoal desses trabalhadores quando em contato com fluidos corpóreos de pacientes. Essa regulamentação imprimiu popularidade ao uso de luvas de látex em ambiente hospitalar, com fins de evitar contaminação, bem como em investigações científicas e indústrias tecnológicas. Como consequência, um aumento vertiginoso do consumo de luvas foi registrado, bem como da demanda mundial por látex de borracha natural, que cresceu de 159 mil toneladas em 1984 para 597 mil toneladas em 2003, um aumento médio de 13,7% ao ano dentro do período mencionado. Hoje em dia, a produção de borracha natural de látex gira em torno de 5 milhões de toneladas por ano. As propriedades de barreira biológica impressas pelo látex fizeram das luvas sua mais popular aplicação como biomaterial (CHEN & QIAN, 2002; HALL et al., 2008; LOPES, 2002).

O látex de borracha natural é extraído do caule da árvore *Hevea brasiliensis*, popularmente conhecido como seringueira. Quando tem seu tronco cortado superficialmente, a árvore elimina um exsudado citoplasmático com fins de cicatrização do corte. Trata-se, inicialmente, de um líquido leitoso constituído principalmente de proteínas lipídicas e fosfolipídicas, além do polímero natural *cis*-1,4-poliisopreno (IR) (LOPES, 2002). Após a extração, a prática usual sugere a adição de amônia ao líquido para evitar sua coagulação. O material é então centrifugado a fim de reduzir a quantidade de proteínas presente, porém a remoção de contaminantes naturais também pode ser procedida pela extração da borracha com acetona. O látex natural centrifugado pode também ser diluído em meio aquoso para fins de conservação, sendo que a concentração ideal gira em torno de 60% de borracha sólida. O polímero obtido tem cerca de 97% do isômero *cis*-1,4-poliisopreno, cuja fórmula estrutural está mostrada na Fig. 13, e apresentará diferentes propriedades conforme a área de aplicação, o tratamento térmico do centrifugado, e a aditivção do polímero (BRYDSON, 1988; MANO et al., 2004; MRUE et al., 2004).

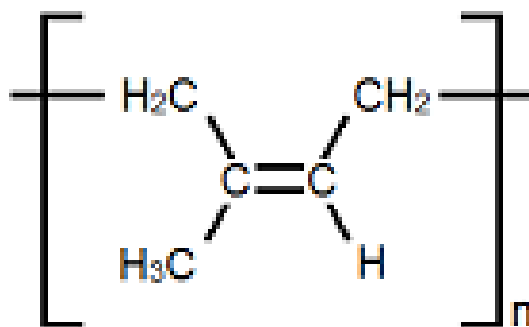


Figura 13: Fórmula estrutural do *cis*-1,4-poliisopreno.

No ano de 1839, o americano Charles Goodyear criou um processo de adição de enxofre e tratamento térmico na borracha natural, garantindo-lhe elasticidade surpreendente e altíssima tenacidade. O processo ficou conhecido como vulcanização da borracha. Segundo relatado pelo próprio Goodyear: "a mais notável qualidade desta goma (látex) é a elasticidade. Quando distendida, pode alcançar um comprimento igual a oito vezes o seu comprimento normal sem romper-se e voltando logo depois a sua forma original. Não existe nenhuma outra substância no mundo que provoque igual soma de curiosidade, surpresa e admiração" (BARSA, 2004; APABOR, 2010).

Atualmente, o enxofre ainda é usado amplamente como agente de vulcanização do IR, porém sua aplicação como biomaterial é limitada, principalmente em implantes internos de longa duração, visto que a borracha natural aditivada com enxofre não apresenta biocompatibilidade com tecidos internos (dos SANTOS et al., 2009; ZIMMERMANN et al., 2007). Outros aditivos comumente usados na manufatura do Poli (isopreno) são: mercaptobenzotiazol (MBT), um acelerador de vulcanização; dietilditiocarbamato de zinco (ZDEC), um ultra-acelerador para borracha natural e sintética; óxido de zinco, um ativador para vulcanização e bactericida (ZIMMERMANN et al., 2007).

O *cis*-1,4-poliisopreno também pode ser obtido por sintetização em laboratório, porém é amplamente reconhecido que a borracha natural extraída da *Hevea brasiliensis* apresenta propriedades superiores à borrachas sintéticas, como elevada aderência no estado não-vulcanizado, e elevada

resistência à tração, resistência à propagação de rasgo e excelente estabilidade térmica no estado vulcanizado. Tais características se devem aos componentes não-elastoméricos, com quantidade em torno de 6% de volume na matéria-prima, conferindo características estruturais distintas à borracha natural (AMNUAYPORNRSRI et al., 2010).

A aplicação do Poli (isopreno) como biomaterial data da América pré-colombiana. Por gerações, as tribos indígenas da Amazônia utilizam-se da seiva da seringueira em seu estado natural para cicatrização de feridas de pele (ZIMMERMANN, 2007). Ainda hoje, o polímero natural não-vulcanizado é estudado para aplicações de regeneração tecidual e é citado como principal responsável em eventos de crescimento celular e revascularização. No entanto, há inúmeros registros sobre as reações alérgicas desencadeadas pela aplicação do látex. Essas reações estão vinculadas principalmente à presença de proteínas no material, bem como ao uso de aditivos para manipulação de propriedades (LOPES, 2002).

A hipersensibilidade cutânea ao látex se mostra em cerca de 1-3% da população, sendo que este valor se expande de 5-12% em trabalhadores da área da saúde, como médicos, enfermeiros, dentistas e cientistas. Esta parcela da população apresenta uma exposição contínua ao contato com o látex, principalmente pelo uso de luvas, desenvolvendo reações adversas como dermatite. Existem 57 proteínas alergênicas e mais de 200 tipos diferentes de aditivos químicos que podem estar presentes na borracha natural de látex, porém existe uma busca constante por métodos para reduzir a quantidade de proteínas e aditivos do polímero que terá contato direto com o usuário (LACKMAN, 2011; LOPES, 2002).

A borracha natural do látex é composta majoritariamente de monômeros de meros de *cis* e *trans* Poli (isopreno), sendo possíveis terminais do tipo α e ω , onde o primeiro é dito como responsável pela ligação entre polímero e fosfolipídeos, e o segundo ligando-se às proteínas, por vezes atuando como uma ligação cruzada das moléculas de Poli (isopreno) (BRYDSON, 1988; TARACHIWIN et al., 2005). Algumas soluções são indicadas para redução da quantidade de proteínas alergênicas no látex natural. A adição de enzimas proteolíticas durante o processo de purificação da borracha oportuniza a quebra de ligações peptídicas nas proteínas, reduzindo

seu tamanho. A adição de pequenas quantidades de solventes polares na solução da borracha centrifugada tende a decompor as ligações de hidrogênio entre as proteínas e os polímeros. A centrifugação do látex na presença de surfactantes é um método efetivo para redução da quantidade de nitrogênio, que é comumente usado como índice de teor de proteínas na borracha natural. Tal Processo de centrifugação pode retirar até 50% das proteínas e resíduos minerais, sendo que esse percentual pode ser ainda maior com o tratamento do polímero com substâncias alcalinas, pelo processo de saponificação (AMNUAYPORNRSRI et al., 2010; BRYDSON, 1988; LACKMAN, 2011 ;TARACHIWIN et al., 2005).

Membranas a base de IR tem sido testadas com fins de cicatrização e indução de neovascularização em diversas partes do organismo, como diafragma, músculos, tímpano, olhos, gengiva, e ossos. O látex aplicado nas pesquisas varia de tratamento, ora centrifugado, ora *in natura*, ou mesmo vulcanizado e aditivado com fatores de crescimento celular.

Uma membrana de Poli (isopreno) foi banhada em uma solução de Poli(lisina), um polímero a base de aminoácido, que aumenta a permeabilidade do material e o fluxo microvascular na área do implante. Tal membrana apresenta importantes propriedades biológicas, como atividade neoangiogênica (formação de novos vasos sanguíneos na região do implante), menor risco de transmissão de doenças com relação aos materiais provenientes de tecidos animais, promoção de atividade celular e regeneração tecidual, acelerando a reparação, além de proporcionar sensível abreviação no tempo de tratamento com substancial vantagem econômica e de qualidade de vida, sem reproduzir hipersensibilidade ou reação alérgica. Uma vez que o IR não é um polímero absorvível, as membranas induzem a regeneração celular, mas não se incorporam ao tecido receptor, desempenhando a função de cicatrizante e sendo eliminado do contato tecidual num período de aproximadamente 15 dias (BALABANIAN et al., 2006; FRIOLANI, 2008; PAULO et al., 2004).

Quando aplicada em diafragmas de coelhos, esta composição apresentou bons resultados na reparação de lesões, sendo um material simples, de fácil manuseio e baixo custo. As propriedades angiogênicas do polímero garantiram irrigação sanguínea no local do implante, acelerando o

período de recuperação tecidual. A membrana também se mostrou biocompatível, apresentando adequada integração tecidual, com ausência de rejeição (FRIOLANI, 2008).

O tratamento de perfuração timpânica com membranas de látex também mostrou resultados favoráveis para aplicação deste material. Tanto em formulações com Poli(lisina) em concentração de 0,1%, como em ausência do poliaminoácido, o polímero promoveu neovascularização do local e apresentou excelente interação com a membrana timpânica remanescente. A formação tecidual em torno do implante foi atribuída à regeneração tecidual, sem formação de envoltório fibroso ou processo de rejeição. Tais resultados foram constatados em regeneração de tímpanos de coelhos e de humanos (MRUE et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2003).

Grânulos de látex natural centrifugado não vulcanizado foram implantados no tecido ósseo dentário de ratos com fins de avaliar a reação tecidual entre IR e osso. Houve formação de tecido conectivo ósseo circundando o implante, como mostra a Fig. 14, sem apresentar inflamação ou reação de corpo estranho. É razoável assumir que o látex interferiu com controle local na nova formação óssea, sendo que o efeito angiogênico induzido pelo biopolímero pode ter sido causado pela ação direta de proteína angiogênica presente no látex, que é liberada lentamente pelo grânulo, incitando melhores resultados com tecidos ósseos. A partir deste resultado pode-se perceber que a presença de proteínas na composição do polímero natural nem sempre apresenta resultados adversos, como hipersensibilidade (BALABANIAN et al., 2006).

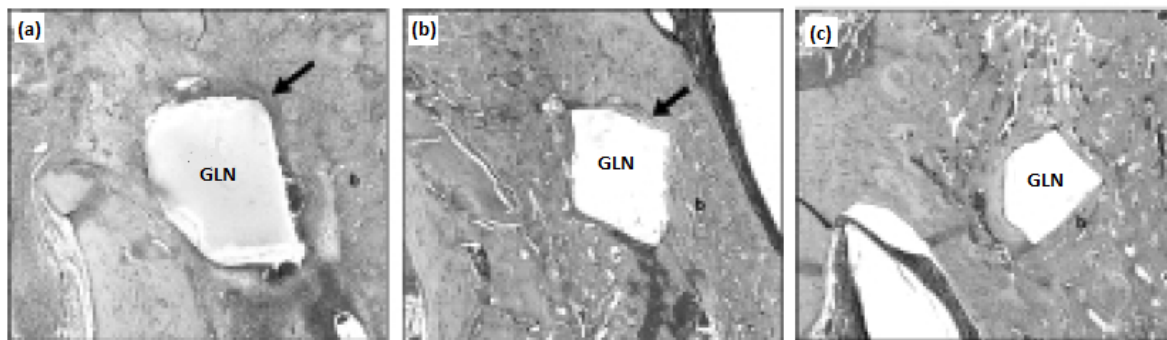


Figura 14: Grânulo de Látex Natural (GLN) com formação de tecido conectivo (seta) e áreas adjacentes ocupadas por tecido ósseo após (a) 7 dias, (b) 21 dias e (c) 42 dias (BALABANIAN et al., 2006).

Os resultados positivos quanto à resposta tecidual e à angiogênese fizeram do látex objeto de estudos também para a regeneração de vasos sanguíneos. Brandão e colaboradores (2007) propuseram uma prótese de tecido e látex microperfurada por raio laser. Uma cânula de tecido (poliamida e elastano) foi imerso em látex natural centrifugado. Após secagem, a prótese apresentava 1mm de parede e direção helicoidal de fibra do tecido, como mostra a Fig. 15. O sistema do compósito tinha por funcionalidade a manta de tecido, conferindo propriedades mecânicas, o látex, conferindo propriedades biológicas, e as perfurações, para permitir o crescimento celular através das paredes da cânula.

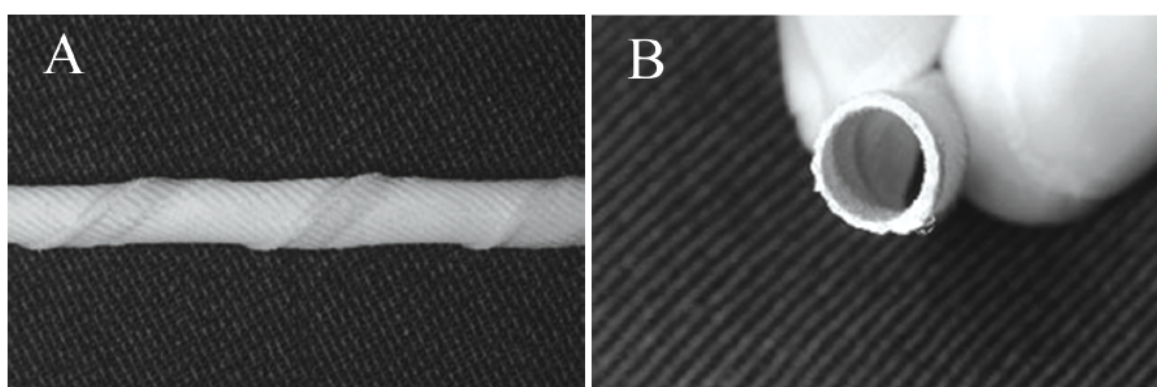


Figura 15: Cânula de poliamida, elastano e látex apresentando (a) direção helicoidal da fibra do tecido e (b) 1mm de parede (Brandão et al., 2007).

Ainda que os enxertos autógenos (extraídos do próprio paciente) arteriais ou venosos representem a aproximação do substituto vascular ideal e

proporcionem os melhores resultados nas reconstruções vasculares, é evidente que tais enxertos nem sempre se encontram disponíveis ou são adequados, muitas vezes porque já foram utilizados ou existem riscos de complicações associadas à retirada da veia. Por estas e outras razões, faz-se necessária a opção de um substituto sintético, o que sustenta o interesse da pesquisa neste campo da cirurgia vascular. A prótese desenvolvida demonstrou propriedades mecânicas como adaptabilidade, elasticidade, impermeabilidade e possibilidade de sutura, que favoreceram sua aplicação como substituto vascular. Em relação às propriedades biológicas, mostrou-se biocompatível no sistema arterial, apresentando adequada integração tecidual e crescimento endotelial além das regiões de contato com a artéria (BRANDÃO et al., 2007).

O Poli (isopreno) também tem sido aplicado em pesquisas na área oftalmológica. Um estudo em coelhos aplicou membranas de látex natural no tratamento de esclerotomia, onde o implante desempenhou o papel de substituto da esclerótica (membrana branca, externa e visível do olho). Assim como em outras aplicações, o IR apresentou adesão celular, suporte para crescimento tecidual e excelente neovascularização do local, sem sinais de rejeição ou infecção (TALIERI et al., 2009). Outra pesquisa com aplicação oftalmológica do látex, buscando angiogênese, consistiu da liberação dentro do olho de microesferas de PLGA preenchidas com látex. Com a bioreabsorção paulatina da cápsula de PLGA, o Poli (isopreno) era liberado controladamente, induzindo bem-sucedida neovascularização da retina (SAMPAIO, 2007).

3.3. Blendas

Misturas ou blendas poliméricas são amplamente usadas na indústria moderna (LIPATOV, 2002). Trata-se de uma abordagem extremamente promissora que representa uma das áreas com mais rápido crescimento na ciência dos polímeros (CHEN et al., 2002; LIPATOV, 2002). Esses materiais visam à obtenção de características novas através da combinação de propriedades de polímeros distintos (KADLA & KUBO, 2003; MANO, 1991). As propriedades dos polímeros podem ser alteradas através de modificação

química da cadeia polimérica ou através de mistura de outros polímeros ao material (KADLA & KUBO, 2003).

Por definição, uma blenda polimérica é a mistura física de dois ou mais polímeros ou copolímeros, que não estão ligados por ligações covalentes (STEVENS, 1999; WARD & HADLEY, 1995). A blenda entre PLGA e IR tem como objetivo obter um material biocompatível e com alta absorção de energia durante as deformações plástica e elástica, associando a propriedade de bioreabsorção do Poli (ácido láctico-co-glicólico) com as resposta de neovascularização e adesão celular do Poli (isopreno).

Este tipo de blenda pode ser classificada como blenda de solução, visto que a mistura é obtida pela dissolução dos polímeros em um solvente comum, procedido de remoção do solvente (STEVENS, 1999). Devido à compatibilidade química de polímeros orgânicos e solventes orgânicos, é mais conveniente o uso de tais solventes como meio de dissolução da blenda (BROUWER et al., 2008). A solubilidade em ésteres alifáticos e a aplicabilidade ao *cis*-poliisopreno faz do clorofórmio (CHCl_3) um solvente adequado para obtenção da blenda por solução (MANO et al., 2004).

Infelizmente, solventes orgânicos voláteis como o clorofórmio podem causar problemas de saúde para pessoas expostas a ele, bem como podem representar uma ameaça potencial ao meio ambiente (BROUWER et al., 2008). Os solventes também podem apresentar um grande impacto na conformação dos polímeros. Dependendo da interação entre os polímeros e o solvente, o polímero pode dissolver completamente, ou em fases separadas, ou apresentar uma alteração na sua conformação molecular (ANTONIOU & ALEXANDRIDIS, 2009). É necessário então um controle sobre o tempo de dissolução dos polímeros para que a blenda tenha uma distribuição homogênea, bem como controle sobre o tempo e temperatura de volatilização do solvente, para que não haja resquícios deste após a sua evaporação, sem que as propriedades térmicas dos polímeros tenham sido afetadas.

Uma blenda polimérica pode ser considerada miscível ou imiscível, dependendo das propriedades dos polímeros misturados e da relação que suas estruturas irão estabelecer. Uma blenda miscível sugere que o nível da mistura

molecular de dois ou mais polímeros é adequado para promover propriedades macroscópicas relativas a um material com fase única. Quando dois polímeros são completamente solúveis entre si, as propriedades da mistura serão próximas às que seriam apresentadas por um copolímero da mesma composição. No entanto, quando dois polímeros são imiscíveis, apresenta-se uma estrutura molecular de duas fases, onde cada fase contém uma concentração diferente e finita de cada polímero. Por mais bem homogeneizada que seja a mistura, blendas imiscíveis apresentarão propriedades distintas dos polímeros, como a existência de duas temperaturas de transição vítrea, por exemplo. No entanto, mesmo misturas imiscíveis podem apresentar propriedades satisfatórias, como resistência à falha por tensão, à fricção e à tração, além de boa processabilidade. O controle sobre os parâmetros usados na técnica de mistura pode ditar as propriedades da blenda, independente de sua miscibilidade (OLABISI et al., 1979; ZOPPI et al., 2001).

4.1. Obtenção da blenda

O PLGA foi obtido junto à Purac Biomaterials (The Netherlands) e utilizado como obtido, sem purificações ou processamentos prévios. Tal copolímero apresenta 84 mol% de comonômero L-lactide e 16 mol% de glicolide. O pH do material recebido apresenta-se em 7,2, não apresentando necessidade de tratamento de neutralização.

O IR foi obtido junto à Mafer LTDA (Brasil) na conformação de látex natural centrifugado 60%. Uma vez que o pH do material recebido transita entre 10,0-11,2, o material foi neutralizado com solução HCl 2M a um intervalo de pH 7,2-7,8. Para sua utilização, o material recebido foi submetido a secagem completa. O polímero foi purificado pelo método de reprecipitação, usando clorofórmio como solvente, com solução precipitada em metanol (TSUNEIZUMI et al., 2010). Após precipitação, o material foi submetido a nova secagem.

O clorofórmio (99,8%) (nomenclatura IUPAC: triclorometano) e o metanol (99,8%) foram obtidos junto à Synth (Brazil) e foram utilizados como obtidos, sem purificações ou processamentos prévios.

As blendas de PLGA/IR foram preparadas pelo seguinte procedimento. PLGA e IR foram pesados em separado, no estado sólido. Os materiais, nas devidas proporções desejadas, foram dissolvidos em clorofórmio por processo de agitação magnética. Após homogeneização da solução, o material foi submetido a secagem por 72 horas em estufa a 40°C para volatilização do solvente. Conhecendo-se a densidade dos materiais (PLGA = 1,34g/cm³; IR = 0,93g/cm³), as proporções das composições preparadas estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1: Proporções de composição da blenda.

Nomenclatura	Proporção em massa	Proporção em volume
IR	100% IR	100% IR
50/50	50% PLGA / 50% IR	41% PLGA / 59% IR
60/40	60% PLGA / 40% IR	51% PLGA / 49% IR
75/25	75% PLGA / 25% IR	68% PLGA / 32% IR
PLGA	100% PLGA	100% PLGA

4.2. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

Para caracterização por Espectroscopia de Radiação Infravermelha por Transformada de Fourier (FTIR), o espectro da blenda polimérica na região $4000\text{--}400\text{cm}^{-1}$ foi obtido utilizando espectrômetro Perkin Elmer modelo Spectrum 1000 FTIR à temperatura ambiente (25°C), sendo que a radiação foi aplicada sobre o material no formato de filme. Como base de parâmetros para procedimento, o ensaio obedeceu às regras descritas na norma ASTM D2702-05.

4.3. Calorimetria Diferencial de Varredura

Para caracterização por Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), os termogramas foram obtidos em um calorímetro diferencial de varredura TA Instruments Q20, num intervalo de -20°C a 300°C , com taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, em atmosfera inerte, para composições de amostra contendo PLGA, e num intervalo de -80°C a 150°C , com taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, em atmosfera inerte, para composições de amostra contendo IR. As amostras pesavam de 5-10mg. Como base de parâmetros para procedimento, o ensaio obedeceu às regras descritas na norma ASTM D3418-03.

4.4. Microscopia Óptica por Luz Polarizada

Para caracterização por Microscopia Óptica por Luz Polarizada (POM), as microfotografias foram obtidas em Microscópio Óptico Zeiss modelo Axio Scope A1, com aplicação de luz polarizada 10V e captura de imagem digital em softwares Remote Capture DC e Axio Vision LE, utilizando lente com aplicação de zoom 20x. A caracterização foi aplicada a amostras no formato de filme fino com superfície lisa.

4.5. Análise Dinâmico-Mecânica

Para caracterização por Análise Dinâmico Mecânica (DMA), os termogramas foram obtidos em equipamento TA Instruments DMA 2980, num intervalo de 25°C a 125°C, com taxa de aquecimento de 5°C/min, frequência de oscilação de 1Hz, amplitude de oscilação de 15µm, em atmosfera inerte para todas as composições de blenda, bem como para os polímeros puros. As amostras foram preparadas por processo de injeção a 165°C em injetora Thermo Scientific, modelo Haake Minijet II, formando corpo de prova de largura 12mm, comprimento 35mm, espessura 3mm. Como base de parâmetros para procedimento, o ensaio obedeceu às regras descritas na norma ASTM D4065.

4.6. Ensaio de Tração

Para caracterização mecânica do material, foi aplicado ensaio de tração, com dados de comportamento capturados em equipamento universal de ensaios Shimadzu modelo Autograph AG-X, com célula de carga 50KN. As amostras foram preparadas por processo de injeção a 165°C em injetora Thermo Scientific, modelo Haake Minijet II, formando corpo de prova com empensoçamento na área de tração, medindo em largura 4mm, comprimento 30mm, espessura 2mm. O ensaio foi procedido conforme norma ISO 527-1, com submissão de cinco corpos de prova por composição para geração de padrões.

4.7. Ensaio de Dureza

Para caracterização da dureza das blendas, foi procedido teste de indentação com durômetro Mainared modelo G112605, com indentador cônico tipo A, para todas as composições de blenda, bem como para os polímeros puros. As amostras foram preparadas por processo de injeção a 165°C em injetora Thermo Scientific, modelo Haake Minijet II, formando corpo de prova de largura 12mm, comprimento 35mm, espessura 3mm. Como base de parâmetros para procedimento, o ensaio obedeceu às regras descritas na norma ASTM D2240, com submissão de cinco corpos de prova por composição para geração de padrões.

4.8. Ensaio de Viabilidade Celular

Para o ensaio de viabilidade celular foram utilizadas células da linhagem HepG2 (ATCC HB-8605). Foram semeadas 5×10^4 (2,63 cél/cm²) células em cada poço, em placa de 24 poços. O grupo denominado Grupo Tratado constituiu de dez poços com a blenda polimérica 60/40 no formato de fio Ø2mm, enquanto o Grupo Controle tratou-se de dez poços em ausência de quaisquer substâncias (controle negativo). As células foram mantidas em cultura com meio DMEM-LG (Dubelco's Modified Eagle Medium-Low Glucose, LGC) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (Gibco) e 1% de Penicilina/Estreptomicina (Gibco) por 24 horas em incubadora úmida a 37°C e atmosfera de 5% de CO₂. Após o tratamento, as células foram descoladas pela ação de solução de Trisina-EDTA 0,25% (Gibco). A viabilidade foi avaliada por contagem de células vivas por câmera de Neubauer com Azul de Tripán. O ensaio de viabilidade celular foi aplicado conforme determinações da norma ISO 10993-5.

4.9. Ensaio Preliminar de Implantabilidade

Para ensaio de implantabilidade em animais foram confeccionados *stents* da composição de blenda 60/40 através de processo de injeção a 165°C

em injetora Thermo Scientific, modelo Haake Minijet II, formando corpo de prova em formato espiral, conforme Fig. 16. O dispositivo foi previamente esterilizado.

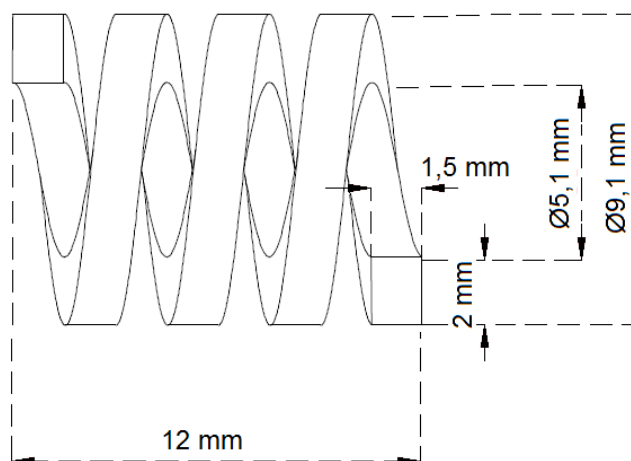


Figura 16: Stent espiral de PLGA e IR 60/40.

O *stent* foi implantado por processo de traqueotomia em coelho da raça Nova Zelândia, pesando 5,6Kg. O animal foi submetido à anestesia geral sob entubação traqueal com uso de Isoflurano, Cetamina e Midazolan endovenoso. Em decúbito dorsal, foi submetido a uma incisão cervical mediana longitudinal com abordagem da traquéia cervical e a uma abertura de quatro anéis traqueais. Posteriormente foi implantado o *stent*, sendo que este não foi fixado com fio. A traqueotomia foi suturada com fio monofilamentar absorvível. Foi observada a reação do animal no período pós-operatório de 21 dias. O procedimento experimental em animais foi pré-aprovado pelo comitê de ética.

5.1. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

A análise por Espectroscopia de Radiação Infravermelha por Transformada de Fourier (FTIR) permite investigar a ocorrência de reações, como degradação ou ligações cruzadas, entre os polímeros da blenda PLGA/IR e as possíveis interações geradas pelo uso de solvente orgânico, além da própria caracterização dos polímeros (CIBULKOVÀ et al., 2006; STEVENS, 1999). O FTIR tem se mostrado um método altamente efetivo para investigação de interação entre polímeros, sendo usada para estudo quantitativo e qualitativo das amostras (KADLA & KUBO, 2003).

Os espectros de infravermelho gerados para os compostos de PLGA, 75/25, 60/40, 50/50 e IR estão representados na Fig. 17. A partir da análise da estrutura molecular previamente conhecida, espera-se encontrar bandas relativas ao PLGA nas regiões de estiramento C=O e C-O típicos de ésteres. Por sua vez, do IR espera-se a variação de intensidade das bandas relativas às vibrações C=C e =CH (PANDEY et al., 2007).

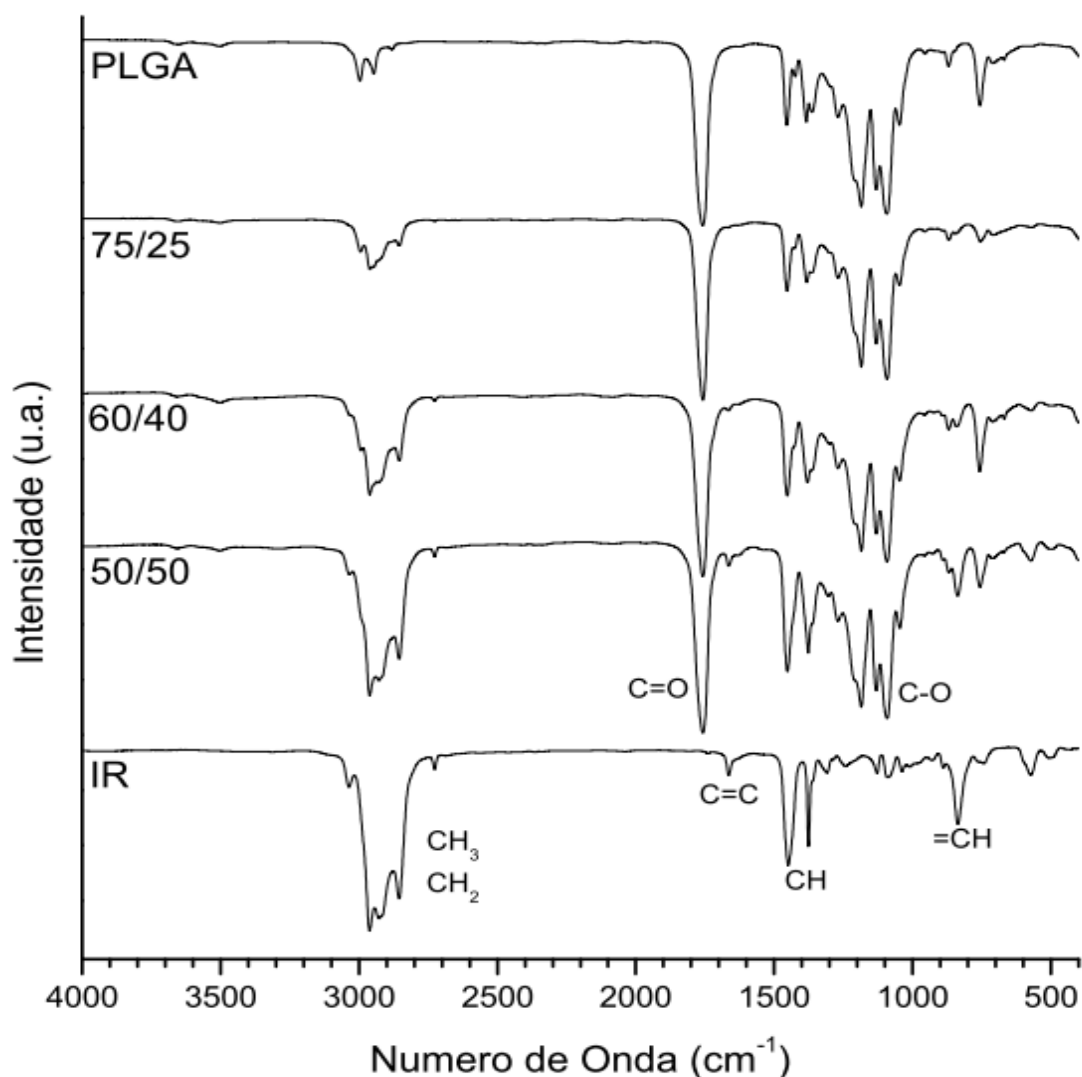


Figura 17: Espectro de infravermelho de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

Entre $2980\text{-}2850\text{cm}^{-1}$ apresentam-se bandas características de estiramentos simétricos e assimétricos de grupos CH_2 e CH_3 (MOTTA & DUEK, 2006; QUEIROZ, 2000). Nota-se que a intensidade desses sinais é relevante para compostos com maior quantidade de IR. Com a diminuição da quantidade em massa de IR na blenda, o sinal decresce. O espectro reporta a intensidade dos estiramentos conforme o componente majoritário na blenda. Seguindo o mesmo comportamento, apresentam-se as bandas de deformação assimétrica de CH_3 em 1375cm^{-1} e de CH_2 em 1450cm^{-1} , com leve diminuição de intensidade conforme a diminuição da quantidade em massa de IR

(CIBULKOVÁ et al., 2006; MOTTA & DUEK, 2005; MOTTA & DUEK, 2006; QUEIROZ, 2000).

A 1760cm^{-1} , em compostos com presença de PLGA, visualizou-se uma banda intensa e aguda, causada pelo alongamento da ligação C=O dos ésteres (CIBULKOVÁ et al., 2006; MOTTA & DUEK, 2006). A intensidade é mantida em qualquer composição e, como esperado, não é visível em IR 100%. A 1185cm^{-1} e a 1090cm^{-1} bandas relativas aos estiramentos C-O de poliésteres alifáticos (CHEN et al., 2002; CIBULKOVÁ et al., 2006; MOTTA & DUEK, 2006; PANDEY et al., 2007). A banda a 1185cm^{-1} refere-se ao estiramento C-C(=O)-O de ésteres saturados, correspondendo ao estiramento esperado para compostos onde ocorre presença de PLGA. Por sua vez, a banda a 1090cm^{-1} refere-se ao grupo O-C-C (SILVERSTEIN et al., 2005).

A vibração da ligação C=C do IR aparece discreta a 1663cm^{-1} . Segundo Klöpffer, alongamento C=C em IR geram bandas de baixa intensidade (KLÖPFFER, 1984). Mesmo em uma banda pequena pode-se notar que, com a diminuição da proporção em massa de IR na blenda, ocorre diminuição na intensidade da banda. Esta resposta do material é plausível, uma vez que o copolímero PLGA não apresenta ligações duplas entre carbonos. O estiramento =C-H também é reportado com o mesmo comportamento de variação na banda encontrada a 836cm^{-1} (CIBULKOVÁ et al., 2006; QUEIROZ, 2000). Esta banda corresponde a um dobramento fora do plano da ligação C-H (KLÖPFFER, 1984).

Pandey e colaboradores reportaram que o uso de clorofórmio e radiação microondas para síntese de blendas de PLLA (Poli ácido-L-Láctico) e PGA (Poli ácido glicólico) mostrou significativa variação na estrutura dos polímeros, com relação aos materiais iniciais. Esta variação indicava inclusive a formação de intercruzamentos nas moléculas, caracterizando o material como um copolímero, e não mais como uma blenda (PANDEY et al., 2007). A absorção de C-Cl alifático do clorofórmio é observada entre $850-550\text{cm}^{-1}$, no entanto, quando vários átomos de cloro estão ligados a um mesmo átomo de carbono, as bandas são mais intensas e localizam-se no extremo de maior frequência dessa faixa (SILVERSTEIN et al., 2005). Para as blendas, foram

observadas bandas a 756cm^{-1} , principalmente nas composições 50/50, 60/40 e PLGA 100%. Por não haver uma constância de comportamento, pode-se deduzir que os sinais, com baixa intensidade, sejam relativos a vibrações -C-H, uma vez que este grupamento se encontra na cadeia de ambos os polímeros (JAHNO, 2005; SILVERSTEIN et al., 2005).

5.2. Calorimetria Diferencial de Varredura

A análise de DSC, através da geração do termograma do material, pode fornecer três tipos básicos de informação sobre o comportamento térmico do material: transformações endotérmicas e transformações exotérmicas, consideradas transformações de primeira ordem, e transformações de segunda ordem (LUCAS et al., 2001). As transformações de primeira ordem apresentam variação de entalpia, e são responsáveis pela geração de picos no termograma, sendo picos ascendentes para eventos endotérmicos e descendentes para eventos exotérmicos (CANEVAROLO, 2003). Os termogramas gerados pela análise das cinco diferentes composições da blenda estão apresentados na Fig. 18.

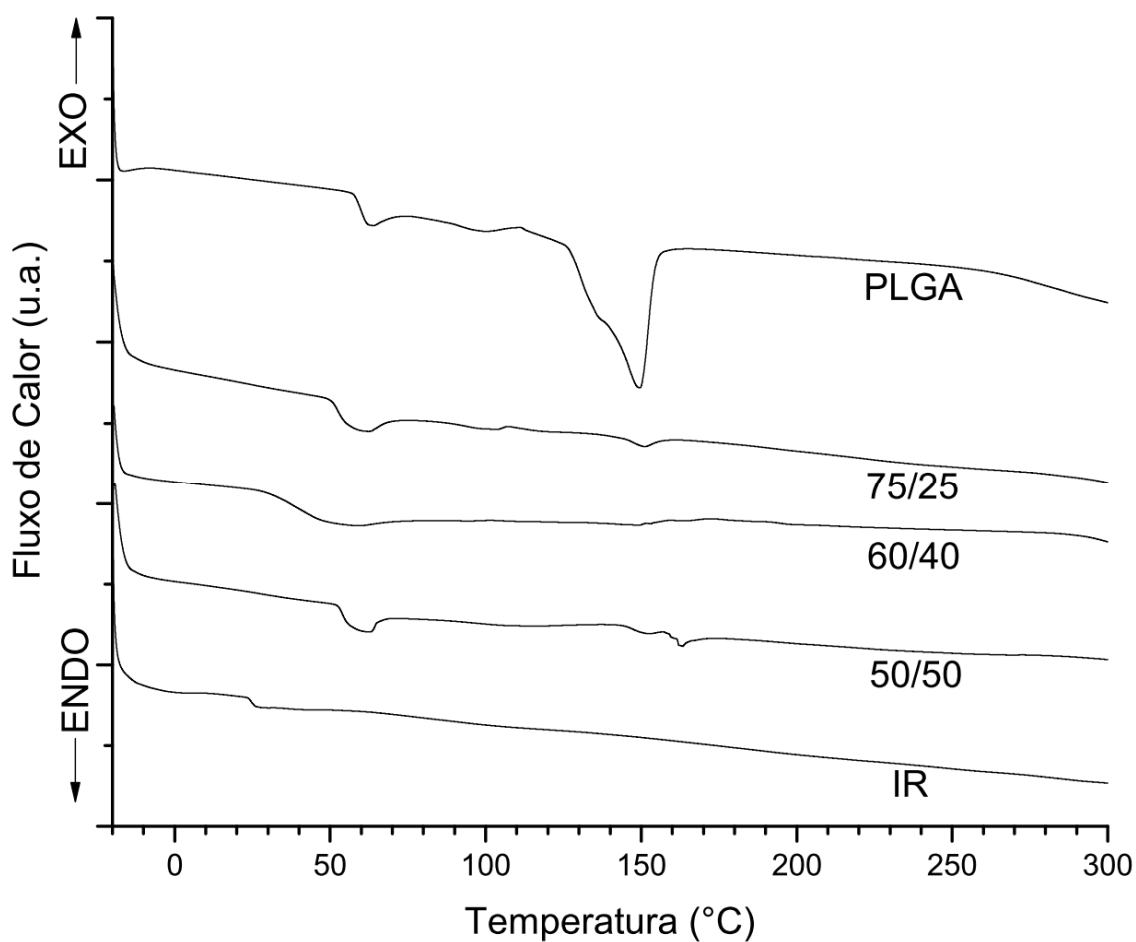


Figura 18: Curvas de DSC de PLGA, IR e diferentes composições de blends.

Em transformações de primeira ordem, como exemplo de eventos endotérmicos, temos a perda de massa da amostra, dessorção, reações de redução, mas principalmente, temos a fusão do material. Por sua vez, para eventos exotérmicos temos reações de polimerização, cura, oxidação e, em destaque, a cristalização do material (CANEVAROLO, 2003).

Transformações de segunda ordem são caracterizadas pela variação da capacidade calorífica do material, porém, sem variação na entalpia. No termograma, essas transformações vão ser caracterizadas não pela geração de picos, mas pelo deslocamento da linha base. A principal transformação de segunda ordem observada é a transição vítrea do material (LUCAS et al., 2001).

O termograma gerado apresentou as propriedades térmicas mais significativas do material, como a Temperatura de Transição Vítrea (T_g), a Temperatura de Cristalização (T_c) e a Temperatura de Fusão (T_m) (CHEN et al.,

2002). Os dados coletados do procedimento experimental encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Temperaturas de transição: dados experimentais.

Parâmetros	Experimental (°C)		
	T_g	T_m	T_c
Composição			
PLGA	58,88	149,45	111,20
75/25	51,41	151,07	107,16
60/40	35,76	148,75	-
50/50	53,25	163,35	-

As cadeias de um polímero num estado sólido podem estar dispostas em um estado desordenado, enoveladas ao acaso, formando um polímero amorfo, ou alinhadas numa periodicidade determinada, formando um polímero contendo cristalinidade. A cristalinidade é na maioria das vezes parcial, portanto, polímeros contendo esse arranjo molecular são ditos semi-cristalinos (AKCELRUD, 2007). O DSC permite identificar se um polímero apresenta-se numa morfologia amorfa ou cristalina, através da análise das transformações presentes no termograma.

A determinação da T_g com base nos dados gerados em DSC requer o traçado de uma continuidade da linha base anterior e posterior à transição e o posicionamento de uma linha tangente à curva experimental no momento de transição de segunda ordem. O encontro da linha anterior à transição com a linha tangente corresponde à temperatura de início da transição. O cruzamento da linha tangente e da linha de continuidade posterior é denominado ponto de inflexão, correspondendo ao fim da transição. O ponto na curva experimental localizado a meia altura entre as duas linhas contínuas corresponde à temperatura de transição vítrea do material. A distância vertical entre as duas linhas de continuidade corresponde à variação da capacidade calorífica do material. Este método de especificação de temperatura em transições de segunda ordem chama-se Regra da Tangente (CHEN et al., 2002; LUCAS et al., 2001).

A temperatura de fusão cristalina, por sua vez, é determinada pela observação do pico endotérmico que se forma em uma temperatura acima da transformação de segunda ordem (T_g). Trata-se de uma característica de polímeros semicristalinos, pois é nesta temperatura que o sistema adquire energia suficiente para vencer as forças intermoleculares secundárias entre as cadeias da fase cristalina, destruindo a estrutura regular de empacotamento e mudando o estado da matéria de “borrachoso” para viscoso. Uma vez que esta transição ocorre apenas na fase cristalina dos materiais, ela não aparece em polímeros amorfos. Já em polímeros semicristalinos, o calor da fusão pode ser determinado pela área contida sob o pico endotérmico, relacionando-a com a massa da amostra utilizada (CANEVAROLO, 2002; CANEVAROLO, 2003).

Analisando os termogramas gerados por DSC, observa-se a existência de um pico endotérmico de alta intensidade a $149,45^\circ\text{C}$ para o PLGA puro, caracterizando assim sua temperatura de fusão cristalina. Rezende e colaboradores (2002) encontraram valores próximos ao mencionado para o mesmo polímero, chegando a esta constatação tanto por análise de DSC como de DMA. Por apresentar um pico de T_m tão relevante, o polímero pode ser considerado como semicristalino.

O IR, por sua vez, apresenta em seu termograma apenas uma transição aparente, em $24,67^\circ\text{C}$. Mano & Mendes (1999) descrevem a borracha de Poli (isopreno) como um material amorfo antes da vulcanização, com transição vítrea em -70°C . Brydson (1988) descreve o IR como um material semicristalino, tendo T_g em -73°C e T_m a 25°C . Dado que a transformação apresentada tem perfil de transformação de segunda ordem, a temperatura de $24,67^\circ\text{C}$ apresenta-se como a possível T_g do material. O IR utilizado na blenda não passa por quaisquer processos visando vulcanização, porém os diferentes tratamentos químicos para equilíbrio de pH e purificação por reprecipitação podem ter exercido influência sobre as temperaturas de transição do material.

Para averiguar tal influência, foi aplicado o ensaio de DSC ao Poli (isopreno), em cada etapa de preparação do material: IR puro, como recebido – IR (puro); IR pH 7,2-7,8, equilibrado com adição de HCl 2M – IR (H+); e IR purificado, reprecipitado em metanol – IR (CH_3OH). Os termogramas encontram-se na Fig. 19. Os ensaios foram realizados num intervalo de temperatura que atingisse as transições apresentadas na bibliografia.

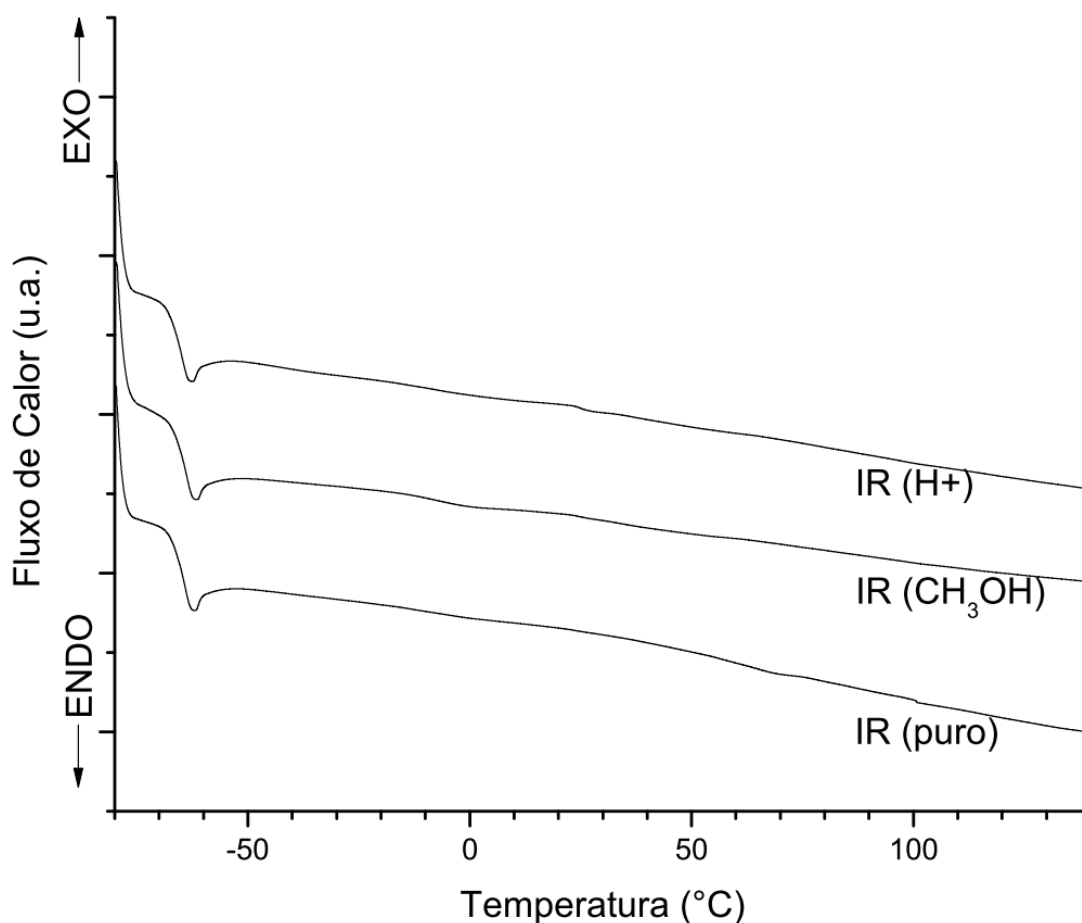


Figura 19: Curvas de DSC do Poli (isopreno) em diferentes estágios de preparação do material.

Os termogramas obtidos nos três diferentes estágios de beneficiamento do material apresentaram uma transição relevante por volta de -66°C . Como se observa, acontece uma variação considerável da linha base. À temperatura previamente observada de aproximadamente 25°C , os termogramas apresentam pouquíssimo deslocamento da linha base. Como anteriormente mencionado, o deslocamento da linha base indica a variação da capacidade calorífica do material. Pela Regra da Tangente (LUCAS et al., 2001) pode-se calcular tal variação, nas duas temperaturas mencionadas. Tomou-se como base o termograma da amostra IR (CH₃OH), por tratar-se do material utilizado na blenda. Os valores calculados encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Variação da Capacidade Calorífica do IR.

Temperatura	ΔC_p (W/g)
-66°C	0,062932
25°C	0,023896

Pode-se notar variação da capacidade calorífica de maior relevância na temperatura de -66°C. A partir desta constatação, e levando em consideração os dados descritos por Mano & Mendes (1999), adota-se -65,74°C como temperatura de transição vítrea do IR. Uma vez que os termogramas no intervalo de -20 a 300°C e de -80 a 150°C não apresentam transições de primeira ordem, tanto endotérmica quanto exotérmica, o Poli (isopreno) é considerado amorfo em sua macroestrutura molecular.

Ao analisar os termogramas das composições 75/25, 60/40 e 50/50, vemos um parcial desaparecimento dos picos referentes à T_m do material, com diminuição significativa do calor de fusão, o que determina um decréscimo relevante da cristalinidade do material. Para embasar esta conclusão parcial, cabe proceder à análise do pico apresentado em temperatura abaixo da T_m . Esta transformação exotérmica indica a temperatura de cristalização do material. O processo de cristalização afeta a densidade e a cristalinidade do polímero e, conseqüentemente, suas propriedades mecânicas, térmicas e ópticas. A cristalização de um polímero é acompanhada da liberação de calor latente, que explica o pico exotérmico na curva DSC (CANEVAROLO, 2003).

O termograma do PLGA apresenta um pico exotérmico a 111,2°C, correspondente à temperatura de cristalização. A blenda 75/25, com maior proporção de PLGA entre todas as composições, apresenta temperatura de cristalização em 107,16°C. Nenhuma das outras composições, bem como o IR puro, apresentam pico exotérmico relevante relativo à temperatura de cristalização, caracterizando parcial inexistência de fase cristalina no composto. Tal fato leva a concluir que o aumento em concentração de IR na blenda diminui a cristalinidade do material

A temperatura de transição vítrea, por sua vez, é uma das características fundamentais relacionada a propriedades e processamento dos polímeros. Na passagem pela T_g se inicia o movimento de segmentos das

cadeias poliméricas. A nível molecular, a transição é acompanhada por maior movimentação a longo alcance, maior liberdade rotacional e, conseqüentemente, maior movimentação das cadeias. Devido a esse aumento de movimentação das cadeias, o espaço entre os átomos se alarga, resultando em crescimento no volume específico do material (CANEVAROLO, 2003; STEVENS, 1999).

Entre os fatores que determinam a transição vítrea do polímero, claramente estrutura química é o mais importante (STEVENS, 1999). Ao final das transições vítreas observadas nos experimentos, existe o surgimento de uma aparente transição endotérmica. Este desvio perceptível na transição de segunda ordem pode ser explicado pela presença de tensões acumuladas na estrutura química do polímero como resultado de processamento, tratamento, ou histórico térmico do material. Quando submetido à T_g , o polímero tende a relaxar essas tensões, sendo que o tempo de permanência anteriormente aplicado, sob tal temperatura, determina a intensidade do pico de relaxação (CANEVAROLO, 2003).

O estudo da temperatura de transição vítrea de uma blenda também permite a investigação da miscibilidade dos polímeros. Quando ocorre completa interação, as cadeias poliméricas se interpenetram como se tivessem a mesma estrutura, formando um sistema homogêneo. Isto resulta numa mobilidade única das cadeias poliméricas quando submetidas ao calor, gerando um único deslocamento relativo à T_g no termograma (KADLA & KUBO, 2003; PARASHAR et al., 2010). O posicionamento deste deslocamento está relativo à proporção mássica dos componentes da blenda. Para misturas de dois polímeros com proporção 50%/50%, a T_g estará exatamente na temperatura média entre as temperaturas de transição vítrea dos componentes poliméricos puros. A variação da composição desloca a T_g da blenda para mais próximo à temperatura do componente majoritário da mistura (LUCAS et al., 2001).

Quando a mistura dos polímeros é apenas parcialmente miscível, apresentam-se duas transições de segunda ordem, deslocadas das temperaturas de transição dos polímeros puros com direção à temperatura média entre esses. Por sua vez, misturas imiscíveis apresentam duas

transições vítreas nas mesmas temperaturas dos componentes isolados (CANEVAROLO, 2003; CHEN et al., 2002).

A análise da T_m do material também pode relatar a miscibilidade do material. Quando do surgimento de dois picos endotérmicos, pode-se constatar características de incompatibilidade entre os polímeros (UPADHYAY et al., 2010). Visto que os termogramas apresentam apenas uma única T_m , isto quando esta se faz presente, é inviável estudar a miscibilidade dos polímeros pela sua análise.

A comparação entre as temperaturas de transição vítrea presentes nos termogramas e a previsão teórica desses valores pode indicar a veracidade desses valores, com base nas teorias relacionadas à miscibilidade dos polímeros. As temperaturas podem ser previstas relacionando as transições dos polímeros puros e as proporções dos polímeros nas blendas (PARASHAR et al., 2010). Para misturas miscíveis, a previsão de temperatura pode ser obtida aplicando a Equação de Fox (equação 1) (LUCAS et al., 2001):

$$\frac{1}{T_{gAB}} = \frac{W_A}{T_{gA}} + \frac{W_B}{T_{gB}} \quad (\text{eq. 1})$$

onde T_{gA} , T_{gB} e T_{gAB} são as temperaturas de transição vítrea dos homopolímeros A e B puros e da mistura A/B, respectivamente, e W_A e W_B são as frações mássicas dos componentes A e B na mistura. Também aplicada para predição da T_g das blendas, temos a equação de Couchman (equação 2) (KADLA & KUBO, 2003):

$$T_{gAB} = \frac{(W_A \cdot T_{gA} + k \cdot W_B \cdot W_B)}{(W_A + k \cdot W_B)} \quad (\text{eq. 2})$$

na qual

$$k = \frac{\Delta C_{pB}}{\Delta C_{pA}} \quad (\text{eq. 3})$$

onde k é um parâmetro definido pela razão da variação da capacidade calorífica dos materiais puros A e B. Pela análise dos termogramas, temos $\Delta C_{p_{PLGA}}=0,045457$ e $\Delta C_{p_{IR}}=0,062932$. Considerando A como sendo o PLGA e B como sendo o IR, ambos puros, e considerando a blenda teoricamente miscível, a partir de um valor de $k=1,38443$, chegamos à previsão de valores descritos na Tabela 4.

Tabela 4: T_g experimental e teórica das blendas PLGA/IR.

Composição	T_g experimental (°C)		T_g teórica (°C)	
	DSC		Fox	Couchman
PLGA	58,88		-	-
75/25	51,41		15,54	19,55
60/40	35,76		-5,43	-0,90
50/50	53,25		-17,80	-13,44
IR	-65,74		-	-

Em quaisquer das simulações teóricas a T_g da blenda sequer se aproximou dos valores calculados. Tal fato leva à conclusão de que as blendas apresentam alta ou até mesmo total imiscibilidade, ou que não seguem os modelos apresentados. Para avaliar esta constatação, foi realizada calorimetria diferencial de varredura das blendas no intervalo de temperatura entre -80°C e 100°C , a fim de abranger as temperaturas de transição vítrea do PLGA (REZENDE et al, 2002) e do IR (MANO & MENDES, 1999). O termograma está apresentado na Fig. 20.

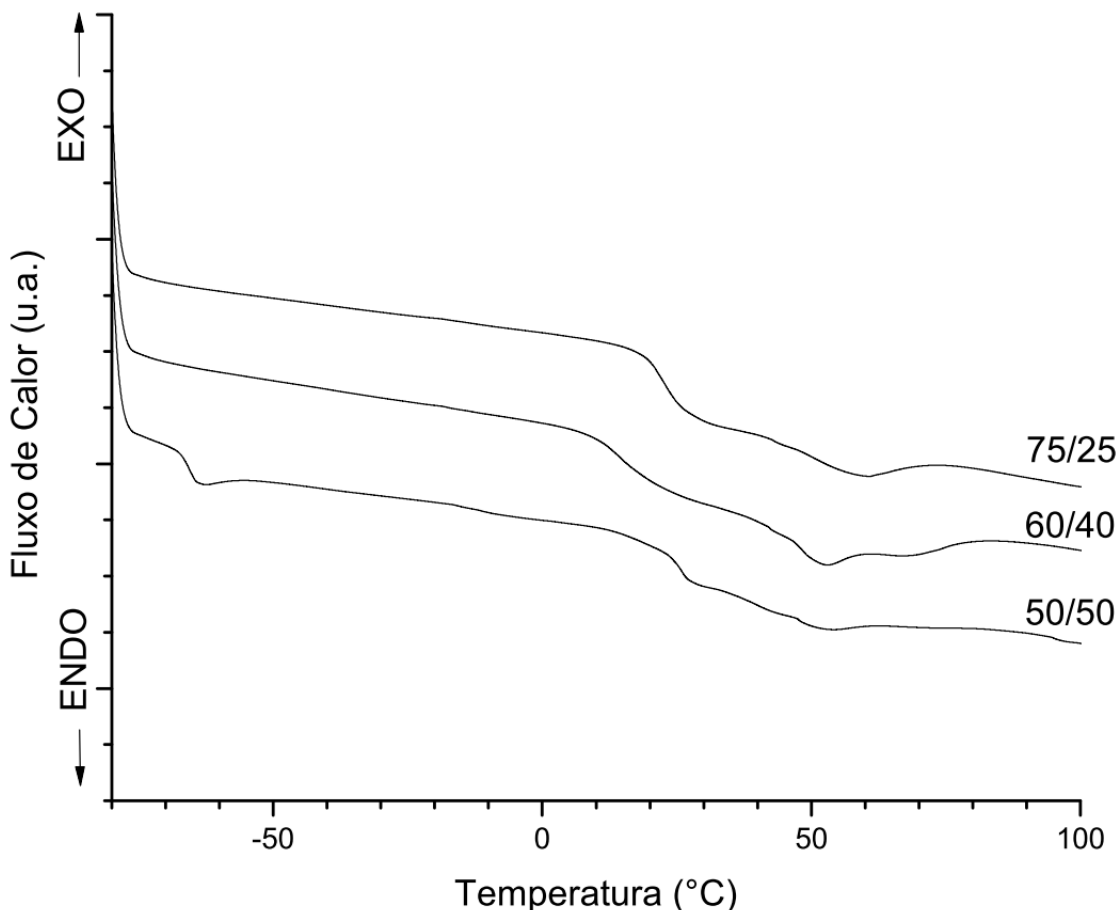


Figura 20: Curvas de DSC de composições da blenda a baixas temperaturas.

A blenda 50/50 apresenta duas transições de segunda ordem. A primeira apresenta-se à temperatura de $-66,48^{\circ}\text{C}$, correspondendo à T_g do IR. A segunda dá-se a $25,21^{\circ}\text{C}$, sendo uma temperatura relativa à T_g do PLGA. Esta segunda transição ocorre num grande intervalo de temperatura, com início da transição a aproximadamente 20°C e um final de transição aparente próximo a 60°C . Porém, pela regra da tangente se define o ponto de inflexão em 27°C , levando a crer que o pico endotérmico a 50°C trata-se de uma relaxação da cadeia polimérica posterior à transição vítrea. Segundo Parashar e colaboradores (2010), o deslocamento negativo da transição de segunda ordem, aqui notada com relação à T_g do PLGA, pode caracterizar um aumento da mobilidade da cadeia. Cadeias com maior mobilidade se mostram menos compactas e, conseqüentemente, menos organizadas cristalinamente (CANEVAROLO, 2003). Tal fato embasa a constatação de que o aumento da

quantidade de IR na blenda diminui a cristalinidade da mistura, bem como assume-se a condição amorfa da estrutura da blenda 50/50.

As blendas 75/25 e 60/40 apresentam duas temperaturas de transição vítrea, deslocadas da T_g dos polímeros puros. Tal fato demonstra que a blenda é parcialmente miscível (CHEN et al., 2002). A inexistência de transição de segunda ordem a aproximadamente -66°C caracteriza um deslocamento significativo da T_g do látex para o termograma de ambas as composições. Este aumento na T_g pode caracterizar diminuição na mobilidade das cadeias da blenda, resultando em maior empacotamento e, por conseguinte, um material com maior cristalinidade. Por este fato, adicionado ao pico de cristalização constatado na Fig. 18, podemos então constatar que a blenda 75/25 apresenta estrutura semi-cristalina. A blenda 60/40, no entanto, por não apresentar transições de primeira ordem em seu termograma, é considerado um polímero amorfo.

Uma vez que nenhuma das blendas é totalmente miscível, a aplicação das equações de Fox e Couchman para previsão de T_g da blenda, tornam-se impraticáveis.

5.3. Microscopia Óptica por Luz Polarizada

A microscopia óptica é muito utilizada na exploração da interação entre a luz e um material. Quando o feixe de luz atinge uma amostra, ele pode ter sua direção alterada. Teoricamente, para polímeros amorfos sem orientação molecular a luz atravessa o composto, gerando um campo de visão completamente escuro. Em polímeros semi-cristalinos, o feixe sofrerá refração, sendo que a direção do feixe será determinada em função do arranjo dos átomos que constituem o polímero, gerando imagem da amostra (CALLISTER, 1997; CANEVAROLO, 2003).

As moléculas dos polímeros são intrinsecamente anisotrópicas, ou seja, há organização molecular, apresentando altos índices de refração em microscopia óptica por luz polarizada. Se a organização molecular no material for aleatória (amorfo), o índice de refração resultante será intermediário. Pela

ótima geração de imagens em estruturas poliméricas organizadas, a microscopia óptica por luz polarizada é indispensável no estudo de polímeros que cristalizam, permitindo analisar a formação e dispersão de agregados cristalinos em função de fatores como tempo de cristalização, temperatura de cristalização, morfologia dos agregados e propriedades finais dos produtos (CANEVAROLO, 2003; PEREIRA et al., 2008; TABATABAEI et al., 2009; ZHENG et al., 2010)

Quando aplicada a blendas, a microscopia pode indicar a presença de fases distintas. Mesmo com ambos os materiais cristalinos, teoricamente sujeitos à formação de agregados comumente chamado de esferulitos, é possível uma definição de padrões e diferenciação entre os cristais de cada polímero. Quanto à variação de proporções dos componentes da blenda, a imagem apresentar-se-á preferencialmente similar ao componente de maior proporção (VOGELSANGER et al., 2003).

Uma vez constatado que PLGA trata-se de um material semi-cristalino e IR apresenta estrutura amorfa, bem como a imiscibilidade parcial dos polímeros, foi realizada microscopia óptica por luz polarizada para averiguar a presença de fases distintas no material. Confirmação visual direta da presença de duas fases tem sido usada mais frequentemente do que qualquer outro método como um indicador do grau de miscibilidade em um sistema polímero-polímero, podendo revelar muitos tipos de estrutura, incluindo fases interpenetrantes (OLABISI et al., 1979). A Fig. 21 mostra as micrografias do Poli (ácido láctico-co-glicólico) e do Poli (isopreno) puros.

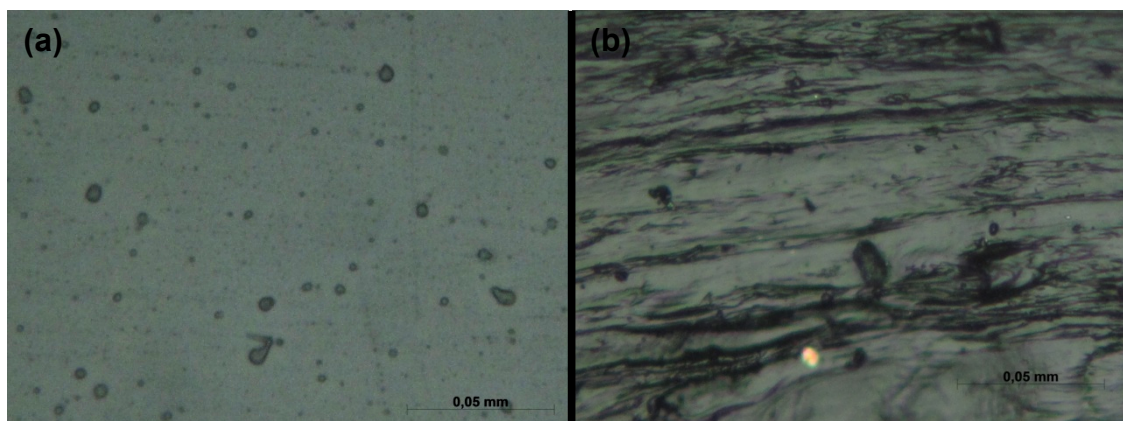


Figura 21: Micrografia óptica por luz polarizada de (a) PLGA e (b) IR.

A Fig. 22 mostra as micrografias obtidas das blendas de PLGA e IR.

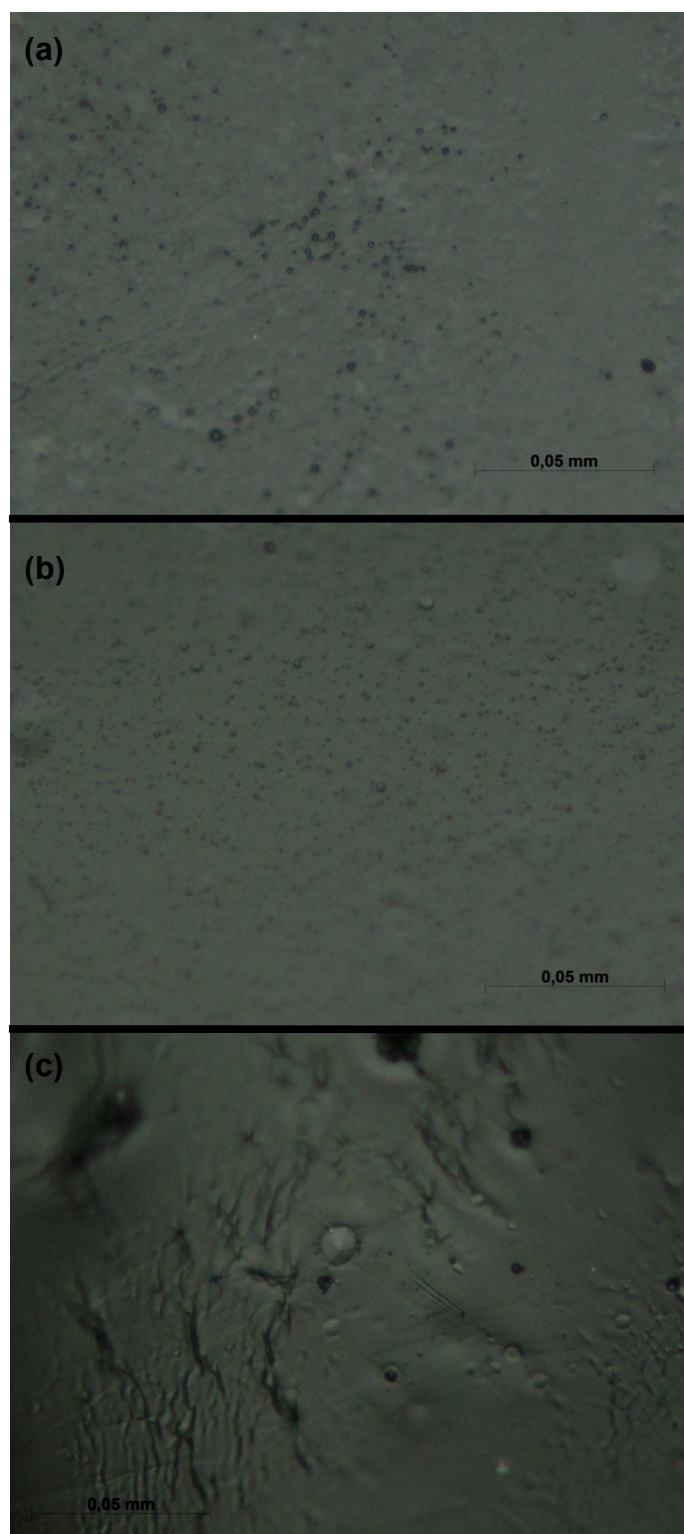


Figura 22: Micrografia óptica por luz polarizada das composições (a) 75/25, (b) 60/40 e (c) 50/50.

Nas composições 75/25 e 60/40 o material volumetricamente majoritário é o PLGA. Tanto o material puro quanto as blendas citadas apresentam o mesmo aspecto, variando apenas o tamanho das bolhas. Tais bolhas podem ser resultado da volatilização do solvente orgânico com leve aquecimento.

O material de composição 50/50 apresenta uma textura distinta das outras composições. Ele apresenta uma aparência mais próxima à do IR puro, o que pode ter sido influenciado pelo fato dessa blenda 50/50 ter o látex como componente em maioria volumétrica. Apesar de a análise ser aplicada a filmes lisos, ambas composições 50/50 e IR apresentam uma superfície rugosa, fato outrora reportado para análises do Poli (isopreno), o que pode justificar as imagens obtidas das composições (VANDERVORST et al., 2006).

A cristalização do PLGA pode ser influenciada pela miscibilidade dos componentes. Em blendas miscíveis a cristalização é mais dificultada que nas blendas imiscíveis, uma vez que em blendas imiscíveis a cristalização ocorre praticamente em domínios puros do polímero cristalino e, portanto, sendo pouco influenciada pelo componente amorfo. No entanto, em quaisquer composições da blenda ou mesmo no filme puro de PLGA foi constatada a presença de cristalitos. Isso se deve ao fato dos filmes terem sido obtidos por solubilização e secagem a 40°C. A temperatura de cristalização do PLGA, que gira em torno de 120°C, não foi em momento algum atingida, sem ter início assim o processo de cristalização (DELABARDE et al., 2010; QUEIROZ, 2000).

Em quaisquer das micrografias das blendas não é possível notar uma diferenciação de fases do material. Tal fato pode ser justificado na homogeneidade da blenda. Nghia e colaboradores (2007) desenvolveram uma pesquisa de solubilidade entre PLLA e látex epoxidado, tampouco encontrando diferenciação evidente de fases por microscopia óptica. Esse comportamento de refração uniforme da luz foi justificado com uma possível reação entre os grupo epóxi e o PLLA. Tal circunstância é descartada nas blendas PLGA/IR.

5.4. Análise Dinâmico-Mecânica

A análise dinâmico-mecânica é um método comumente utilizado para averiguar o comportamento de um material relacionando suas propriedades mecânicas com a variação da temperatura quando o corpo de prova é submetido a movimentos oscilatórios (OLABISI et al., 1979). Neste tipo de experimento, a tensão ou a deformação é uma função oscilatória, normalmente senoidal, com uma frequência angular ω . Considera-se que o equipamento aplica uma deformação senoidal do tipo $\varepsilon = \varepsilon_0 \text{sen}(\omega t)$ e mede a tensão resultante como uma função da variação da temperatura ou da frequência. Para um comportamento viscoelástico linear do material, a tensão também varia senoidalmente, porém, fora de fase com a deformação, sendo que esta defasagem é atribuída ao tempo necessário para ocorrência de rearranjos moleculares e relaxação da cadeia (AZEREDO, 2009; CANEVAROLO, 2003; LUCAS et al., 2001).

Considerando-se que δ é a diferença de fases entre a tensão e a deformação e ω é a frequência angular, deformação e tensão podem ser expressas como:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 \text{sen}(\omega t) \quad (\text{eq. 4})$$

$$\sigma = \sigma_0 \text{sen}(\omega t + \delta) \quad (\text{eq. 5})$$

A tensão resultante pode ser separada em dois componentes:

$$\sigma = \sigma_0 \text{sen}(\omega t) \cdot \text{cos}\delta + \sigma_0 \text{cos}(\omega t) \cdot \text{sen}\delta \quad (\text{eq. 6})$$

Esta última equação mostra que a tensão resposta pode ser resolvida em duas componentes. A primeira $\sigma_0 \text{sen}(\omega t) \cdot \text{cos}\delta$ é a componente em fase com a deformação e está relacionada à energia elástica armazenada. A segunda $\sigma_0 \text{cos}(\omega t) \cdot \text{sen}\delta$ é a componente 90° fora de fase com a deformação

e está relacionada à energia viscosa dissipada. Deste modo pode-se calcular o módulo E como sendo a razão entre a amplitude máxima de tensão resposta e a amplitude máxima da deformação aplicada (AZEREDO, 2009; CANEVAROLO, 2003; LUCAS et al., 2001). Temos então:

$$E' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \cdot \cos\delta \quad (\text{eq. 7})$$

e

$$E'' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \cdot \sin\delta \quad (\text{eq. 8})$$

onde E' é o módulo cuja tensão está relacionada com a energia elástica armazenada, sendo denominado Módulo de Armazenamento, e E'' é o módulo cuja tensão está relacionada à energia viscosa dissipada, sendo conhecido como Módulo de Perda. A razão entre valores de módulo de perda e módulo de armazenamento define uma grandeza denominada Amortecimento, Atrito Interno, ou Tangente de Perda, definido por:

$$\tan\delta = \frac{E''}{E'} \quad (\text{eq. 9})$$

Por ser uma razão entre a energia dissipada por ciclo e a energia potencial máxima armazenada durante o ciclo, se constata que materiais poliméricos mais rígidos apresentarão valores de $\tan\delta$ menores, e materiais mais flexíveis apresentarão valores de $\tan\delta$ maiores. Sabendo-se que as transições que ocorrem nos materiais poliméricos são constatadas através de descontinuidades na curva do Módulo de Armazenamento e de picos nas curvas de Módulo de Perda e de Amortecimento relacionadas à variação da temperatura, chegamos às curvas de E', E'' e $\tan\delta$, expostas nas Fig. 23, 24 e 25, respectivamente (LUCAS et al., 2001).

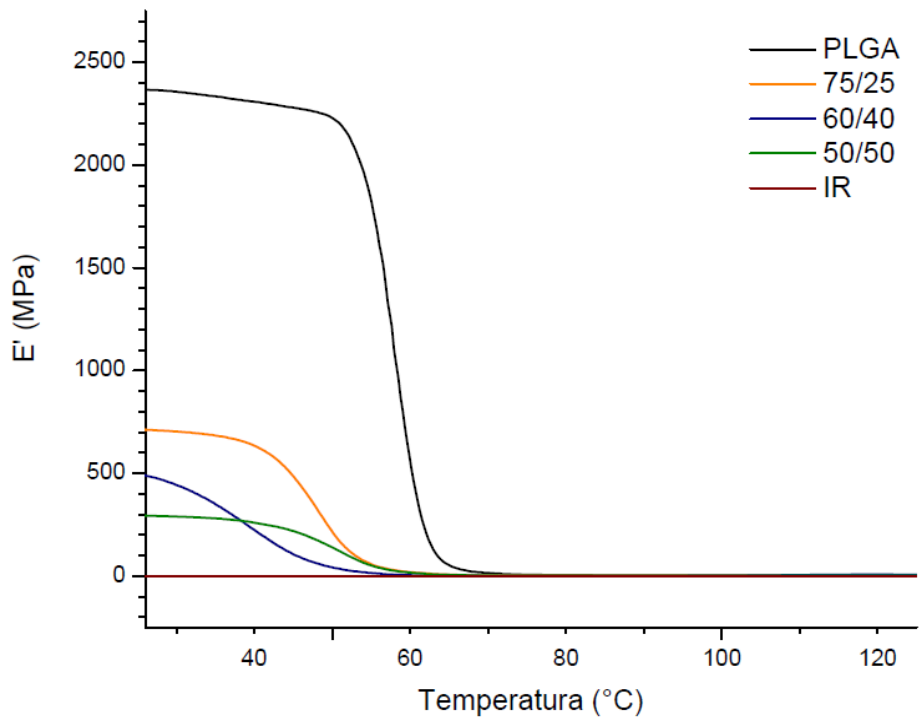


Figura 23: Módulo de Armazenamento de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

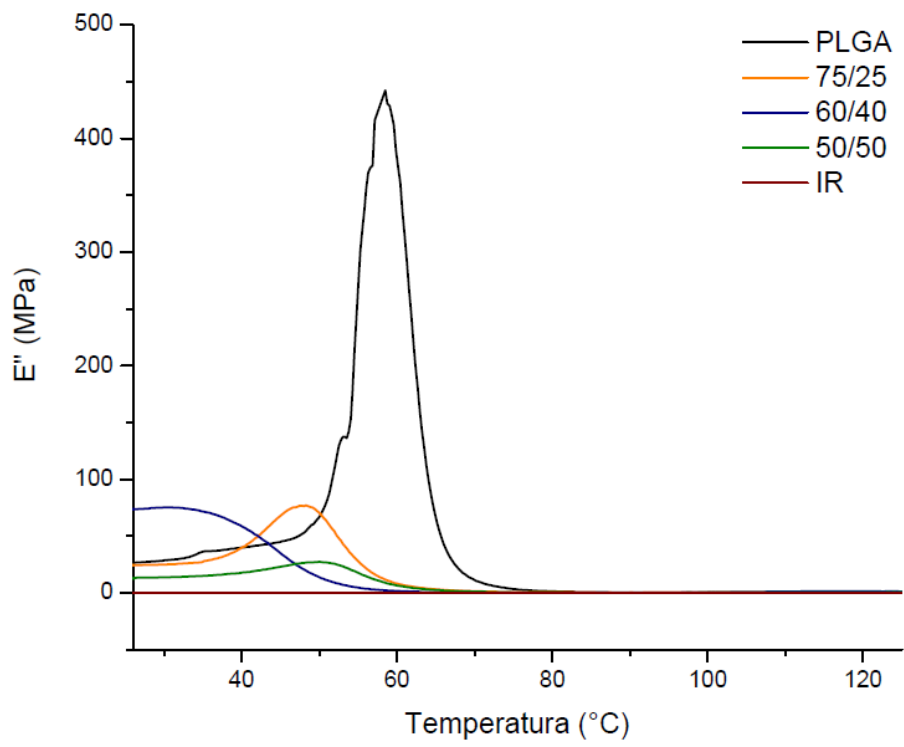


Figura 24: Módulo de Perda de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

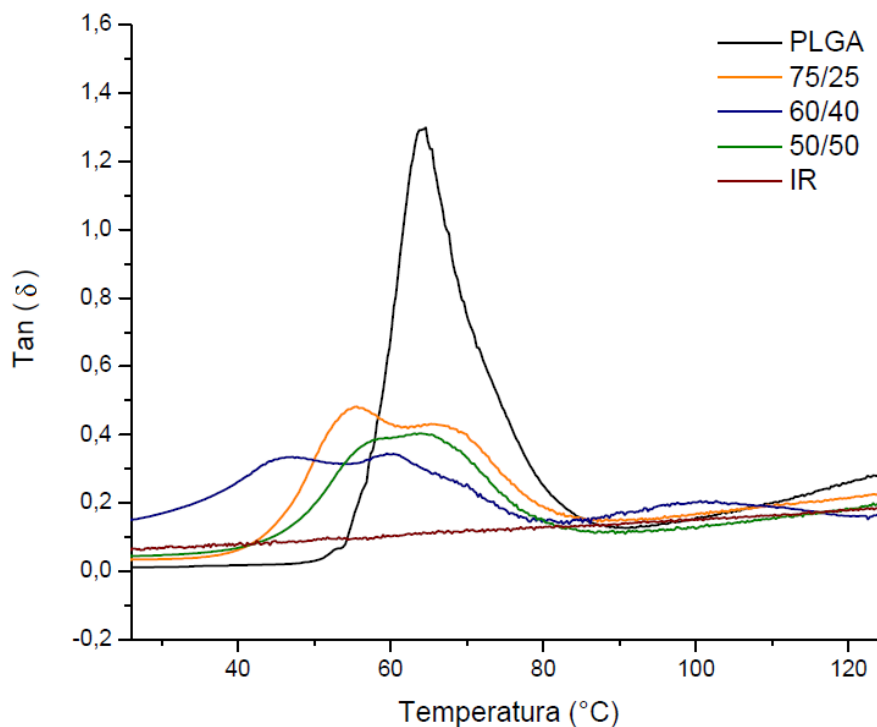


Figura 25: Amortecimento de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

É amplamente aceito que os picos máximos nas curvas de Módulo de Perda e de Amortecimento podem ser considerados como a relaxação molecular correspondente à temperatura de transição vítrea do polímero (CHEN et al., 2009; WANG et al., 2010). Pela análise dos gráficos, os valores de T_g obtidos pelos métodos de DSC e DMA estão relatados na Tabela 5.

Tabela 5: T_g de PLGA, IR e diferentes composições de blendas.

Composição	$T_g(^{\circ}C)$ – DSC	$T_g(^{\circ}C)$ – E''	$T_g(^{\circ}C)$ – $Tan\delta$
PLGA	58,88	58,5	64,6
75/25	51,41	48,3	55,6
60/40	35,76	30,2	47,1
50/50	-66,48 / 53,25	49,9	63,7
IR	-65,74	-	-

Como constatado na análise por DSC, as blendas 75/25 e 60/40 mostraram-se semi-cristalinas e parcialmente miscíveis, sem transição correspondente à T_g do IR, e a blenda 50/50 foi considerada amorfa e imiscível, com temperatura de transição relacionada a cada polímero da mistura. Em análises dinâmico-mecânicas, as conclusões sobre miscibilidade seguem os parâmetros de avaliação de resultados, com materiais miscíveis apresentando temperaturas de transição deslocadas intermediariamente para blendas parcialmente miscíveis, e temperaturas idênticas de transição dos homopolímeros para blendas imiscíveis (ZOPPI et al., 2001). No entanto, o ensaio de DMA foi realizado num intervalo de temperatura de 25-125°C, não compreendendo a temperatura de transição vítrea do Poli (isopreno). Sendo assim, análises sobre a miscibilidade da blenda não podem ser desempenhadas com os presentes resultados.

A comparação entre as temperaturas de transição vítrea definidas por calorimetria e as expostas nas curvas de Módulo de Perda e de Amortecimento não mostram diferença significativa, confirmando os resultados ora discutidos. A leve diferença entre valores obtidos pode ser relacionada à diferença dos mecanismos de caracterização. Por sua vez, a diferença de valores entre as curvas E'' e $\tan \delta$ se deve à influência do componente relativo à energia elástica, visto que a curva de Amortecimento é calculada como uma razão entre o módulo de perda e o módulo de carga (CHOU et al., 2011).

Na análise das curvas de $\tan \delta$, as blendas 75/25 e 60/40 apresentam dois picos relevantes, sendo que em ambos, a transição de mais baixa temperatura corresponde ao pico mais alto. Os métodos dinâmico-mecânicos são muito sensíveis às transformações ou movimentos que ocorrem a nível molecular, sendo capazes de detectar não só movimentos significativos, como é o caso da T_g , como também movimentos mais discretos, conhecidos como relaxações secundárias (LUCAS et al., 2001). Considerando os pontos máximos de $\tan \delta$ como sendo as temperaturas de transição vítrea das blendas, teremos as composições 60/40 com $T_g=47,1^\circ\text{C}$ e 75/25 com $T_g=55,6^\circ\text{C}$. As transições a mais elevada temperatura ($59,5^\circ\text{C}$ para blenda 60/40 e $68,3^\circ\text{C}$ para blenda 75/25) podem ser consideradas relaxações secundárias da fase cristalina do material (LUVAS et al., 2001).

No gráfico de Amortecimento pode-se notar uma diferença relevante de intensidade entre os picos do PLGA e das blendas, sendo o homopolímero mais intenso. Isso se deve à cristalinidade mais elevada do PLGA. Polímeros com maior ponto máximo de $\tan\delta$ apresentam maior impedimento de movimentação das moléculas. Tal impedimento é ocasionado pela organização estrutural das moléculas de polímeros semi-cristalinos (CANEVAROLO, 2003). Ou seja, quanto maior a cristalinidade, maior o impedimento de movimentação das moléculas, maior o pico máximo de $\tan\delta$ (CHEN et al, 2009). Tal evento nos leva a considerar a adição de IR à blenda como um fator de diminuição da cristalinidade do material.

A influência do IR na blenda também é notada nas curvas de Módulo de Armazenamento. Em temperatura ambiente, a presença de Poli (isopreno), dependendo da proporção, pode diminuir em até 80% o valor do módulo de armazenamento do PLGA. Nota-se que a diminuição da cristalinidade e consequente aumento na mobilidade de cadeias resultam na redução da energia elástica armazenada na blenda. O valor do módulo diminui para as blendas com o aumento da temperatura, comportamento também apresentado no PLGA puro. A curva do IR não apresenta qualquer energia elástica aparente presente no polímero. Tal evento pode ser relacionado à sua estabilidade molecular e estrutura amorfa apresentada acima da temperatura de transição vítrea (CANEVAROLO, 2003; CHOU et al., 2011; WANG et al., 2010).

5.5. Ensaio de Tração

O ensaio de tração é um dos testes mais usados para determinação das propriedades mecânicas de um material. Consiste da deformação de um corpo de prova uniformemente dimensionada, com aplicação de carga uniaxial ao longo do eixo da amostra, tracionando-a até sua ruptura. Os resultados do teste indicam a força aplicada em diversos pontos do ensaio, bem como o deslocamento aplicado às extremidades do corpo de prova. Conhecendo-se as dimensões iniciais da amostra, é possível a geração da curva tensão-deformação do material, através da qual se observa propriedades como

deformação plástica, deformação elástica, tenacidade, resiliência, módulo de elasticidade, entre outras (CALLISTER; 1997; STEVENS, 1999)

A tensão de tração pode ser calculada por

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (\text{eq. 10})$$

onde F é a força aplicada e A é a área transversal inicial do corpo de prova submetido à tração. A deformação de tração, por sua vez, é definida como

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l} \quad (\text{eq. 11})$$

onde Δl é a variação do comprimento da amostra, e l é o comprimento inicial. Tensão e deformação são proporcionais entre si através da relação

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (\text{eq. 12})$$

Tal relação de proporcionalidade é determinada pela Lei de Hooke, sendo que a constante de proporcionalidade E é conhecida como módulo de elasticidade ou Módulo de Young (CALLISTER, 1997). A relação dos valores de tensão e deformação no ensaio aplicado a diferentes composições da blenda PLGA/IR gerou as curvas apresentadas na Fig. 26, onde tensão corresponde ao eixo das ordenadas e deformação ao eixo das abscissas.

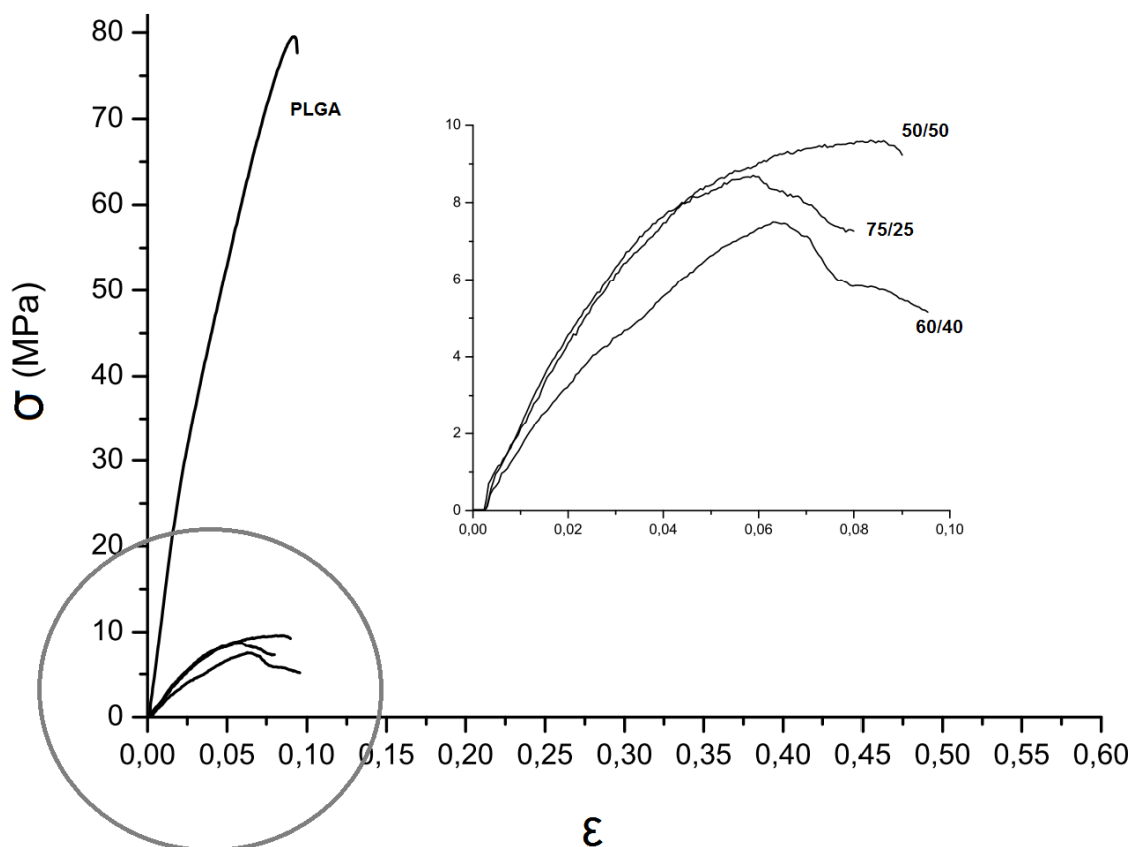


Figura 26: Curvas tensão-deformação de PLGA e diferentes composições de blendas.

Para polímeros, o comportamento mecânico estará intimamente ligado à sua morfologia inicial, seja de natureza amorfa ou semi-cristalina (STEVENS, 1999). Em uma análise preliminar das curvas apresentadas, podemos perceber que o PLGA puro apresenta valores de tensão consideravelmente mais elevados do que os apresentados por quaisquer composições da blenda. Tal resposta pode ser relacionada à maior cristalinidade do polímero, bem como à presença de uma fase amorfa (Poli (isopreno)) nas blendas (CALLISTER, 1997; CIESIELSKI, 1999). No entanto, as curvas apresentadas acima representam uma média de cinco curvas geradas para cada composição. Uma análise mais detalhada da resposta de propriedades dos materiais foi analisada em cada curva, gerando resultados mais precisos, considerando o desvio padrão (MA et al., 2004).

Um material pode ser submetido a dois tipos de deformação: deformação elástica e deformação plástica. A deformação elástica é aquela

apresentada num material submetido a uma tensão, com retorno do material ao estado inicial quando retirada tal tensão. A deformação plástica, no entanto, é apresentada pelo material em caráter permanente, ou seja, o corpo de prova não retorna à condição inicial quando cessada a tensão aplicada. Em um gráfico tensão-deformação, a deformação elástica é observada no início da curva, enquanto a deformação plástica é observada no final. A transição entre uma deformação e outra é caracterizada por mudança na estrutura molecular do material em estudo, com eventuais quebras de ligações químicas e rearranjo de cadeias. Este fenômeno de transição é conhecido como escoamento (CALLISTER, 1997; WARD & HADLEY, 1995).

Em muitos materiais, a deformação elástica é observada com um comportamento linear, sendo que a inclinação deste segmento corresponde ao módulo de Young. O ponto de escoamento pode ser determinado, então, no fim da linearidade da curva tensão-deformação. Este comportamento geralmente é observado em metais, especificamente àqueles que seguem comportamento determinado na Lei de Hooke. No entanto, alguns materiais experimentam uma deformação elástica não linear, principalmente devido ao escoamento gradual de suas estruturas moleculares. Foi então convencionado que o ponto de escoamento para estes materiais pode ser definido pela construção de uma linha reta paralela à porção inicial da curva, distante da origem a 2%. O ponto de intersecção entre a reta e a curva tensão-deformação é definido então como ponto inicial da deformação plástica do material (CALLISTER, 1997; CIESIELSKI, 1999; WARD & HADLEY, 1995).

Seguindo tal convenção, associada ao uso da fórmula exposta da equação 12, foi possível o cálculo do módulo de Young no ponto de escoamento do PLGA e das blendas, com resultados expostos no gráfico da Fig. 27.

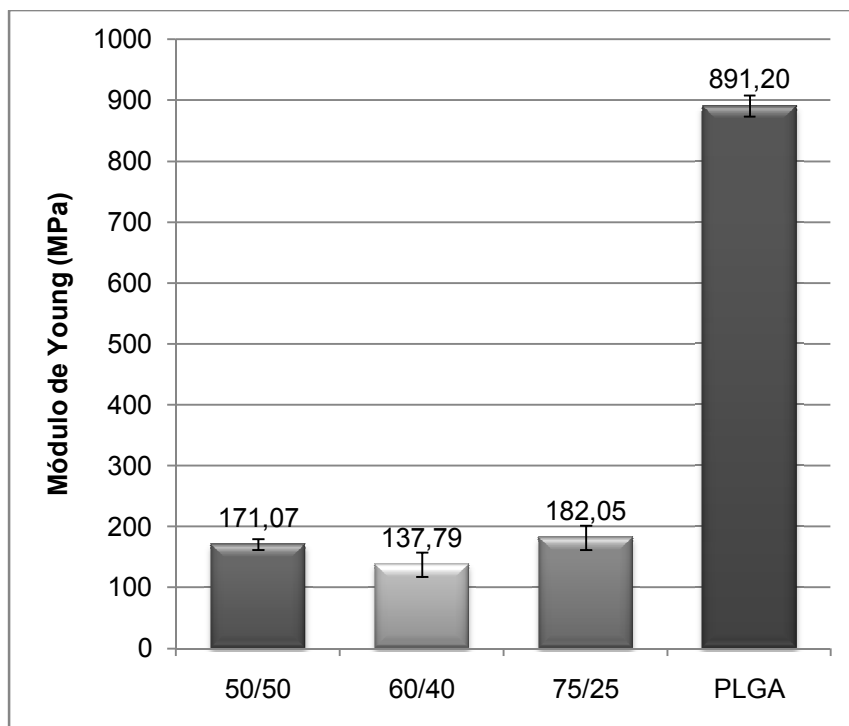


Figura 27: Módulo de Young no ponto de escoamento para PLGA e diferentes composições de blendas.

Nota-se que a presença de Poli (isopreno) no material reduziu consideravelmente o valor do módulo das blendas, uma vez que o PLGA atingiu módulo de Young elevado. O alto valor de módulo representa a alta capacidade de o material tolerar tensão sem deformar permanentemente. Upadhyay e colaboradores (2010) constataram que a adição de materiais semi-cristalinos a uma matriz polimérica aumentaram a cristalinidade da blenda, contribuindo para o aumento do módulo de Young, sendo que o comportamento inverso, com adição de materiais amorfos, pode ter influência na diminuição deste módulo. Em polímeros, o módulo no escoamento pode apresentar-se com valor elevado. Porém, além deste ponto, tensão suficiente é aplicada para desenovelar e permitir a fluência das cadeias poliméricas uma sobre as outras, sendo a deformação a partir deste ponto irreversível (STEVENS, 1999)

Após o escoamento, a tensão necessária para continuar a deformação plástica cresce até um determinado ponto máximo. Tal ponto é conhecido como limite de resistência à tração. Este valor corresponde ao valor máximo de

tensão que pode ser suportada por uma estrutura molecular, sendo que, se tal tensão for aplicada e mantida, ocorrerá fratura do material. Geralmente neste ponto do ensaio inicia-se o fenômeno de empescoamento ou estrição da secção transversal da amostra. Toda deformação subsequente se propaga a partir deste ponto quando o material apresenta propriedades uniformes (como por exemplo, homogeneidade de distribuição de componente da blenda, distribuição de regiões cristalinas) em qualquer posição do corpo de prova, e a ruptura usualmente se dá nesta região da amostra (CALLISTER, 1997; STEVENS 1999). A tensão máxima encontrada nas curvas tensão-deformação do PLGA e das blendas, bem como a deformação sofrida pelos materiais neste ponto, estão expostas nas Fig. 28 e 29, respectivamente.

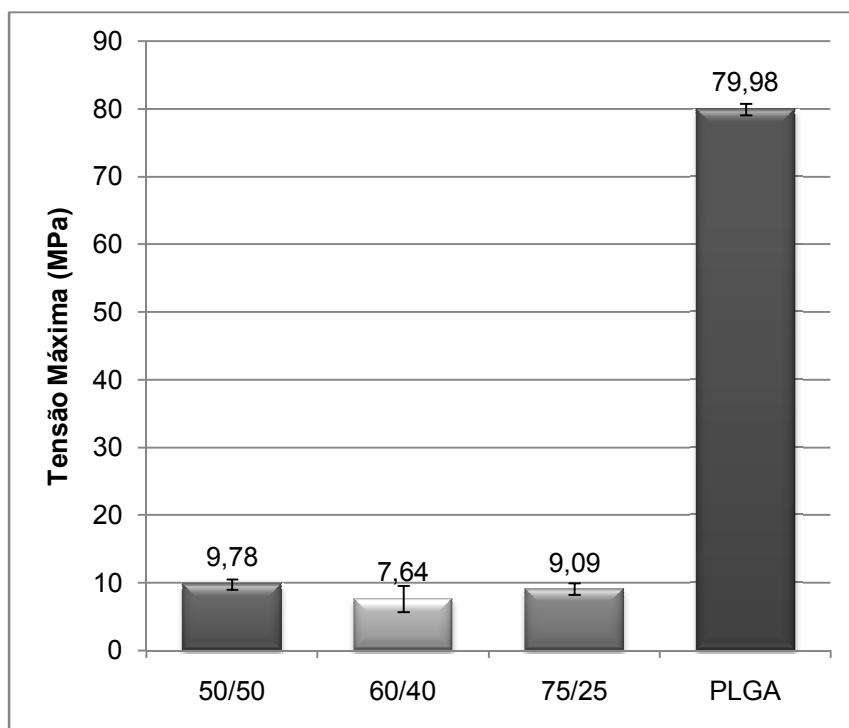


Figura 28: Tensão máxima para PLGA e diferentes composições de blendas.

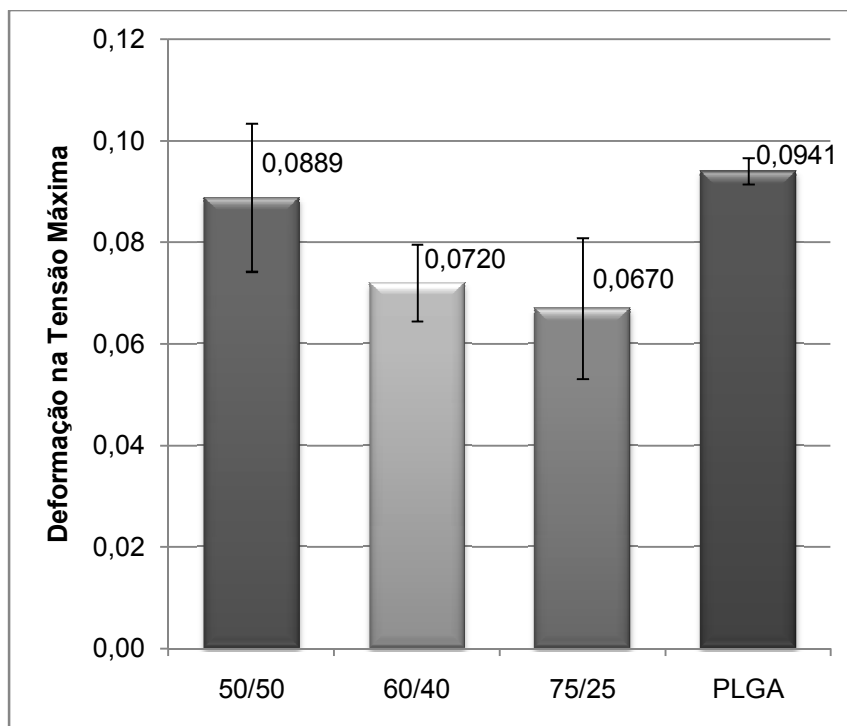


Figura 29: Deformação na tensão máxima para PLGA e diferentes composições de blendas.

Assim como observado no módulo de Young no ponto de escoamento, a tensão máxima das blendas também foi consideravelmente reduzida pela adição de IR na composição. A deformação no ponto de tensão máxima, no entanto, não mostrou diferença significativa, apresentando leve redução nas blendas comparadas ao PLGA puro. Percebe-se pelo gráfico que a quantidade de Poli (isopreno) na composição não influencia proporcionalmente os resultados.

Ao fim da curva tensão-deformação é possível observar o ponto de quebra do corpo de prova, bem como a deformação total sofrida pelo material antes de sua fratura. O comportamento tende a seguir os padrões dos resultados apresentados na região tensão máxima para materiais com maior cristalinidade, podendo fugir ao padrão quanto maior for a deformação plástica apresentada pelos polímeros (STEVENS, 1999). Nas Fig. 30 e 31 estão apresentados os valores de tensão e deformação na ruptura, respectivamente.

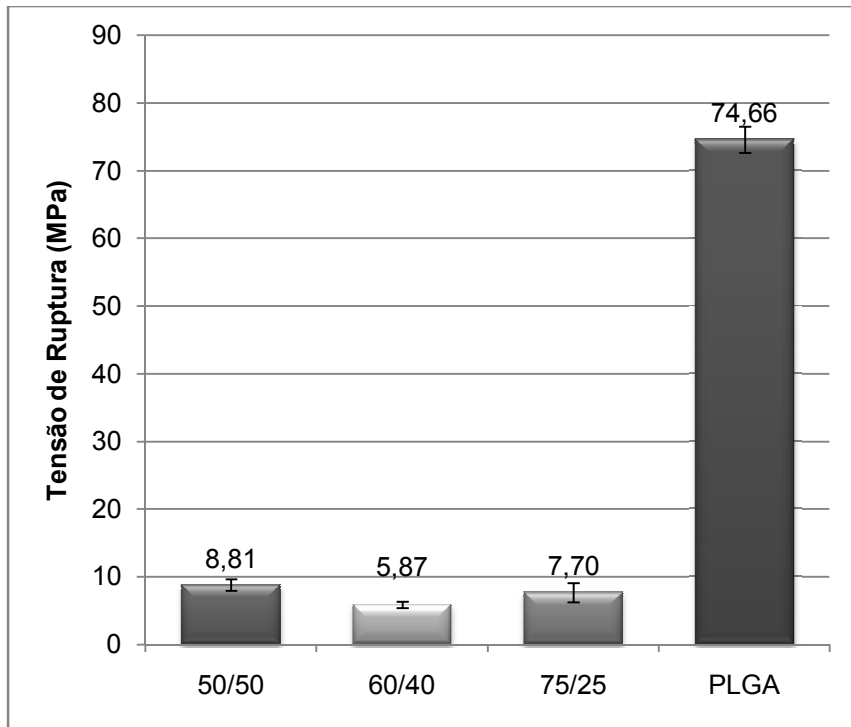


Figura 30: Tensão na ruptura para PLGA e diferentes composições de blendas.

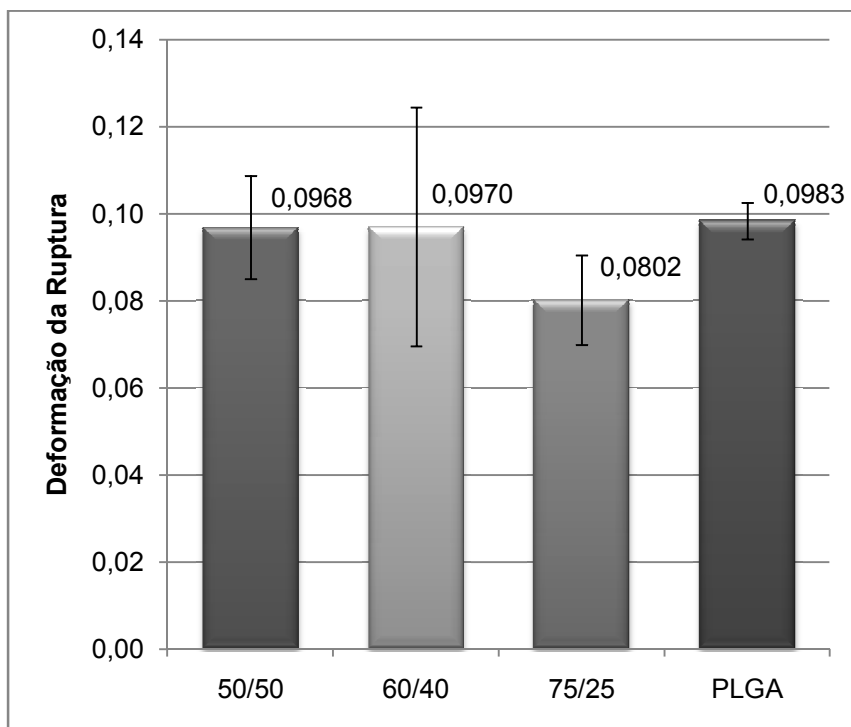


Figura 31: Deformação na ruptura para PLGA e diferentes composições de blendas.

É possível observar pequena queda na tensão de ruptura se comparada com a tensão máxima, mantendo o padrão de comportamento apresentado na etapa anteriormente analisada. A deformação foi maior no ponto de ruptura, o que significa que todas as composições apresentaram deformação plástica.

No ponto de ruptura do corpo de prova, é possível calcular a ductilidade do material. Ductilidade é uma propriedade mecânica relacionada ao grau de deformação plástica sustentada na fratura, podendo ser mensurada quantitativamente pela porcentagem de alongação da amostra através da fórmula (CALLISTER, 1997)

$$\%EL = \varepsilon \cdot 100 \quad (\text{eq. 13})$$

O comportamento dúctil, bem como o comportamento oposto, dito frágil, pode ser observado pelo perfil da curva tensão-deformação. Materiais com comportamento frágil apresentarão ruptura próxima ao limite de resistência à tração, com relativamente baixa deformação plástica. Tal comportamento é observado com frequência em polímeros com maior cristalinidade, visto que eles exibem apenas pequena alteração da estrutura molecular antes da quebra. Por sua vez, materiais com comportamento dúctil apresentarão um pico de máximo, seguido de fratura a mais baixos níveis de tensão (STEVENS, 1999; WARD & HADLEY, 1995).

Através dos resultados apresentados é possível perceber uma variação percentual de deformação e de tensão nas blendas entre o ponto de tensão máxima e a ruptura. As variações foram calculadas segundo as fórmulas

$$\sigma dif = \left[1 - \left(\frac{\sigma_{rup}}{\sigma_{max}} \right) \right] \cdot 100 \quad (\text{eq. 14})$$

$$\varepsilon dif = \left[1 - \left(\frac{\varepsilon_{max}}{\varepsilon_{rup}} \right) \right] \cdot 100 \quad (\text{eq. 15})$$

onde σ_{dif} representa o decréscimo percentual de tensão até a ruptura, e ϵ_{dif} representa o acréscimo percentual de deformação até a ruptura. Estas taxas calculadas estão apresentadas na Tabela 6

Tabela 6: Variação de tensão e deformação para PLGA e blendas.

Composição	σ_{max}	ϵ_{max}	σ_{rup}	ϵ_{rup}	σ_{dif}	ϵ_{dif}	Duct.
PLGA	79,98	0,0941	74,66	0,0983	6,65%	4,27%	9,83%
75/25	9,09	0,0670	7,70	0,0802	15,29%	16,45%	8,02%
60/40	7,64	0,0720	5,87	0,0970	23,16%	25,77%	9,70%
50/50	9,78	0,0889	8,81	0,0968	9,91%	8,16%	9,68%

A ductilidade do material se mostrou na mesma faixa para todas as composições. Isso se deve ao fato da ductilidade estar relacionada diretamente à deformação do material, constatada com diferença irrelevante para as composições.

Como citado anteriormente, materiais frágeis apresentam ruptura próxima ao limite de escoamento, enquanto dúcteis reduzem significativamente a tensão antes da quebra. É o que acontece no comparativo entre o PLGA e a blenda 60/40. O PLGA puro apresentou, no entanto, um decréscimo no percentual de tensão de 6,65%, enquanto a blenda 60/40 apresentou um decréscimo de 23,16%. Tal resultado leva a crer que a adição de IR na blenda aumenta a ductilidade do material, sendo a composição com 60%PLGA e 40%IR em massa a blenda com maior redução de tensão, e portanto, comportamento mais dúctil. A blenda 60/40 também apresenta valores mais elevados para o acréscimo de deformação até a ruptura, reforçando a ideia de uma deformação plástica mais longa e conseqüente maior ductilidade do polímero.

Em aplicações na área clínica, materiais mais dúcteis podem ser preferidos. Venkatraman e colaboradores (2002) trabalharam sobre o peso

molecular do PLLA para aplicação deste material como *stent*. Foi relatado que materiais frágeis geram dispositivos mais rígidos, o que dificulta o implante do material e gera maiores danos ao paciente quando da falha do implante por condições corpóreas ou mesmo durante o processo de reabsorção. Além disso, materiais dúcteis apresentam-se mais apropriados para os processos de fabricação do implante, em especial em processo envolvendo fundição do polímero por solubilização e posterior volatilização do solvente (VENKATRAMAN et al., 2002). CHOU e colaboradores (2011) adicionaram Poli (butileno succinato-co-L lactato) ao PLLA e a blenda apresentou considerável aumento na ductilidade quando comparada ao Poli (ácido L-láctico) puro, comprovando a blenda como uma alternativa viável para manipulação das propriedades mecânicas em poli (α -hidróxi ácidos).

Através da análise da curva tensão-deformação também é possível avaliar a resiliência e a tenacidade do material. Resiliência é a capacidade de um material absorver energia durante a deformação elástica. Tenacidade é a capacidade de um material absorver energia até o momento da fratura. A medição dessas propriedades se dá através do cálculo da área sob a curva nas determinadas regiões: para resiliência, até o ponto de escoamento; para tenacidade, até a quebra (CALLISTER, 1997; WARD & HADLEY, 1995). Uma vez que ambos são parâmetros calculados pela área sob a curva, indicando uma quantidade de energia dissipada, eles apresentam a mesma unidade (J/cm^3), sendo, portanto, parâmetros comparáveis. A Fig. 32 apresenta os valores calculados de tenacidade e resiliência para as composições.

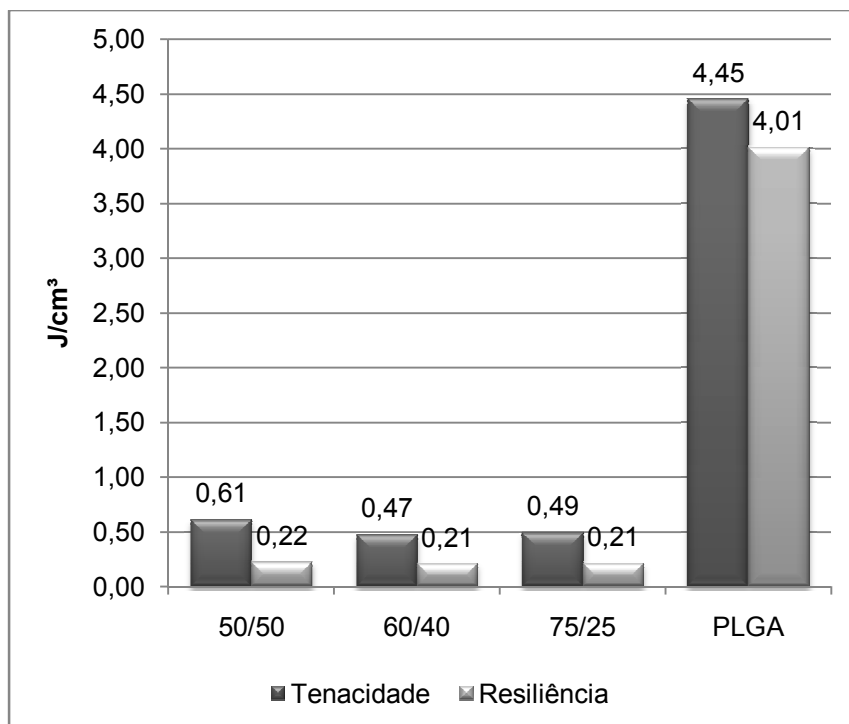


Figura 32: Tenacidade e resiliência para PLGA e diferentes composições de blendas.

Uma vez que a resiliência proporciona a energia dispendida na deformação elástica e a tenacidade relaciona a energia gasta na deformação total do material, é natural que o valor da primeira seja menor. A adição de IR na blenda reduz relevantemente ambas as propriedades das blendas quando comparadas ao PLGA puro. No entanto, relacionando a tenacidade e a resiliência de cada composição da blenda individualmente, percebe-se que as blendas gastam proporcionalmente maiores quantidades de energia na deformação plástica do que o PLGA. O cálculo de proporção percentual da energia consistiu de subtração da energia da resiliência e comparação da energia remanescente com a energia da tenacidade. A blenda 50/50 usa aproximadamente 64% da energia total após o ponto de escoamento. Na blenda 60/40 esse valor atinge 55%, e na blenda 75/25, chega a 57%. Por sua vez, no PLGA puro, menos de 10% é utilizado na deformação plástica, o que caracteriza que o PLGA é um material mais frágil que as blendas com presença de IR.

5.6. Ensaio de Dureza

A dureza é uma medida de resistência de um polímero à indentação superficial (STEVENS, 1999). Para alguns materiais, como metais, é possível uma relação entre diferentes escalas de dureza, entre resultados obtidos com diferentes tipos de indentação, e entre propriedades como resistência a tração (CALLISTER, 1997). Os valores médios de dureza na escala Shore A, medidos para as diferentes composições da blenda, bem como barra de erros referenciando desvio padrão positivo e negativo, se encontram no gráfico da Fig. 33.

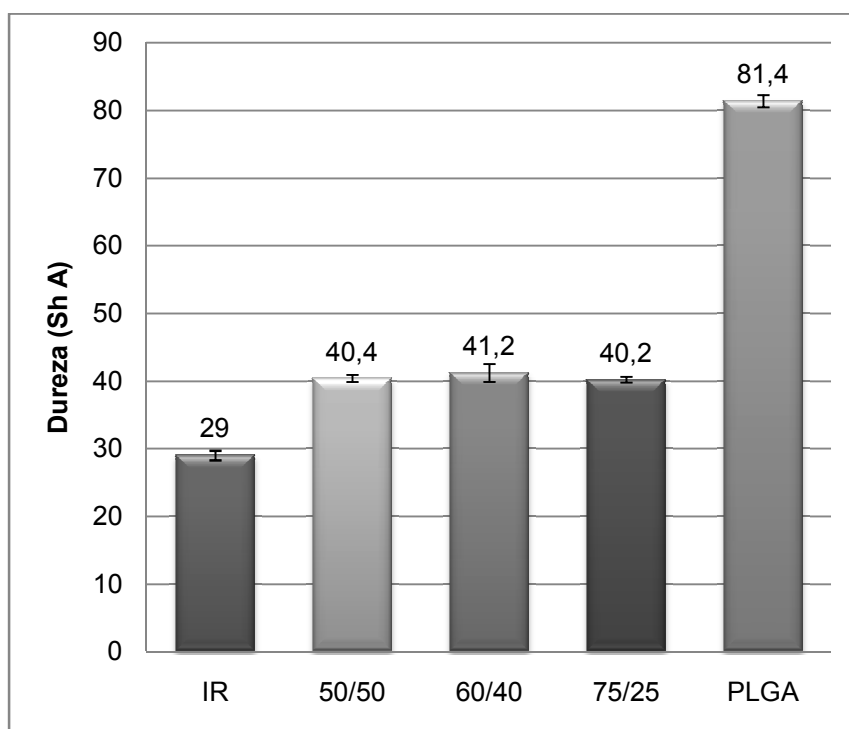


Figura 33: Dureza e desvio padrão de PLGA, IR e diferentes composições de blenda.

A dureza das diferentes composições de blenda apresentou-se com valor aproximado de 40 Shore A, não havendo diferença significativa entre eles, visto que encontra-se dentro do desvio padrão. O PLGA apresenta alta dureza, em torno de 80 Shore A, enquanto o IR apresenta dureza abaixo de 30 Shore A. Pela observação de valores, nota-se que a adição de Poli (isopreno)

reduz significativamente a dureza do PLGA, porém tal dureza não varia com relação à proporção de IR na blenda.

A dureza de um material pode ser afetada pelo seu histórico térmico e mecânico, bem como por processos de aditivação. Em elastômeros, a variação de parâmetros no processo de vulcanização altera consideravelmente a dureza do material (MA et al., 2004). Em blendas de termoplásticos, os parâmetros de dureza podem se estabelecer num intervalo entre os valores individuais de dureza dos dois polímeros (SIDDARAMAIAH et al., 2010). No entanto, dureza não pode ser definida como uma propriedade do material (CALLISTER, 1997). Trata-se de uma medida empírica, aplicada com fins de controle. Não existe relação entre a medida de resistência à indentação e qualquer outra propriedade fundamental do polímero testado (AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS, 2000)

5.7. Ensaio de Viabilidade Celular

Para que a blenda possa ser aplicada a produtos da área da saúde, ela deve ser submetida à aprovação de órgãos competentes. A pesquisa, desenvolvimento e comercialização legal de inovações nessa área estão regidos por normas técnicas. A ISO 10993 serve como “documento de orientação global para a seleção de ensaios que possibilitem a avaliação de respostas biológicas importantes à segurança de produtos e materiais” (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2003). Tal documento determina que todos os materiais voltados para aplicação médica devem ser submetidos a ensaio de citotoxicidade.

O termo citotoxicidade significa a ocorrência de efeitos tóxicos (morte, alteração da permeabilidade na membrana celular, inibição enzimática, etc.) a nível celular (HANSON et al., 1996). O uso de meios de cultura celular para teste de toxicidade é um método válido para compreensão do comportamento biológico de biomateriais (dos SANTOS et al., 2009). Células humanas de Hepatoma (HepG2 e seus derivados) são aplicadas com sucesso para o estudo do metabolismo celular e sua resposta citotóxica e genotóxica ao

contato com determinados materiais (KOSCHUTNIG et al., 2009; MEE et al., 2009).

O uso de técnica de cultura de células visa, neste caso, determinar a lise celular (morte celular) provocada por produtos para a saúde, materiais e/ou seus extratos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2003). A concentração de componentes da blenda foi estabelecida o mais próximo da relação volumétrica 50% PLGA e 50% IR. Uma vez que quaisquer dos polímeros e/ou seus produtos de degradação apresentassem inviabilidade celular, tal característica ficaria exposta na diferença significativa de morte celular entre o Grupo Tratado com a blenda e o Grupo Controle.

O IR apresenta, em certos casos, um histórico negativo quanto à aplicação como biomaterial. A sensibilidade alérgica apresentada pelo contato com o látex aponta como principal responsável as proteínas remanescentes no polímero quando de sua extração (BALABANIAN et al., 2006; LOPES, 2002). Outros componentes do látex, como amônia e derivados de enxofre são adicionados para prevenir a contaminação bacteriana e autocoagulação do látex extraído. Tais componentes também são considerados tóxicos, sendo que sua aplicação em ambiente corpóreo deve ser evitada (LOPES, 2002). Dos Santos e colaboradores (2009) realizaram ensaio de viabilidade celular para diferentes tipos de borracha. Para o látex isento de aditivos funcionais, como os citados acima, os resultados não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com o polímero e os grupos controle. O tratamento estatístico aplicou um grau de confiabilidade de 95%. O ensaio consistiu de contato do material com células semeadas por um período de 24 horas.

Por sua vez, o PLGA, bem como seus monômeros Poli (ácido láctico) e Poli (ácido glicólico), talvez estejam entre os polímeros sintéticos mais amplamente usados na área biomédica. A popularidade desse copolímero pode ser atribuída em parte à sua aprovação pela FDA (US Food and Drug Administration) para uso em humanos, sua boa processabilidade, e as taxas de degradação controlada que podem ser obtidas (PILLAI & SHARMA, 2010; WILLIAMS, 2008). Quando exposto a condições fisiológicas, o PLGA pode ser

quebrado por hidrólise ou ação enzimática. Seus produtos de degradação são o ácido láctico e o ácido glicólico, que sob condições fisiológicas normais são subprodutos de vários processos metabólicos no organismo. Desde que o corpo lide de forma efetiva com os dois monômeros, existe mínima ocorrência de toxicidade sistêmica, sendo que ambos os ácidos podem ser excretados como água e dióxido de carbono (PILLAI & SHARMA, 2010). No entanto, por vezes, os produtos de degradação são associados à ocorrência de macrófagos e células inflamatórias, representando uma desvantagem à aplicação do material (WILLIAMS, 2008). Recentemente Kim e colaboradores (2010) aplicaram um teste de viabilidade celular a nanopartículas de PLGA em diferentes concentrações de monômeros. O registro aponta que a viabilidade celular não foi afetada pela presença do PLGA em quaisquer concentrações relativas ao grupo controle (isento de polímero).

Para a blenda de PLGA/IR, a contagem de células foi realizada em Câmara de Neubauer, tornando possível a geração da Fig. 34, onde se tem o gráfico da média de sobrevivência das células após 24 horas de contato com o material (Grupo Tratado) e isentas de contato com a blenda (Grupo Controle). O efeito da incubação do material sobre o número de células foi avaliado por análise de variância ANOVA, com grau de confiabilidade a 95% ($\alpha = 0,05$), como mostra a Tabela 7 (FRANZ et al., 2007; HSU et al., 2010).

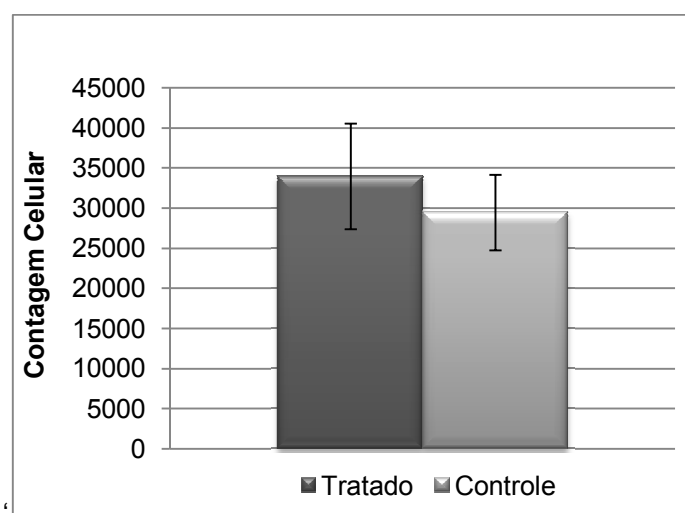


Figura 34: Média de sobrevivência celular.

Tabela 7: ANOVA para resultados de contagem celular.

Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	P	F crítico
Entre grupos	101250000	1	101250000	2,975510204	0,101661637	4,413873
Dentro dos grupos	612500000	18	34027777,8			
Total	713750000	19				

A análise de variância consistiu do comparativo de duas médias de grupos distintos (grupo tratado e grupo controle), onde a taxa de variância F corresponde à razão entre a média quadrática entre grupos e a média quadrática dentro dos grupos. Uma vez que o valor de F é menor que o valor de F Crítico, não foi encontrada diferença significativa entre o Grupo Tratado e o Grupo Controle, o que leva a crer que a blenda de PLGA/IR não apresenta toxicidade em ambiente celular, sendo considerada não citotóxica pelo ensaio realizado, sendo passível de utilização em ensaios de implantação em animais.

5.8. Ensaio Preliminar de Implantabilidade

A aplicação de *stents* como sustentação de tecidos tem por objetivo evitar a reestenose de um duto, mantendo aberto seu lúmen. Tais dispositivos são aplicados em vasos sanguíneos, uretra, duto biliar, traquéia e brônquios, entre outros conjuntos sistêmicos (ISOTALO et al., 2005; TALJA et al., 1995; TSUTSUI et al., 2007; WOOD et al., 2003). Para aplicações no sistema respiratório, o *stent* é considerado um tratamento conveniente em pacientes com estenose benigna, doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia, diabetes, e outras doenças sistêmicas, oferecendo alívio imediato dos sintomas respiratórios com uma melhora do volume expiratório forçado e, conseqüentemente, na qualidade de vida do paciente (DUMON, 1990; THISTLETHWAITE et al., 2008; WOOD et al., 2003; XAVIER et al., 2007).

A Fig. 35 mostra as etapas do procedimento de traqueotomia para implante do *stent*.

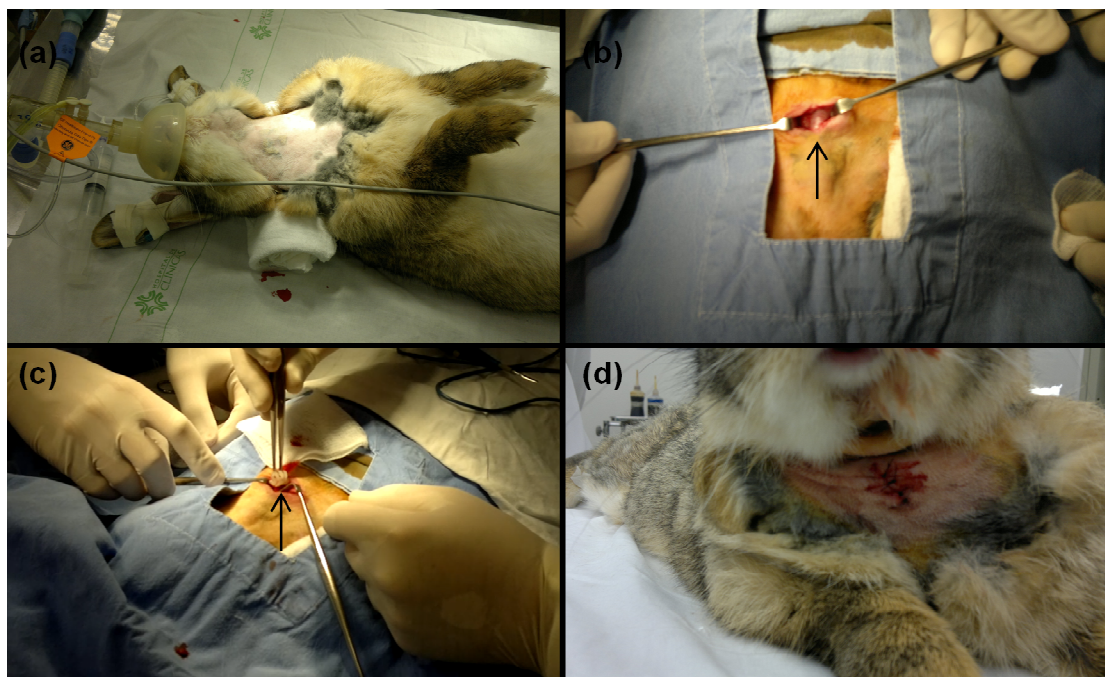


Figura 35: Traqueotomia: (a) coelho anestesiado e posicionado; (b) incisão longitudinal e exposição da traquéia (seta); (c) posicionamento do stent (seta) no interior da traqueia; (d) sutura externa.

No período de recuperação, o animal mostrou estridor (ruído relativo à respiração com dificuldade), porém a saturação respiratória se manteve normal. Tal ruído apresentou melhora com o uso de corticóides e nebulizações com adrenalina.

Após um período de três semanas, através de observação por broncoscopia, foi possível perceber que o *stent* se manteve no local de posicionamento, sem formação de granulomas, mas com leve formação de tecido fibroso na extremidade proximal do implante. Não houve infecção no sítio operado, tampouco obstrução da respiração por formação de enfisema subcutâneo ou ocorrência de fístula traqueal. Neste período de análise, o estridor aliviou naturalmente, sendo recorrente apenas quando do estado agitado do animal, sendo que o coelho se alimenta sem dificuldade.

Os resultados apresentado são de ordem parcial, carecendo uma observação prolongada dos efeitos de bioreabsorção do material, resposta

tecidual e comportamento do animal, sendo que tal ensaio faz parte de um estudo em curso aplicado a uma quantidade total de seis animais.

Conclusão

A blenda de Poli (ácido láctico-co-glicólico) e Poli (isopreno) foi obtida pela solubilização dos polímeros em solvente orgânico com posterior volatilização do solvente. A caracterização foi procedida por espectroscopia na região de infravermelho por transformada de Fourier, calorimetria diferencial de varredura, análise dinâmico mecânica, microscopia óptica por luz polarizada, análise de dureza, análise de resposta tensão-deformação por ensaio de tração, e análise de viabilidade celular.

A análise por FTIR das composições da blenda indicou que não houve surgimento de quaisquer outros grupos funcionais que não os presentes nos polímeros originais, concluindo que estes não sofreram quaisquer alterações em sua estrutura molecular decorrentes do processo de obtenção.

O comportamento térmico do material mostrou variações conforme a alteração da composição da blenda. O PLGA puro apresentou-se um material semi-cristalino, com ponto de fusão e cristalização definidos. O IR puro apresentou-se um material amorfo, sem ponto de fusão. A análise das blenda permitiu visualizar a diminuição da intensidade nos picos relativos à temperatura de fusão cristalina e à temperatura da cristalização do PLGA. O aumento da proporção de IR nas blendas diminui a cristalinidade do material. As blendas 50/50 e 60/40 foram consideradas amorfas. A blenda 75/25 foi constatada como semi-cristalina. Nenhuma composição da blenda mostrou-se completamente miscível. No entanto, as blendas mostraram-se homogeneamente distribuídas nos ensaios de microscopia óptica, impossibilitando diferenciação de fases no material.

Quanto ao comportamento mecânico dos materiais, a adição de IR ao PLGA não afetou significativamente a deformação do material e a ductilidade. No entanto reduziu relevantemente o módulo de Young, a tensão máxima e a tensão na ruptura, a tenacidade e a resiliência. A adição de IR proporcionou a transição de um comportamento frágil, apresentado pelo PLGA puro, para um

comportamento dúctil, apresentado por todas as composições da blenda, mais evidente na composição 60/40. A dureza das blendas não foi influenciada pela proporção de IR na composição, porém foi registrada com valor intermediário entre os valores relativos aos polímeros puros.

Quanto ao comportamento em ambiente celular, a blenda mostrou-se não citotóxica, sendo considerada apropriada para ensaios em animais.

Publicações Originadas da Dissertação

- MARQUES, D. R. et al. **Blendas Poliméricas de Poli (Ácido Láctico-Co-Glicólico) e Poli (Isopreno)**. Patente, 5 f. depósito em: mar. 2011.
- MARQUES, D. R. et al. Ensaio de Citotoxicidade Aplicado a Blenda Polia (Ácido Láctico-co-Glicólico)/Poli (Isopreno). **VI Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais - COLAOB**, Gramado, p. 150. Ago. 2010.
- MARQUES, D. R. & dos SANTOS, L. A. Caracterização de Blenda Polimérica de Poli Ácido Láctico-co-Glicólico e Poliisopreno. **11º Congresso Brasileiro de Polímeros – CBPol**, Campos do Jordão, Out. 2011.
- MARQUES, D. R. & dos SANTOS, L. A. Caracterização de Blenda de Poli (Ácido Láctico-co-Glicólico) Poliisopreno para Aplicação como Biomaterial. **2º Taller de Órganos Artificiales, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos – OBI**, Mar del Plata, Set. 2011.

Sugestões para Trabalhos Futuros

Buscando complementar os estudos sobre a blenda desenvolvida neste trabalho, visando sua aplicação como biomaterial, sugerem-se os seguintes temas a serem estudados:

- *Ligações cruzadas*: estudar métodos para criação de ligações cruzadas nas moléculas dos polímeros, melhorando as propriedades mecânicas, implicando propriedades elastoméricas ao material;
- *Biodegradação em meios simulados*: tal técnica consiste de promover o contato controlado da blenda com solução simulada de plasma sanguíneo durante determinado número de semanas, a fim de verificar sua possível degradação em ambiente corpóreo. Uma vez que ambos PLGA e IR possuem histórico de aplicação como biomaterial, tal teste seria plausível para determinar se a propriedade de bioreabsorção se aplica efetivamente ao material desenvolvido, seu prazo e mecanismo de degradação, bem como a perda de propriedades durante o processo;
- *Implantabilidade e ensaio histológico*: tal técnica trata-se de implante do material em determinada conformação, em ambiente subcutâneo, em procedimento experimental aprovado por código de ética. O objetivo é avaliar a resposta efetiva do material enquanto implantado com fins terapêuticos em organismos vivos;
- *Esterilização*: uma vez que todo material aplicado à área médico-hospitalar deve ser submetido a esterilização, é conveniente avaliação da resposta da blenda polimérica à aplicação de tais tratamentos. Sugere-se esterilização por óxido de etileno e/ou radiação gama, seguido de posterior análise sobre propriedades químicas e físicas do material, a fim de garantir que a integridade da blenda a ser implantada não foi afetada por tais procedimentos.

Referências Bibliográficas

ACKELRUD, L. **Fundamentos da Ciências dos Polímeros**. Barueri: Editora Manole. 2007.

ADDIEGO, F.; BUCHHEIT, O.; RUCH, D.; AHZI, S.; DAHOUN, A. Does Texturing of UHMWPE Increase Strength and Toughness? **Clinical Orthopaedics And Related Research**, Luxembourg, p. 1-9. Dez. 2010.

ALBANO, C.; PARRA, C.; GONZÁLEZ, G. Comparison Between Different Syntesis Methods of PMMA/HA Using Ultrasonic Radiation. **Macromolecular Symposia**, Caracas, p. 95-106. Jan. 2010.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM D2240**: Standard Test Method for Rubber Material – Durometer Hardness. West. Conshohocken, 8 p. 2000.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM D2702**: Standard Practice for Rubber Chemicals – Determination of Infrared Absorption Characteristics. Conshohocken, 4 p. 1998.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM D3419**: Standard Test Method for Transition Temperatures of Polymers By Differential Scanning Calorimetry. Conshohocken, 5 p. 1999.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM D4065**: Standard Practice and Reporting Dynamic Mechanical Properties of Plastics. Conshohocken, 6 p. 1995.

AMNUAYPORNRSRI, S.; SAKDAPIPANICH, J.; TAKANA, Y. Highly Purified Natural Rubber by Saponification of Latex: Analysis of Green and Cured

Properties. **Journal of Applied Polymer Science**, Bangkok, p. 3524-3531. Abr. 2010.

ANTONIOU, E. & ALEXANDRIDIS, P. Polymer Conformation in Mixed Aqueous-Polar Organic Solvents. **European Polymer Journal**, Buffalo, p. 324-335. Out. 2009.

ANVISA. **Produtos para a saúde: Conceitos Técnicos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/produtossaude/conceito_prod.htm#6>. Acesso em: 25 ago. 2009.

APABOR. **Histórico da Borracha**. Disponível em: <<http://www.apabor.org.br/sitio/historia/historico.htm>>. Acesso em: 23 abr. 2010.

ARAÚJO, M. A. P. N. F. **Avaliação do Processo de Degradação de Misturas Termoplásticas à Base de Amido de Milho**. 288 f. Tese (Doutorado) – Escola de Engenharia, Universidade de Minho, Braga, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 10993-01: Avaliação Biológica de Produtos para a Saúde – Parte 1: Avaliação e Ensaio**. Rio de Janeiro, 12p. 2003.

AZEREDO, C. K. **Obtenção e Propriedades de Nanocompósitos Borracha/Argila a Partir de Látices de Borrachas Comerciais e Borrachas Epoxidadas**. 160f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

BALABANIAN, C. A. C. A.; COUTINHO-NETTO, J.; LAMANO-CARVALHO, T. L.; LACERDA, S. A.; BRENTGANI, L. G. Biocompatibility of Natural Latex Implanted Into Dental Alveolus of Rats. **Journal of Oral Science**. Ribeirão Preto, p. 201-205. Set. 2006.

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Campinas, p. 13-21. Out. 2004.

BARSA, Enciclopédia. **vol. 3**, Barsa Planeta Internacional Ltda, São Paulo, 2004.

BARSAM, M. F.; BITAR, R. C.; MAZZER, N.; BARBIERI, C. H.; NETO, J. B. Reação Tecidual Induzida pelos Implantes de Silicone e de Polímero da Mamona Usados como Espaçadores de Tendão: Estudo Experimental Comparativo. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Ribeirão Preto, p. 291-300. Jan. 2003.

BODRUMLU, E. Biocompatibility of Retrograde Root Filling Materials: A Review. **Australian Endodontic Journal**, Samsun, p. 30-35. Jan. 2008.

BRANDÃO, M. L.; COUTINHO-NETTO, J.; THOMAZINI, J. A.; LCHAT, J. J.; MUGLIA, V. F.; PICCINATO, C. E. Prótese Vascular Derivada do Látex. **Jornal Vascular Brasileiro**, Ribeirão Preto, p. 130-141. Abr. 2007.

BROUWER, A. M.; RAJA, T. N.; BIEMANS, K.; NABUURS, T.; TENNEBROEK, R. Probing of Cosolvents in Polymer Latex Materials by Using Solvatochromic Fluorescence. **Annals of the New York Academy of Science**, Amsterdam, p. 157-163. Jan. 2008.

BRYDSON, J.A. **Rubbery Materials and Their Compounds**. New York: Elsevier Science Publisher. 1988.

CALLISTER JR, W. D. **Materials Science and Engineering: na Introduction**. Salt Lake City: John Wiley & Sons Inc. 1997.

CANEVAROLO JR, S. V. **Ciência dos Polímeros**. São Paulo: Artiliber Editora. 2002.

CANEVAROLO JR, S. V. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. São Paulo. Artliber Edirtora. 2003.

CHEN, C. C.; CHUEH, J. Y.; TSENG, H.; HUANG, H. M.; LEE, S. Y. Preparation and Characterization of Biodegradable PLA Polymeric Blends. **Biomaterials**, Taipei, p. 1167-1173. Out. 2002.

CHEN, F & QIAN, J. Studies on the Thermal Degradation of cis-1,4-polyisoprene. **Fuel**, Beijing, p. 2071-2077. Mai. 2002.

CHEN, S.; ZHANG, Y.; WANG, R.; YU, H.; HOCH, M.; GUO, S. Mechanical Properties Flame Retardancy Hot-Air Ageing and Hot Oil Ageing Resistance of Ethylene-Vinyl Acetate Rubber. **Journal of Applied Polymer Science**, Shangai, p. 3310-3318. Abr. 2009.

CHOU, P. M.; MARIATTI, M.; ZULKIFLI, A.; TODO, M. Changes in the Crystallinity and Mechanical Properties of Poly(L-Lactic Acid)/Poly(Butylene Succinate-co-L Lactate) Blend With Annealing process. **Polymer Bulletin**, Pulau Pinang, p. 1-16. Fev. 2011.

CIBULKOVÁ, Z.; POLOVKOVÁ, J.; LUKES, V.; KLEIN, E. DSC and FTIR Study of the Gamma Radiation Effect on cis-1,4-polyisoprene. **Journal Of Thermal Analysis And Calorimetry**, Bratislava, p. 709-713. Mar. 2006.

CIESIELSKI, A. **An Introduction to Rubber Technology**. Shawbury: Rapra Technology Limited. 1999.

COSTA JR, E. S. & MANSUR, H. S. Preparação E Caracterização De Blendas De Quitosana/Poli (Álcool Vinílico) Reticuladas Quimicamente Com Glutaraldeído Para Aplicação Em Engenharia De Tecido. **Química Nova**, Belo Horizonte, p. 1460-1466. Mar. 2008.

DELABARDE, C.; PLUMMER, C. J. G.; BOURBAN, P. E.; MANSON, J. A. E. Solidification Behavior of PLLA/nHA Nanocomposites. **Composites Science and Technology**, Lausanne, p. 1813-1819. Abr. 2010.

DUMON, J. F. A Dedicated Tracheobronchial *Stent*. **Chest**, Marselha, p. 328-332. fev. 1990.

FERRANTE, M.; TRENTINI, P.; CROCE, F.; PETRINI, M.; SPOTO, G. Thermal Analysis of Commercial Gutta-Percha. **Journal Thermal Analysis and Calorimetry**, Budabest, p. 563-567. Ago. 2010.

FISCHMAN, G. S. Characterization of Bioceramics. **Bioceramics: Materials and Applications**, Westerville, p. 59-71. Jun. 1994.

FRANZ, A.; KÖNIG, F.; SKOLKA, A.; SPERR, W.; BAUER, P.; LUCAS, T.; WATTS, D. C.; SCHEDLE, A. Cytotoxicity of Resin Composites as a Function of Interface Area. **Dental Materials**, Vienna, p. 1438-1446. Mai. 2007.

FRIOLANI, M. **Utilização de Membrana de Látex de Seringueira (*Hevea brasiliensis*) em Lesões Diafragmáticas de Coelhos: Estudo Experimental**. 47 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2008.

GARCÍA-GARCÍA, H. M.; VAINA, S.; TSUCHIDA, K.; SERRUYS, P. W. Drug-eluting *stents*. **Archivos de Cardiologia de Mexico**, Rotterdam, p. 297-319. Jul. 2006.

HALL, W. J.; ZAKARIA, N.; WILLIAMS, P. T. Pyrolysis of Latex Gloves in the Presence of Y-zeolite. **Waste Management**, Coventry, p.797-803, Jun. 2008.

HANSON, S.; LALOR, P. A.; NIEMI, S. M.; NORTHUP, S. J.; RATNER, B. D.; SPECTOR, M.; VALE, B. H.; WILLSON, J. E. Testing Biomaterials. In: RATNER, D. B. et al. **Biomaterials Science**. San Diego, p. 215-242. 1996.

HAUTAMÄKI, M.; MERETOJA, V. V.; MATTILA, R. H.; AHO, A. J.; VALLITTU, P. K. Osteoblast Response to Polymethyl Methacrylate Bioactive Glass Composite. **Journal of Materials Science**, Turku, p. 1685-1692. Jan. 2010.

HENCH, L. L. Biomaterials: a Forecast for the Future. **Biomaterials**, London, p. 1419-1423. 1998.

HENCH, L. L.; WILSON, J. **Introduction to bioceramics**. Singapore: Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. p. 1-15. 1993.

HOLZER, M.; VOGEL, V.; MÄNTELE, W.; SCHWARTZ, D.; HAASE, W.; LANGER, K. Physico-Chemical Characterization of PLGA Nanoparticles After Freeze-Drying and Storage. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Frankfurt am Main, p. 428-437. Fev. 2009.

HSU, C. L.; SHYU, M. H.; LIN, J. A.; YEN, G. C.; FANG, S. C. Cytotoxic Effects of Geranyl Flavonoid Derivatives from the Fruit of *Artocarpus communis* in SK-Hep-1 Human Hepatocellular Carcinoma Cells. **Food Chemistry**, Taichung, p. 1-8. Dez. 2010.

IGNÁCIO, H.; MAZZER, N.; BARBIERI, C. H.; CHIERICE, G. O. Utilização da Poliuretana da Mamona nas Formas Compacta e Porosa no Preenchimento de Falha Óssea: Estudo Experimental em Cães. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Ribeirão Preto, p. 187-194. Mai. 2002.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 10993-05: Biological Evaluation of Medical Devices – Part 5: Tests for In Vivo Citotoxicity**. Geneva, 42p. 2009.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 527-1: Plastics – Determination of Tensile Properties**. London, 16 p. 1995.

ISOTALO, T. M.; NUUTINE, J. P.; VAAJANEN, A.; MARTIKAINEN, P. M.; LAURILA, M.; TÖRMÄLÄ, P.; TALJA, M.; TAMMELA, T. L. Biocompatibility

properties of a new braided biodegradable urethral *stent*: a comparison with a biodegradable spiral and a braile metallis *stent* in the rabbit urethra. **BJU Internacional**, Tampere, p. 856-859. out. 2005.

JAHNO, V. D. **Síntese e Caracterização de Poli (L-Ácido Láctico) para Uso como Biomaterial**. 79 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

KADLA, J. & KUBO, S. Lignin-Based Polymer Blends: Analysis Of Intermolecular Interactios In Lignin-Synthetic Polymer Blends. **Composites**, Raleigh, p. 395-400. 2003.

KEMPPAINEN, E.; TALJA, M.; RIIHELÄ, M.; POHJONEN, T.; TÖRMÄLÄ, P.; ALFTHAN, O. A Bioresorbable Urethral *Stent*: an Experimental Study. **Urological Research**, Helsinki, p. 235-238. Nov. 1992.

KHALED, S. M. Z.; CHARPENTIER, P. A.; RIZKALLA, A. S. Physical and Mechanical Properties of PMMA Bone Cement Reinforced with Nano-sized Titania Fibers. **Journal of Biomaterials Applications**, London, p. 515-537. Fev. 2011.

KHAN, F.; TARE, R. S.; KANCZLER, J. M.; OREFFO, R. O. C.; BRADLEY, M. Strategies for Cell Manipulation and Skeletal Tissue Engineering Using High-Throughput Polymer Blend Formulation and Microarray Techniques. **Biomaterials**, Southampton, p. 2216-2228. Nov. 2009.

KIM, J. H.; PARK, J. S.; YANG, H. N.; WOO, D. G.; JEON, S. Y.; DO, H. J.; LIM, H. Y.; KIM, J. M.; PARK, K. H. The Use of Biodegradable PLGA Nanoparticles to Mediate SOX9 Gene Delivery in Human Mesenchymal Stem Cells (hMSCs) and Induce Chondrogenesis. **Biomaterials**, Seoul. p. 268-278. Ago.2010.

KLÖPFFER, W. **Introduction to Polymer Spectroscopy**. Frankfurt: Springer-Verlag. 1984.

KOSCHUTNIG, K.; HEIKKINEN, S.; KEMMO, S.; LAMPI, A. M.; PIIRONEN, V.; WAGNER, K. H. Cytotoxic and Apoptotic Effects of Single and Mixed Oxides of β -Sitosterol on HepG2-Cells. **Toxicology In Vitro**, Vienna. p.755-762. Mar. 2009.

KULKARNI, R. K.; PANI, K. C.; LEUMAN, C.; LEONARD, F. Polylactic Acid for Surgical Implants. **Archives of Surgery**, Washington, p. 839-843. Mai. 1966.

KURTZ, S. M. & COSTA, L. UHMWPE for Arthroplasty: From Powder to Debris. **Clinical Orthopaedics And Related Research**, Philadelphia, editorial comment. Mar. 2011.

LACKMAN, M. **Latex or Lycra? Facts behind the fibers**. Disponível em: <http://organicclothing.blogs.com/my_weblog/2006/08/latex_or_lycra_.html>. Acesso em: 17 mai. 2011.

LIPATOV, Y. Polymer Blends And Interpenetrating Polymer Networks At The Interface With Solids. **Progress in Polymer Science**, Kiev, p. 1721-1801. Fev. 2002.

LOPES, R. A. M. **Exposição Ocupacional E Hipersensibilidade Ao Látex Nos Trabalhadores Das Equipes De Enfermagem E Médica Da Uti Neonatal De Um Hospital Universitário**. 93 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. **Caracterização de Polímeros: Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica**. Rio de Janeiro. e-Papers Serviços Editoriais. 2001.

LUNT, J. Large Scale Production, Properties and Commercial Applicationbs of Polylactic Acid Polymers. **Polymer Degradation and Stability**, Wayzata, p.145-152. Jul. 1997.

LV, Q.; HU, K.; FENG, Q.; CUI, F.; CAO, C. Preparation and Characterization of PLA/Fibroin Composite and Culture of HepG2 (Human Hepatocellular Liver Carcinoma Cell Line) Cells. **Composites Science and Technology**, Beijing, p. 3023-3030. Mai. 2007.

MA, Y.; DAVIS, H. T.; SCRIVEN, L. E. Microstructure Development in Drying Latex Coating. **Progress in Organic Coatings**, Minneapolis, p. 46-62. Jul. 2004.

MANO, E. B. **Polímeros como Materiais de Engenharia**. São Paulo: Editora Edgard Blücher. 1991.

MANO, E. B. & MENDES, L. C. **Introdução a Polímeros**. São Paulo: Editora Edgard Blücher. 1999.

MANO, E. B.; DIAS, M. L.; OLIVEIRA, C. M. F. **Química Experimental de Polímeros**. São Paulo: Editora Edgard Blücher. 2004.

MARIA, P. P.; PADILHA FILHO, J. G.; CASTRO, M. B. Análise Macroscópica e Histológica do Emprego da Poliuretana Derivada do Óleo de Mamona (*Ricinus communis*) Aplicada na Tíbia de Cães em Fase de Crescimento. **Acta Cirúrgica Brasileira**, Jaboticabal. p.332-336. Jul. 2008.

MEE, C. J.; HARRIS, H. J.; FARQUHAR, M. J.; WILSON, G.; REYNOLDS, G.; DAVIS, C.; IJZENDOORN, S. C. D.; BALFE, P.; MCKEATING, J. S. Polarization Restricts Hepatitis C Virus Entry into HepG2 Hepatoma Cells. **Journal of Virology**, Birmingham. p. 6211-6221. Jun. 2009.

MELO, F. C.; JAHNO, V. D.; EINLOFT, S.; LIGABUE, R. Síntese de Compostos Cíclicos do Ácido Láctico e Obtenção do PLLA por Abertura de Anel. **17° CBECIMat**, Porto Alegre. p. 7882-7889. Nov. 2006.

MIDDLETON, J. C. & TIPTON, A. J. Synthetic Biodegradable Polymers as Orthopedic Devices. **Biomaterials**, Birmingham. p. 2335-2346. 2000.

MIKOS, A.G.; THORSEN, A. J.; CZERWONKA, L. A.; BAO, Y.; LANGER, R. Preparation And Characterization Of Poly(L-Lactic Acid) Foams. **Polymer**, Cambridge. p. 1068-1077. Jul. 1993.

MIRTCHI, A.; LEMAITRE, J.; TERAQ, N. Calcium Phosphate Cements: Study of the β -tricalcium Phosphate — Monocalcium Phosphate System. **Biomaterials**, Louvain-La-Neuve, p. 475-480 Jul. 1988.

MISSEL, E.; BERALDO, P.; ABIZAID, A.; MATTOS, L. A. P.; FERES, F.; STAICO, R.; COSTA, J. R.; CESAR, F.; CENTEMERO, M.; CHAVES, A.; ABIZAID, A.; SOUSA, A.; GRUBE, E.; SOUSA, J. E. Inibição da Proliferação Neointimal Após Implante de *Stents* Eluidores de Biolimus A9: Análise Volumétrica Tardia com Ultra-Som Intracoronário. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, São Paulo, p. 234-239. Jun. 2007.

MOTTA, A. C.; DUEK, E. A. R. Síntese, Caracterização e Degradação "*in vitro*" de Poli (L-ácido láctico). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Campinas, p.26-32, Dez. 2005.

MOTTA, A. C.; DUEK, E. A. R. Síntese, Caracterização e Degradação *in vitro* do Poli(L-Ácido Láctico-co-Ácido Glicólico). **Revista Matéria**, Campinas, p. 340-350. Mai. 2006

MRUE, F.; COUTINHO-NETTO, J.; CENEVIVA, R.; THOMAZINI, J. A.; TAMBELINI, H. Evaluation of the Biocompatibility of a New Biomembrane. **Materials Research**, Ribeirão Preto, p. 277-283. Jan. 2004.

NAKANO, Y.; HORI, Y.; SATO, A.; WATANABE, T.; TAKADA, S.; GOTO, H.; INAGAKI, A.; IKADA, Y.; SATOMI, S. Evaluation of a Poly(L-lactic acid) *Stent* for Sutureless Vascular Anastomosis. **Annals Of Vascular Surgery**, Sendai, p. 231-238. Set. 2008.

NGHIA, P. T.; SIRIPITAKCHAI, N.; KLINKLAI, W.; YAMAMOTO, Y.; KAWARAHARA, S. Compatibility of Liquid Deproteinized Natural Rubber Having Epoxy Group (LEDPNR)/Poly (L -Lactide) Blend. **Journal of Applied Polymer Science**, Niigata, p. 393-399. Jul. 2007.

OLABISI, O.; ROBERSON, L. M.; SHAW, M. T. **Polymer-Polymer Miscibility**. Bound Brook: Academic Press Inc. 1979.

OLIVEIRA, J. A. A.; HYPOLITO, M. A.; COUTINHO-NETTO, J.; MRUÉ, F. Miringoplastia com a Utilização de um Novo Material Biosintético. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, Ribeirão Preto, p. 649-655. Jul. 2003.

ORÉFICE, R. **Biomateriais**. Disponível em: <<http://www.demet.ufmg.br/docentes/rodrigo/biomateriais.htm>>. Acesso em: 25 ago. 2009.

PANDEY, A.; PANDEY, G. C.; ASWATH, P. B. Synthesis Of Polylactic Acid– Polyglycolic Acid Blends Using Microwave Radiation. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, Arlington, p. 227-233. Dez. 2007.

PARASHAR, P.; RAMAKRISHNA, K.; RAMAPRASAD, A. T. A Study on Compatibility of Polymer Blends of Polystyrene/Poly(4-vinylpyridine). **Journal of Applied Polymer Science**, Mangalgangotri, p. 1729-1735. Ago. 2010.

PAULO, N. M.; SILVA, M. A. M.; CONCEIÇÃO, M. Biomembrana de Látex Natural (*Hevea brasiliensis*) com Polilisina a 0,1% para Herniorrafia Perineal em um Cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, Goiânia, p. 79-82. Dez. 2004.

PEREIRA, A. G. B.; GOUVEIA, R. F.; CARVALHO, G. M.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Polymer Blends Based on PEO and Starch: Miscibility and Spherulite Growth rate Evaluated Through DSC and Optical Microscopy. **Materials Science and Engineering C**, Maringá, p. 499-504. Set. 2008.

PEZZIN, A. P. T.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Estudo da Degradação *in vitro* de Blendas de Poli (*p*-dioxanona)/Poli(l-Ácido Lático) (PPD/PLLA) Preparadas por Evaporação de Solvente. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Campinas, p. 285-294. Ago. 2002.

PILLAI, C. K. S. & SHARMA, C. P. Review Paper: Absorbable Polymeric Surgical Sutures: Chemistry, Production, Properties, Biodegradability, and Performance. **Journal of Biomaterials Applications**, Thiruvananthapuram, p. 291-366. Nov. 2010.

QUEIROZ, D. P. **Diagrama de fases, propriedades térmicas e morfológicas de blendas de Poli (ácido lático) e Poli (metacrilato de metila)**. 127 f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2000.

RAVAGLIOLI, A. and KRAJEWSKI, A. **Bioceramics: materials, properties, applications**. New York: Chapman & Hall. 1992.

de REZENDE, C. A.; DUEK, E. A. R. Blendas de Poli (Ácido Lático-co-Ácido Glicólico)/Poli (Ácido Lático): Degradação *in vitro*. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Sorocaba, p. 36-44. Out. 2002.

REZENDE, C. M. F.; SILVA, M. C.; LARANJEIRA, M. G.; BORGES, A. P. B. Estudo Experimental do Poliuretano de Óleo de Mamona (*Ricinus communis*) como Substituto Parcial do Tendão Calcâneo Comum em Coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, p. 695-700. Ago. 2001.

RODRIGUES, I. R. **Síntese e Caracterização de Redes Poliméricas a base de Quitosana com PVP e PVA para aplicação na liberação controlada de fármacos**. 88 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

ROUSE, J. J.; MOHAMED, F.; VAN DER WALLE, C. F. Physical Ageing and Thermal Analysis of PLGA Microspheres Encapsulating Protein or DNA. **International Journal of Pharmaceutics**. Glasgow, p. 112-120. Feb. 2007.

SAITO, Y.; MINAMI, K.; KOBAYASHI, M.; NAKAO, Y.; OMIYA, H.; IMAMURA, H.; SAKAIDA, N.; OKAMURA, A. New Tubular Bioabsorbable Knitted Airway Stent: Biocompatibility and mechanical strength. **The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery**, Osaka, p. 161-167. Jul. 2001.

SAITO, Y.; MINAMI, K.; KANEDA, H.; OKADA, T.; MANIWA, T.; ARAKI, Y.; IMAMURA, H.; YAMADA, H.; IGAKI, K.; TAMAI, H. New Tubular Bioabsorbable Knitted Airway Stent: Feasibility Assessment for Delivery and Deployment in a Dog Model. **Annals Of Thoracic Surgery**, Osaka, p. 1438-1440. Jul. 2003.

SAMPAIO, R. B. **Neovascularização Retiniana Induzida por Fração Angiogênica Derivada do Látex: Modelo Experimental em Coelhos**. 100 f. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

SANTOS JR, A. R.; FERREIRA, B. M. P.; DUEK, E. A. R.; DOLDER, H.; WADA, M. L. F. Use of Blends of Bioabsorbable Poly(L-Lactic Acid)/Poly(Hydroxybutirate-co-Hydroxyvalerate) as Surfaces for Vero Cell Culture. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Campinas, p. 1623-1632. Mai. 2005.

dos SANTOS, R.L.; PITHON, M. M.; MARTINS, F. O.; ROMANOS, M. T. V.; RUELLAS, A. C. O. Evaluation of the Cytotoxicity of Latex and Non-Latex Orthodontic Separating Elastics. **Orthodontics & Craniofacial Research**, Rio de Janeiro, p. 28-33. Ago. 2009.

SCHADE, A.; NIWA, T.; TAKEUCHI, H.; HINO, T.; KAWASHIMA, Y. Aqueous Colloidal Polymer Dispersions of Biodegradable DL-Lactide/Glycolide Copolymer as Basis for Latex Films: a New Approach for the Development of Biodegradable Depot Systems. **International Journal of Pharmaceutics**, Gifu, p. 209-217. Out. 1994.

SCHAFER, E.; NELIUS, B.; BÜRKLEIN, S. A Comparative Evaluation of Gutta-Percha Filled Areas in Curved Root Canals Obturated with Different Techniques. **Clinical Oral Investigations**, Münster, Jan. 2011.

SIDDARAMAIAH, M. N.; KUMAR, M. N. S.; NANDO, G. B. Rheological and Mechanical Properties of Poly(Ethylene Acrylic Acid) and Low Density Polyethylene Blends. **Journal of Applied Polymer Science**, Mysore, p. 3070-3077. Out. 2010.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC. 2005.

SINGH, U. V. & UDUPA N. *In vitro* Characterization of Methotrexate Loaded Poly (Lactic-co-Glycolic) Acid Microspheres and Antitumor Efficacy in Sarcoma-180 Mice Bearing Tumor. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, Manipal, p. 165-173. Dez. 1996.

SINNA, R.; QASSEMYAR, Q.; GARSON, S. The Barrel-Suction Method for Silicone Gel Removal from Ruptured Breast Implant. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, Lyon, p. 2197-2198. 2010.

STEVENS, M. P. **Polymer Chemistry: An Introduction**. New York: Oxford University Press. 1999.

TABATABAEI, S. H.; CARREAU, P. J.; AJJI, A. Rheological and Thermal Properties of Blends of a Long-Chain Branched Polypropylene and Different Linear Polypropylenes. **Chemical Engineering Science**, Montreal, p. 4719-4731. Abr. 2009.

TALIERI, I. C.; LAUS, J. L.; COUTINHO-NETTO, J.; LUVIZOTTO, M. C. R.; PAULA, M. C. Natural Latex Graft in Lamellar and Penetrating Sclerectomies in Rabbits. **Ciência Rural**, Santa Maria, p. 1815-1822. Mar. 2009.

TALJA, M.; TAMMELA, T.; PETAS, A.; VALIMAA, T.; TAARI, K.; BIHERKOSKI, E.; TORMALA, P. Biodegradable self-reinforced polycyclic acid spiral *stent* in prevention of postoperative urinary retention after visual laser ablation of the prostate-laser prostatectomy. **The Journal Of Urology**, Helsinki, p. 2089-2092. jun. 1995.

TAMAI, H.; IGAKI, K.; KYO, E.; KOSUGA, K.; KAWASHIMA, A.; MATSUI, S.; KOMORI, H.; TSUJI, T.; MOTOHARA, S.; UEHATA, H. Initial and 6-Month Results of Biodegradable Poly-L-Lactic Acid Coronary *Stents* in Humans. **Circulation**, Shiga, p. 399-404. Jul. 2005.

TARACHIWIN, L.; SAKDAPIPANICH, J.; UTE, K.; KITAYAMA, T.; TANAKA, Y. Structural Characterization of α -Terminal Group of Natural Rubber. 2. Decomposition of Branch-Points by Phospholipase and Chemical Treatments. **Biomacromolecules**, Bangkok, p. 1858-1863. Jan. 2005.

THISTLETHWAITE, P. A.; YUNG, G.; KEMP, A.; OSBOURNE, S.; JAMIESON, S. W.; CHANNICK, C.; HARRELL, J. Airway stenoses after lung transplantation: Incidence, management, and outcome. **The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery**, San Diego, p. 1569-1575. ago. 2008.

TSUNEIZUMI, Y.; KUWAHARA, M.; OKAMOTO, K.; MATSUMURA, S. Chemical Recycling Of Poly(Lactic Acid)-Based Polymer Blends Using Environmentally Benign Catalysts. **Polymer Degradation and Stability**, Yokohama, p. 1387-1393. Jan. 2010.

TSUTSUI, H.; KUBOTA, M. YAMADA, M.; SUZUKI, A.; USUDA, J.; SHIBUYA, H.; MIYAJIMA, K.; SUGINO, K.; ITO, K.; FURUKAWA, K.; KATO, H. Airway Stenting for the treatment of laryngotracheal stenosis secondary to thyroid cancer. **Asian Pacific Society Of Respiriology**, Tóquio, p. 632-638. ago. 2007.

UPADHYAY, D.; MOHANTY, S.; NAYAK, S. K.; PARVAIZ, M. R.; PANDA, B. P. Impact Modification of Poly(trimethylene terephthalate)/Polypropylene Blend

Nanocomposites: Fabrication and Characterization. **Journal of Applied Polymer Science**, Bhubaneswar, p. 932-943. Jul. 2010.

VANDERVORST, P.; LEI, C. H.; LIN, Y.; DUPONT, O.; DALTON, A. B.; SUN, Y. P.; KEDDIE, J. L. The Fine Dispersion of Functionalized Carbon Nanotubes in Acrylic Latex Coatings. **Progress in Organic Coatings**, Drogenbos, p. 91-97. 2006.

VANIN, M.; SANTANA, C. C.; TORRIANI, I. L.; PRIVELIC, T.; DUEK, E. A. R. Estudo da Degradação "*In Vitro*" de Blendas de Poli(β -Hidroxibutirato) (PHB) / Poli(L-Ácido Lático) (PLLA) na Forma de Filmes. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Campinas, p. 187-193. Jun. 2004.

VENKATRAMAN, S. S.; TAN, L. P.; JOSO, J. F. D.; BOEY, Y. C. F.; WANG, X. Biodegradable *stents* with elastic memory. **Biomaterials**, Singapore, p. 1573-1578. Set. 2005.

VENKATRAMAN, S. S.; POH, T. L.; VINALIA, T.; MAK, K. H.; BOEY, F. Collapse Pressures of Biodegradable *Stents*. **Biomaterials**, Singapore, p. 2105-2111. Dez. 2002.

VERT, M.; LI, S. M.; SPELENHAUER, G.; GUERIN, P. Bioresorbability and Biocompatibility of Aliphatic Polyesters. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, Mont-Saint-Aignan, p. 432-446. 1992.

VISSER, S. A.; HERGENROTHER, R. W.; COOPER, S. L. Polymers. In: RATNER, D. B. et al. **Biomaterials Science**. San Diego, p. 50-60. 1996.

VOGELSANGER, N.; FORMOLO, M. C.; PEZZIN, A. P. T.; SCHNEIDER, A. L. S.; FURLAN, S. A.; BERNARDO, H. P.; PEZZIN, S. H.; PIRES, A. T. N.; DUEK, E. A. D. Blendas Biodegradáveis de Poli(3-Hidroxibutirato)/Poli(ϵ -Caprolactona): Obtenção e Estudo da Miscibilidade. **Materials Research**, Joinville, p. 359-365. Mai. 2003.

WANG, Q.; GAO, W.; ZHANG, L. Research of Styrene-Butadiene Rubber - Silicon-Aluminum Oxides Nanotubes Binary nanocomposites. **Journal of Applied Polymer Science**, Beijing, p. 3196-3203. Ago. 2010.

WARD, I. M. & HADLEY, D. W. **Mechanical Properties of Solid Polymers**. West Sussex: John Wiley & Sons. 1995.

WILLIAMS, D.F. Definitions in biomaterials. **Progress in Biomedical Engineering**, v. 4. 1987.

WILLIAMS, D. Biocompatibility. In: BLITTERSWIJK, C. V. et al. **Tissue Engineering**. San Diego, 2008.

WOOD, D. E.; LIU, Y. H.; VALLIÈRES, E.; JONES, R. K.; MULLIGAN, M. S. Airway Stenting for Malignant and Benign Tracheobronchial Stenosis. **Annals Of Thoracic Surgery**, Seattle, p. 167-174. jul. 2003.

XAVIER, R. G.; SANCHES, P. R. S.; MACEDO NETO, A. V.; KUHL, G.; VEARICK, S. B.; MICHELON, M. D. O. Desenvolvimento de uma órtese de Dumon modificada para aplicações traqueais: um estudo em cães. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Porto Alegre, p. 21-26. Mai. 2007.

ZHANG, Y. M.; ZANG, P.; HAN, N.; LEI, H. F. Microwave Irradiation: A Novel Method of Rapid Synthesis p. 256-278. of D,L-Lactide. **Macromolecular Rapid Communications**, Harbin, p. 417-421. Dez. 2006.

ZHENG, L.; LI, C.; GUAN, G.; ZHANG, D.; XIAO, Y.; WANG, D. Investigation on Isothermal Crystallization, Melting Behaviors, and Spherulitic Morphologies of Multiblock Copolymers Containing Poly(Butylene Succinate) and Poly(1,2-Propylene Succinate). **Journal of Applied Polymer Science**, Beijing, p. 2124-2134. Jun. 2010.

ZEPLIN, P. H.; LARENA-AVELLANEDA, A.; SCHIMIDT, K. Surface Modification of Silicone Breast Implants by Binding the Antifibrotic Drug

Halofuginone Reduces Capsular Fibrosis. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Wuerzburg, p. 266-274. Dez. 2009.

ZIMMERMANN, M. **A Membrana de Látex para Correção de Defeitos Musculares em Cães e Coelhos**. 43 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.

ZIMMERMANN, M.; RAISER, A. G.; BARBOSA, A. L. T.; NOVOSAD, D.; STEFFEN, R. P. B.; LUKARSEWSK, R.; SILVA, M. S.; LINDINGER, R.; PASTORE JR, F. Teste de Biocompatibilidade e Resistência de Membranas de Látex em Cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, p. 1719-1723. Mar. 2007.

ZOPPI, R. A.; DUEK, E. A. R.; CORAÇA, D. C.; BARROS, P. P. Preparation and Characterization of Poly (L-Lactic Acid) and Poly (Ethylene Oxide) Blends. **Materials Research**, Campinas, p. 117-125. Abr. 2001.