

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA POLITÉCNICA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA METALÚRGICA
E DE MATERIAIS

BRUNO SOITI KAMIMURA MARINO

**Avaliação de materiais biocompatíveis na medicina regenerativa
para cartilagem articular**

São Paulo
2020

BRUNO SOITI KAMIMURA MARINO

**Avaliação de materiais biocompatíveis na medicina regenerativa para
cartilagem articular**

Monografia apresentada ao Departamento
de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da
Escola Politécnica da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de bacharel
em Engenharia de Materiais.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth Grillo
Fernandes

São Paulo
2020

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

Marino, Bruno Soiti Kamimura

Avaliação de materiais biocompatíveis na medicina regenerativa para cartilagem articular/ Bruno Soiti Kamimura Marino; orientadora, Elizabeth Grillo Fernandes. – São Paulo, 2020
75p.

Trabalho de Formatura – Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020

1. Polímeros biodegradáveis. 2. Medicina regenerativa. 3. Cartilagem

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Meishu-Sama, por estarem presentes sempre na minha vida, guiando o meu caminho.

A meus ancestrais e antepassados, pelo empenho e esforços sem fim.

A meus pais, por sua constante orientação e educação, e seus incondicionais suporte, amor e carinho.

A meus tios e avós, pelo investimento, apoio e confiança depositados em mim.

A minha orientadora, pela dedicação, instrução e aconselhamento recorrentes.

À Universidade de São Paulo, pela formação acadêmica e ensino eminentes.

À Fundação Mokiti Okada, pelo apoio financeiro e institucional.

A minha família, meus amigos, minha psicóloga e minha irmã por toda companhia, amizade, afeição e apoios mental e moral.

RESUMO

A proposta original do trabalho seria o desenvolvimento de arcabouços a base de poli (ácido láctico) (PLA) para utilização em medicina regenerativa, nos tratamentos da osteoartrite, doença degenerativa que afeta as articulações, principalmente do joelho. Porém, ele foi adaptado para um trabalho teórico focado na análise de solventes e biomateriais aplicados à construção de arcabouços poliméricos, com células de cartilagem e células-tronco mesenquimais (MSCs), que devem ser biodegradáveis, biocompatíveis e com boas propriedades mecânicas e de porosidade. A partir da revisão de 40 artigos, foram compilados em gráficos e tabelas, os dados de propriedades mecânicas de arcabouços e hidrogéis, de polímeros como o PLA, policaprolactona (PCL), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) ou poli(ácido láctico-co-caprolactona) (PLCL), células de cartilagem ou MSCs, e outros biomateriais. Também, foram reunidos da literatura e calculados por contribuição de grupos, pelo método de van Krevelen, os parâmetros de solubilidade de Hansen, de solventes e dos polímeros PLA, PCL e poli(ácido glicólico) (PGA) que são frequentemente utilizados na produção de arcabouços por via úmida. Os resultados indicaram que os parâmetros de Hansen calculados se aproximaram aos da literatura, apesar das diferenças, e foram bons indicadores de possíveis miscibilidades, como indícios de bons solventes e não-solventes e de boa relação entre os polímeros. Entretanto, eles não são condição suficiente para afirmá-la, devido a fatores como cristalinidade, que torna o PGA mais insolúvel. Como observação, deve-se considerar na escolha de sistemas polímero-solvente a possível presença de teores residuais de solvente no arcabouço em quantidades tóxicas a células. Por fim, a principal propriedade mecânica encontrada foi o módulo de Young (E) de compressão, provavelmente por ser a principal tensão no joelho e pela simplicidade dos métodos usuais de avaliação. Muitos valores similares aos da cartilagem articular foram achados para compressão, tração e cisalhamento. Contudo, exceto o módulo E, foram encontrados poucos valores delas e nada sobre o atrito, tornando a análise dos arcabouços mais incompleta.

Palavras-chave: Cartilagem articular. Osteoartrite. Medicina regenerativa. Células-tronco mesenquimais. Polímeros biocompatíveis. Solventes orgânicos.

ABSTRACT

The original aim of this final graduation work would be the development of polylactide-based (PLA) scaffolds applied on regenerative medicine, in treatments of osteoarthritis, a degenerative disease that affects the joints, especially the knee ones. But it was changed for a theoretical work focused on the analysis of solvents and biomaterials used for polymeric scaffold fabrication, with cartilage cells and mesenchymal stem cells (MSCs), which must be biodegradable and biocompatible and must have good mechanical and porosity properties. From review of 40 articles, mechanical property data of polymer-based scaffolds and hydrogels, such as PLA, polycaprolactone (PCL), poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) and poly(lactide-co-caprolactone) (PLCL), with cartilage cells or MSCs and other biomaterials, were compiled as graphics and tables. Also, Hansen solubility parameters of solvents and PLA, PCL, and polyglycolide (PGA) polymers were assembled from literature and calculated by van Krevelen (group-contribution) method. The results pointed that, despite the differences, calculated Hansen parameters were close to those extracted from literature and were a good signal of possible miscibility, such as good interactions between these polymers and indication of good solvents and non-solvents. However, they are not a sufficient condition by themselves to state it, due to factors such as crystallinity, which makes PGA more insoluble in solvents. As an observation, the possible presence of toxic levels of residual solvent to cells in scaffolds should be considered in polymer-solvent system selections. At last, the main mechanical property found was the compressive Young's modulus (E), probably because the main loads on knees are compressive ones and the usual measuring methods are simple. Many values like those from articular cartilage were found for compression, tension, and shear properties. Nevertheless, except for E module, few values of them and nothing about friction were found, making the scaffold analysis incomplete.

Keywords: Articular cartilage. Osteoarthritis. Regenerative medicine. Mesenchymal stem cells. Biocompatible polymers. Organic solvents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Localização anatômica e estrutura microscópica da cartilagem; (a) Localização de cartilagem hialina (azul), fibrocartilagem (amarela) e cartilagem elástica (vermelha) no corpo humano; (b) CA bovina não-madura; (c) CA humana adulta (fêmur de idoso); (d) fibrocartilagem de roedor; e (e) cartilagem elástica de bovino neonatal.	14
Figura 2 – Suporte à carga ao longo do tempo. A carga aplicada na cartilagem é de início suportada praticamente pela fase fluida (L_{fluido}) e, conforme o fluido escoe, a matriz sólida começa a suportar mais da carga ($L_{\text{sólido}}$) até um equilíbrio.	17
Figura 3 – Desenho esquemático dos ensaios de compressão, do tipo confinado (a), não-confinado (b) e indentado (c).	18
Figura 4 – Esquema de integração e análise entre dados do sistema humano e de modelos animais em estados saudáveis e doentes, por modelos da articulação (no exemplo, de joelho).	19
Figura 5 – Articulação de joelho saudável, com seus componentes principais; e com osteoartrite, com problemas relacionados.	22
Figura 6 – Estruturas de polímeros naturais. (a) Cadeia tripla de colágeno e sequência tripeptídica mais comum composta por sequências de glicina (Gli), prolina (Pro) e hidroxiprolina (Hip); (b) estrutura representativa da quitosana e quitina; (c) ácido hialurônico (HA); (d) alginato (copolímeros com resíduos de guluronato e/ou manuronato); (e) estrutura representativa do dextrano.	26
Figura 7 – Estruturas químicas de polímeros sintéticos: (a) poli (α -hidroxiácidos): PGA, PLGA, PDLA, PLLA; (b) PCL.	29
Figura 8 – Gráfico de parâmetros de Hansen, δ_h por δ_v ($(\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2}$), retirados da literatura, para polímeros PLA, PCL e PGA, e solventes da Tabela 7.	37
Figura 9 – Gráfico de parâmetros de Hansen, δ_h por δ_v ($(\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2}$), calculados por contribuição de grupo, para polímeros PLA, PCL e PGA, e solventes da Tabela 8.	37
Figura 10 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Young (E) de compressão, em MPa, para CA (a, b) e arcabouços/hidrogéis de PLA (c–h) da Tabela 10.	41
Figura 11 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Young (E) de compressão, em MPa, para CA (a, b) e arcabouços/hidrogéis de PCL (c–f) da Tabela 11.	46
Figura 12 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Agregado (H_A), em MPa, para CA (a, b) e arcabouços/hidrogéis de PCL (c–e) da Tabela 11.	46

Figura 13 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Young (E) de compressão, em MPa, para CA (a, b) e arcabouços de PLCL (c–f) da Tabela 12.	50
Figura 14 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Young (E) de compressão, em MPa, para CA (a, b) e arcabouços/hidrogéis de PLGA (c–j) da Tabela 13.	55
Figura 15 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Tração no Limite de Resistência à Tração (LRT), em MPa, para CA (a) e arcabouços de PLGA (b, c) da Tabela 13	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades mecânicas de cartilagem articular, definições, ensaios e valores (independentes da localização).....	16
Tabela 2 – Módulos de compressão de CA de cabeças femorais humanas, tipos e métodos.	20
Tabela 3 – Prós e contras de polímeros naturais e sintéticos para TE	24
Tabela 4 – Solventes e propriedades dos polímeros PLA, PGA, PLGA e PCL.	31
Tabela 5 – Características dos polímeros utilizados na confecção de arcabouços e hidrogéis para cartilagem, como solventes, massa molar, viscosidade e polidispersão.	32
Tabela 6 – Contribuição de grupos estruturais para os parâmetros de solubilidade de Hansen (método de Hoftzyer–Van Krevelen)	34
Tabela 7 – Parâmetros de Hansen de solventes e polímeros da literatura. Solventes ordenados por valor de δ_h e polímeros ao fim.....	36
Tabela 8 – Parâmetros de Hansen de solventes e polímeros, calculados por contribuição de grupo pelo método de Hoftzyer–Van Krevelen. Solventes ordenados por valor de δ_h e polímeros ao fim.	38
Tabela 9 – Solventes inscritos aos círculos dos polímeros PLA, PCL e PGA, nos gráficos de parâmetros δ_h por δ_v ($(\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2}$), da literatura e calculados por contribuição de grupo (Figura 8 e Figura 9).	39
Tabela 10 – Propriedades mecânicas de PLA, outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (continua)	42
Tabela 11 – Propriedades mecânicas de PCL e outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (continua).	48
Tabela 12 – Propriedades mecânicas de PLCL e outros materiais associados, métodos e observações (arcabouços, hidrogéis e células).	51
Tabela 13 – Propriedades mecânicas de PLGA e outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (continua)	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC	célula tronco de tecido adiposo
BMSC	célula tronco mesenquimal de medula óssea
CA	cartilagem articular
COL	colágeno
COLI	colágeno tipo I
COLII	colágeno tipo II
CTM	célula tronco mesenquimal
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ECM	matriz extracelular
FDM	modelagem por fusão e deposição
GAG	glicosaminoglicano
HA	ácido hialurônico
HAp	hidroxiapatita
HBC	hidroxibutil quitosana
HFIP	hexafluoroisopropanol
HMDA	hexametenodiamina
kDa	1 kilodalton (unidade de massa molecular, 1 Da = 1 u)
kPa	1 kilopascal (unidade de tensão)
LRT	limite de resistência à tração
MA	anidrido metacrílico
MPa	1 megapascal (unidade de tensão)
MPC	célula progenitora mesenquimal
MSC	célula tronco mesenquimal
OA	osteoartrite
PCL	poli(ε-caprolactona)
PDLA	poli(ácido D-lático)

PDLLA	poli(ácido D-lático-co-ácido L- lático)
PEG	polietileno glicol
PEKK	poliéter-cetone-cetona
PG	proteoglicano
PGA	poli(ácido glicólico)
PLA	poli(ácido lático)
PLCL	poli(ácido lático-co-caprolactona)
PLLCL	poli(ácido L-lático-co-caprolactona)
PLL	poli-L-lisina
PLLA	poli(ácido L-lático)
PLGA	poli(ácido lático-co-ácido glicólico)
PVA	álcool polivinílico
PVP	polivinilpirrolidona
TE	engenharia tecidual
TEA	triethylamina
THF	tetraidrofurano
TREN	tris (2-aminoetil) amina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1	CARACTERÍSTICAS DA CARTILAGEM ARTICULAR.....	14
2.2	BIOMECÂNICA DA CARTILAGEM ARTICULAR	15
2.3	ESFORÇOS E TESTES MECÂNICOS.....	15
2.3.1	COMPRESSÃO E ATRITO.....	17
2.3.2	TRAÇÃO E CISALHAMENTO.....	18
2.4	ESFORÇOS MECÂNICOS NA REGIÃO DO JOELHO	19
2.5	LESÕES EM CARTILAGEM	20
2.6	OSTEOARTRITE	21
2.7	BIOMATERIAIS E SUAS APLICAÇÕES EM TRATAMENTOS DE CARTILAGEM ARTICULAR.....	23
2.7.1	POLÍMEROS NATURAIS	25
2.7.2	POLÍMEROS SINTÉTICOS	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1	MATERIAIS.....	31
3.2	MÉTODOS	33
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	35
4.1	SOLVENTES.....	36
4.2	PLA	41
4.3	PCL	46
4.4	PLCL	50
4.5	PLGA.....	52
5	CONCLUSÕES	56
	REFERÊNCIAS.....	58
	ANEXO A - GLOSSÁRIO	72

1 INTRODUÇÃO

Um problema que afeta muitos mamíferos é a artrite, inflamação que aparece comumente nas articulações sinoviais, como de joelhos, quadris e tornozelos, na forma de osteoartrite (OA), pelo desgaste da cartilagem articular (CA) protetora. Ela é uma doença articular degenerativa e progressiva, que se torna crônica, resultante de fatores reumáticos, etários (idade avançada) e ocupacionais (esforços repetitivos), e associada a obesidade e lesões desportivas. Os principais sintomas são dores e incapacidade funcional, ocorrendo principalmente na região do joelho, devido a altas cargas impostas na movimentação, que geram tensões de compressão, tração, cisalhamento e atrito ^{1; 2}.

Os tratamentos de defeitos na CA, relacionados a OA, são principalmente técnicas cirúrgicas de estimulação da medula ou implante de células. No primeiro, como a artroscopia, promove-se resposta natural do organismo, mas se gera fibrocartilagem. Já no segundo, com melhores resultados, são cultivados condrócitos (células de cartilagem) ou células-tronco, e depois injetados diretamente na lesão ou incorporadas em suportes estruturais, como os arcabouços porosos e os hidrogéis, em técnicas como ACI (implante autólogo de condrócitos), MACI (implante de condrócitos autólogos na matriz) e AMIC (condrogênese autóloga induzida por matriz) ^{3; 4; 5}.

As células-tronco são células não-especializadas capazes de se diferenciar em outras células especializadas, podendo ser divididas, por tipo celular e origem, em pluripotentes embrionárias, pluripotentes induzidas, e adultas. De acordo com a potencialidade, as pluripotentes podem se diferenciar para qualquer célula, exceto extraembrionárias, enquanto as multipotentes apresentam certas restrições. As células-tronco mesenquimais (MSCs ou CTMs), também chamadas células estromais mesenquimais ou células-tronco multipotentes, podem ser obtidas de diferentes partes do corpo como medula óssea (BMSCs), tecido adiposo, tecidos dentais, cordão umbilical e líquido sinovial ^{6; 7; 8}.

Os arcabouços e hidrogéis são fabricados a partir de biomateriais, que idealmente devem possuir propriedades biocompatíveis, biodegradáveis, não-imunogênicas e não-tóxicas, além de boa porosidade, com poros interconectados, e

boas propriedades mecânicas, para sua utilização no cultivo e desenvolvimento das células. Existem muitos estudos no campo da engenharia tecidual para medicina regenerativa de CA no desenvolvimento, produção e aplicação de biomateriais naturais ou sintéticos, principalmente os polímeros ^{4; 9; 10; 11}.

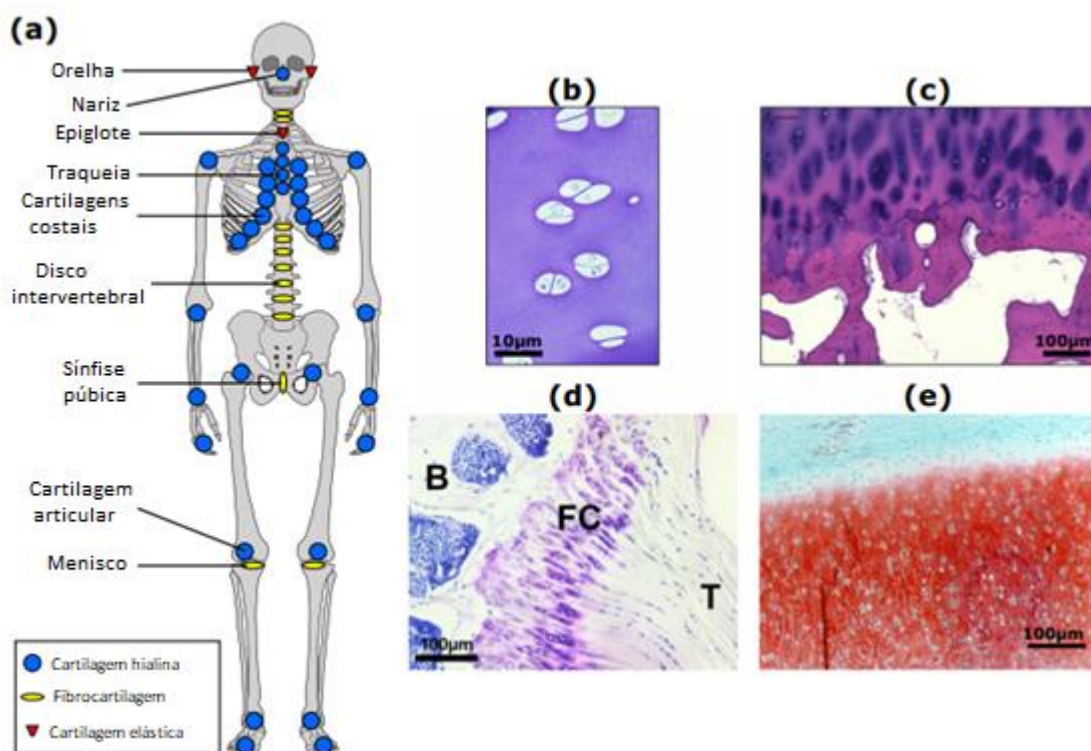
A proposta original do trabalho seria o desenvolvimento de arcabouços a base do poli (ácido láctico) (PLA). Todavia, ele teve de ser adaptado para um trabalho teórico focado em materiais poliméricos e sua arquitetura, e solventes associados, aplicados ao setor da medicina regenerativa no tratamento da osteoartrite; sobretudo os arcabouços poliméricos utilizados no estímulo e proliferação de células cartilaginosas ou células-tronco. Além disso, é muito importante conhecer as suas características mecânicas, uma vez que as articulações de joelhos e quadris sofrem mais com as cargas que devem suportar.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CARACTERÍSTICAS DA CARTILAGEM ARTICULAR

A cartilagem articular (CA) é encontrada nas articulações do corpo humano ou animal, entre as extremidades dos ossos, auxiliando na mobilidade. Ela é essencialmente um composto de matriz permeável, saturada por um fluido intersticial, com poros interconectados, e reforçada por redes fibrosas. Os tipos principais de cartilagem (Figura 1) encontrados em humanos são o hialino, o fibroso (fibrocartilagem) e o elástico ^{12; 13; 14}.

Figura 1 – Localização anatômica e estrutura microscópica da cartilagem; (a) Localização de cartilagem hialina (azul), fibrocartilagem (amarela) e cartilagem elástica (vermelha) no corpo humano; (b) CA bovina não-madura; (c) condrócitos (branco) de CA humana adulta (fêmur); (d) fibrocartilagem de roedor (FC) entre tendão (T) e osso úmero (B); e (e) cartilagem elástica de bovino neonatal.



Fonte ¹³.

A articulação sinovial (ou diartrodial), a mais numerosa do corpo, é constituída de fluido e membrana sinoviais, com CA hialina ou fibrocartilagem, permitindo o movimento entre ossos longos, como em joelhos, quadris, tornozelos, cotovelos, ombros, punhos e falanges ¹².

2.2 BIOMECÂNICA DA CARTILAGEM ARTICULAR

A CA tem como função facilitar o movimento da articulação, suportando cargas impostas, enquanto mantém um baixo atrito e uma boa resistência ao desgaste. Por meio de carregamentos ou deformações, podem ser geradas nela combinações de tração, compressão e cisalhamento.

Ela é constituída basicamente de células (condrócitos) em uma matriz extracelular (ECM) hidratada, de fibras de colágeno tipo II (COLII) e de agregados de proteoglicano (PG). Este é principalmente associado a resistências à tração e ao cisalhamento, enquanto aquele a resistência à compressão ¹².

A sua composição varia conforme a idade do indivíduo, a localização na articulação e a profundidade no tecido, e isso influi em suas propriedades mecânicas. As suas propriedades biomecânicas são descritas como sendo viscoelásticas (dependentes do tempo ou da taxa de deformação), anisotrópicas (dependentes da orientação no tecido) e não lineares (dependentes da magnitude da tensão ou da deformação) ^{15; 16}.

Sob compressão e cisalhamento, ela apresenta um comportamento viscoelástico, em que há uma resposta elástica inicial suportada pela absorção do impacto pela fase fluida e pela deformação elástica do tecido. Em seguida, ocorre uma fluência lenta pelo baixo fluxo do tecido (baixa permeabilidade), até atingir um valor de equilíbrio assintótico no tempo ^{16; 17}.

2.3 ESFORÇOS E TESTES MECÂNICOS

Durante a movimentação do corpo, a CA nas articulações é submetida a diversos esforços de compressão, tração, cisalhamento e atrito, combinados ou não. Na literatura, é possível encontrar diversos dados e estudos referentes a propriedades mecânicas de CA (Tabela 1), como ensaios mecânicos realizados e valores encontrados para diferentes propriedades.

Tabela 1 – Propriedades mecânicas de cartilagem articular, definições, ensaios e valores (independentes da localização)

Propriedades Mecânicas	Definição ¹⁸	Ensaio	Valores	Ref.
Propriedades de Tração				
Módulo de Young de Tração (a 10% ε)	Rigidez de tração sob taxa de deformação constante	TDC	5 – 25 (MPa)	18 19
Módulo de Relaxação de Equilíbrio	Rigidez de tração no equilíbrio	RT	6,5 – 45 (MPa)	18 19
Alongamento na Ruptura	Alongamento máximo	TDC	80%	19
Tensão no LRT	O limite de resistência à tração (LRT) é o máximo valor de tensão atingido antes da ruptura	TDC	15 – 35 (MPa)	18 19
Deformação no LRT		TDC	10 – 40%	18 19
Propriedades de Compressão				
Permeabilidade Hidráulica	Facilidade do líquido intersticial em escoar pelos poros da ECM	CC, CN, I	0,5 – 5,0 (10 ⁻¹⁵ m ⁴ N ⁻¹ s ⁻¹)	18 19
Módulo de Agregado	Rigidez de equilíbrio da cartilagem quando o fluxo cessa, sob compressão, restringida nos lados	CC, I	0,1 – 2,0 (MPa)	18 19 20
Módulo de Young de Compressão	Rigidez de equilíbrio da cartilagem não restringida nos lados	CN	0,24 – 0,85 (MPa)	18
Resistência à Compressão	Máximo valor de tensão antes da ruptura		14 – 59 (MPa)	19
Propriedades de Cisalhamento				
Módulo de Cisalhamento de Equilíbrio	Rigidez do cisalhamento da ECM, após efeito viscoso	CE	0,05 – 0,4 (MPa)	18 19
Módulo de Cisalhamento Dinâmico (Complexo)	Rigidez aparente da ECM, de efeito viscoelástico	CD	0,2 – 2,5 (MPa)	18

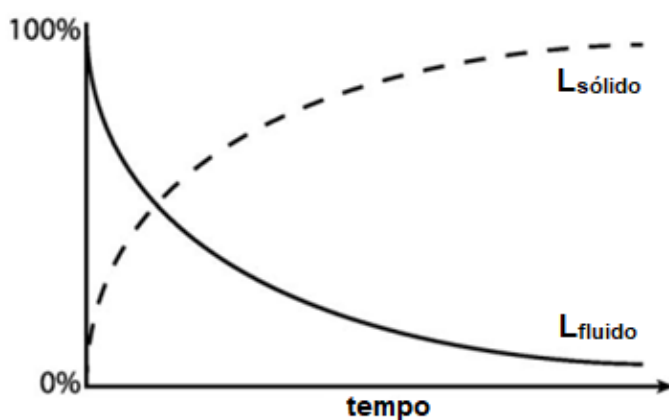
*Ensaio de compressão confinada (CC), compressão não-confinada (CN), indentação (I), relaxação de tensão (RT), tração em taxa de deformação constante (TDC), cisalhamento dinâmico (CD) e cisalhamento de equilíbrio (CE) ²¹.

Fonte: produzida pelo autor.

2.3.1 COMPRESSÃO E ATRITO

A compressão da CA se relaciona à permeabilidade hidráulica e ao módulo de agregado (Tabela 1). Sob compressão, o fluido intersticial é pressurizado, suportando a carga por pressão hidrostática. Então, conforme o aumento da tensão, ocorre a saída do fluido da matriz (exsudação), transferindo parte da carga para a fração sólida, até atingir o equilíbrio, quando o fluxo cessa (Figura 2).

Figura 2 – Suporte à carga ao longo do tempo. A carga aplicada na cartilagem é de início suportada praticamente pela fase fluida (L_{fluido}) e, conforme o fluido escoe, a matriz sólida começa a suportar mais da carga ($L_{\text{sólido}}$) até um equilíbrio.



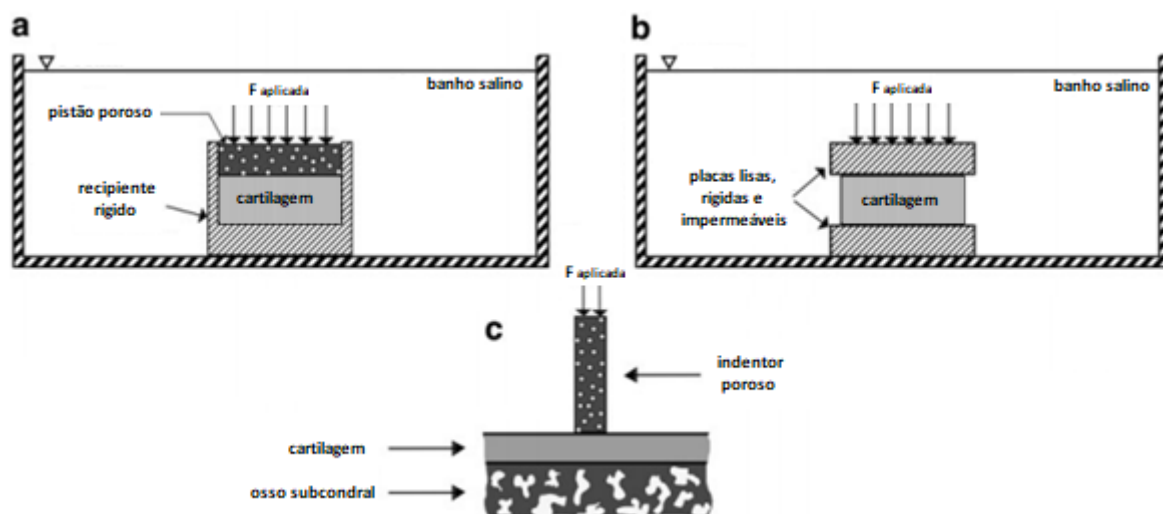
Fonte: ¹⁴.

A baixa permeabilidade resulta em altas forças de atrito de arrasto do fluido pela matriz, um mecanismo dissipativo, que pode ser prejudicado se a estrutura do tecido estiver danificada. Ao longo do dia, intercalam-se fenômenos de compressão e recuperação do tecido, com variação de volume pela elasticidade da matriz e pelo fluxo do fluido. Com a alta demanda compressiva, a recuperação completa acontece somente em períodos de inatividade ^{12; 14}.

Os ensaios de compressão (Figura 3) podem ser do tipo confinado (em um recipiente, confinando as laterais da amostra), não-confinado (entre placas rígidas, com as laterais livres) e indentado (com a cartilagem presa ao osso subcondral). Eles devem medir a deformação do material em função do tempo ¹⁸.

Os coeficientes de atrito encontrados em CA são extremamente baixos, da ordem de 10^{-3} . Alguns mecanismos propostos para explicar esses valores são lubrificação por filme fluido, lubrificação fronteira, elastohidrodinâmica e pressurização de fluido ^{14; 20}.

Figura 3 – Desenho esquemático dos ensaios de compressão, do tipo confinado (a), não-confinado (b) e indentado (c).



Fonte: ¹⁸.

2.3.2 TRAÇÃO E CISALHAMENTO

A tração na CA é observada pelo comportamento não-linear das fibras, ocorrendo inicialmente o realinhamento das fibras na direção das tensões, em pequenas deformações, e o sucessivo estiramento das fibras reticuladas, para deformações maiores, que tornam a cartilagem mais rígida ¹⁴.

O módulo de Young de tração deve medir essencialmente a rigidez da fase matriz, variando com a quantidade de reticulação e com a densidade e o diâmetro das fibras. Os ensaios de tração podem ocorrer no equilíbrio após aplicação de uma força, num ensaio de relaxação de tensão, ou a uma taxa de deformação constante.

O cisalhamento puro, por movimentação da articulação, deve gerar tensões de tração (alongamento) e não de compressão. Assim, da mesma forma, tem-se uma caracterização do comportamento da fase sólida (matriz) e não da líquida ^{14; 18}.

Os ensaios de cisalhamento ocorrem por deformação torcional oscilatória, que podem ser em equilíbrio para uma taxa constante ou por ensaio dinâmico com oscilações senoidais, em variadas frequências. O módulo complexo (dinâmico, $|G^*|$) e o fator de perda ($\tan(\delta)$) são obtidos a partir dos módulos de armazenamento (G' , caráter elástico) e de perda (G'' , caráter viscoso) (Equações (1) e (2)). Para baixas deformações, tem-se um caráter puramente cisalhante ^{14; 18}.

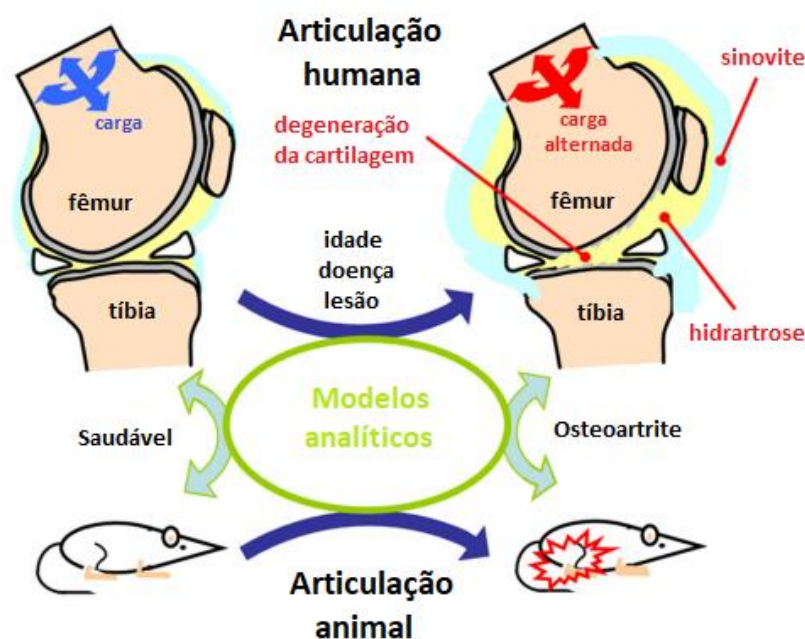
$$|G^*| = \sqrt{G'^2 + G''^2} \quad (1)$$

$$\tan \delta = G''/G' \quad (2)$$

2.4 ESFORÇOS MECÂNICOS NA REGIÃO DO JOELHO

Os estudos e aplicações de engenharia tecidual (TE) para medicina regenerativa necessitam de um bom entendimento do funcionamento e das características de articulações, humanas ou animais, saudáveis ou não, por meio de dados experimentais ou modelos analíticos (Figura 4) ¹².

Figura 4 – Esquema de integração e análise entre dados do sistema humano e de modelos animais em estados saudáveis e doentes, por modelos analíticos da articulação (no exemplo, de joelho). Fatores como idade, doença e lesão podem gerar alterações no joelho.



Fonte: ¹².

As cargas exercidas sobre CA podem ser relativamente grandes em comparação a outros tecidos. Diversos estudos, sugerem tensões máximas em articulação do joelho de 4 a 7 MPa em caminhadas, 18 MPa ao levantar da cadeira e 20 MPa ao subir escadas ¹.

É possível encontrar amplamente na literatura medições das propriedades mecânicas de CA na região do joelho, como módulos compressivos de Young (E) e de agregado (H_A) (Tabela 2), medindo sua rigidez. No entanto, existem abordagens diferentes sugerindo a medição da resistência ao impacto, para comparação com as tensões de pico sobre a articulação no cotidiano, com ensaios de queda livre de peso, por exemplo ^{14; 22}.

Em atividades como caminhada ou corrida, o tempo de pico é da ordem de milissegundos, atingindo taxas de tensão de 100 MPa/s. São sugeridas por Aspden que as lesões possam ocorrer em tempos menores de pico, com taxas de tensão superiores a 1000 MPa/s, de deformação a 500 s⁻¹ ou de cargas a 100 kN/s ^{14; 22}.

Tabela 2 – Módulos de compressão de CA de cabeças femorais humanas, tipos e métodos.

Módulos de Compressão (MPa)	Tipo	Método	Ref.
0,079 ± 0,039 – 2,10 ± 2,69	H_A	Confinado	23
0,679 ± 0,162 – 1,816 ± 0,868	H_A	Indentado	24
1,16 ± 0,20 – 7,75 ± 1,45	H_A	Confinado	25
1 – 19,5	-	Indentado	26
3,2 ± 1,6	H_A	Confinado	27
4,3 ± 1,4 – 13,0 ± 4,2	-	Indentado	28
0,244 – 0,52	H_A	Indentado	29
0,181 – 0,386	E		
2,22 ± 0,65 – 3,10 ± 0,84	H_A	Confinado	30
1,64 ± 0,34	E	Não-confinado	
0,57 ± 0,27 – 1,01 ± 0,42 *	H_A	Confinado	30
0,27 ± 0,15 *	E	Não-confinado	

*Valores para cartilagem bovina, para comparação.

Fonte: produzida pelo autor.

2.5 LESÕES EM CARTILAGEM

As lesões em cartilagem podem ser ocasionadas por impacto ou cargas compressivas ou torcionais, repetitivas ou prolongadas, levando a microfissuras e defeitos osteocondrais ou condrais.

As microfissuras não são visíveis ou perceptíveis superficialmente no início, tendo redução de PG e maior hidratação, que diminuem a rigidez e aumentam a permeabilidade, alterando a distribuição de carga na matriz, resultando em concentrações de tensão. As fissuras condrais são visíveis a olho nu e afetam somente a CA, sendo tecidos avasculares, com baixa resposta do organismo e limitada capacidade de reparo, como o não preenchimento do defeito por moléculas recém-sintetizadas.

Também, pela cartilagem ser aneural, a degradação pode ocorrer de forma despercebida, sem dor. Esta falta de reparo pode evoluir para fissuras osteocondrais, que atingem o osso subcondral, podendo causar então reações inflamatórias e gerar coágulos, e levar ao aumento da espessura e densidade do osso ^{14; 31}.

Existem diversas classificações para avaliação de lesões em CA propostas na literatura. Uma delas para lesões condrais é a de Outerbridge, como uma análise artroscópica, divididas em grau 0 (normal), grau I (cartilagem com amolecimento e inchaço), grau II (fissuras superficiais sem atingir o osso ou de diâmetro inferior a 1,5 cm), grau III (fissuras atingindo o osso subcondral e de diâmetro superior a 1,5 cm) e grau IV (osso subcondral exposto) ^{32; 33}.

2.6 OSTEOARTRITE

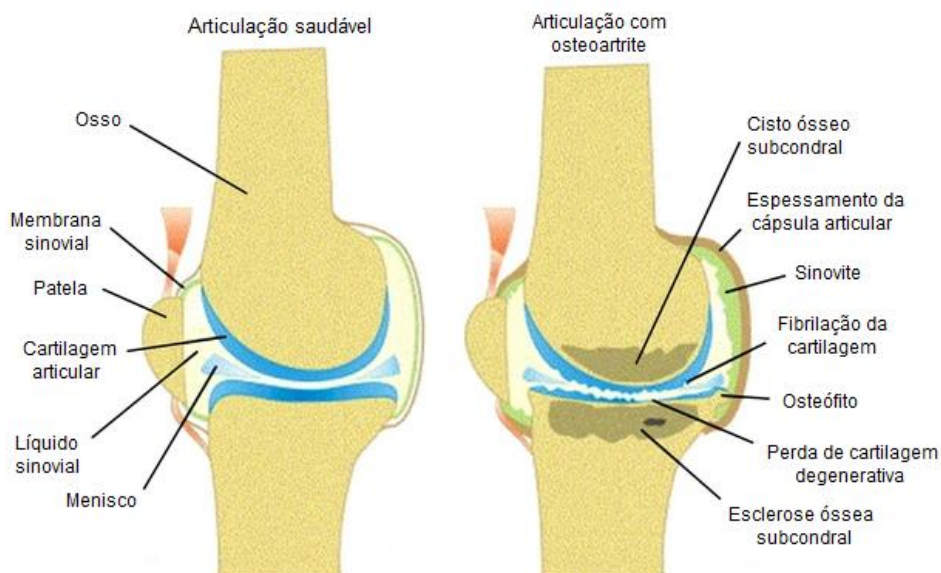
A osteoartrite (OA) é uma doença articular degenerativa, progressiva e crônica das articulações sinoviais, que pode levar a ruptura da cartilagem e do osso, causando rigidez, dor e incapacidade funcional, e que afeta principalmente o joelho, devido às altas cargas nele impostas (Figura 5).

Ela possui uma classificação em primária, com causas desconhecidas, e secundária, com causas identificáveis, resultante de lesões, infecções ou disfunções metabólicas, incluindo fatores como obesidade e idade ^{1; 2}.

A chamada OA pós-traumática, que ocorre após uma lesão articular traumática como lesões em acidentes ou quedas, pode ter ocorrido muito tempo antes, uma vez que os defeitos podem não ser inicialmente visíveis ou funcionalmente perceptíveis, por exemplo, pelas características aneurais e

avasculares da cartilagem. Os danos podem ocorrer em etapas, com microfissuras, lesões condrais e osteocondrais, gradativas e lentas ^{1; 14}.

Figura 5 – Articulação de joelho saudável, com seus componentes principais; e com osteoartrite, com problemas relacionados.



Fonte: ³⁴.

Estudos comparativos entre amostras de cartilagem normal e com OA obtiveram valores menores de módulos de compressão, cisalhamento e tensão, em equilíbrio e em pico, e maiores para permeabilidade, para o tecido lesionado, indicando grandes perdas de propriedades mecânicas ³⁵.

2.7 BIOMATERIAIS E SUAS APLICAÇÕES EM TRATAMENTOS DE CARTILAGEM ARTICULAR

Os biomateriais são materiais, naturais ou sintéticos, que devem atuar integrando e interagindo com sistemas biológicos no tratamento, complemento ou substituição de tecidos ou funções do corpo, sem causar danos ao organismo. Qualquer substância para uso em ou como material biomédico, precisa atender a alguns requisitos importantes, sendo um biomaterial ideal aquele que é biocompatível, biodegradável e não tóxico ou imunogênico ^{36; 37; 38}.

As estratégias da engenharia tecidual (TE) de cartilagem geralmente estão relacionadas a um arcabouço, suporte estrutural e ambiental, para o desenvolvimento das células e a formação da ECM, que deve ser um biomaterial, facilmente fabricável. Por isso, são muito utilizados polímeros termoplásticos, biodegradáveis, como o PCL, PLA e PLGA, que podem ser impressos em 3D com controle preciso sobre arquitetura e porosidade ¹².

Os polímeros são macromoléculas orgânicas constituídas por 1 (homopolímero), 2 (copolímero) ou mais meros, unidades de repetição, e que podem variar em massa molar, polidispersão e cristalinidade, podendo apresentar cadeias lineares, ramificadas ou reticuladas, e estar na forma pura ou em blendas (misturas físicas). Eles podem ser sintetizados por polimerização ou obtidos naturalmente ³⁹.

Os principais tipos de suporte para células são hidrogéis e arcabouços, estruturas porosas (espumas ou esponjas) e malhas fibrosas, que são redes de fibras de tecido ou não-tecido, com variações de diâmetro de fibras e volume de vazios, apresentando também porosidade. Eles podem ser classificados também em estruturas 3D ou 2D (filmes e membranas). A união de fibras revestidas por uma matriz forma arcabouços compósitos. ^{4; 9; 10; 11}.

Diversos métodos para produção de arcabouços porosos são conhecidos, visto que a quantidade (porosidade) e o tamanho dos poros, e sua interconectividade, são muito importantes para a inclusão e adesão de células, como as MSCs, tendo grande impacto sobre as propriedades mecânicas também.

Tabela 3 – Prós e contras de polímeros naturais e sintéticos para TE

Polímero	Vantagens	Desvantagens
Polímeros naturais	Baixa toxicidade, baixos custos de fabricação e descarte, renovabilidade. Sinalização biológica, adesão celular, degradação responsiva celular e remodelagem.	Baixa estabilidade mecânica, térmica e química. Risco de imunorrejeição e transmissão de doenças. Possível perda de propriedades biológicas durante a formulação.
Colágeno	Baixa antigenicidade e boas propriedades de ligação celular.	Baixa rigidez biomecânica e rápida biodegradação. Toxicidade de alguns dos agentes de reticulação.
Quitosana	Superfície hidrofílica que promove a adesão, proliferação e diferenciação celular. Boa biocompatibilidade e resposta aceitável do hospedeiro. Atividade antibacteriana.	Fragilidade mecânica e instabilidade. Incapacidade de manter uma forma pré-definida. Impurezas que afetam as propriedades do material.
HA	Sem propriedades imunogênicas, facilidade de manipulação do tamanho da cadeia, interações com os receptores da superfície celular. Produção através de fermentação microbiana em larga escala.	Solubilidade em água. Sua superfície aniônica não promove termodinamicamente a ligação celular e a formação de tecido.
Alginatos	Reticulação sob condições muito amenas. Injeção de gel evitando um procedimento cirúrgico aberto.	Fragilidade mecânica, difícil de esterilizar e manusear. Impurezas que afetam as propriedades do material.
Polímeros sintéticos	Propriedades físicas, químicas e mecânicas adaptáveis, pela variedade de copolímeros, blendas e compósitos. Facilmente processável na forma e tamanho desejados. Baixos riscos de toxicidade e imunogenicidade.	Falta de pistas biológicas.
PLA, PGA, PLGA	Aprovação para várias aplicações médicas. Taxa de degradação, propriedades físicas e mecânicas ajustáveis, alterando a proporção do copolímero	Possível falha prematura do arcabouço devido à hidrólise. Reações adversas nos tecidos causadas por produtos de degradação ácida. Baixa molhabilidade e falta de adesão e interação celular
PCL	Aprovação para várias aplicações médicas.	Taxa de degradação lenta (anos). Liberação de produtos de degradação ácida. Baixa molhabilidade e falta de adesão e interação celular.

Fonte: ⁴⁰.

Os hidrogéis são redes poliméricas reticuladas altamente hidratadas, que têm muitas semelhanças com tecidos nativos; embora apresentem propriedades mecânicas baixas, necessitando de reforços, como fibras ou particulados, ou o aumento da reticulação. O hidrogéis de PEG são bastante utilizados na formação de condrócitos e MSCs, embora tenham menor desempenho do que materiais naturais como o alginato e o HA ^{12; 41}.

Vários polímeros naturais ou sintéticos foram estudados para a fabricação de arcabouços ou hidrogéis para regeneração de ossos e cartilagens, comparando-se vantagens e desvantagens de alguns deles na Tabela 3. Há muitos estudos na aplicação de biomateriais na regeneração de cartilagem, como HA, agarose, alginato, colágeno (COL), quitina, PEG, PCL, PGA, PLA e PLGA, entre outros ^{4; 9; 10; 11; 41}.

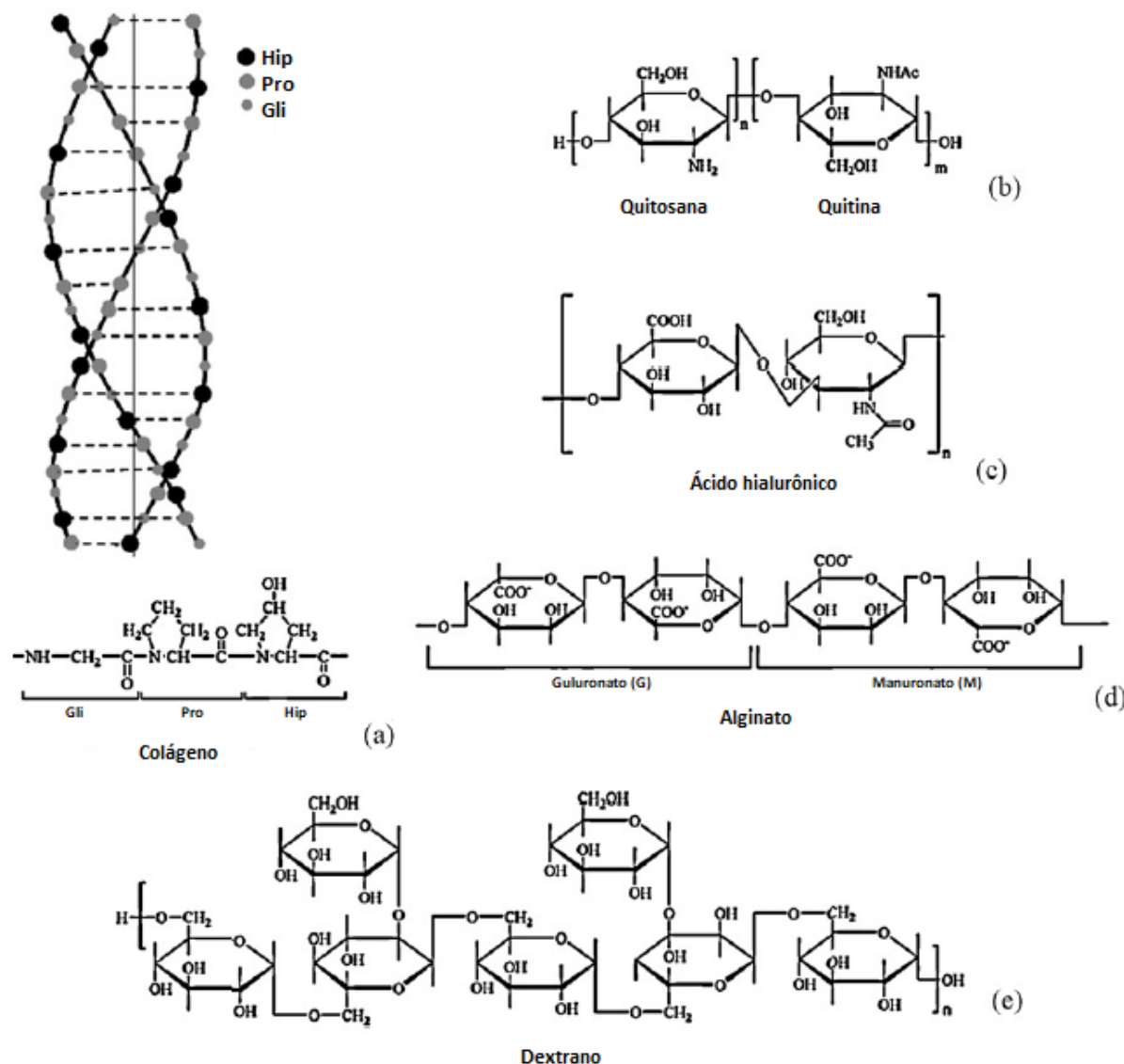
Alguns métodos para suportes são congelamento uniaxial de hidrogéis, lixiviação de agente porogênico, separação de fases termicamente induzida (TIPS), micromoldagem, formação de espuma por gás (*gas foaming*), tecelagem de malhas e trançados de tecidos e não-tecidos, eletrofiação e as técnicas de manufatura aditiva como impressão 3D ⁴².

2.7.1 POLÍMEROS NATURAIS

Os polímeros naturais são um grupo de biomateriais, produzidos por organismos vivos como microrganismos, plantas e animais, e que são utilizados em aplicações biomédicas por suas vantagens, como biocompatibilidade, biodegradabilidade, não-toxicidade e funcionalidade biológica. Como desvantagens, tem-se possível reação imunológica, e maior variabilidade e complexidade estruturais em relação aos materiais sintéticos ^{36; 38}.

Eles podem ser classificados estruturalmente em proteínas (e polipeptídios, compostos de aminoácidos), polissacarídeos (ou glicanos, compostos de carboidratos) e polinucleotídeos (DNA e RNA). Alguns exemplos (Figura 6) de polissacarídeos são agarose (ágar), alginato, ácido hialurônico (HA), celulose, dextrano, quitina e quitosana; e de proteínas, colágeno, gelatina, seda e queratina ³⁸.

Figura 6 – Estruturas de polímeros naturais. (a) Cadeia tripla de colágeno e sequência tripeptídica mais comum composta por sequências de glicina (Gli), prolina (Pro) e hidroxiprolina (Hip); (b) estrutura representativa da quitosana e quitina; (c) ácido hialurônico (HA); (d) alginato (copolímeros com resíduos de guluronato e/ou manuronato); e (e) estrutura representativa do dextrano.



Fonte: ⁴⁰.

2.7.1.1 ALGINATO

O alginato, polissacarídeo obtido de algas marrons e bactérias, é uma família de copolímeros em bloco (Figura 6-d), de guluronato (G) e manuronato (M), consecutivos ou alternados, em diferentes proporções, de acordo com a origem.

Como a reticulação, para formação de hidrogéis, está ligada ao guluronato (bloco G), a proporção deste em relação ao manuronato (bloco M) deve determinar suas propriedades mecânicas e de gelificação. Mas, por outro lado, um alto teor de

bloco M está relacionado a uma melhor resposta imunológica, embora reações sejam mais raras, geralmente relacionadas a impurezas.

Todavia, mesmo sendo considerado biodegradável, ele não o é em mamíferos, pela ausência de enzimas degradadoras. Como opções, tem-se géis ionicamente reticulados, que podem ser dissolvidos no corpo, de forma lenta, ou a oxidação parcial de suas cadeias. As aplicações biomédicas incluem o uso de arcabouços e hidrogéis no cultivo *in vitro* e implante *in vivo* de condrócitos e MSCs ^{36; 43; 44; 45; 46; 47; 48; 49}.

2.7.1.2 ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico (HA), polissacarídeo GAG composto de 2 estruturas químicas alternadas (Figura 6-c), é obtido por fermentação microbiana e por extração humana ou animal, de líquido sinovial, cordão umbilical, humor vítreo e cristas de galo.

Ele possui alta capacidade de absorção e retenção de água, atuando como um lubrificante protetor superficial da CA, influenciando migração, adesão e proliferação celular, interagindo com condrócitos e estimulando a produção de COLII.

Como desvantagens, as superfícies hidrofílicas aniônicas do HA não favorecem a fixação celular e a formação de tecido, necessitando de integração com proteínas da ECM, como o COLI. Também, ele é rapidamente solubilizado em água e reabsorvido pelo meio, precisando de técnicas de reticulação para melhorar sua estabilidade a longo prazo e suas propriedades mecânicas ^{40; 50}.

Por suas características, suportes baseados em HA podem aparecer na forma de filmes, membranas, matrizes 3D porosas, e principalmente de hidrogéis (estruturas altamente hidratadas), tendo aplicações nos tratamentos de CA como na OA, com condrócitos e MSCs ^{41; 40; 50; 51; 52}.

2.7.1.3 QUITOSANA E QUITINA

A quitina é um polissacarídeo abundante na natureza, encontrado em crustáceos, insetos e em fungos, mas que é insolúvel em meio aquoso.

Por isso, a quitosana, biopolímero solúvel, hidrofílico, biocompatível e biodegradável no corpo humano, e com propriedades antimicrobianas, obtida por desacetilação parcial da quitina, é mais utilizada (Figura 6-b). O grau de desacetilação pode interferir na degradação da quitosana e em sua solubilidade, sendo que um processo heterogêneo pode torná-la insolúvel.

Porém, ela sozinha não é adesiva a células e possui propriedades mecânicas pobres, sendo necessário ser modificada e/ou integrada a outros materiais. Como particularidade, ela é carregada positivamente, podendo interagir com polímeros negativos, aniônicos, como alginato e HA ^{36; 38}.

Muitos estudos foram realizados na aplicação de ambos, principalmente a quitosana, em tratamentos de CA, por promover adesão, proliferação e diferenciação celular, sendo utilizados em arcabouços porosos e fibrosos, filmes e hidrogéis, com cultivo de condrócitos e MSCs, em combinações com materiais como alginato, HA, COL, PEG, PLA, PCL e PLCL ^{40; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59}.

2.7.1.4 COLÁGENO

O colágeno (COL) é uma família de proteínas, com cerca de 28 tipos identificados e descritos, com diferentes peptídeos e comprimentos, sendo os mais abundantes os tipos fibrilares I, II e III, tendo essencialmente o formato helicoidal triplo (Figura 6-a), de constituição mais comum glicina, prolina e hidroxiprolina ^{37; 60}.

Por ser amplamente encontrado nos tecidos de mamíferos, como biomaterial, ele possui alta biocompatibilidade e biodegradabilidade, porém, com uma rápida degradação in vivo, que geram baixas propriedades mecânicas, sendo necessário sua reticulação ou integração com outros materiais.

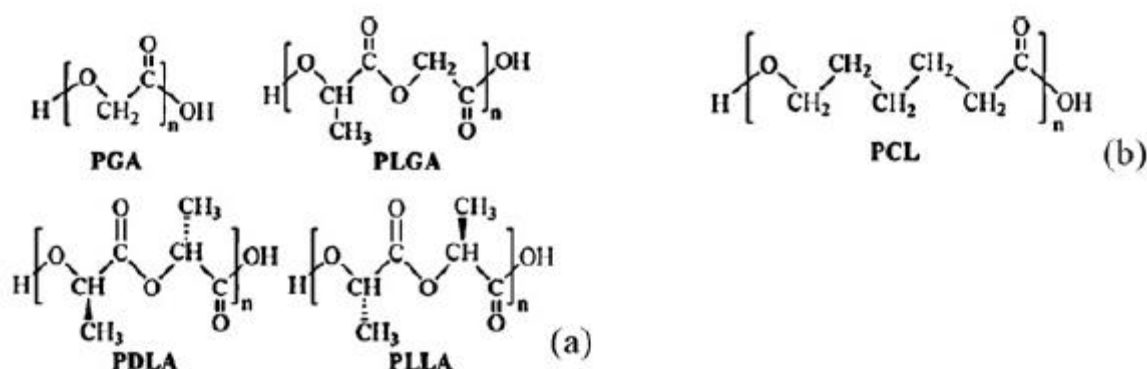
São encontrados em literatura diversas aplicações e estudos biomédicos de arcabouços porosos e hidrogéis, para tratamento de CA, como OA de joelho, com condrócitos e MSCs. O colágeno tipo I (COLI), um dos principais componentes da ECM e com papel estrutural e de adesão celular, é o mais utilizado, seguido pelo tipo II (COLII), principal componente da CA ^{38; 40; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67}.

2.7.2 POLÍMEROS SINTÉTICOS

Os polímeros sintéticos são materiais de origem não natural, muito versáteis, pois são facilmente processáveis nas formas e tamanhos desejados, exibindo composições, propriedades físicas, químicas e de degradação previsíveis, reproduzíveis e ajustáveis, alterando-se massas moleculares ou proporção de monômeros nos copolímeros, por exemplo.

Porém, por serem sintéticos, eles podem apresentar problemas de adaptabilidade aos tecidos naturais, falta de locais para adesão celular e biocompatibilidade, como resposta inflamatória/imunológica do material ou dos subprodutos gerados em sua biodegradação no organismo ^{36; 40}.

Figura 7 – Estruturas químicas de polímeros sintéticos: (a) poli (α -hidroxiácidos): PGA, PLGA, PDLA, PLLA; e (b) PCL.



Fonte: ⁴⁰.

2.7.2.1 PLA, PGA, PLGA

O PLA, o PGA e seus copolímeros PLGA são chamados de poli(α -hidroxiácidos), polímeros sintéticos biodegradáveis e biocompatíveis, tendo o PLA os isômeros PLLA, PDLA e PDLLA (Figura 7).

Eles são muito estudados na preparação de arcabouços 3D para CA, com aplicação de condrócitos e MSCs (Tabela 10 e Tabela 13). Entretanto, suas degradações geram compostos ácidos (ácido glicólico pelo PGA e lático pelo PLA) que podem causar uma resposta inflamatória no organismo, sendo depois eliminados por vias respiratórias e renais.

O PGA é utilizado como material de enchimento, podendo ser incorporado em suportes. Porém, por apresentar uma hidrólise aleatória, ele é combinado a outros polímeros, como o PLA, para controlar a taxa de degradação. No organismo, ele pode também sofrer degradação enzimática ⁴⁰.

O PLA é um termoplástico, facilmente moldável, com alto potencial para impressão 3D. O ácido láctico existe na natureza, mas é utilizado a partir de sua síntese química ou por fermentação.

A vantagem do PLGA é utilizar as diferentes propriedades do PLA e do PGA para aplicações específicas, mudando-se as suas proporções. A sua taxa de degradação é diretamente proporcional à concentração do PGA, podendo-se levar meses. É dito que o grupo metil adicional no PLA o torna mais hidrofóbico e estável contra hidrólise do que PGA ^{36; 68}.

2.7.2.2 PCL

A poli- ϵ -caprolactona, ou policaprolactona (PCL), é um poliéster sintético biodegradável (Figura 7) muito utilizado em medicina regenerativa, que por ser semicristalino e hidrofóbico, tem sua degradação lenta (por anos), com predomínio no organismo de hidrólise não-enzimática e perda de massa por difusão.

Suas propriedades mecânicas variam com sua cristalinidade e peso molecular, sendo associado a outros materiais principalmente para aumentar sua taxa de degradação ^{36; 40; 69}.

Existem dezenas de estudos em literatura relacionados a aplicação de PCL e seus copolímeros, como PLCL, em tratamentos de CA, com condrócitos e MSCs (Tabela 11 e Tabela 12).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho voltado à medicina regenerativa focará a compilação das propriedades mecânicas dos polímeros candidatos à preparação de arcabouços ou hidrogéis para semear células mesenquimais, os quais poderão ser aplicados aos tratamentos de degenerações na cartilagem articular. Serão organizados gráficos e tabelas comparativas e sempre que for possível realizar uma análise do que o autor poderia ter realizado. Nas comparações serão levadas em consideração as técnicas de obtenção dos suportes e as propriedades mecânicas, sobretudo relativas ao joelho, e alguns solventes associados aos polímeros de estudo.

3.1 MATERIAIS

Para a análise dos dados apresentados em artigos, os materiais poliméricos escolhidos foram o PLA (nas formas isoméricas PLLA e PDLA) e o PCL, e os copolímeros PLGA e PLCL, que são biodegradáveis e biocompatíveis, e amplamente utilizados e encontrados na literatura ⁷⁰.

Tabela 4 – Solventes e propriedades dos polímeros PLA, PGA, PLGA e PCL.

Polímeros	PLA	PGA	PLGA (50:50)	PCL
Módulo de Tração (GPa)	1,5 – 2,7	5 – 7	1,4 – 2,8	0,4 – 0,6
Tempo de degradação (meses)	12 – 18	3 – 4	3 – 6	> 24
Solventes				
Clorofórmio	X	X	X	X
Dioxano	X			
Diclorometano (DCM)	X	X	X	X
Acetato de etila	X		X	
Acetona	X		X	X
Tetraidrofurano (THF)	X		X	
Hexafluoroisopropanol (HFIP)	X	X	X	X
Tolueno		X		

Dados: ⁷¹.

Fonte: produzida pelo autor.

Tabela 5 – Características dos polímeros utilizados na confecção de arcabouços e hidrogéis para cartilagem, como solventes, massa molar, viscosidade (η) e polidispersão (Mw/Mn).

Polímero	Sistema solvente-polímero	Observações	Ref.
PDLLA/PLLA PEG	PLA-PEG/isopropanol, DCM, TEA, clorofórmio	PEG (Mw ~4 kDa e 1kDa);	72
PLLA	PLLA/1,4-dioxano	PLLA (Mw ~124 kDa e Mw/Mn ~1,83);	73
PLLA	PLLA/ HFIP, clorofórmio, DCM	PLLA (RESOMER© L207S) (η ~1.5–2.0 dL/g)	74
PLA, PGA PCL	PLA-PGA/DCM	PCL (Mw ~40 kDa; Mw/Mn ~1,2)	75 76
PDLLA	PDLLA-quitosana/ácido acético, DMSO, acetona	PDLLA (Mv ~1030 kDa); quitosana (η ~83.9 e Mw ~1410 kDa)	53 77
PLGA (75:25), HBC, PCL	PLGA/THF, DMF	PCL (Mw ~45 kDa); quitosana (Mw ~300 kDa); PLGA (Mw ~100 kDa)	78
PCL, PLL	PCL/ácido acético glacial	PCL (Mw ~70 – 90 kDa)	79
PCL	PCL-quitosana/ácido acético glacial- ácido fórmico	-	59
PCL	PCL/THF-DMF; COLI/HFIP	-	62
PCL + HA, PLGA	PCL-PLGA/ n-hexano - THF; PLGA/DCM	PCL (Mn ~45 kDa)	80
PLCL (70:30)	-	PLLCL (PURASORB PLC 7015) (η ~1,5 dl/g)	81
PLCL (70:30), quitosana	PLCL/clorofórmio, isopropanol, TREN	PLCL (Mw ~23 kDa)	82
PLLCL (50:50), COLI	PLCL/1,4-dioxano	PLCL (η ~1,67 dl/g); COLI (Mw ~300 kDa)	63
PLCL (70:30), quitosana	PLCL/1,4-dioxano, isopropanol, HMDA	PLCL (Mw ~23 kDa)	83 84
PLLCL (50:50)	PLCL/clorofórmio	PLCL (Mn ~190 kDa)	85

Fonte: produzida pelo autor.

Os solventes recomendados e algumas propriedades destes polímeros encontram-se na Tabela 4. As principais características utilizadas na confecção de arcabouços ou hidrogéis para TE da CA, como sistemas polímero-solvente, massa molecular, polidispersão, viscosidade e proporção de frações de copolímeros, encontradas em literatura, são apresentados na Tabela 5.

3.2 MÉTODOS

Os métodos empregados no trabalho foram a construção de figuras, gráficos e tabelas em Excel, a partir da compilação e da comparação de dados e propriedades obtidas em literatura, para os diferentes materiais de análise.

Para os solventes e polímeros, utilizando-se do método de Hoftyzer–Van Krevelen (contribuição de grupos), foram calculados os parâmetros de solubilidade de Hansen (Equações (3), (4), (5) e (6)) de ligações de dispersão (δ_d), polares (δ_p), de hidrogênio (δ_h) e total (δ); a partir das constantes de atração molar de ligações de dispersão (F_{di}) e polares (F_{pi}), das energias de coesão das ligações de hidrogênio (E_{hi}) e dos volumes molares (V , em $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) da literatura (Tabela 6) ⁸⁶.

Por serem 3 variáveis, elas se relacionam em gráficos 3D e, por isso, para uma visualização em 2D, utilizam-se os parâmetros δ_h e δ_v (Equação (7)). Este relaciona δ_d e δ_p , que possuem uma natureza termodinâmica mais similar entre si do que com δ_h . Os gráficos têm os pontos de polímeros centralizados em circunferências de raio 5 unidades, para comparação aos dos solventes ⁸⁶.

$$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V} \quad (3)$$

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V} \quad (4)$$

$$\delta_h = \sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{V}} \quad (5)$$

$$\delta_t = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2} \quad (6)$$

$$\delta_v = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2} \quad (7)$$

As tabelas e os gráficos de propriedades mecânicas dos polímeros comparam os valores encontrados para algumas propriedades medidas, através de valores mínimos e máximos dos resultados. Outras informações pertinentes também podem ser encontradas nas tabelas.

Tabela 6 – Contribuição de grupos estruturais para os parâmetros de solubilidade de Hansen (método de Hoftyzer–Van Krevelen)

Grupos estruturais	F_{di} (MPa ^{0,5} mol ⁻¹)	F_{pi} (MPa ^{0,5} mol ⁻¹) *	E_{hi} (Pa.m ³ mol ⁻¹) *
–CH ₃	420	0	0
–CH ₂ –	270	0	0
>CH–	80	0	0
>C<	70	0	0
–F	220	-	-
–Cl	450	550	400
–OH	210	500	20.000
–O–	100	400	3.000
–OCH	470	800	4.500
–CO–	290	770	2.000
–COOH	530	420	10.000
–COO–	390	490	7.000
–OOCH	530	-	-
>N–	20	80	5.000
–NH ₂	280	-	8.400
Fenil	1.430	110	0
Anel	190	-	-

*Para planos de simetria, multiplica-se por 0,5 (para 1 plano) e por 0,25 (para 2 planos) o δ_p e por 0 (para mais planos) δ_p e (para vários planos) δ_h .

Fonte: 86.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram coletadas as informações de dezenas de artigos contendo os materiais de análise (PLA, PCL e os copolímeros PLCL e PLGA), podendo estar associados a outros polímeros ou a materiais diversos, como tecidos e células (MSCs e condrócitos).

Os materiais e suas propriedades, como solventes e massa molecular, reunidas na Tabela 5, podem ser comparados com a Tabela 4. Alguns solventes recomendados são utilizados nos diferentes processos. Os parâmetros de solubilidade de Hansen, para os polímeros e seus solventes, foram reunidos da literatura e calculados a partir do método de Hoftyzer–Van Krevelen, reunindo-os em tabelas e gráficos e avaliando-se a miscibilidade entre eles.

As propriedades mecânicas, e outras informações pertinentes encontradas, como materiais, métodos e células utilizadas, foram então reunidas e resumidas em tabelas e figuras, comparando-se a valores de CA da literatura.

4.1 SOLVENTES

Alguns solventes conhecidos foram relacionados nas tabelas a seguir (Tabela 7 e Tabela 8) e reunidos em gráficos (Figura 8 e Figura 9), com seus parâmetros de Hansen da literatura ou calculados por contribuição de grupo pelo método de Hoftyzer–Van Krevelen e seus volumes molares; sendo compatíveis ou não com os polímeros analisados.

Tabela 7 – Parâmetros de Hansen de solventes e polímeros da literatura. Solventes ordenados por valor de δ_h e polímeros ao fim.

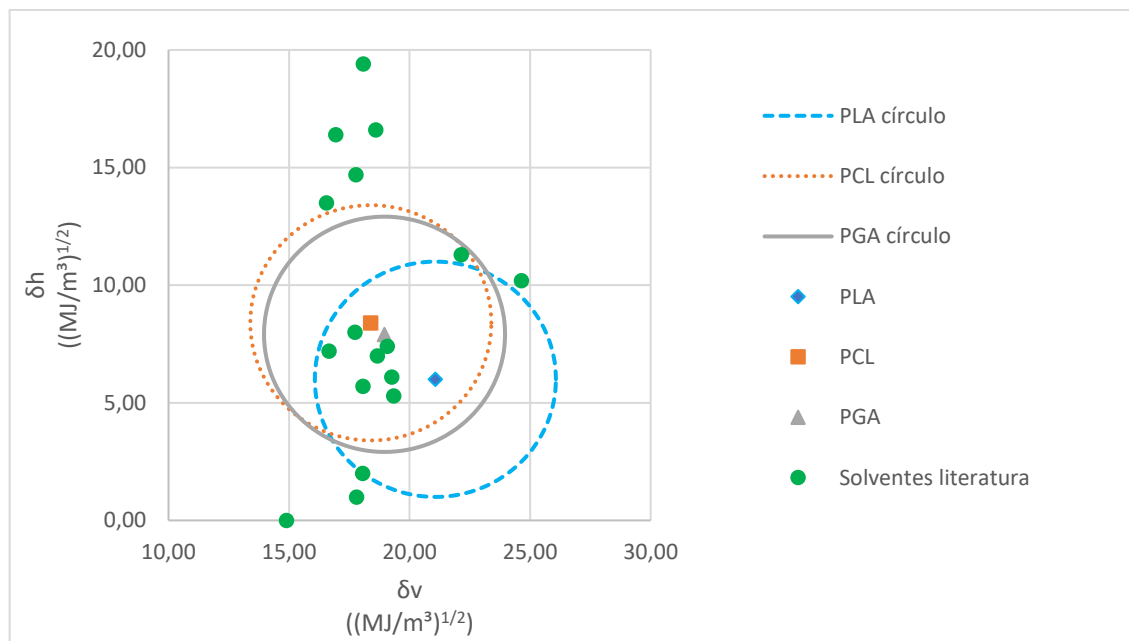
Solvente / Polímero	δ_d ((MJ/m ³) ^{1/2})	δ_p ((MJ/m ³) ^{1/2})	δ_h ((MJ/m ³) ^{1/2})	δ_v ((MJ/m ³) ^{1/2})	δ_t ((MJ/m ³) ^{1/2})	V molar (cm ³ /mol)
Água	15,50	16,00	42,30	22,28	47,81	18,0
Etanol	15,80	8,80	19,40	18,09	26,52	58,5
Ácido fórmico	14,30	11,90	16,60	18,60	24,93	37,8
Isopropanol	15,80	6,10	16,40	16,94	23,58	76,8
HFIP	17,20	4,50	14,70	17,78	23,07	105,3
Ácido acético	14,50	8,00	13,50	16,56	21,37	57,1
DMF	17,40	13,70	11,30	22,15	24,86	77,0
DMSO	18,40	16,40	10,20	24,65	26,68	71,3
THF	16,80	5,70	8,00	17,74	19,46	81,7
Dioxano	19,00	1,80	7,40	19,09	20,47	85,7
Acetato de etila	15,80	5,30	7,20	16,67	18,15	98,5
Acetona	15,50	10,40	7,00	18,67	19,94	74,0
DCM	18,20	6,30	6,10	19,26	20,20	63,9
Clorofórmio	17,80	3,10	5,70	18,07	18,95	80,7
HMDA	16,80	9,60	5,30	19,35	20,06	130,6
Tolueno	18,00	1,40	2,00	18,05	18,16	106,8
TEA	17,80	0,40	1,00	17,80	17,83	138,6
N - hexano	14,90	0,00	0,00	14,90	14,90	131,6
PLA	18,60	9,90	6,00	21,07	21,91	57,2
PCL	17,70	5,00	8,40	18,39	20,22	102,3
PGA	17,09	8,21	7,91	18,96	20,55	38,3

*Dados: V molares de PLA, PCL e PGA ⁸⁷; de HMDA calculado ⁸⁸; e outros ⁸⁹. Parâmetros de HDMA⁹⁰; de PLA e PCL ⁹¹; de PGA ⁹²; e outros ⁸⁹.

Fonte: produzida pelo autor.

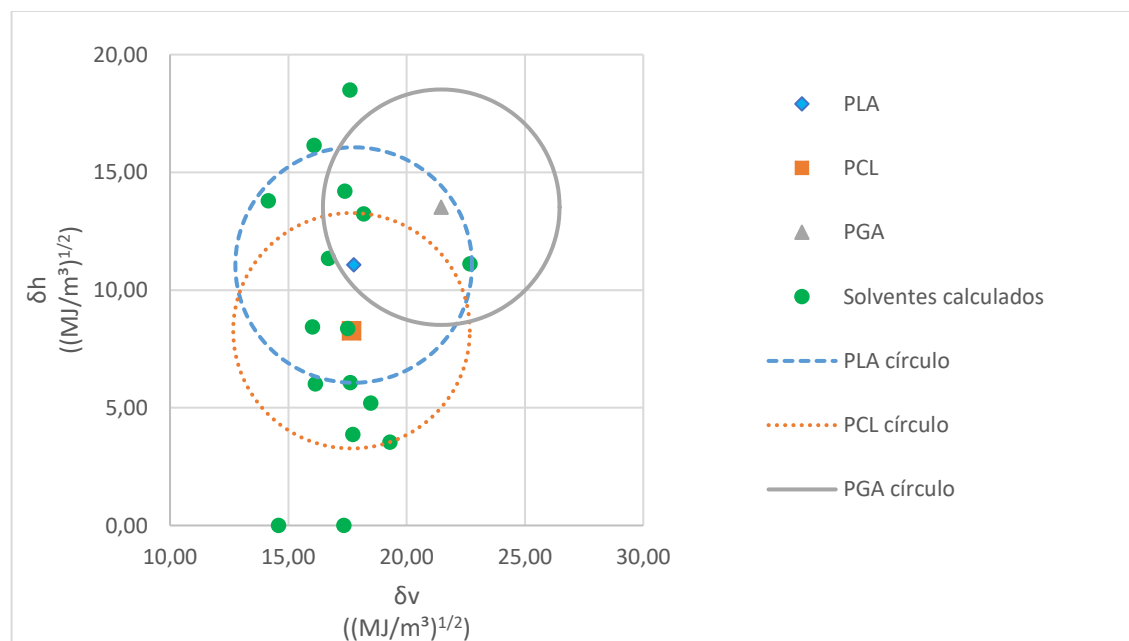
Os solventes tabelados foram colocados em ordem decrescente de δ_h para facilitar a visualização dos gráficos, uma vez que, notou-se que os valores de δ_h variam mais do que os de δ_v .

Figura 8 – Gráfico de parâmetros de Hansen, δ_h por δ_v $((\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2})$, retirados da literatura, para polímeros PLA, PCL e PGA, e solventes da Tabela 7.



Fonte: produzida pelo autor.

Figura 9 – Gráfico de parâmetros de Hansen, δ_h por δ_v $((\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2})$, calculados por contribuição de grupo, para polímeros PLA, PCL e PGA, e solventes da Tabela 8.



Fonte: produzida pelo autor.

Comparando-se a Figura 8 e a Tabela 7, para valores da literatura, os polímeros no gráfico estão bem próximos entre si. A região interna aos 3 círculos de raio 5 $((\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2})$ compreende os próprios polímeros e alguns solventes, os quais são classificados como bons solventes, tais como clorofórmio, DCM e dioxano, já utilizados em produção de arcabouços (Tabela 5).

Quanto à Tabela 8 e à Figura 9, valores calculados por contribuição de grupo, os polímeros estão também próximos entre si, porém mais distantes do que para os valores da literatura (Figura 8). Para os polímeros, aqui, apenas o PLA se encontra nos círculos do PCL e do PGA; então, PCL e PGA parecem não ter uma solubilidade tão boa, embora, sejam amplamente utilizados juntos em misturas poliméricas; ou seja, eles provavelmente devem apresentar compatibilidade parcial.

Tabela 8 – Parâmetros de Hansen de solventes e polímeros, calculados por contribuição de grupo pelo método de Hoftyzer–Van Krevelen. Solventes ordenados por valor de δ_h e polímeros ao fim.

Solvente / Polímero	δ_d $((\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2})$	δ_p $((\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2})$	δ_h $((\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2})$	δ_v $((\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2})$	δ $((\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2})$	V molar (cm^3/mol)
Ácido fórmico	17,99	24,96	25,46	30,77	39,93	37,8
Etanol	15,38	8,55	18,49	17,60	25,53	58,5
Isopropanol	14,71	6,51	16,14	16,09	22,79	76,8
TREN	16,55	5,34	14,20	17,39	22,45	149,8
HFIP	13,96	2,37	13,78	14,16	19,76	105,3
Ácido acético	16,64	7,36	13,23	18,19	22,50	57,1
HDMA	16,70	0,00	11,34	16,70	20,19	130,6
DMF	17,27	14,69	11,11	22,68	25,25	77,0
Acetato de etila	15,23	4,97	8,43	16,02	18,10	98,5
Dioxano	17,15	3,48	8,37	17,50	19,40	85,7
THF	16,77	5,42	6,06	17,62	18,64	81,7
TEA	15,08	5,77	6,01	16,15	17,23	138,6
Acetona	15,27	10,41	5,20	18,48	19,20	74,0
Clorofórmio	17,72	0,00	3,86	17,72	18,13	80,7
DCM	18,31	6,09	3,54	19,29	19,62	63,9
N - hexano	14,59	0,00	0,00	14,59	14,59	131,6
Tolueno	17,32	1,03	0,00	17,35	17,35	106,8
PLA	15,56	8,57	11,06	17,76	20,93	57,2
PCL	17,01	4,79	8,27	17,67	19,51	102,3
PGA	17,23	12,79	13,52	21,46	25,37	38,3

*Dados: V molares de PLA, PCL e PGA ⁸⁷; de HMDA e TREN calculados ⁸⁸; e outros ⁸⁹.

Fonte: produzida pelo autor.

Os solventes inscritos aos círculos estão na Tabela 9. A água na Figura 8 e o ácido fórmico na Figura 9, bem distantes dos círculos, nem aparecem nos gráficos por seus maiores valores de δ_h e δ_v , fora do intervalo mostrado.

Tabela 9 – Solventes inscritos aos círculos dos polímeros PLA, PCL e PGA, nos gráficos de parâmetros δ_h por δ_v ($(\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2}$), da literatura e calculados por contribuição de grupo (Figura 8 e Figura 9).

PLA literatura	PCL literatura	PGA literatura	PLA calculado	PCL calculado	PGA calculado
THF	THF	THF	TREN	TEA	TREN
Dioxano	Dioxano	Dioxano	Ácido acético	Acetona	Ácido acético
Acetato de etila	Acetato de etila	Acetato de etila	DMF	Clorofórmio	DMF
Acetona	Acetona	Acetona	HFIP	DCM	
DCM	DCM	DCM	HDMA	HDMA	
Clorofórmio	Clorofórmio	Clorofórmio	Acetato de etila	Acetato de etila	
HMDA	HMDA	HMDA	Dioxano	Dioxano	
tolueno	DMF	DMF	THF	THF	

Fonte: produzida pelo autor.

Da literatura, o PLA pode ter boa compatibilidade com solventes como ácido fórmico, ácido acético, tolueno, DMF, DMSO, clorofórmio, dioxano, DCM, acetato de etila, acetona, THF e HFIP, e ruim com etanol, isopropanol, hexano e água (Tabela 4) ^{71; 93}.

O PCL pode ter como solventes ácido acético, THF, dioxano, clorofórmio, DCM, tolueno, acetona; e não-solventes etanol, isopropanol, hexano e água (Tabela 4) ^{71; 94}. Para ambos, os parâmetros conseguiram indicar muitos solventes e não-solventes, como água, etanol, isopropanol e hexano, que estavam bem distantes dos círculos. O ácido fórmico foi uma exceção que embora distante dos círculos é uma solvente de PLA.

O PGA, por sua alta cristalinidade, é pouco solúvel na maioria dos solventes comuns, como o isopropanol, sendo em HFIP e possivelmente em clorofórmio, DCM e tolueno (Tabela 4) ^{71; 87}. Os parâmetros indicaram clorofórmio, DCM e outros que são não-solventes e não indicaram tolueno e HFIP.

Assim, os parâmetros de Hansen conseguiram ter uma boa indicação de correlação na avaliação de miscibilidade de solventes com PLA e PCL, apesar de algumas diferenças, mas não muito com PGA. Nem todos os solventes puderam ser avaliados quanto a miscibilidade, devido à falta de estudos encontrados.

Assim, apesar de algumas diferenças nos valores, o método de contribuição de grupos consegue aproximar bem os parâmetros de solubilidade de Hansen da literatura, que podem ser um bom indicativo de compatibilidade; mas não condição completamente suficiente para afirmá-lo, devido a outros fatores envolvidos. A boa relação observada entre os polímeros pode ser uma boa razão de os copolímeros PLGA e PLCL serem bastante difundidos.

Quanto aos solventes orgânicos, um ponto importante a se comentar, é se eles devem ou não ser colocados junto aos biomateriais em determinadas aplicações médicas.

Embora eles sejam muito utilizados na fabricação de arcabouços e hidrogéis, existem algumas limitações e preocupações quanto a valores residuais deixados após a sua extração, havendo técnicas de minimização residual, e algumas livres de solvente, em polímeros como PLA, PLGA e PCL ^{95; 96; 97; 98}.

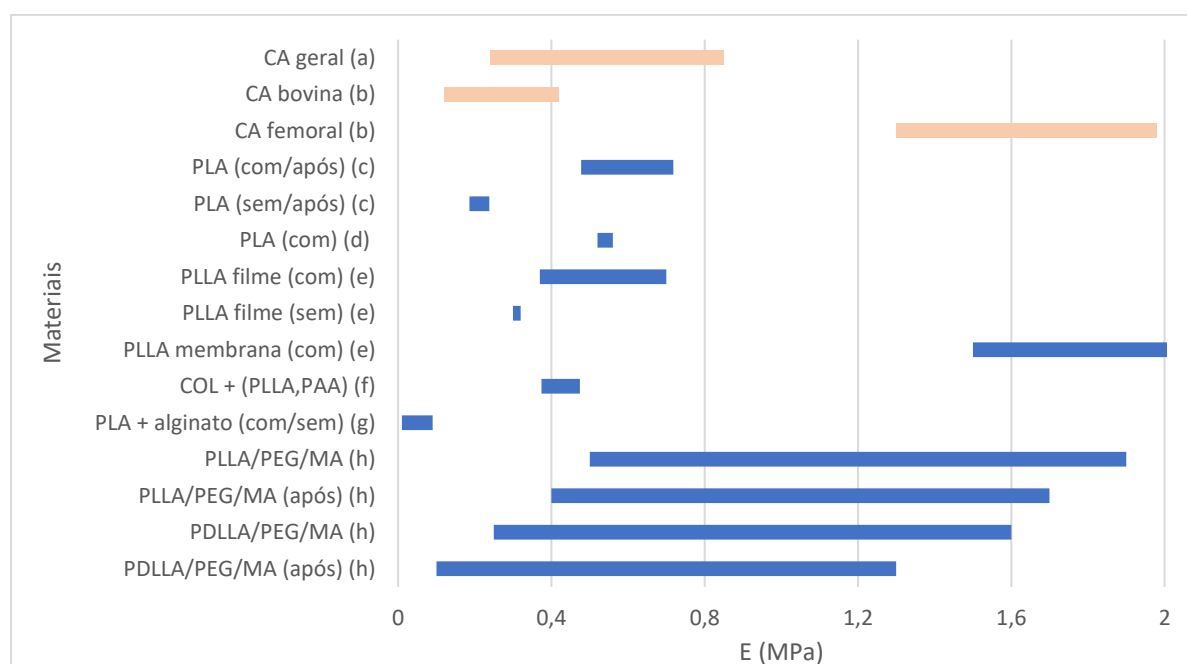
Entretanto, há poucos estudos focados nos efeitos adversos residuais, como a toxicidade de células e tecidos; sendo comentado que a presença ou ausência, a quantidade e a tendência, estão relacionadas a afinidade entre polímeros e solventes.

Portanto, seria recomendado, no pós-tratamento, estudar os sistemas polímero-solvente, verificando o teor residual do solvente, comparando-o a estudos prévios, recomendações e quantidades limites da saúde, e a sua toxicidade às células e aos tecidos do organismo ^{99; 100}.

4.2 PLA

As propriedades mecânicas de PLA e materiais associados encontradas em literatura foram reunidas na Tabela 10, com os métodos empregados e observações, como o tipo de suporte (arcabouços porosos, filmes, membranas e hidrogéis) e as células utilizadas (MSCs e condrócitos, humanos ou animais).

Figura 10 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Young (E) de compressão, em MPa, para CA (a, b) e arcabouços/hidrogéis de PLA (c–h) da Tabela 10 .



Dados: a (Tabela 1), b (Tabela 2), c¹⁰¹, d¹⁰², e⁷³, f⁶¹, g⁴⁷, h⁷².

Fonte: produzida pelo autor.

Os módulos de Young (E) de compressão de materiais com PLA da Figura 10 atingiram valores próximos à da CA. As variações se devem a diferentes materiais combinados, suas propriedades (Tabela 5) e métodos de fabricação. Alguns valores tabelados ^(73, 103, 53 e 75) não foram incluídos na figura, por serem bem maiores que os da CA. Nota-se, na Tabela 5, que o PDLLA ⁵³ de altíssima massa molar foi o que apresentou o maior valor de E encontrado, muito acima dos demais, mas não há aqui uma relação clara entre essas propriedades para o PLA.

Tabela 10 – Propriedades mecânicas de PLA, outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (continua)

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PLA	E (compressão) (MPa) ~0,31 – 3,87 (PLA) 0,212 ± 0,0260 (PLA, após semanas) 0,598 ± 0,120 (PLA, cartilagem, após semanas)	Revestimento por pressão	Blocos de PLA e PLA com cartilagem; MPCs humanas	101
PLA	E (compressão) (MPa) ~0,520 ~0,560 (após semanas)	Impressão 3D	Malha 3D; condrócitos bovinos	102
PLLA	E (compressão) (MPa) ~4,5 (membrana) ~1,5 – 4 (membrana + células) ~0,31 (filme) ~0,37 – 0,7 (filme + células)	Fusão entre moldes; freeze-extraction; lixiviação de agente porogênico	Filmes e membranas finas porosas; MSCs humanas	73
PLLA	Módulo elástico (tração) ~25 – 425 MPa	Eletrofiação	Arcabouço fibroso poroso; MSCs humanas	74
PLLA	Módulo de compressão instantâneo 12 ±4 (kPa) (PLLA) 63 ±12 (PLLA + CA) Módulo de relaxação (kPa) 6 ±3 (PLLA) 22 ±9 (PLLA + CA) Módulo de Tração (kPa) 300 ± 60 (PLLA) 595 ±200 (PLLA + CA) Resistência à Tração (kPa) 180 ± 80 (PLLA) 300 ± 250 (PLLA + CA)	-	Arcabouço de PLLA de não-tecido em lâminas; condrócitos de coelho	104
PLLA + PAA + COL	Módulo de compressão (kPa) (após semanas) 261,83 ±25 (COL) 424,06 ±50 (COL/PLLA/PAA)	Liofilização e reticulação	Arcabouço híbrido poroso; condrócitos de coelho	61

Tabela 10 – Propriedades mecânicas de PLA, outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (continuação)

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PLA + alginato	E (compressão) (MPa) 0,05 ±0,04 (com células) 0,05 ±0,02 (sem células) Permeabilidade ($10^{-5} \text{ m}^4 \text{ N}^{-1} \text{ s}^{-1}$) 10,2 ±8,8 (com células) 8,2 ±4,7 (sem células)	-	Matriz de PLA; MSCs caninas	47
PLA + alginato (A) + HA	Módulo de compressão (MPa) (com células) ~1,7 (PLA) ~2,4 (PLA/A) ~2,7 (PLA/HA/A) ~3,4 (PLA/A, após semanas) ~3,6 (PLA/HA/A, após semanas) G* (MPa) (com células) * ~3,5 (PLA) ~4,8 (PLA/A) ~8,2 (PLA/A, após semanas) ~7 (PLA/HA/A) ~11 (PLA/HA/A, após semanas)	Impressão 3D	Hidrogel, hidrogel reticulado (biotintas); condrócitos humanos	103
PDLLA + quitosana	Resistência a tração (MPa) 2,72 ± 0,28 (PLA controle) ~1,0 – 2,5 (PLA/quitosana) 0.19 ± 0.02 (quitosana) Alongamento na ruptura (%) 4,9 ± 1,13 (PLA controle) ~7,4 – 24,5 (PLA/quitosana) 51,7 ± 4,36 (quitosana) E (MPa) 80,1 ± 6,52 (PLA controle) ~14 – 65 (PLA/quitosana) 2,12 ± 0,23 (quitosana)	Lixiviação de agente porogênico	Arcabouço poroso; condrócitos de coelho	53

Tabela 10 – Propriedades mecânicas de PLA, outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (conclusão)

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PDLLA + PEG + MA	E (compressão) (MPa) ~0,25 – 1,6 ~0,10 – 1,3 (após semanas)	Foto-reticulação	Hidrogel 3D; BMSCs humanas	72
PLLA + PEG + MA	E (compressão) (MPa) ~0,50 – 1,9 ~0,40 – 1,7 (após semanas)	Foto-reticulação	Hidrogel 3D; BMSCs humanas	72
PLA + PGA	E (compressão) (MPa) ~5,1 – 40 (PGA/PLA) ~9 (PGA/PLA + células)	Impressão 3D (FDM)	Compósito de fibras de PGA revestido por PLA; condrócitos caprinos	75
PLLA + PGA	H _A (MPa) ~0,919 (sem células) ~0,3 – 1,1 (com células, após semanas) Módulo de cisalhamento (MPa) 0,460 (sem células) ~0,049 – 0,515 (com células) Permeabilidade ($10^{-15} \text{ m}^4 \text{ N}^{-1} \text{ s}^{-1}$) 1,77 (sem células) ~1,44 (com células)	Similar a solvent-casting e lixiviação de agente porogênico	Disco espesso; condrócitos (COLII) caninos	105

* Módulo de cisalhamento dinâmico $|G^*|$ calculado a partir de G'' e G' .

Fonte: produzida pelo autor.

É esperado que o PLLA apresente melhores propriedades do que o PDLA, devido a sua cristalinidade, sendo isso observado levemente em h^{72} (Figura 10). Pelos dados, houve aumento do módulo com adição de células em c^{101} , nos filmes de e^{73} e em g^{47} ; e redução em membranas de e^{73} (Figura 10). Também, observou-se redução de E, após semanas, em h^{72} .

Por haver poucos valores de outras propriedades mecânicas, não foram realizadas outras figuras, mas elas foram comparadas em relação à CA (Tabela 1). Obteve-se, de propriedades de tração, módulo elástico superior (PLLA⁷⁴) e inferior (PLLA¹⁰⁴); módulo de relaxação na faixa (PLLA¹⁰⁴); resistência superior (PLLA¹⁰⁴) e inferior (PDLLA, quitosana⁵³); e alongamento na ruptura inferior (PDLLA, quitosana⁵³). Por fim, houve valores de permeabilidade muito maior (PLA, alginato⁴⁷) e na faixa (PLLA, PGA¹⁰⁵); módulo H_A na faixa (PLLA, PGA, com e sem células¹⁰⁵); e módulo de cisalhamento na faixa (PLLA, PGA, com e sem células¹⁰⁵) e superior (PLA, alginato, HA¹⁰³).

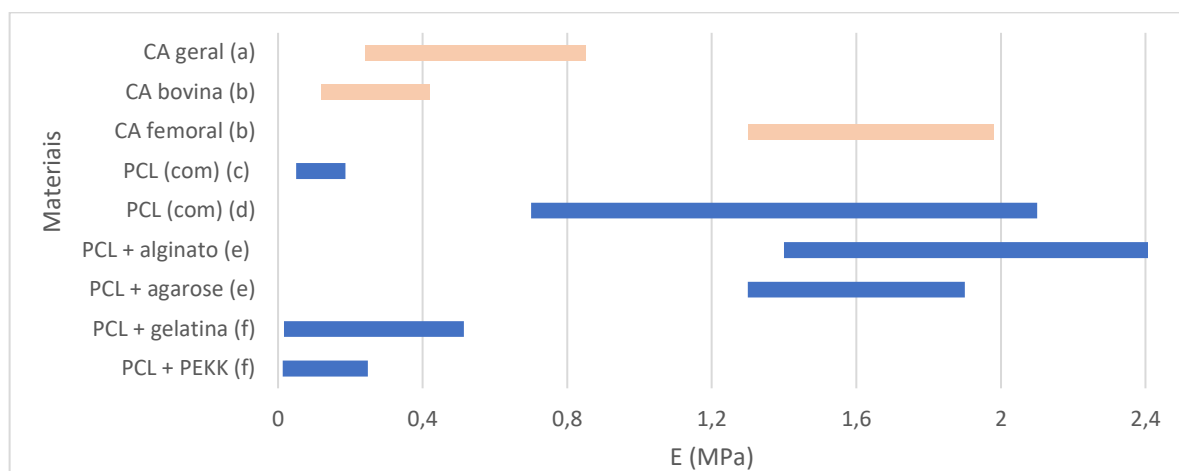
Desta forma, foi observado que o módulo de compressão (E) foi a principal propriedade mecânica medida, pelos estudos encontrados na literatura. Isto talvez se deva ao fato de que a articulação do joelho está mais condicionada a esforços de compressão, e pela facilidade em encontrar e executar métodos padronizados de avaliação (confinado, não-confinado e indentado).

De modo geral, alguns experimentos da literatura puderam chegar a valores dentro da faixa da CA para diferentes propriedades mecânicas de compressão, tração e cisalhamento. Contudo, existe uma grande variabilidade de fatores, como materiais e métodos, e seriam necessários mais dados de propriedades mecânicas, além da compressão, para uma análise completa, como o atrito, que não foi avaliado.

4.3 PCL

As propriedades mecânicas de PCL e materiais associados encontradas em literatura foram reunidas na Tabela 11, com os métodos empregados e observações, como o tipo de suporte (arcabouços porosos e hidrogéis) e as células utilizadas (MSCs e condrócitos, humanos ou animais).

Figura 11 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Young (E) de compressão, em MPa, para CA (a, b) e arcabouços/hidrogéis de PCL (c–f) da Tabela 11.

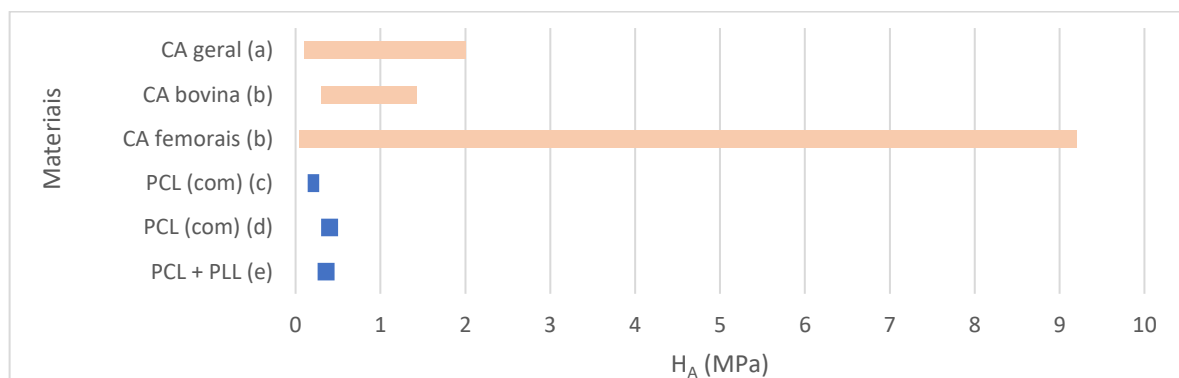


Dados: a (Tabela 1), b (Tabela 2), c¹⁰⁶, d¹⁰⁷, e⁴⁸, f¹⁰⁸.

Fonte: produzida pelo autor.

Os módulos de Young (E) de compressão para materiais com PCL se apresentam na Figura 11, atingindo-se faixa de valores próximos à da CA, para diferentes materiais combinados. Alguns, apresentando valores tabelados ^(75 e 78) superiores, não estão incluídos na figura.

Figura 12 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Agregado (H_A), em MPa, para CA (a, b) e arcabouços/hidrogéis de PCL (c–e) da Tabela 11.



Dados: a (Tabela 1), b (Tabela 2), c¹⁰⁶, d¹⁰⁷, e⁷⁹.

Fonte: produzida pelo autor.

Os módulos de Agregado (H_A) para materiais de PCL se apresentam na Figura 12, atingindo valores baixos, mas dentro da faixa de CA, como o PCL com células (c^{106} , d^{107}). Foram encontrados também valores de módulo de compressão não especificado⁴⁹, mas que são superiores aos de E e na faixa de H_A para CA.

Nota-se que as massas molares das PCLs (Tabela 5) para diferentes valores de módulos de compressão são relativamente próximas, assim a relação entre as propriedades é inconclusiva.

Desta forma, os módulos E e H_A foram as principais propriedades mecânicas medidas em literatura, possivelmente, pelos esforços compressivos serem muito influentes sobre a articulação. Comparando-se outras propriedades da Tabela 11, obteve-se, de propriedades, permeabilidade hidráulica, módulo de cisalhamento e módulos de tração, algumas delas dentro da faixa da CA (Tabela 1). Por não haver muitos valores delas, não foram realizadas outras figuras.

De modo geral, alguns experimentos de PCL puderam chegar a valores dentro da faixa da CA para diferentes propriedades mecânicas de compressão, tração e cisalhamento, assim como para PLA. Contudo, também, existe uma grande variabilidade de fatores e a necessidade de outras medidas, além da compressão, para uma análise completa, como o atrito, que não foi avaliado.

Tabela 11 – Propriedades mecânicas de PCL e outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (continua).

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PCL	H_A (com células) 0,141 – 0,279 (MPa) E (compressão) (com) 0,050 – 0,186 (MPa) $ G^* $ (com) 22,4 – 44,4 (kPa) Permeabilidade (com) 1,6 – 29 ($10^{-15} \text{ m}^4 \text{ N}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	Tecelagem	Arcabouço 3D de tecido de PCL; MSCs humanas	106
PCL	E (compressão) (com células) ~0,7 – 2,1 MPa H_A (com) ~0,3 – 0,5 MPa	Tecelagem orientada	Arcabouços 3D de PCL de tecido revestidos com PLL; BMSCs humanas	107
PCL + COLI	Módulo de Tração (com células) ~30 – 37 MPa (PCL) ~25 – 38 MPa (PCL/COL)	Eletrofiiação	Arcabouço de PCL com fibras de COLI; MSCs bovinas	62
PCL + alginato	Módulo de compressão 125,3 ± 45,4 kPa (alginato) 2,61 ± 0,45 MPa (PCL) 2,64 ± 0,34 MPa (com células)	Impressão 3D	Arcabouço híbrido 3D (PCL em hidrogel de alginato); ASCs humanas e condrócitos de coelho	49
PCL + alginato	E (compressão) ~2,1 ± 0,7 MPa	Tecelagem orientada, Impressão 3D	Fibras de PCL com hidrogéis de alginato (biotintas); BMSCs suínas	48
PCL + agarose	E (compressão) ~1,6 ± 0,3 MPa	Tecelagem orientada, Impressão 3D	Fibras de PCL, com hidrogéis de agarose (biotintas); BMSCs suínas	48
PCL + HA	E (compressão) ~25 – 64 MPa	Impressão 3D FDM (modelagem de deposição fundida)	Arcabouço 3D de PCL/HA; BMSCs caprinas	75

Tabela 11 – Propriedades mecânicas de PCL e outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (conclusão).

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PCL + gelatina	Módulo de compressão (fibra) $0,48 \pm 0,12 - 1,53 \pm 0,12$ GPa E (compressão) (kPa) $17,57 \pm 1,40 - 484,01 \pm 30,18$ Módulo de tração (taxa constante) $10,19 \pm 4,49 - 22,60 \pm 2,44$ Mpa	Eletrofiação	Arcabouços “core-shell”, com núcleos de gelatina, e concha externa de PCL	108
PCL + PEKK	Módulo de compressão (fibra) $0,55 \pm 0,10 - 1,74 \pm 0,22$ GPa E (compressão) (kPa) $14,55 \pm 1,43 - 227,67 \pm 20,39$ Módulo de tração (taxa constante) $5,42 \pm 1,05 - 12,00 \pm 1,96$ MPa	Eletrofiação	Arcabouços “core-shell”, com núcleos de PEKK e concha externa de PCL	108
PCL + PLL	H_A (MPa) $0,26 - 0,46$ Permeabilidade ($10^{-15} \text{ m}^4 \text{ N}^{-1} \text{ s}^{-1}$) $0,5 - 2.000$	Tecelagem orientada	Arcabouço 3D de tecido de PCL revestido de PLL; MSCs humanas	79
PCL + PLGA + HBC	E (compressão) (com células) $\sim 1,4$ MPa (HBC/PLGA) ~ 5 (PCL/HBC) ~ 5 PCL/HBC/PLGA) $\sim 3,5$ (PCL/HBC, após semanas) $\sim 2,7$ (PCL/HBC/PLGA, após)	Eletrofiação, Impressão 3D	Arcabouços 3D de PCL com hidrogel de HBC e fibras de PLGA MSCs humanas	78
PCL + quitosana	$ G^* $ (MPa)* $\sim 51 \pm 3$	Eletrofiação	Fibras de PCL- quitosana em hidrogel de COL; condrócitos suínos	59

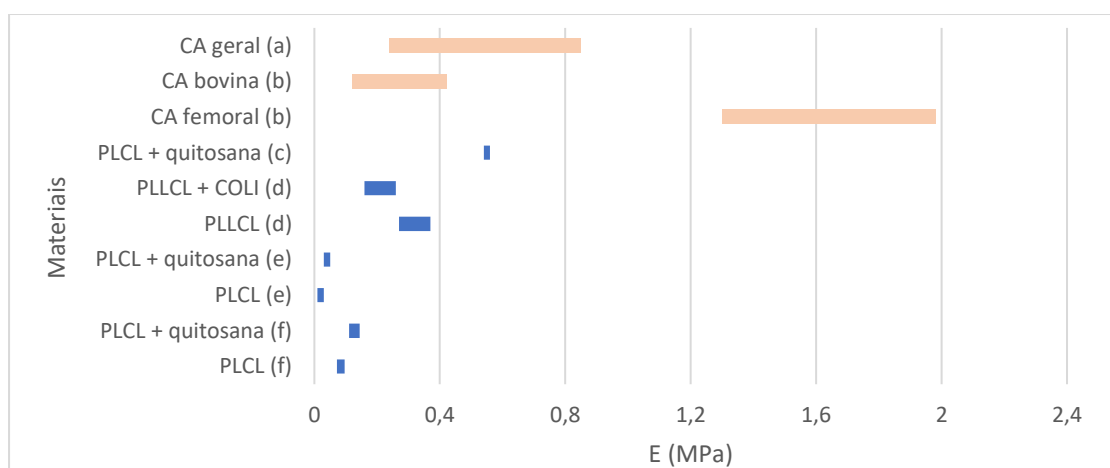
Módulo de cisalhamento dinâmico $|G^|$ calculado a partir de G'' e G' . Fonte: produzida pelo autor.

4.4 PLCL

As propriedades mecânicas de PLCL e materiais associados encontradas em literatura foram reunidas na Tabela 12, com os métodos empregados e observações, como o tipo de suporte (arcabouços porosos) e as células utilizadas (MSCs e condrócitos, humanos ou animais).

Os módulos de Young (E) de compressão para CA e PLCL se apresentam na Figura 13, para comparação e análise. Os poucos valores encontrados foram baixos, comparando-se aos de CA, ou mesmo de PLA (Figura 10) e PCL (Figura 11); embora alguns estiveram na faixa da CA. Pelos dados, a adição de quitosana promoveu um leve aumento no módulo do PLCL em e⁸³ e f⁵⁷ (Figura 13), e a adição de COLI uma leve queda em d⁶³ (Figura 13).

Figura 13 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Young (E) de compressão, em MPa, para CA (a, b) e arcabouços de PLCL (c–f) da Tabela 12.



Dados: a (Tabela 1), b (Tabela 2), c⁸², d⁶³, e⁸³, f⁵⁷.

Fonte: produzida pelo autor.

Foi encontrado um módulo de compressão maior para PLLCL⁸¹, mas não é especificado o tipo, sendo bem maior do que os módulos E e H_A de CA da literatura. Porém, na Tabela 2, é possível encontrar valores nesta faixa, em métodos indentados de tipos também não especificados.

Não foi possível comparar as outras propriedades medidas de PLCL com as de CA. Verificou-se que não há muitos estudos relacionados, dentre os quais alguns não realizaram medições de propriedades mecânicas^{109; 110; 111; 112}. Isto dificulta a

análise da aplicação do PLCL para tais finalidades biomédicas, já que a articulação está submetida a muitos carregamentos.

Tabela 12 – Propriedades mecânicas de PLCL e outros materiais associados, métodos e observações (arcabouços, hidrogéis e células).

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PLLCL (70:30)	Módulo de compressão 9,98 ± 1,41 MPa Tensão de compressão (50% ε) 8,59 ± 1,35 MPa Módulo de Resiliência 1,57 ± 0,12 MPa	<i>Laser micromachining</i> e crimpagem térmica	Substrato 3D poroso; MSCs de coelhos	81
PLLCL	Deformação máxima: ~0,08 – 0,45 (PLCL) ~0,02 (cartilagem)	Impregnação de sais e lixiviação	Esponjas	85
PLLCL (50:50) + COLI	E (compressão): 0,32 ± 0,05 MPa (PLCL) 0,21 ± 0,05 (PLCL/COLI)	Impressão 3D LDM, liofilização	Malhas 3D de PLCL e PLCL com COLI; condrócitos de coelho	63
PLCL (70:30) + quitosana	E (compressão) ~0,55 MPa	Lixiviação de agente porogênico e liofilização	Arcabouço poroso; MSCs humanas	82
PLCL (70:30) + quitosana	E (compressão): 0,02 ± 0,01 MPa (PLCL) 0,04 ± 0,01 (quitosana/PLCL) 0,53 ± 0,22 (cartilagem) Tensão de relaxação: ~0 – 5 kPa (arcabouços) ~45 – 65 (cartilagem)	Lixiviação do agente porogênico, liofilização, freeze-extraction, freeze- gelation	Arcabouço 3D poroso; condrócitos humanos	83
PLCL (70:30) + quitosana	E (compressão) (kPa) 84,1 ± 12,5 (PLCL) 128 ± 16,9 (PLCL/quitosana)	Lixiviação do agente porogênico, liofilização, freeze-extraction	Arcabouço poroso; BMSCs humanas	57

Fonte: produzida pelo autor.

4.5 PLGA

As propriedades mecânicas de PLGA e materiais associados encontradas em literatura foram reunidas na Tabela 13, com os métodos empregados e observações, como o tipo de suporte (arcabouços porosos, membranas e hidrogéis) e as células utilizadas (MSCs e condrócitos, humanos ou animais). Uma observação é a de o PVA (Figura 14) é biocompatível e bioinerte, mas não biodegradável, assim, seu arcabouço também não o é.

Tabela 13 – Propriedades mecânicas de PLGA e outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (continua)

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PLGA (70:30)	Módulo de compressão (MPa) 9,3 ± 0,5 (PLGA, seco) 3,53 ± 0,25 (PLGA, úmido) 4,20 ± 0,17 (PLGA/CA, seco) 1,03 ± 0,10 (PLGA/CA, úmido) 2,20 ± 0,17 (CA, seco) 0,11 ± 0,01 (CA, úmido)	Freeze-drying, liofilização, reticulação por UV	Arcabouço compósito de nanofibras de CA em PLGA; MSCs de coelho	113
PLGA (85:15)	E (compressão) (kPa) 42 ± 26 (nanofibra) *	Eletrofiação	Arcabouço de nanofibras de PLGA; BMSCs humanas	114
PLGA (75:25)	E (compressão) (MPa) 1,37 ± 0,45 – 2,54 ± 1,37 (com células, após semanas)	Lixiviação de agente porogênico, liofilização	Arcabouço compósito de PLGA; MSCs de coelho	115
PLGA (85:15)	Módulo de Tração (elástico) ~230 – 400 MPa (com células) ~230 – 380 (com, após semanas) Tensão no LRT ~10 – 15 (MPa) (com) ~5 – 7 (com, após)	Eletrofiação	Arcabouço de malhas de nanofibras de PLGA; MSCs humanas	116
PLGA	E (compressão) (com células) 2,011 ± 0,235 kPa (uniforme) 18,43 ± 2,401 kPa (gradual)	-	Arcabouços compósitos porosos graduais e uniformes de PLGA; ADSCs de coelho	117

Tabela 13 – Propriedades mecânicas de PLGA e outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (continuação)

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PLGA	Módulo de compressão (kPa) * ~30 – 80 (sem células) ~10 (com)	Eletrofiação	Placas de fibras de PLGA; MSCs humanas	118
PLGA (85:15)	E (compressão) (MPa) ~90 ± 30 (com células) ~30 ± 20 (sem)	Moldagem compressiva, lixiviação de agente porogênico	Arcabouços porosos; BMSCs de coelho	119
PLGA (75:25) + PLGA (50:50)	Módulo de tração (MPa) 65.68 ± 4.35 (50:50) 87.00 ± 1.79 (blenda) 110.78 ± 10.13 (75:25) 130.73 ± 10.14 (alinhadas) Tensão no LRT (MPa) 1.78 ± 0.24 (50:50) 3.19 ± 0.12 (blenda) 4.67 ± 0.31 (75:25) 5.71 ± 0.38 (alinhadas) Deformação no LRT (%) 112.50 ± 12.10 (50:50) 173.67 ± 8.66 (blenda) 145.50 ± 32.36 (75:25) 61.00 ± 7.00 (alinhadas)	Eletrofiação, casting	Arcabouços de malha de fibras não-alinhadas de PLGA (50:50), PLGA (75:25) e blenda (1:1) e alinhadas de PLGA (75:25), e membranas; condrócitos suínos	120
PLGA (85:15) + agarose	E (compressão) (kPa) ~3 ± 1 ~23 ± 5 (após semanas)	Moldagem	Arcabouço osteocondral (hidrogel); condrócitos bovinos	121
PLGA (50:50) + gelatina	E (compressão) (kPa) 22,7 6,9 (após semanas) H _A (kPa) 19,7 10,4 (após)	Freeze-drying	Arcabouços de PLGA-gelatina; condrócitos suínos	122

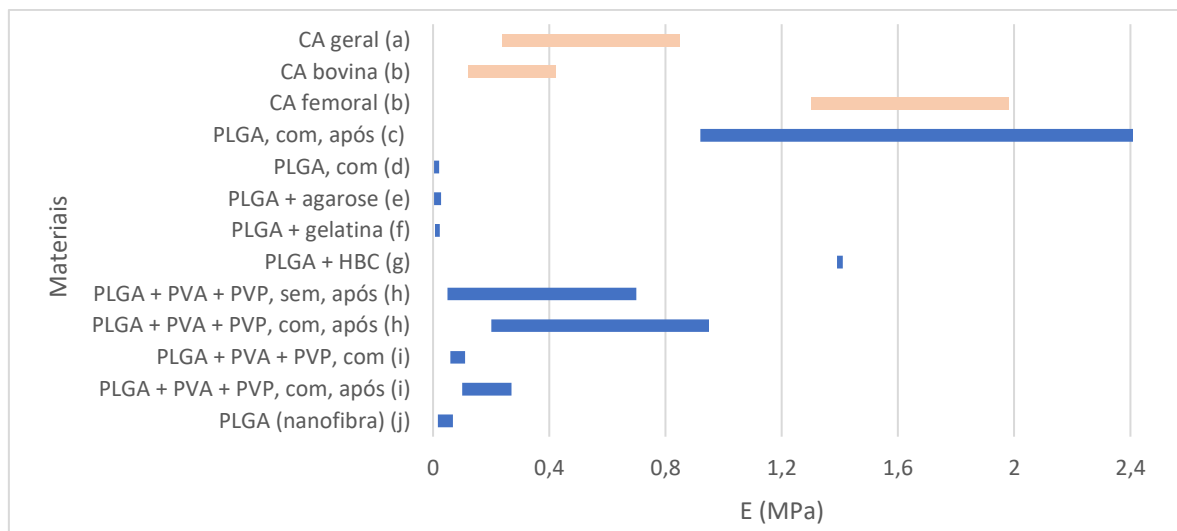
Tabela 13 – Propriedades mecânicas de PLGA e outros materiais associados, métodos e observações, como arcabouços, hidrogéis e células (conclusão)

Materiais	Propriedades Mecânicas	Métodos	Observações	Ref.
PLGA + PCL + HBC	E (compressão) (com células) ~1,4 MPa (HBC/PLGA) ~5 (PCL/HBC) ~5 PCL/HBC/PLGA) ~3,5 (PCL/HBC, após semanas) ~2,7 (PCL/HBC/PLGA, após)	Eletrofiação, impressão 3D	Arcabouços 3D de PCL com hidrogel de HBC e fibras de PLGA; MSCs humanas	78
PLGA (75:25) + PGA	E (compressão) (MPa) ~10 ± 4 (PLGA) ~8 ± 2 – 11 ± 4 (CA/PLGA) ~32 ± 7 – 48 ± 8 (CA/PLGA/PGA) E (compressão) (MPa) ~32 ± 7 (paralelo à fibra) ~6 ± 1 (perpendicular à fibra)	Moldagem	Arcabouços porosos (pastilhas) com fibras de PGA; CA suína e caprina	123
PLGA (50:50) + PVA + PVP	E (compressão) (após semanas) ~0,05 – 0,7 MPa (sem células) ~0,2 – 0,95 (com)	Emulsão dupla	Hidrogéis com PLGA; condrócitos bovinos	124
PLGA (50:50) + PVA + PVP	E (compressão) (MPa) ~0,06 – 0,11 (com células) ~0,10 - 0,27 (com, após semanas)	Emulsão- evaporação, freezing-thawing, lixiviação de agente porogênico	Compósito de hidrogéis com microesferas de PLGA; condrócitos de coelho	125

Fonte: produzida pelo autor.

Para o PLGA, as principais propriedades encontradas, com as quais foram construídos gráficos, foram o módulo de Young (E) de compressão (Figura 14) e a tensão no LRT (Figura 15). Porém, com exceção do módulo E, as outras propriedades estão muito distintas à da CA (Tabela 1 e Tabela 2), sendo valores superiores para módulos de tração ^(120 e 116) e deformação ⁽¹²⁰⁾ no LRT e inferiores para módulo de agregado (H_A) ⁽¹²²⁾ e tensão (Figura 15) no LRT.

Figura 14 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Módulo de Young (E) de compressão, em MPa, para CA (a, b) e arcabouços/hidrogéis de PLGA (c–j) da Tabela 13.

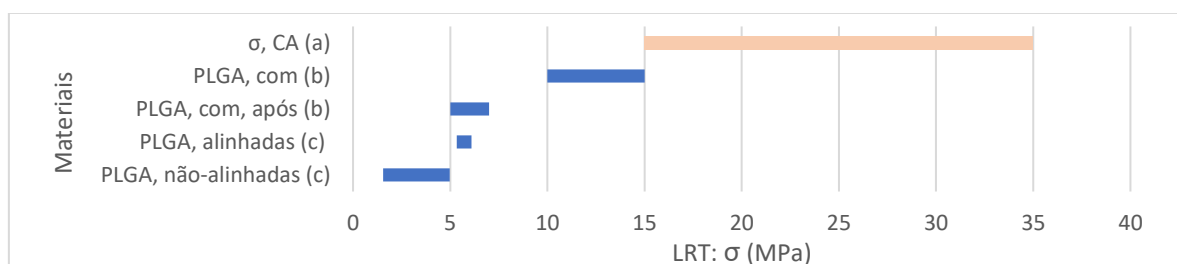


Dados: a (Tabela 1), b (Tabela 2), c¹¹⁵, d¹¹⁷, e¹²¹, f¹²², g⁷⁸, h¹²⁴, i¹²⁵, j¹¹⁴.

Fonte: produzida pelo autor.

Assim, os módulos de Young (E) de compressão da Figura 14 de arcabouços de PLGA atingiram uma faixa de valores próximos à da CA, assim como para PLA, PCL e PLCL. Alguns, não estão incluídos no gráfico, pois não foi especificado o tipo de módulo de compressão ^(113; 118) ou apresentam valores tabelados superiores ^(78; 119; 121; 123) aos da CA. Talvez, pelos esforços compressivos serem muito influentes sobre a articulação, que foram mais optadas as medições de propriedades de compressão para os biomateriais poliméricos.

Figura 15 – Intervalos de valores (barras) encontrados em literatura para Tração no Limite de Resistência à Tração (LRT), em MPa, para CA (a) e arcabouços de PLGA (b, c) da Tabela 13.



Dados: a (Tabela 1), b¹¹⁶, c¹²⁰.

Fonte: produzida pelo autor.

Deste modo, as propriedades mecânicas dos arcabouços de PLGA não foram muito satisfatórias, com exceção do módulo E. Além disso, não foram encontradas propriedades de cisalhamento e atrito, que também são fenômenos importantes e recorrentes na articulação.

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho teórico, foram analisadas as propriedades mecânicas de 40 estudos relacionados aos polímeros escolhidos (PLA, PCL, PLGA e PLCL), além de outros biomateriais associados a eles, amplamente utilizados na engenharia tecidual de construção de suportes (arcabouços e hidrogéis) para células, nos tratamentos em medicina regenerativa de lesões na cartilagem articular e de osteoartrite. Também, foram calculados os parâmetros de solubilidade de Hansen e comparados aos valores da literatura dos polímeros PLA, PCL e PGA e de alguns solventes, avaliando-se a miscibilidade deles.

Quanto aos parâmetros de Hansen, apesar de algumas diferenças, o método de contribuição de grupos de van Krevelen conseguiu se aproximar aos valores da literatura, que podem ser um bom indicativo de miscibilidade e compatibilidade entre os materiais, como indício da boa relação entre os polímeros de análise, de bons solventes e não-solventes. Todavia, não é condição completamente suficiente para afirmá-lo, devido a outros fatores envolvidos, como a cristalinidade do PGA que o torna mais insolúvel a solventes. Em geral, muitos solventes dentro dos círculos eram compatíveis ao PLA e à PCL, e muitos distantes dos círculos eram não-solventes, como água, isopropanol, etanol e hexano.

É importante ressaltar que, dependendo da afinidade entre materiais, o uso de solventes pode deixar teores residuais, que, segundo a literatura, estão relacionados a toxicidade às células. Então, a escolha do sistema polímero-solvente e de técnicas de minimização desses teores, ou de abordagens sem solventes, deve ser levada em conta na construção de arcabouços e hidrogéis, analisando-se os seus efeitos às células em futuros estudos.

Quanto à análise das propriedades mecânicas dos polímeros (PLA, PCL, PLCL e PLGA) da literatura, as principais medidas eram de propriedades compressivas de módulo de Young (E), provavelmente por ser a principal tensão na região articular do joelho e pela facilidade em encontrar e realizar os métodos usuais de avaliação. Algumas outras poucas propriedades de tração e cisalhamento, módulo de agregado (H_A) e permeabilidade hidráulica, também foram encontradas, mas nada sobre o atrito, que atinge valores muito baixos nas articulações sinoviais.

Para as propriedades gerais, notou-se que as massas molares dos polímeros para diferentes valores de módulos de compressão eram relativamente próximas, tornando a relação entre as propriedades inconclusiva

Em geral, a maioria das medidas de compressão de módulo de Young, e algumas das outras propriedades mecânicas, estavam na faixa de valores da CA, nas diferentes composições dos arcabouços e hidrogéis, com diversos métodos e células (condrócitos ou MSCs) de origem humana ou animal.

REFERÊNCIAS

- 1 SMITH, D. W. et al. **Articular Cartilage Dynamics**. Springer Singapore, 2019. ISBN 978-981-13-1473-5. Disponível em: < <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-1474-2> >.
- 2 MOBASHERI, A. et al. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. **F1000Res**, v. 8, 2019. ISSN 2046-1402.
- 3 JEUKEN, R. M. et al. Polymers in Cartilage Defect Repair of the Knee: Current Status and Future Prospects. **Polymers**, v. 8, n. 6, Jun 2016. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000379860500017 >.
- 4 IVIRICO, J. L. E. et al. Regenerative Engineering for Knee Osteoarthritis Treatment: Biomaterials and Cell-Based Technologies. **Engineering**, v. 3, n. 1, p. 16-27, Feb 2017. ISSN 2095-8099. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000398040300004 >.
- 5 JANNELLI, E.; FONTANA, A. Arthroscopic treatment of chondral defects in the hip: AMIC, MACI, microfragmented adipose tissue transplantation (MATT) and other options. **Sicot-J**, v. 3, Jun 2017. ISSN 2426-8887. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000412975000001 >.
- 6 WEI, X. et al. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 34, n. 6, p. 747-754, Jun 2013. ISSN 1671-4083. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000319915000006 >.
- 7 ULLAH, I.; SUBBARAO, R. B.; RHO, G. J. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. **Bioscience Reports**, v. 35, Apr 2015. ISSN 0144-8463. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000355682000015 >.
- 8 ZAKRZEWSKI, W. et al. Stem cells: past, present, and future. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 10, Feb 2019. ISSN 1757-6512. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000459929700001 >.
- 9 TREVISOL, T. C. et al. Nonwoven membranes for tissue engineering: an overview of cartilage, epithelium, and bone regeneration. **Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition**, v. 30, n. 12, p. 1026-1049, Aug 2019. ISSN 0920-5063. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000471576600001 >.

- 10 CROISIER, F.; JEROME, C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 49, n. 4, p. 780-792, Apr 2013. ISSN 0014-3057. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000317151600004 >.
- 11 SUNTORNNOND, R. et al. Biodegradable Polymeric Films and Membranes Processing and Forming for Tissue Engineering. **Macromolecular Materials and Engineering**, v. 300, n. 9, p. 858-877, Sep 2015. ISSN 1438-7492. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000360833100001 >.
- 12 RALEIGH, A. R. A. M. W. J. A. C. A. C. A. M. C. A. K. T. J. A. S. R. L. 6.7 Synovial Joints: Mechanobiology and Tissue Engineering of Articular Cartilage and Synovial Fluid ☆ . p. 107--134, 2017. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128035818093048> >.
- 13 KRISHNAN, Y. A. G. A. J. Cartilage diseases. **Matrix Biology**, v. 71-72, p. 51-69, 2018. ISSN 0945053X. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0945053X18301094> >.
- 14 ATHANASIOU, K. A. A. D. E. M. A. H. J. C. Articular Cartilage Tissue Engineering. **Synthesis Lectures on Tissue Engineering**, v. 1, n. 1, p. 1--182, 2009. ISSN 1944-0316. Disponível em: < <http://www.morganclaypool.com/doi/abs/10.2200/S00212ED1V01Y200910TIS003> >.
- 15 SOLTZ, M. A.; ATESHIAN, G. A. A conewise linear elasticity mixture model for the analysis of tension-compression nonlinearity in articular cartilage. **Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme**, v. 122, n. 6, p. 576-586, Dec 2000. ISSN 0148-0731. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000167111300003 >.
- 16 MOW, V. C. et al. BIPHASIC CREEP AND STRESS-RELAXATION OF ARTICULAR-CARTILAGE IN COMPRESSION - THEORY AND EXPERIMENTS. **Journal of Biomechanical Engineering-Transactions of the Asme**, v. 102, n. 1, p. 73-84, 1980. ISSN 0148-0731. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1980JE19600011 >.
- 17 HAYES, W. C.; MOCKROS, L. F. VISCOELASTIC PROPERTIES OF HUMAN ARTICULAR CARTILAGE. **Journal of Applied Physiology**, v. 31, n. 4, p. 562-+, 1971. ISSN 8750-7587. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1971K610300010 >.
- 18 LITTLE, C. J.; BAWOLIN, N. K.; CHEN, X. Mechanical Properties of Natural Cartilage and Tissue-Engineered Constructs. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, v. 17, n. 4, p. 213--227, 2011. ISSN 1937-3368. Disponível em: < <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2010.0572> >.

- 19 DOULABI, A. H.; MEQUANINT, K.; MOHAMMADI, H. Blends and Nanocomposite Biomaterials for Articular Cartilage Tissue Engineering. **Materials**, v. 7, n. 7, p. 5327-5355, Jul 2014. ISSN 1996-1944. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000339989700021 >.
- 20 MANSOUR, J. M. Biomechanics of cartilage. p. 69-83, 2013.
- 21 OLUBAMIJI, A. D. et al. Modulating mechanical behaviour of 3D-printed cartilage-mimetic PCL scaffolds: influence of molecular weight and pore geometry. **Biofabrication**, v. 8, n. 2, p. 18, Jun 2016. ISSN 1758-5082. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000384064200021 >.
- 22 ASPDEN, R. M.; JEFFREY, J. E.; BURGIN, L. V. Letter to the Editor. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 10, n. 7, p. 588--589, 2002. ISSN 10634584. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458402908034> >.
- 23 SCHINAGL, R. M. A. G. D. A. C. A. C. A. S. R. L. Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 15, n. 4, p. 499--506, 1997. ISSN 0736-0266. Disponível em: < <http://doi.wiley.com/10.1002/jor.1100150404> >.
- 24 ATHANASIOU, K. A. A. A. A. A. D. F. J. Comparative study of the intrinsic mechanical properties of the human acetabular and femoral head cartilage. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 12, n. 3, p. 340--349, 1994. ISSN 0736-0266. Disponível em: < <http://doi.wiley.com/10.1002/jor.1100120306> >.
- 25 CHEN, S. S. A. F. Y. H. A. S. R. A. M. A. A. S. R. L. Depth-dependent compressive properties of normal aged human femoral head articular cartilage: relationship to fixed charge density. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 9, n. 6, p. 561--569, 2001. ISSN 10634584. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458401904248> >.
- 26 BARKER, M. K. A. S. B. B. The relationship of the compressive modulus of articular cartilage with its deformation response to cyclic loading: does cartilage optimize its modulus so as to minimize the strains arising in it due to the prevalent loading regime? **Rheumatology**, v. 40, n. 3, p. 274--284, 2001. ISSN 1462-0332. Disponível em: < <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/40.3.274> >.
- 27 MAGNUSSEN, R. A. A. G. F. A. V. T. P. Cartilage degeneration in post-collapse cases of osteonecrosis of the human femoral head: Altered mechanical properties in tension, compression, and shear. **Journal of**

- Orthopaedic Research**, v. 23, n. 3, p. 576--583, 2005. ISSN 0736-0266. Disponível em: < <http://doi.wiley.com/10.1016/j.orthres.2004.12.006> >.
- 28 SHEPHERD, D. E. T.; SEEDHOM, B. B. The 'instantaneous' compressive modulus of human articular cartilage in joints of the lower limb. **Rheumatology**, v. 38, n. 2, p. 124-132, Feb 1999. ISSN 1462-0324. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000080196000007 >.
- 29 HAMANN, N. A. Z. F. A. H. J. A. O. K. D. A. B. G. P. A. N. A. Effect of different running modes on the morphological, biochemical, and mechanical properties of articular cartilage. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 24, n. 1, p. 179--188, 2014. ISSN 09057188. Disponível em: < <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0838.2012.01513.x> >.
- 30 DÉMARTEAU, O. et al. Biomechanical characterization and in vitro mechanical injury of elderly human femoral head cartilage: comparison to adult bovine humeral head cartilage. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 14, n. 6, p. 589--596, 2006. ISSN 10634584. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458405003729> >.
- 31 BUCKWALTER, J. A.; MOW, V. C.; RATCLIFFE, A. Restoration of Injured or Degenerated Articular Cartilage. **J Am Acad Orthop Surg**, v. 2, n. 4, p. 192-201, Jul 1994. ISSN 1067-151x.
- 32 NOYES, F. R.; STABLER, C. L. A SYSTEM FOR GRADING ARTICULAR-CARTILAGE LESIONS AT ARTHROSCOPY. **American Journal of Sports Medicine**, v. 17, n. 4, p. 505-513, Jul-Aug 1989. ISSN 0363-5465. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1989AL95400010 >.
- 33 CAMERON, M. L.; BRIGGS, K. K.; STEADMAN, J. R. Reproducibility and reliability of the outerbridge classification for grading chondral lesions of the knee arthroscopically. **American Journal of Sports Medicine**, v. 31, n. 1, p. 83-86, Jan-Feb 2003. ISSN 0363-5465.
- 34 CHINNAGOUNDER PERIYASAMY, P. A. J. C. H. L. A. P. J. D. A. M. K. A. J. N. P. Nanomaterials for the Local and Targeted Delivery of Osteoarthritis Drugs. **Journal of Nanomaterials**, v. 2012, p. 1--13, 2012. ISSN 1687-4110. Disponível em: < <http://www.hindawi.com/journals/jnm/2012/673968/> >.
- 35 BOSCHETTI, F.; PERETTI, G. M. Tensile and compressive properties of healthy and osteoarthritic human articular cartilage. **Biorheology**, v. 45, n. 3-4, p. 337-344, 2008. ISSN 0006-355X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000260965900012 >.

- 36 MANOUKIAN, O. S. A. S. N. A. S. T. A. G. K. A. O. A. A. P. A. A. M. C. A. H. M. A. K. S. G. **Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine**. p. 462--482, 2019. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383640989> >.
- 37 WILLIAMS, D. F. **The Williams Dictionary of Biomaterials**. Liverpool University Press, 1999. ISBN 9781846314438. Disponível em: < <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781846314438/type/book> >.
- 38 DAVIDENKO, N. A. C. R. A. B. S. **Natural Biopolymers for Biomedical Applications**. p. 162--176, 2019. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383110268> >.
- 39 CANEVAROLO JR, S. V. **Ciência dos Polímeros: Um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. 2ª edição. São Paulo: Artliber, 2002.
- 40 PUPPI, D. et al. Polymeric materials for bone and cartilage repair. **Progress in Polymer Science**, v. 35, n. 4, p. 403--440, 2010. ISSN 00796700. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079670010000134> >.
- 41 KIM, I. L.; MAUCK, R. L.; BURDICK, J. A. Hydrogel design for cartilage tissue engineering: A case study with hyaluronic acid. **Biomaterials**, v. 32, n. 34, p. 8771-8782, Dec 2011. ISSN 0142-9612. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000296113500003 >.
- 42 HUTMACHER, D.; WOODFIELD, T.; DALTON, P. Scaffold Design and Fabrication. p. 311-346, 2014.
- 43 LEE, K. Y. A. M. D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106--126, 2012. ISSN 00796700. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079670011000918> >.
- 44 CHANG, S. C. N. et al. Injection molding of chondrocyte/alginate constructs in the shape of facial implants. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 55, n. 4, p. 503-511, Jun 15 2001. ISSN 0021-9304. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000168199600008 >.
- 45 IGARASHI, T. et al. A cellular implantation system using an injectable ultra-purified alginate gel for repair of osteochondral defects in a rabbit model. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 94A, n. 3, p. 844-855, Sep 1 2010. ISSN 1549-3296. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000280536300021 >.

- 46 CHANG, S. C. N. et al. Tissue engineering of autologous cartilage for craniofacial reconstruction by injection molding. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 112, n. 3, p. 793-799, Sep 1 2003. ISSN 0032-1052.
- 47 WAYNE, J. S. et al. In vivo response of polylactic acid-alginate scaffolds and bone marrow-derived cells for cartilage tissue engineering. v. 11, n. 5-6, p. 953--963, 2005. ISSN 10763279.
- 48 DALY, A. C. A. C. S. E. A. R. E. M. A. K. D. J. A comparison of different bioinks for 3D bioprinting of fibrocartilage and hyaline cartilage. **Biofabrication**, v. 8, n. 4, 2016. ISSN 17585090.
- 49 JANG, C. H. A. K. Y. W. A. K. G. H. ASC/chondrocyte-laden alginate hydrogel/PCL hybrid scaffold fabricated using 3D printing for auricle regeneration. **Carbohydrate Polymers**, v. 248, 2020. ISSN 01448617.
- 50 DAVIDENKO, N.; CAMERON, R.; BEST, S. Natural Biopolymers for Biomedical Applications. p. 162--176, 2019. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383110268> >.
- 51 GRIGOLO, B. et al. Osteoarthritis Treated with Mesenchymal Stem Cells on Hyaluronan-Based Scaffold in Rabbit. **Tissue Engineering Part C-Methods**, v. 15, n. 4, p. 647-658, Dec 2009. ISSN 1937-3384. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000272609100012 >.
- 52 DESANDO, G. et al. Early-Term Effect of Adult Chondrocyte Transplantation in an Osteoarthritis Animal Model. **Tissue Engineering Part A**, v. 18, n. 15-16, p. 1617-1627, Aug 2012. ISSN 1937-3341. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000307999100009 >.
- 53 WU, H. et al. Proliferation of chondrocytes on porous poly(DL-lactide)/chitosan scaffolds. **Acta Biomaterialia**, v. 4, n. 1, p. 76--87, 2008. ISSN 17427061. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706107000980> >.
- 54 MUZZARELLI, R. A. A. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 2, p. 167-182, Mar 2009. ISSN 0144-8617. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000264229500001 >.
- 55 RAGETLY, G. R. et al. Effect of chitosan scaffold microstructure on mesenchymal stem cell chondrogenesis. **Acta Biomaterialia**, v. 6, n. 4, p. 1430-1436, Apr 2010. ISSN 1742-7061. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000276013500025 >.

- 56 HOEMANN, C. D. et al. Tissue engineering of cartilage using an injectable and adhesive chitosan-based cell-delivery vehicle. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 13, n. 4, p. 318-329, Apr 2005. ISSN 1063-4584. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000228216200006 >.
- 57 YANG, Z. et al. Improved Mesenchymal Stem Cells Attachment and In Vitro Cartilage Tissue Formation on Chitosan-Modified Poly(L-Lactide-co-Epsilon-Caprolactone) Scaffold. **Tissue Engineering Part A**, v. 18, n. 3-4, p. 242-251, Feb 2012. ISSN 1937-3341. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000300003300003 >.
- 58 YUAN, D. C. et al. Cartilage Tissue Engineering Using Combination of Chitosan Hydrogel and Mesenchymal Stem Cells. **Journal of Chemistry**, v. 2015, p. 6, 2015. ISSN 2090-9063. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000367303200001 >.
- 59 FILOVÁ, E. et al. Hydrogel containing anti-cd44-labeled microparticles, guide bone tissue formation in osteochondral defects in rabbits. **Nanomaterials**, v. 10, n. 8, p. 1--27, 2020. ISSN 20794991.
- 60 RICARD-BLUM, S. The Collagen Family. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 3, n. 1, Jan 2011. ISSN 1943-0264. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000285866500010 >.
- 61 BIAN, S. A. L. W. A. X. C. A. F. Y. A. Z. X. In vitro cartilage tissue engineering using porous collagen/PLLA nanoparticle hybrid scaffold. **Journal of Medical and Biological Engineering**, v. 34, n. 1, p. 36--43, 2014. ISSN 16090985. Disponível em: < <http://www.jmbe.org.tw/files/2114/public/2114-5424-1-PB.pdf> >.
- 62 GEE, A. O. A. B. B. M. A. S. A. M. A. M. G. A. E. J. L. A. M. R. L. Fabrication and evaluation of biomimetic-synthetic nanofibrous composites for soft tissue regeneration. **Cell and Tissue Research**, v. 347, n. 3, p. 803--813, 2012. ISSN 0302766X.
- 63 HE, Y. et al. A 3D-Printed PLCL Scaffold Coated with Collagen Type I and Its Biocompatibility. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018. ISSN 23146141.
- 64 YEN, H.-J. et al. Evaluation of chondrocyte growth in the highly porous scaffolds made by fused deposition manufacturing (FDM) filled with type II collagen. **Biomedical Microdevices**, v. 11, n. 3, p. 615-624, Jun 2009. ISSN 1387-2176. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000265440300011 >.

- 65 NÖTH, U. et al. Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in collagen type I hydrogels. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 83A, n. 3, p. 626-635, Dec 2007. ISSN 1549-3296. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000250742700006 >.
- 66 MAKRIS, E. A. et al. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 1, p. 21-34, Jan 2015. ISSN 1759-4790. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000346926500006 >.
- 67 JORGENSEN, C. Mesenchymal stem cells: Uses in osteoarthritis. **Joint Bone Spine**, v. 80, n. 6, p. 565-567, Dec 2013. ISSN 1297-319X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000327770300002 >.
- 68 ULERY, B. D.; NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. **Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics**, v. 49, n. 12, p. 832-864, Jun 15 2011. ISSN 0887-6266. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000290762000002 >.
- 69 BARTNIKOWSKI, M. et al. Degradation mechanisms of polycaprolactone in the context of chemistry, geometry and environment. **Progress in Polymer Science**, v. 96, p. 1-20, Sep 2019. ISSN 0079-6700. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000482531500001 >.
- 70 ATHANASIOU, K. A.; NIEDERAUER, G. G.; AGRAWAL, C. M. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid polyglycolic acid copolymers. **Biomaterials**, v. 17, n. 2, p. 93-102, Jan 1996. ISSN 0142-9612. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1996TY45800003 >.
- 71 ARMENTANO, I. et al. Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review. **Polymer Degradation and Stability**, v. 95, n. 11, p. 2126-2146, Nov 2010. ISSN 0141-3910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000283907500002 >.
- 72 SUN, A. X. A. L. H. A. F. M. R. A. S. H. A. A. P. G. A. D. M. A. T. R. S. Chondrogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells in 3-dimensional, photocrosslinked hydrogel constructs: Effect of cell seeding density and material stiffness. **Acta Biomaterialia**, v. 58, p. 302--311, 2017. ISSN 18787568.
- 73 IZAL, I. A. A. P. A. S.-R. P. A. R. P. A. M. G. A. G.-M. Culture of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells on of poly(l-lactic acid) scaffolds: Potential application for the tissue engineering of cartilage. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 21, n. 8, p. 1737--1750, 2013. ISSN 09422056.

- 74 SHANMUGASUNDARAM, S. A. C. H. A. A. T. L. Microscale Versus Nanoscale Scaffold Architecture for Mesenchymal Stem Cell Chondrogenesis. **Tissue Engineering Part A**, v. 17, n. 5-6, p. 831--840, 2011. ISSN 1937-3341. Disponível em: < <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2010.0409> >.
- 75 DING, C. A. Q. Z. A. J. W. A. L. H. A. W. J. A. Z. G. A. D. K. Regeneration of a goat femoral head using a tissue-specific, biphasic scaffold fabricated with CAD/CAM technology. **Biomaterials**, v. 34, n. 28, p. 6706--6716, 2013. ISSN 01429612.
- 76 LIU, Y. et al. In vitro engineering of human ear-shaped cartilage assisted with CAD/CAM technology. **Biomaterials**, v. 31, n. 8, p. 2176-2183, Mar 2010. ISSN 0142-9612. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000275167300022 >.
- 77 WAN, Y. et al. Porous polylactide/chitosan scaffolds for tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 80A, n. 4, p. 776-789, Mar 15 2007. ISSN 1549-3296. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000244429600002 >.
- 78 LIU, X. et al. HBC-nanofiber hydrogel scaffolds with 3D printed internal microchannels for enhanced cartilage differentiation. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, n. 28, p. 6115--6127, 2020. ISSN 20507518.
- 79 BRUNGER, J. M. A. H. N. P. T. A. G. C. M. A. P.-P. P. A. M. F. T. A. S.-A. J. A. G. C. A. Scaffold-mediated lentiviral transduction for functional tissue engineering of cartilage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 9, 2014. ISSN 00278424.
- 80 HAN, Y. A. L. M. A. S. B. A. J. B. A. W. Q. A. Q. Z. A. D. K. Preparation of high precision multilayer scaffolds based on Melt Electro-Writing to repair cartilage injury. **Theranostics**, v. 10, n. 22, p. 10214--10230, 2020. ISSN 18387640.
- 81 BARRON, V. et al. Evaluation of the Early In Vivo Response of a Functionally Graded Macroporous Scaffold in an Osteochondral Defect in a Rabbit Model. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 44, n. 5, p. 1832--1844, 2016. ISSN 15739686.
- 82 ZHANG, T. et al. Cross-talk between TGF-beta/SMAD and integrin signaling pathways in regulating hypertrophy of mesenchymal stem cell chondrogenesis under deferral dynamic compression. **Biomaterials**, v. 38, p. 72--85, 2015. ISSN 18785905.
- 83 LI, C. et al. A Viscoelastic Chitosan-Modified Three-Dimensional Porous Poly(L-Lactide-co-ε-Caprolactone) Scaffold for Cartilage Tissue Engineering.

- Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 23, n. 1-4, p. 405--424, 2012. ISSN 15685624.
- 84 JEONG, S. I. et al. Manufacture of elastic biodegradable PLCL scaffolds for mechano-active vascular tissue engineering. **Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition**, v. 15, n. 5, p. 645-660, 2004 2004. ISSN 0920-5063. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000222280800008 >.
- 85 XIE, J. et al. Mechano-active scaffold design based on microporous poly(L-lactide-co-epsilon-caprolactone) for articular cartilage tissue engineering: dependence of porosity on compression force-applied mechanical behaviors. **Tissue Engineering**, v. 12, n. 3, p. 449--458, 2006. ISSN 10763279.
- 86 VAN KREVELEN, D. W.; TE NIJENHUIS, K. **Properties of Polymers: Their Correlation with Chemical Structure; their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions**. Elsevier Science, 2009. 1030 ISBN 978-0-08-054819-7.
- 87 CROW Polymer Property Database. Disponível em: < <https://polymerdatabase.com/home.html> >. Acesso em: Novembro 25, 2020.
- 88 Sigma-Aldrich Corp., Disponível em: < www.sigmaaldrich.com/ >. Acesso em: Novembro 25, 2020.
- 89 HANSEN, C. M. **Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook**. 2ª. 2007. 544 ISBN 0-8493-7248-8.
- 90 KWOK, T. T. et al. Pretreatment Efficacy and Lignin Solubility of Organic Solvents on Juvenile Slash Pine Chips for Lignin Value Prior to Pulping. **Bioresources**, v. 14, n. 3, p. 5988-6003, Aug 2019. ISSN 1930-2126. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000473204700073 >.
- 91 AURAS, R. et al. **Poly(lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications**. 2010. 528 ISBN 978-0-470-29366-9.
- 92 TANG, S. et al. Hansen solubility parameters of polyglycolic acid and interaction parameters between polyglycolic acid and solvents. **European Polymer Journal**, v. 72, p. 83-88, Nov 2015. ISSN 0014-3057. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000364250000009 >.
- 93 SATO, S. et al. Effects of various liquid organic solvents on solvent-induced crystallization of amorphous poly(lactic acid) film. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 129, n. 3, p. 1607-1617, Aug 5 2013. ISSN 0021-8995. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000318504500080 >.

- 94 BORDES, C. et al. Determination of poly(epsilon-caprolactone) solubility parameters: Application to solvent substitution in a microencapsulation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 383, n. 1-2, p. 236-243, Jan 4 2010. ISSN 0378-5173. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000272809800032 >.
- 95 LIU, S.-J. et al. Manufacture of solvent-free polylactic-glycolic acid (PLGA) scaffolds for tissue engineering. **Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering**, v. 4, n. 2, p. 154-160, Mar-Apr 2009. ISSN 1932-2143. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000265587100007 >.
- 96 AN, J. et al. Solvent-free fabrication of three dimensionally aligned polycaprolactone microfibers for engineering of anisotropic tissues. **Biomedical Microdevices**, v. 14, n. 5, p. 863-872, Oct 2012. ISSN 1387-2176. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000308963200007 >.
- 97 MA, L.; JIANG, W.; LI, W. Solvent-Free Fabrication of Tissue Engineering Scaffolds With Immiscible Polymer Blends. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 63, n. 10, p. 510-517, Jul 3 2014. ISSN 0091-4037. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000333994700004 >.
- 98 THAVORNYUTIKARN, B. et al. Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques. **Prog Biomater**, v. 3, p. 61-102, 2014. ISSN 2194-0509 (Print) 2194-0517.
- 99 NAM, J. et al. Materials selection and residual solvent retention in biodegradable electrospun fibers. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 107, n. 3, p. 1547-1554, Feb 5 2008. ISSN 0021-8995. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000251769700024 >.
- 100 TESKE, M. et al. Systematic analysis about residual chloroform removal from PCL films. **Current Directions in Biomedical Engineering**, v. 4, p. 567-569, 2018.
- 101 TULI, R. A. N. S. A. L. W.-J. A. T. S. A. H. X. A. M. P. A. A. L. P. A. N. U. A. H. D. J. A. Human Mesenchymal Progenitor Cell-Based Tissue Engineering of a Single-Unit Osteochondral Construct. **Tissue Engineering**, v. 10, n. 7-8, p. 1169--1179, 2004. ISSN 1076-3279. Disponível em: < <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.2004.10.1169> >.
- 102 ROSENZWEIG, D. A. C. E. A. S. T. A. J. P. A. H. L. 3D-Printed ABS and PLA Scaffolds for Cartilage and Nucleus Pulposus Tissue Regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12, p. 15118--15135,

2015. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/7/15118> >.
- 103 ANTICH, C. A. D. V. J. A. J. G. A. C. C. A. C. E. A. M. E. A. G.-M. P. A. M. J. A. Bio-inspired hydrogel composed of hyaluronic acid and alginate as a potential bioink for 3D bioprinting of articular cartilage engineering constructs. **Acta Biomaterialia**, v. 106, p. 114--123, 2020. ISSN 17427061. Disponível em: < <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706120300647> >.
- 104 GUNJA, N. J. A. A. K. A. Effects of co-cultures of meniscus cells and articular chondrocytes on PLLA scaffolds. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 103, n. 4, p. 808--816, 2009. ISSN 00063592. Disponível em: < <http://doi.wiley.com/10.1002/bit.22301> >.
- 105 BEATTY, M. W. A. O. A. K. A. C. J. L. A. A. L. R. A. M. G. K. A. I. L. R. A. N. J. C. Small Intestinal Submucosa versus Salt-Extracted Polyglycolic Acid-Poly-L-lactic Acid: A Comparison of Neocartilage Formed in Two Scaffold Materials. **Tissue Engineering**, v. 8, n. 6, p. 955--968, 2002. ISSN 1076-3279. Disponível em: < <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/107632702320934056> >.
- 106 ABRAHAMSSON, C. K. A. Y. F. A. P. H. A. B. J. M. A. V. P. K. A. L. R. A. W. J. F. A. C. A. I. A. Chondrogenesis and mineralization during in vitro culture of human mesenchymal stem cells on three-dimensional woven scaffolds. **Tissue Engineering - Part A**, v. 16, n. 12, p. 3709--3718, 2010. ISSN 1937335X.
- 107 GLASS, K. A. A. L. J. M. A. B. J. M. A. M. F. T. A. G. C. A. A. G. F. Tissue-engineered cartilage with inducible and tunable immunomodulatory properties. **Biomaterials**, v. 35, n. 22, p. 5921--5931, 2014. ISSN 18785905.
- 108 HORNER, C. B. A. I. G. A. J. J. A. Z. Y. A. N. J. Microstructure-dependent mechanical properties of electrospun core-shell scaffolds at multi-scale levels. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 59, p. 207--219, 2016. ISSN 18780180.
- 109 KIM, S. H.; HYUN, K. S.; YOUNGMEE, J. TGF- β 3 encapsulated PLCL scaffold by a supercritical CO₂-HFIP co-solvent system for cartilage tissue engineering. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 101--107, 2015. ISSN 18734995. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.03.026> >.
- 110 JUNG, Y. et al. The effects of dynamic and three-dimensional environments on chondrogenic differentiation of bone marrow stromal cells. **Biomedical Materials**, v. 4, n. 5, 2009. ISSN 1748605X.

- 111 CUI, Z. et al. Poly(D-lactide)/poly(caprolactone) nanofiber-thermogelling chitosan gel composite scaffolds for osteochondral tissue regeneration in a rat model. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 28, n. 2, p. 115-125, 2013. ISSN 0883-9115. Disponível em: < <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883911512472278> >.
- 112 RIM, N. G. et al. Modulation of osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by poly[(L-lactide)-co-(epsilon-caprolactone)]/gelatin nanofibers. **Macromolecular Bioscience**, v. 9, n. 8, p. 795-804, 2009. ISSN 16165187. Disponível em: < <http://doi.wiley.com/10.1002/mabi.200800358> >.
- 113 ZHENG, X. et al. Fabrication and cell affinity of biomimetic structured PLGA/articular cartilage ECM composite scaffold. **Journal of Materials Science-Materials in Medicine**, v. 22, n. 3, p. 693-704, Mar 2011. ISSN 0957-4530. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000289302600028 >.
- 114 XIN, X.; HUSSAIN, M.; MAO, J. J. Continuing differentiation of human mesenchymal stem cells and induced chondrogenic and osteogenic lineages in electrospun PLGA nanofiber scaffold. **Biomaterials**, v. 28, n. 2, p. 316-325, Jan 2007. ISSN 0142-9612. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000242310500019 >.
- 115 HAN, S. H. et al. Histological and biomechanical properties of regenerated articular cartilage using chondrogenic bone marrow stromal cells with a PLGA scaffold in vivo. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 87A, n. 4, p. 850-861, Dec 15 2008. ISSN 1549-3296. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000261075600002 >.
- 116 SUBRAMONY, S. D. et al. Combined effects of chemical priming and mechanical stimulation on mesenchymal stem cell differentiation on nanofiber scaffolds. **Journal of Biomechanics**, v. 47, n. 9, p. 2189-2196, Jun 27 2014. ISSN 0021-9290. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000338621900033 >.
- 117 CHEN, X. et al. Dynamic compression combined with SOX-9 overexpression in rabbit adipose-derived mesenchymal stem cells cultured in a three-dimensional gradual porous PLGA composite scaffold upregulates HIF-1 expression. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 103, n. 12, p. 3886-3895, Dec 2015. ISSN 1549-3296. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000363879200020 >.
- 118 PAPPA, A. K. et al. A pilot study comparing mechanical properties of tissue-engineered cartilages and various endogenous cartilages. **Clinical Biomechanics**, v. 50, p. 105-109, Dec 2017. ISSN 0268-0033. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000418220100016 >.

- 119 DUAN, P. et al. Restoration of osteochondral defects by implanting bilayered poly(lactide-co-glycolide) porous scaffolds in rabbit joints for 12 and 24 weeks. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 19, p. 68-80, Oct 2019. ISSN 2214-031X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000500371900008 >.
- 120 SHIN, H. J. et al. Electrospun PLGA nanofiber scaffolds for articular cartilage reconstruction: mechanical stability, degradation and cellular responses under mechanical stimulation in vitro. **Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition**, v. 17, n. 1-2, p. 103-119, 2006 2006. ISSN 0920-5063. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000234487800008 >.
- 121 JIANG, J. et al. Bioactive Stratified Polymer Ceramic-Hydrogel Scaffold for Integrative Osteochondral Repair. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 38, n. 6, p. 2183-2196, Jun 2010. ISSN 0090-6964. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000277710700020 >.
- 122 THIEM, A. et al. Gelatin-poly(lactic-co-glycolic acid) scaffolds with oriented pore channel architecture - From in vitro to in vivo testing. **Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications**, v. 62, p. 585-595, May 1 2016. ISSN 0928-4931. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000372759100072 >.
- 123 SLIVKA, M. A. et al. Porous, resorbable, fiber-reinforced scaffolds tailored for articular cartilage repair. **Tissue Engineering**, v. 7, n. 6, p. 767-780, Dec 2001. ISSN 2152-4947. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000172903100008 >.
- 124 SPILLER, K. L. et al. Design of semi-degradable hydrogels based on poly(vinyl alcohol) and poly(lactic-co-glycolic acid) for cartilage tissue engineering. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 5, n. 8, p. 636-647, Aug 2011. ISSN 1932-6254. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000294164500016 >.
- 125 CAO, Y. et al. Compressive Properties and Creep Resistance of a Novel, Porous, Semidegradable Poly(vinyl alcohol)/Poly(lactic-co-glycolic acid) Scaffold for Articular Cartilage Repair. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 131, n. 11, Jun 5 2014. ISSN 0021-8995. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000332387300065 >.
- 126 Oxford Reference. Disponível em: < <https://www.oxfordreference.com/> >. Acesso em: Junho 10, 2020.

ANEXO A - GLOSSÁRIO

Aminoácido	“pertencente a uma classe de compostos orgânicos contendo os grupos amino (NH ₂) e carboxila (COOH); a unidade básica da cadeia de proteínas e polipeptídios” ³⁷
Arcabouço (<i>scaffold</i>)	“em engenharia tecidual, a estrutura porosa, geralmente polimérica, que serve como substrato e guia para a regeneração de tecidos” ³⁷
Artrite	“significa, literalmente, inflamação de articulações” ¹²⁶
Artroscopia	“exame do interior de uma articulação com um artroscópio” ³⁷
Artroscópio	“endoscópio com alimentação elétrica destinado a tornar visível o interior de uma articulação para fins de diagnóstico, que com acessórios também pode ser destinado a executar procedimentos terapêuticos dentro dela” ³⁷
Biocompatibilidade	“capacidade de um material em performar junto a uma resposta apropriada do hospedeiro em uma aplicação específica” ³⁷
Biodegradação	“decomposição de um material mediado por um sistema biológico; série de processos pelos quais os sistemas vivos tornam os produtos químicos menos nocivos ao meio ambiente” ³⁷
Biodegradabilidade	“capacidade de ser decomposto por agentes biológicos, especialmente bactérias” ³⁸
Biomecânica	“aplicação das leis da mecânica às estruturas do corpo humano” ³⁷
Biopolímero	“moléculas de cadeia longa que ocorrem naturalmente, como polissacarídeos, proteínas, DNA” ³⁷
Blenda polimérica	“mistura física de dois ou mais polímeros, sem reação química intencional entre os componentes” ³⁹
Cartilagem	“forma rígida, mas flexível, de tecido conjuntivo no qual as células estão incorporadas em uma matriz firme de condroitina ou condrina, amplamente distribuída no sistema musculoesquelético e em outras partes do corpo” ³⁷
Condral	“referente a cartilagens” ³⁷
Condrócito	“célula madura de cartilagem incorporada em uma lacuna dentro da matriz de cartilagem” ³⁷
Copolímero	“polímero cuja cadeia principal é formada por dois meros diferentes” ³⁹
Dissacarídeo	“açúcar constituído por duas moléculas de monossacarídeo ligadas” ³⁷
Elastômero	“polímero que, à temperatura ambiente, pode ser deformado repetidamente a pelo menos duas vezes o seu comprimento original” ³⁹
Endoscópio	“aparelho utilizado para fornecer acesso, iluminação, observação e manipulação de cavidades do corpo” ³⁷

Engenharia tecidual (TE)	“aplicação dos princípios e métodos da engenharia e das ciências da vida em direção à compreensão fundamental das relações estrutura-função em tecidos de mamíferos normais e patológicos e ao desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar funções” ³⁷
Exsudação	“lenta fuga de líquido rico em proteínas e que contém glóbulos brancos através das paredes dos vasos sanguíneos intactos, geralmente como resultado de inflamação”; “é uma parte normal dos mecanismos de defesa do corpo” ¹²⁶
Glicosaminoglicano (GAG)	“pertencente a um grupo de polissacarídeos lineares de alto peso molecular com várias unidades repetitivas de dissacarídeos” ³⁷
Hialino	“descritivo de qualquer tecido translúcido e incolor, sem fibras ou grânulos óbvios” ³⁷
Homopolímero	“polímero cuja cadeia principal é formada por apenas 1 mero” ³⁹
Imunogenicidade	“propriedade que permite que uma substância provoque uma resposta imune” ³⁷
In vitro	“processos realizados fora do corpo vivo, geralmente em laboratório”, “de uma situação que envolve a reprodução experimental de processos biológicos num ambiente mais facilmente controlado, como um recipiente de cultura” ³⁷
In vivo	“pertencente a um processo biológico que ocorre dentro do organismo ou célula viva” ³⁷
Líquido sinovial (sinóvia)	“líquido viscoso transparente secretado pela membrana sinovial e encontrado em cavidades articulares, bursas e bainhas de tendões” (sinóvia pode aparecer como sinônimo de membrana sinovial) ³⁷
Massa molar numérica (Mn)	razão entre a massa total e o número de cadeias poliméricas, com maior influência do número de cadeias ³⁹
Massa molar ponderal (Mw)	medida de massa molar com maior influência das massas das cadeias ³⁹
Matriz extracelular (ECM)	“matriz não celular de proteínas e glicoproteínas que circundam as células em alguns tecidos” ³⁷
Membrana sinovial	“interior de duas camadas da cápsula articular de uma articulação sinovial, composta por tecido conjuntivo frouxo e com uma superfície lisa e livre que reveste a cavidade articular” (pode aparecer como sinônimo de sinóvia) ³⁷
Osteoartrite (OA)	“doença articular degenerativa não inflamatória marcada por degeneração da CA, hipertrofia óssea nas margens e alterações na membrana sinovial, acompanhadas de dor e rigidez” ³⁷
Osteocondral	“referente a ossos e cartilagens” ³⁷
Polidispersão	relação entre massas molares ponderal (Mw) e numérica (Mn) médias, que avalia a distribuição de tamanhos das cadeias no polímero ³⁹

Poli-peptídio	“moléculas de aminoácidos polimerizadas, formadas por policondensação regulada enzimaticamente in vivo entre o grupo carboxila de um aminoácido e o grupo amino de um segundo aminoácido” ³⁷
Proteoglicano (PG)	“de um grupo de conjugados polissacarídeos-proteínas presentes em tecido conjuntivo e cartilagem, consistindo em uma espinha dorsal polipeptídica à qual muitas cadeias de GAGs estão covalentemente ligadas” ³⁷
Tecido conjuntivo	“tecido que mantém unidas diferentes estruturas do corpo, compreendendo uma matriz de mucopolissacarídeos na qual estão incorporados uma variedade de tecidos e células especializados” ³⁷
Termoplástico	“plásticos com a capacidade de amolecer e fluir quando sujeitos a um aumento de temperatura e pressão” ³⁹
Termorrígido	“plástico que amolece uma vez com o aquecimento, sofre o processo de cura no qual se tem uma transformação química irreversível, com a formação de ligações cruzadas, tornando-se rígido” ³⁹