



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica, Materiais e de Minas

Dissertação de Mestrado

“Síntese e Caracterização de Filmes Biodegradáveis de Poliuretano Baseados  
em Hexametileno Diisocianato e Métodos de Tratamento para Aumento da  
Bioatividade”

Autor: Breno Rocha Barrioni  
Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marivalda de Magalhães Pereira  
Coorientadora: Dr<sup>a</sup> Agda Aline Rocha de Oliveira

Belo Horizonte - MG  
2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica, Materiais e de Minas

Breno Rocha Barrioni

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES BIODEGRADÁVEIS DE  
POLIURETANO BASEADOS EM HEXAMETILENO DIISOCIANATO E  
MÉTODOS DE TRATAMENTO PARA AUMENTO DA BIOATIVIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica, de Materiais e de Minas da Universidade Federal de Minas Gerais

Área de concentração: Ciência e Engenharia de Materiais

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marivalda de Magalhães Pereira

Coorientadora: Dr<sup>a</sup> Agda Aline Rocha de Oliveira

Belo Horizonte - MG

2014

*Dedico este trabalho aos meus pais,  
por permitirem meus sonhos se  
tornem realidade.*

## **AGRADECIMENTOS**

A conclusão deste trabalho só foi possível com o apoio de diversas pessoas, a quem gostaria de deixar a minha gratidão:

Aos meus pais, Jelúcio Barrioni e Valéria Barrioni, pelo incentivo, apoio e confiança. Vocês são meus maiores exemplos de força, trabalho e dedicação. Obrigado por tudo que vocês já me proporcionaram.

Aos meus irmãos, Filipe Barrioni e Gabriel Barrioni, por estarem sempre presentes, pelo companheirismo, e pelo apoio.

À minha orientadora, Professora Marivalda de Magalhães Pereira, agradeço a oportunidade oferecida, a confiança depositada em mim e no meu projeto, e a amizade ao longo desses anos.

À minha coorientadora, Agda Aline Rocha de Oliveira, obrigado por toda a ajuda fornecida dentro e fora do laboratório, essenciais para a realização deste trabalho. Além de coorientadora, se tornou uma grande amiga.

Às colegas de laboratório, em especial à Cheisy Moreira, Sandhra Carvalho, Carolina Lins e Taís Macedo, que me ajudaram bastante ao longo destes anos, e tornaram os dias no laboratório mais divertidos.

Ao Professor Rodrigo Lambert Oréfice, pelo auxílio e sugestões oferecidas e pela disponibilidade de equipamentos e análises, que permitiram o bom andamento deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Engenharia de Polímeros e Compósitos (LEPCom).

Aos Professores e funcionários do Departamento de Metalurgia e de Materiais, em especial, às funcionárias Andreia Bicalho, Ilda Batista, Maria Aparecida Pacheco, Nelson Azevedo e Patrícia Azevedo.

À República Confraria, minha eterna casa, e a todos os Confrades, grandes irmãos, por sempre me apoiarem, e por proporcionarem os momentos mais loucos e divertidos da minha vida.

A todos os meus amigos e amigas de Belo Horizonte e Ouro Preto, que estão sempre ao meu lado.

Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e FAPEMIG, pelo auxílio financeiro para execução deste trabalho.

## SUMÁRIO

---

LISTA DE FIGURAS.....	III
ÍNDICE DE TABELAS .....	VI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	VII
RESUMO .....	IX
ABSTRACT .....	X
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVOS .....	3
2.1 Objetivo geral .....	3
2.2 Objetivos específicos .....	3
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	4
3.1 Poliuretanos .....	5
3.2 Vidro Bioativo .....	16
3.3 Compósitos PU/Vidro Bioativo .....	21
3.4 Modificação da superfície de materiais e bioatividade .....	23
4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	26
4.1 Síntese de filmes de Poliuretano.....	26
4.2 Síntese de Vidro Bioativo e Implantação em filmes de poliuretano.....	29
4.3 Modificação da superfície dos filmes de Poliuretano .....	31
4.4 Caracterização dos materiais.....	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
5.1 Síntese e Caracterização de Poliuretanos .....	37
5.2 Modificação da superfície de poliuretanos e aumento da bioatividade	61
6 CONCLUSÃO.....	76

7	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	77
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	78

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 3.1: Formação da ligação uretano. Fonte: Tatai <i>et al.</i> , 2007. ....	5
Figura 3.2: Reações Básicas do Isocianato com Diferentes Reagentes. Fonte: Chattopadhyay, 2007. ....	6
Figura 3.3: Monômeros Diisocianatos Alifáticos. Fonte: Ayres, 2006. ....	7
Figura 3.4: Monômeros diisocianato aromáticos. ....	8
Figura 3.5: Esquema da formação da rede de poliuretanos. Fonte: Guelcher, 2008. ....	9
Figura 3.6: Esquema reacional para preparação do poliuretano e poliuretano ureia. Fonte: Gunatillake e Adhikari, 2011. ....	11
Figura 3.7: Estrutura Segmentada de Poliuretanos. Fonte: Crawford <i>et al.</i> , 1998. ....	11
Figura 3.8: Representação esquemática da reação sol-gel em pH menor que 2. Fonte: Oliveira, 2011. ....	19
Figura 3.9: Representação esquemática da reação sol-gel em pH entre 2 e 7. Fonte: Oliveira, 2011. ....	19
Figura 3.10: Representação esquemática da reação sol-gel em pH acima de 7. Fonte: Oliveira, 2011. ....	20
Figura 3.11: (a) Imagens de MEV e (b) distribuição de tamanho das nanopartículas obtidas. Fonte: Oliveira, 2011. ....	21
Figura 4.1: Desenho esquemático da montagem para a síntese de poliuretanos. ....	27
Figura 4.2: Estrutura dos intermediários da poliuretano e esquemas reacionais ....	28
Figura 4.3: Representação esquemática da síntese de NPVB. Fonte: Oliveira, 2010. ....	30
Figura 5.1: Produto da reação de formação de PU utilizando-se etileno diamina. ....	37



Figura 5.2: Fotografia digital de filmes de poliuretano, produzidos com acetona, apresentando formação de bolhas .....	38
Figura 5.3: Fotografia digital da amostra de (a) PU3 e (b) PU12. ....	39
Figura 5.4: Difração de Raios-X para filmes de poliuretano (a) PU3 e (b) PU12. ....	39
Figura 5.5: Desenho esquemático da estrutura em rede do poliuretano.....	41
Figura 5.6: FTIR das amostras (a) PU3 e (b)PU12 .....	42
Figura 5.7: Curvas de TG e DTG do poliuretano PU3.....	45
Figura 5.8: Curvas de TG e DTG do poliuretano PU12.....	46
Figura 5.9: TG das amostras (a) PU3 e (b) PU12. ....	47
Figura 5.10: Curvas de DSC das amostras (a) PU3 e (b) PU12. ....	49
Figura 5.11: Curvas representativas dos ensaios de tração para as amostras (a) PU3 e (b) PU12.....	50
Figura 5.12: Teor de absorção de água em função do tempo.....	53
Figura 5.13: Ângulo de contato. Fonte: Andrade, 2011.....	54
Figura 5.14: Fotografia digital da medida do ângulo de contato do (a)PU3 e (b)PU12.....	54
Figura 5.15: Massa remanescente após imersão em solução SBF. ....	55
Figura 5.16: Degradação acelerada das amostras de poliuretanos em NaOH. 58	
Figura 5.17: Amostras (A) PU3 antes do ensaio de degradação em NaOH e após (B) 2 horas, (C) 24 horas, (D) 48 horas; (E) PU12 antes do ensaio de degradação em NaOH e após (F) 2 horas, (G) 24 horas e (H) 48 horas. ....	59
Figura 5.18: FTIR do PU3 (a) antes de degradar, (b) 2 horas de degradação, (c) 24 horas de degradação e (d) 48 horas de degradação em NaOH.....	60
Figura 5.19: Esquema de degradação hidrolítica de poliuretanos. Fonte: Mondal e Martin, 2012. ....	61
Figura 5.20: Imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão das NPVB como preparadas (a) Distribuição geral das NPVB. Imagens (b) e (c)	

evidenciam as diferenças nos tamanhos das partículas. As amostras foram preparadas em grades de TEM. Fonte: Oliveira, 2011.....	62
Figura 5.21: FTIR do vidro bioativo liofilizado e tratado à 200°C.....	63
Figura 5.22: Representação esquemática do inchamento do polímero e incorporação de vidro bioativo.....	64
Figura 5.23: MEV das amostras de poliuretano após tratamento em ultrassom. Ampliação de (a) 300x, (b) 1000x, (c) 20000x da amostra PU3 e (d) 300x, (e) 5000x, (f) 20000x do PU12.....	64
Figura 5.24: EDS as amostras de poliuretano (a) PU3 e (b) PU12 após tratamento em ultrassom.....	66
Figura 5.25: Resultados da degradação em SBF dos poliuretanos (PU 3 e PU12) e dos poliuretanos que passaram pelo tratamento ultrassônico (PU 3 VB e PU 12 VB). ....	66
Figura 5.26: Representação esquemática da degradação em SBF dos poliuretanos com vidro bioativo. ....	67
Figura 5.27: Curvas representativas dos ensaios de tração para as amostras (a) PU3, (b) PU3 com vidro bioativo, (c) PU12, (d) PU12 com vidro bioativo... ..	68
Figura 5.28: MEV das amostras de PU3 (a) antes do tratamento e ampliação de 500x, e (b) 300x, (c) 5000x e (d) 20000x após o tratamento com SBF 10x. ....	70
Figura 5.29: MEV das amostras de PU12 (a) antes do tratamento e ampliação de 500x, e (b) 300x, (c) 5000x e (d) 20000x após o tratamento com SBF 10x. ....	71
Figura 5.30: EDS do (a) PU3 e (b) do PU12 após tratamento com solução SBF 10x concentrada.....	72
Figura 5.31: FTIR das amostras (a) PU3 e (c) PU12 antes do tratamento; e amostras (b) PU3 e (d) PU12 após tratamento com SBF. ....	72
Figura 5.32: DRX das amostras (a) PU3 e (c) PU12 antes do tratamento; e amostras (b) PU3 e (d) PU12 após tratamento com SBF. ....	73
Figura 5.33: Resultados dos ensaios de Citotoxicidade por MTT em meio DMEM após 72 horas.....	74

## ÍNDICE DE TABELAS

---

Tabela 4-1: Diisocianato, polióis e extensores de cadeia que serão utilizados na síntese de filmes de poliuretano.....	26
Tabela 4-2: Amostras e composições em massa.....	27
Tabela 4-3: Reagentes utilizados na preparação da solução, para um volume total de 2L.....	31
Tabela 5-1: Temperaturas de degradação das amostras PU3 e PU12.....	47
Tabela 5-2: Propriedades mecânicas das amostras de poliuretano.....	51
Tabela 5-3: Ângulo de contato das amostras de poliuretano. ....	54
Tabela 5-4: Degradação e Aplicações de polímeros biodegradáveis. Fonte: Tang <i>et al.</i> , 2002; Sabir <i>et al.</i> , 2009; Bouten <i>et al.</i> , 2011; Eglin <i>et al.</i> , 2010.....	57
Tabela 5-5: Propriedades mecânicas das amostras de poliuretano.....	68
Tabela 5-6: Propriedades Mecânicas de tecidos humanos. Fonte: Sabir <i>et al.</i> , 2009. ....	69

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

ATH	Antitrombina-heparina
BDI	1,4-butanodiisocianato
BDO	1,4-butanodiol
DHD	2,4-dimetil-3-hexina-2,5-diol
DMEM	Meio Eagle Modificado por Dulbecco
DMPA	Ácido Dimetilpropiônico
DRX	Difração de Raios-X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EDA	Etilenodiamina
EDS	Espectroscopia de Energia Dispersiva
EG	Etileno Glicol
FTIR	Espectroscopia do Infravermelho com Transformada de Fourier
HCA	Hidroxiapatita Carbonatada
H <sub>12</sub> MDI	4,4'-díciclohexametileno diisocianato
HDI	Hexametileno Diisocianato
HS	Segmento Rígido (do inglês, <i>Hard Segment</i> )
IPDI	Isoforona Diisocianato
LDI	Lisina diisocianato
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MDI	4,4'-difenilmetano diisocianato
MM	Massa Molar
MP	Micropartículas
NPVB	Nanopartículas de Vidro Bioativo
PBS	Tampão Fosfato-Salino (do inglês, <i>Phosphate Buffered</i> )

*Saline)*

PCL	Policaprolactona
PCZ	Ponto de Carga Zero
PEG	Polietileno Glicol
PIE	Ponto isoelétrico
PLGA	Poli(ácido láctico-co-glicólico)
PMMA	Polimetilmetracilato
PPG	Polipropileno Glicol
PU	Poliuretano
PVA	Poliálcool vinílico
SBF	Fluido Corporal Simulado (do inglês <i>Simulated Body Fluid</i> )
SS	Segmento Macio (do inglês, <i>Soft Segment</i> )
TEP	Trietil Fosfato
TEOS	Tetraetilortossilicato
TDI	Tolueno-2,6-diisocianato
TG	Termogravimetria
TMOS	Tetrametilortossilicato
VB	Vidro Bioativo

## RESUMO

---

Polímeros sintéticos biodegradáveis são considerados estratégicos na engenharia de tecidos, sendo utilizados em diversas aplicações. Dentre os biopolímeros utilizados como biomateriais, os poliuretanos (PU) apresentam lugar de destaque, devido à sua grande versatilidade, podendo-se obter produtos com uma ampla gama de propriedades físicas e mecânicas. A incorporação de biocerâmicas e o tratamento da superfície desses polímeros com materiais bioativos tem se mostrado eficaz no aprimoramento de suas propriedades. Considerando-se o grande potencial dos poliuretanos, este estudo propôs a síntese e caracterização de filmes de PU, para potencial aplicação na engenharia de tecidos, e o estudo de métodos para aprimorar seu caráter bioativo. Diferentes composições de poliuretano foram sintetizadas, baseadas em HDI, PCL triol, PEG e glicerol. Filmes hidrofílicos, transparentes e flexíveis foram obtidos. As análises de espectroscopia no infravermelho (FTIR) constataram a presença de bandas típicas de poliuretano, enquanto as análises de difração de Raios-X (DRX) demonstraram o caráter amorfo dos polímeros. As análises térmicas (TG e DSC) confirmaram o alto grau de mistura dos segmentos rígido e macio do poliuretano, devido ao teor elevado de ligações cruzadas. Estudos da degradação demonstraram a susceptibilidade dos filmes a sofrer degradação hidrolítica. Nanopartículas de vidro bioativo foram sintetizadas pelo método de Stöber modificado, e incorporadas aos filmes poliméricos pelo método ultrassônico. Este processo influenciou a taxa de degradação do material em SBF e alterou suas propriedades mecânicas, chegando a uma deformação de até 889,3%, módulo de elasticidade de 1,6MPa e tensão máxima de ruptura de 5,4MPa. O tratamento dos filmes em solução SBF concentrada propiciou a deposição de uma camada de fosfato de cálcio em sua superfície, aumentando a bioatividade do material. Os materiais obtidos não demonstraram efeitos tóxicos pelos ensaios de citotoxicidade em MTT, sendo materiais promissores para utilização como biomateriais.

**Palavras-chave:** poliuretano, biomaterial, filmes, HDI, ligação cruzada

## ABSTRACT

---

Synthetic biodegradable polymers are considered strategic in tissue engineering and are used in various applications. Among the biopolymers used as biomaterials, polyurethanes (PU) feature prominently, due to its versatility, being possible to obtain products with a wide range of physical and mechanical properties. The incorporation of bioceramics and surface treatment of these polymers with bioactive materials has proven effective in the improvement of their properties. Considering the great potential of polyurethanes, this study proposed the synthesis and characterization of polyurethane films, for potential application in tissue engineering, and the study of methods to enhance their bioactive character. Various polyurethanes compositions were synthesized based on HDI, PCL triol, PEG and glycerol. Hydrophilic, transparent and flexible films were obtained. Analyses of infrared spectroscopy (FTIR) confirmed the presence of typical polyurethane bands, while the analysis of X-ray diffraction (XRD) showed the amorphous nature of the polymers. The thermal analysis (TG and DSC) confirmed the high degree of mixing of the hard and soft segments of polyurethane, due to the high content of crosslinked bonds. The degradation studies demonstrated the susceptibility of the films to undergo hydrolytic degradation. Bioactive glass nanoparticles were synthesized by the modified Stöber method, and incorporated into polymeric films by ultrasonic process. This process influenced the degradation rate of the material in PBS and changed their mechanical properties, reaching a deformation of up to 889,3%, elasticity modulus of 1,6MPa and tensile strength of 5,4MPa. The films were treated with concentrated SBF solution, which led to the deposition of a layer of calcium phosphate on their surface, increasing the bioactivity of the material. The materials obtained showed no toxic effects by MTT cytotoxicity assays, being promising materials for use as biomaterials.

**Keywords:** polyurethane, biomaterial, films, HDI, crosslink

# 1 INTRODUÇÃO

---

A engenharia de tecidos é definida como um campo interdisciplinar que aplica os princípios da engenharia e das ciências para o desenvolvimento de substitutos biológicos para o reparo ou regeneração de tecidos ou funções de órgãos (O'Brien, 2011). Esses materiais devem possuir propriedades compatíveis com os tecidos vivos hospedeiros, estimulando uma resposta adequada dos mesmos. Entre as propriedades desejadas estão a biocompatibilidade, biodegradabilidade, propriedades da superfície e propriedades mecânicas (Arosarena, 2005).

Polímeros sintéticos biodegradáveis são muito populares em aplicações cirúrgicas e clínicas, sendo possível controlar as suas propriedades mecânicas e as taxas de degradação dependendo da aplicação em particular (Hollinger, *et al.*, 1986). Esses polímeros são considerados estratégicos na engenharia de tecidos devido a sua potencial habilidade de promover adesão, migração, proliferação e diferenciação celular, além de possuírem produtos de decomposição não tóxicos (Ryszkowska *et al.*, 2010; Guelcher, 2008).

Para aprimorar as propriedades de polímeros sintéticos, vários métodos estão sendo investigados, incluindo o desenvolvimento de compósitos de polímero biodegradável/cerâmicas bioativas, tratamentos da superfície com materiais bioativos, dentre outros. Biomateriais tem sido desenvolvido para as mais diversas aplicações, como sistemas de liberação de medicamentos, regeneração tecidual, enxertos vasculares, para engenharia de tecido ósseo e epitelial, etc (Bil *et al.*, 2007; Baino *et al.*, 2009; Ryszkowska *et al.*, 2010; Silva *et al.* 2010; Rahaman *et al.*, 2011).

Entre os biopolímeros utilizados na engenharia de tecidos, os poliuretanos (PU's) representam um grupo muito importante. Os PU's fazem parte de uma classe de polímeros extremamente versáteis, com grande possibilidade de modificação em sua estrutura química, obtendo desde materiais estáveis até materiais que se degradam rapidamente, e produtos com uma ampla gama de



propriedades físicas e mecânicas. Isso torna o poliuretano adequado para utilização em diversas áreas da engenharia de tecidos, como na regeneração óssea e na reconstrução de tecidos e cartilagens. A síntese de poliuretanos biodegradáveis é relatada em diversos trabalhos, a partir de diferentes diisocianatos, polióis e extensores de cadeia, que compõem o polímero, demonstrando a possibilidade de controle de suas propriedades (Bil *et al.*, 2007; Silva *et al.*, 2010).

A associação de poliuretanas com biocerâmicas, como o vidro bioativo, é alvo de pesquisas recentes, sendo relatada a síntese de filmes e *scaffolds* apresentando alta bioatividade e melhoras nas propriedades mecânicas e físicas. O recobrimento da superfície do polímero com o vidro bioativo, fosfato de cálcio, e outras substâncias que podem aumentar a bioatividade do material é um método bastante explorado. A associação desses materiais tem demonstrado aprimorar as suas propriedades mecânicas, além de aumentar a bioatividade do material formado (Bil *et al.*, 2007; Guelcher, 2008; Oliveira, 2011; Ryszkowska *et al.*, 2010; Gunatillake e Adhikari, 2011).

Este trabalho visou à obtenção e o estudo de filmes de poliuretanas biodegradáveis para potencial aplicação biomédica, em composições ainda não descritas na literatura. Foram obtidos filmes pelo método do pré-polímero, tendo como base as reações do hexametileno diisocianato, e utilizando-se diferentes extensores de cadeia e polióis biodegradáveis. Foi estudada a incorporação de vidro bioativo nos filmes de poliuretano e o tratamento da superfície do poliuretano com solução SBF concentrada, com o objetivo de aprimorar as propriedades do material a partir de técnicas simples de tratamento.

O estudo de filmes de poliuretano é um trabalho preliminar para a obtenção de *scaffolds* que possam ser aplicados como biomateriais, assim como a análise de técnicas de recobrimento e modificação dos polímeros, de modo a aprimorar as suas propriedades de biocompatibilidade.

## 2 OBJETIVOS

---

### 2.1 Objetivo geral

O trabalho tem por finalidade realizar a síntese e caracterização de filmes de poliuretano biodegradáveis, e estudar técnicas para aumentar a bioatividade do material e obter melhores propriedades para aplicação como biomaterial.

### 2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver e caracterizar PU's biodegradáveis, produzidos a partir de HDI (hexametileno diisocianato), em composições ainda não descritas na literatura.
- Incorporar nanopartículas de vidro bioativo nas matrizes poliméricas pela utilização de energia ultrassônica.
- Realizar o tratamento da superfície dos filmes de poliuretano obtidos pela imersão em solução SBF (do inglês *Simulated Body Fluid*) 10 vezes concentrada, para aumentar a bioatividade do material.
- Caracterizar os materiais produzidos, com análises físico-químicas, mecânicas e biológicas.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

---

A engenharia de tecidos consiste no desenvolvimento de materiais capazes de suportar o crescimento celular e formação de tecidos. O material deve promover um perfil biomecânico inicial para reposição tissular até que as células produzam uma matriz extracelular adequada. Durante a formação, deposição e organização da nova matriz gerada, a matriz inicial vai se degradando ou sendo metabolizada, deixando eventualmente um órgão vital ou tecido que restaura, mantém ou melhora as funções do tecido (Stock e Vacanti, 2001).

Materiais utilizados na substituição de tecidos devem apresentar propriedades físicas e biológicas compatíveis com os tecidos vivos hospedeiros, estimulando a resposta adequada dos mesmos. Com isso, a arquitetura deve ter uma forma bem definida e resistência mecânica satisfatória para a aplicação. O material deve promover interações dinâmicas com os tecidos vizinhos e ter uma biocompatibilidade adequada, tanto em termos de resposta tecidual como resposta sistêmica e biodegradabilidade para promover suporte durante o período necessário para o total crescimento do novo tecido (Costa, 2010). O biomaterial deve também favorecer a adesão, crescimento e diferenciação celular, revascularização, integração e remodelação gradual da matriz pelo novo tecido.

O desenvolvimento de materiais com tais características é alvo de grande estudo na engenharia de tecidos. A síntese de compósitos e híbridos é uma das abordagens utilizadas para se obter materiais com as propriedades desejadas. Materiais cerâmicos e poliméricos apresentam grande interesse na área de engenharia de tecidos. Um exemplo é o poliuretano, material versátil, podendo apresentar excelente bioatividade e ótimas propriedades mecânicas.

### 3.1 Poliuretanos

Poliuretano é um nome genérico de uma família de copolímeros sintéticos que contêm o grupo uretano em sua estrutura de repetição química. Foi primeiramente sintetizado em 1937 por Otto Bayer e colaboradores, e possui uma grande variedade de aplicações, incluindo elastômeros, espumas, tintas e adesivos (Vermette *et al.*, 2001).

A química envolvida na síntese de PU se baseia nas reações do isocianato, ou seja, a partir de compostos de fórmula geral  $R-N=C=O$ . Os três componentes mais importantes dos PU's são o macrodiol, o diisocianato e o extensor de cadeia. A síntese de PU's envolve a simples reação entre um di ou poliisocianato com um di ou polioliol (Chattopadhyah e Raju, 2007). A composição de um poliuretano pode ser adaptada, isto é, diferentes matérias primas e condições de processamento podem ser utilizadas, possibilitando a obtenção de uma ampla variedade de composições com diferentes propriedades físicas e químicas, permitindo ao polímero ocupar uma posição de destaque no mercado mundial de polímeros sintéticos de alto desempenho (Vilar, 1999). A estrutura da cadeia tanto do diol como do diisocianato que será utilizada na síntese do poliuretano irá definir o caráter físico básico desse polímero.

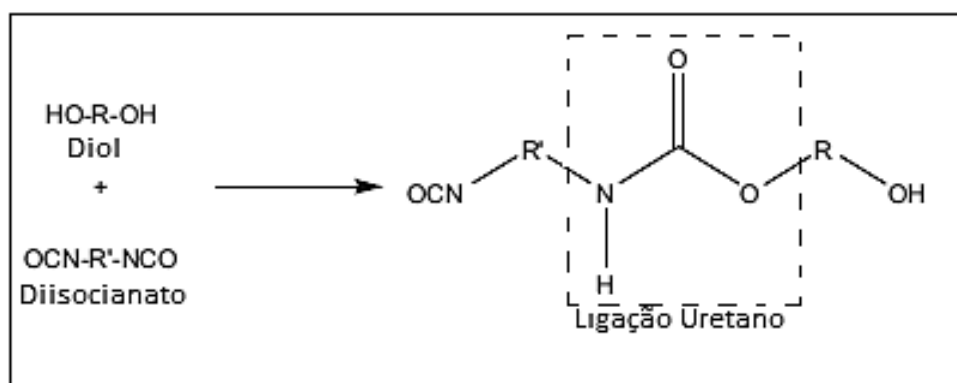


Figura 3.1: Formação da ligação uretano. Fonte: Tatai *et al.*, 2007.

A maioria das reações dos poliuretanos está baseada na alta reatividade do grupo isocianato e acontece através da adição na dupla ligação  $C=N$  (Ayres,

2006). Isocianatos reagem vigorosamente com aminas, álcoois e ácidos carboxílicos. Algumas reações do isocianato com diferentes reagentes são mostradas na Figura 3.2. Isocianatos reagem com hidroxilas para formar uretanos (a), e com aminas para formar uréias (b). A água reage com diisocianato e forma inicialmente um ácido carbâmico instável, que se decompõe produzindo amina (c). A amina é um reagente nucleofílico que reage com isocianato produzindo uréia (d). Podem ser formados também o biureto (e) e alofanatos (f). Reações secundárias também podem ocorrer, porém em menor extensão do que as reações primárias, levando a formação de dímeros (g), isocianurato (h), grupos amida (i) e carbodiimida (j). A alta reatividade do isocianato pode levar a reações secundárias prejudiciais ao processo, conduzindo à formação de ligações cruzadas, gerando materiais difíceis de processar (Chattopadhyay, 2007).

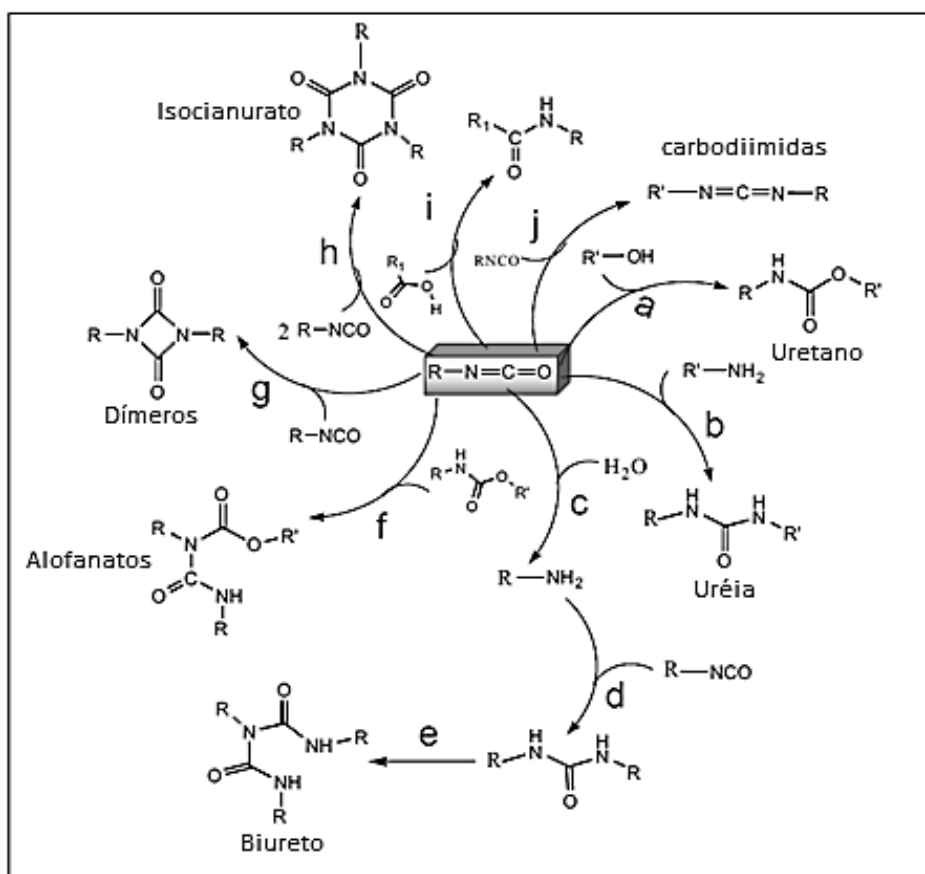


Figura 3.2: Reações Básicas do Isocianato com Diferentes Reagentes. Fonte: Chattopadhyay, 2007.

Os diisocianatos polifuncionais utilizados na preparação de PU podem ter estrutura aromática ou alifática, variando também a reatividade desses compostos e as propriedades do poliuretano formado. Isocianatos alifáticos são geralmente menos reativos do que os aromáticos, e tais diferenças são importantes para o processo e podem ser controladas pelo uso de catalisadores adequados. A decisão de utilizar um isocianato aromático ou alifático também vai depender da aplicação a que se destina o poliuretano a ser preparado (Ayres, 2006). Por exemplo, diisocianatos aromáticos geram poliuretanos mais rígidos que diisocianatos alifáticos, porém com menor estabilidade à radiação ultravioleta e a processos oxidativos (Chattopadhyay, 2007). Os monômeros alifáticos mais usados são o hexametileno diisocianato (HDI), o isoforona diisocianato (IPDI) e o 4,4'-diciclohexilmetano diisocianato (H<sub>12</sub>MDI). A reatividade do H<sub>12</sub>MDI é menor do que a do HDI e IPDI, já que ambos os seus grupos isocianato estão ligados em carbonos secundários, enquanto o HDI contém grupos isocianato primários (mais reativos) e o IPDI possui grupos isocianato primário e secundário.

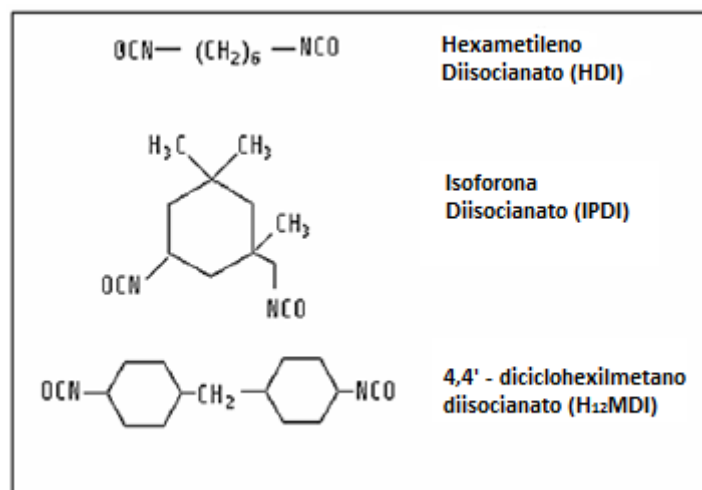


Figura 3.3: Monômeros Diisocianatos Alifáticos. Fonte: Ayres, 2006.

Entre os diisocianatos aromáticos normalmente utilizados estão o tolueno-2,4-diisocianato e o tolueno-2,6-diisocianato (TDI), utilizados como uma mistura de isômeros, e também o 4,4'-difenilmetano diisocianato (MDI), apresentados na Figura 3.4 (Król, 2007).

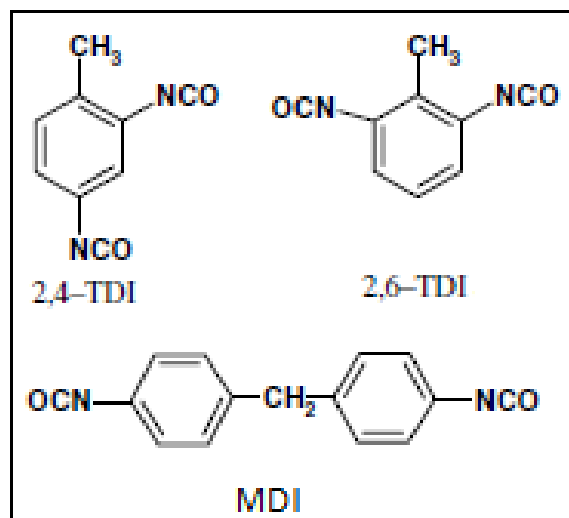


Figura 3.4: Monômeros diisocianato aromáticos.

Outro componente básico para a síntese de poliuretano é o polioliol, podendo ser um poliéter polifuncional (polietileno glicol, polipropileno glicol, policaprolactona diol, etc.), poliéster polioliol, polioliol acrílico, óleo de mamona, ou uma mistura desses. Uma grande variedade de polímeros ramificados ou reticulados pode ser formada, já que é possível ajustar a funcionalidade dos reagentes contendo hidroxila ou o isocianato. Reagentes de baixo peso molecular resultam em polímeros rígidos e duros devido a uma elevada concentração de grupos uretano. Por outro lado, o uso de polióis de elevado peso molecular como reagente produz cadeias de polímeros com um menor número de grupos uretano e uma cadeia mais flexível. Polióis de cadeia longa com baixa funcionalidade (1,8-3,0) resultam em um poliuretano macio e elastômeros, enquanto que polióis de cadeia curta e alta funcionalidade (maior que 3) originam poliuretanos mais rígidos e com ligações cruzadas (Chattopadhyah e Raju, 2007).

A finalidade a qual se destina o poliuretano decide entre a escolha de um poliéster ou um poliéter para a sua síntese. Pode-se dizer que, de maneira geral, os segmentos nos poliésteres ficam mais fortemente ligados através dos grupamentos NCO do que nos poliéteres. A presença de uma estrutura de ligação mais polar leva a formação de um polímero mais coeso com melhores propriedades mecânicas à temperatura ambiente. Poliuretanos a base de poliésteres possuem também uma maior tendência à cristalização. Além disso,

poliéteres são mais resistentes à hidrólise do que poliésteres, característica importante no caso de polímeros biodegradáveis (Ayres, 2006).

A reação direta do polioliol com diisocianato produz um polímero macio e com baixa resistência mecânica. As propriedades podem ser drasticamente melhoradas pela adição de um extensor de cadeia. O papel do extensor de cadeia é produzir uma “sequência estendida” no copolímero consistindo de extensores de cadeia e diisocianatos alternados. Essas sequências estendidas agem tanto como partículas de enchimento como locais de reticulação para aumentar a resistência mecânica (Vermette et al, 2001). São utilizados como extensores de cadeia os polióis e poliaminas de baixo peso molecular. Eles reagem com o diisocianato para formar segmentos rígidos de poliuretano (polióis) ou de poliuretano-uréia (poliaminas), dotando o PU de ligações cruzadas. A Figura 3.5 apresenta um exemplo de formação da rede do poliuretano utilizando um triol como extensor de cadeia. São exemplos de álcoois usados como extensores de cadeia: etileno glicol, propileno glicol, glicerina. As diaminas normalmente utilizadas são muito mais reativas que os polióis. São exemplos a etilenodiamina, hidrazina e a isoforona diamina.

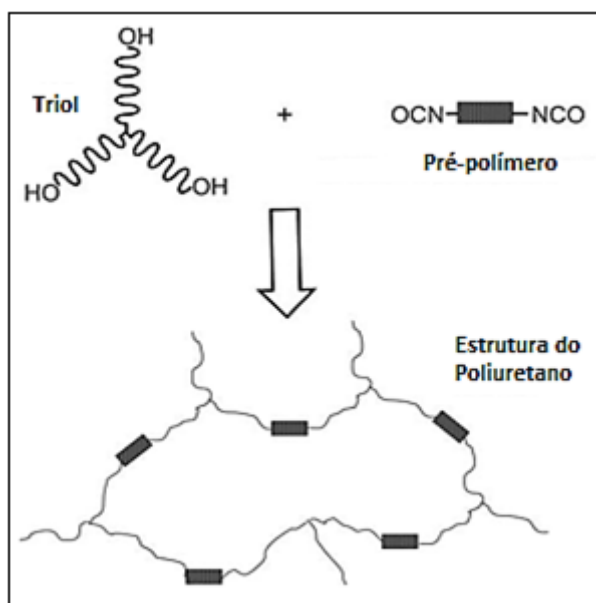


Figura 3.5: Esquema da formação da rede de poliuretanos. Fonte: Guelcher, 2008.



A síntese de poliuretanos normalmente pode ser realizada por duas formas: (a) pela adição inicial de todos os reagentes (polióis, extensores de cadeia e diisocianatos) e diluição quando a massa se tornar demasiadamente viscosa; (b) pela preparação inicial de um pré-polímero, na qual o polioliol, e eventualmente, parte do extensor de cadeia reagem com o isocianato, e numa segunda etapa, elevação do peso molecular (até o desejado) pela adição do extensor de cadeia. Esse segundo método, chamado de método pré-polímero, permite um melhor controle do processo e obtenção de produtos com melhores propriedades (Vilar, 1999).

Elastômeros de poliuretano são de poliuretanos segmentados e podem ser descritos como copolímeros em bloco lineares do tipo  $(AB)_n$ , um bloco consistindo de um diol poliéster ou poliéter flexível de cadeia longa e outro bloco consistindo de um segmento rígido formado pela reação de diisocianatos com extensores de cadeia (Ayres, 2006). Os segmentos rígidos e macios são unidos ponta a ponta por meio de ligações covalentes do uretano (Crawford, 1998).

À temperatura ambiente, polióis podem ser líquidos ou sólidos, dependendo do peso molecular. Podem ter estrutura alifática ou aromática, baixa interação intermolecular e ligações éster ou éter em abundância, podendo girar e dobrar facilmente, sendo então materiais macios e normalmente amorfos. Consequentemente, a sequência de polioliol no copolímero em bloco de poliuretanos segmentados é chamada de segmento macio (SS – *soft segment*), e incorporam o caráter elastomérico ao polímero. As fortes ligações intermoleculares resultantes da reação entre os diisocianatos com extensores de cadeia dando origem a ligações uretano ou ureia formam um bloco mais rígido que os polióis, geralmente caracterizado como semicristalino, sendo chamados de segmento rígido (HS – *hard segment*) (Vermette *et al.*, 2001), como pode ser visto na Figura 3.6.

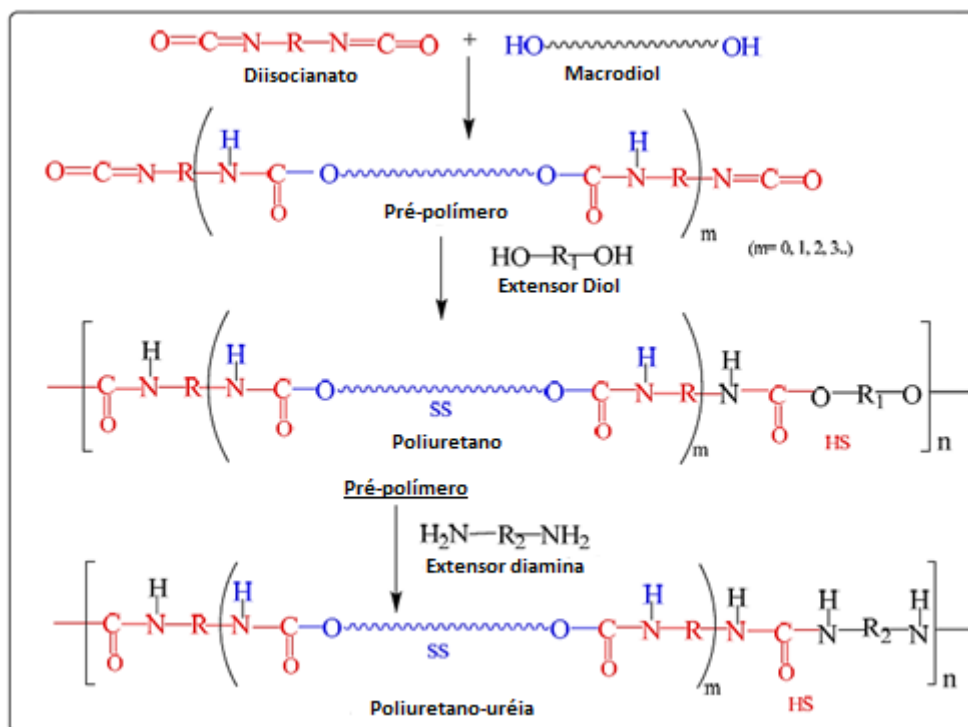


Figura 3.6: Esquema reacional para preparação do poliuretano e poliuretano ureia. Fonte: Gunatillake e Adhikari, 2011.

O segmento rígido proporciona rigidez e reforço para o polímero. A diferença de polaridade entre o segmento macio e o segmento rígido tornam essas regiões incompatíveis e como resultado elas não se misturam a nível molecular, produzindo uma micro-separação de fases, como mostrado esquematicamente na Figura 3.7 (Crawford *et al.*, 1998).

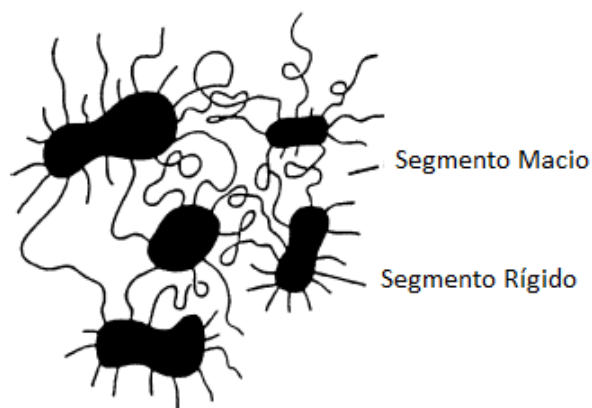


Figura 3.7: Estrutura Segmentada de Poliuretanos. Fonte: Crawford *et al.*, 1998.

Hood *et al.* (2010) sintetizou poliuretanos segmentados a partir de HDI, 1,4-butanodiol (BDO) e polietileno glicol (PEG). Seu trabalho teve como objetivo investigar a morfologia e as propriedades do polímero, com foco no comportamento de cristalização de cada segmento. Foram observadas as fases formadas pela separação dos domínios cristalinos de PEG (segmento macio) e HDI-BDO (segmento rígido). Com o aumento do segmento rígido, há uma acentuada diminuição na cristalinidade do segmento macio, suprimida pelo domínio cristalino do segmento rígido. Foi demonstrado também que o controle dos segmentos rígidos e macios no polímero tem o potencial de modificar as propriedades mecânicas e estruturais nos materiais.

### **3.1.1 Poliuretanos Biodegradáveis**

Polímeros biocompatíveis têm sido investigados para aplicação em engenharia de tecidos. Diversos polímeros biodegradáveis, sintéticos e naturais, já foram utilizados para fins de reparação de tecidos, como o colágeno, quitosana, poliéster, policarbonato, poliamida, dentre outros. Muito desses polímeros não apresentam, no entanto, propriedades compatíveis com as propriedades dos tecidos naturais. Com o crescente interesse em engenharia de tecidos para o tratamento de diversos tipos de lesões e doenças, torna-se necessário o desenvolvimento de polímeros biodegradáveis, com boa tolerância pelo tecido vivo e com propriedades mecânicas compatíveis. Devido às boas propriedades físicas e mecânicas, além da biocompatibilidade, poliuretanos têm sido bastante utilizados em aplicações biomédicas, como em válvulas cardíacas, cateteres, cartilagens, reparos de tecidos ósseos, etc (Bil *et al.*, 2007; Guelcher, 2008).

A maioria dos poliuretanos para aplicações biomédicas são materiais bioestáveis, designados para atuar por longos períodos de tempo e requerem materiais resistentes à degradação no ambiente agressivo dos tecidos vivos. No entanto, para algumas aplicações torna-se necessário o uso de poliuretanos biodegradáveis (Oliveira, 2011). Através da natureza dos reagentes escolhidos para a síntese de poliuretanos pode-se controlar a velocidade de

biodegradação, que ocorre *in vivo* principalmente por mecanismos de hidrólise, e é extremamente dependente de sua estrutura química. Por exemplo, poliuretanos biodegradáveis com propriedades mecânicas mais atraentes são obtidos com poliésteres de alta massa molar, porém a velocidade de degradação hidrolítica e enzimática diminui com o aumento do comprimento da cadeia do poliéster (Ayres, 2006). Um cuidado extra deve ser tomado na seleção das matérias primas antes da síntese do poliuretano biodegradável, de modo que os produtos resultantes da degradação do PU não sejam tóxicos e sejam capazes de serem eliminados ou metabolizados pelo organismo (Mondal e Martin, 2012).

A taxa de degradação do poliuretano é altamente dependente dos componentes do segmento macio. Poliuretanos com o segmento macio formado por poliésteres são altamente susceptíveis a hidrólise devido à ligação éster, enquanto segmentos macios formados por poliéteres, apesar de serem menos susceptíveis à hidrólise, são mais propensos à degradação oxidativa (McBane *et al.*, 2011). O tamanho da cadeia do componente utilizado também pode afetar a velocidade de degradação. Os poliésteres de alta massa molar, por exemplo, geram poliuretanos biodegradáveis com propriedades mecânicas mais atraentes, porém a velocidade de degradação hidrolítica e enzimática diminui com o aumento do comprimento da cadeia (Ayres, 2006). São normalmente utilizados e descritos os segmentos macios de poliuretano baseados em polietileno glicol (PEG), policaprolactona (PCL), poli(ácido láctico), polipropileno glicol (PPG), dentre outros. A massa molar e as composições químicas podem ser exploradas para preparar PU's com propriedades específicas.

Mondal e Martin (2012) estudaram a degradação hidrolítica de poliuretanos segmentadas para potencial utilização na área biomédica. Membranas de poliuretano foram preparadas a partir de HDI, PCL, ácido dimetilpropilônico (DMPA) e etileno glicol (EG). Testes mecânicos indicaram que o módulo de Young e o alongamento dos polímeros podem ser modificados pela alteração do comprimento do segmento macio. Todos os poliuretanos sintetizados neste trabalho demonstraram degradação hidrolítica, medida em tampão fosfato-

salino (PBS) à 37°C, e foi constatado que a taxa de degradação pode ser adaptada através do controle do comprimento do segmento macio.

Tradicionalmente os segmentos rígidos dos poliuretanos fornecem uma resistência extra ao material, devido à ligação de hidrogênio envolvendo as ligações uretano. As ligações do segmento rígido são muito menos susceptíveis à degradação hidrolítica do que as ligações formadas pelo segmento macio. A modificação do segmento rígido pela variação das estruturas dos diisocianatos e extensores de cadeia tem sido estudada para avaliar a influência na taxa de degradação, a citocompatibilidade e principalmente os efeitos da alteração estrutural nas propriedades físicas do polímero (Tatai *et al.*, 2007).

A biodegradação de poliuretanos pode ser acelerada pela introdução de extensores de cadeia hidrolisáveis no segmento rígido. São normalmente utilizados como extensores de cadeia de poliuretanos biodegradáveis o etileno glicol, 1,4-butanodiol, etilenodiamina, 2-amino-1-butanol, dentre outros (Gunatillake e Adhikari, 2011).

Oprea (2010) relata o efeito da estrutura dos extensores de cadeia nas propriedades de poliuretanos em seu trabalho. Elastômeros de PU foram preparados utilizando policaprolactona no segmento macio, e no segmento rígido a combinação de HDI com 2,4-dimetil-3-hexina-2,5-diol (DHD), hexaetileno glicol, glicerina e óleo de mamona. As propriedades mecânicas foram avaliadas, constatando que comprimentos de cadeia mais longos entre as ligações cruzadas produzem alongamentos mais elevados na ruptura e baixos módulos mecânicos. O processo de ligação cruzada aumenta a rigidez do domínio de uretano e diminui a cristalinidade do segmento macio, fatores que melhoram a resistência do material à tração. A estabilidade térmica mostrou ser uma função dos componentes presentes na formulação. O aumento do segmento rígido e a presença de ligações da glicerina aumentaram a estabilidade térmica. Poliuretanos baseados em óleo de mamona apresentaram uma diminuição em cerca de 12°C na temperatura de transição vítrea, pois sua estrutura age como plastificante.

Diisocianatos alifáticos são preferíveis na síntese de PU's biodegradáveis aos aromáticos, já que alguns dos produtos de degradação dos aromáticos apresentam efeitos tóxicos (Silva *et al.*, 2010). São exemplos de diisocianatos normalmente utilizados na síntese de poliuretanos biodegradáveis o 1,4-butanodiisocianato (BDI), a lisina diisocianato (LDI), hexametileno diisocianato (HDI) e o diisocianato de isoforona (IPDI). O HDI é um diisocianato bastante utilizado na formulação de poliuretanos biodegradáveis, devido à disponibilidade comercial e a relativa natureza não tóxica do 1,6-hexanodiamina, que é o subproduto da degradação do poliuretano. Além disso, gera um polímero com boas propriedades mecânicas (Gunatillake e Adhikari, 2011).

Oliveira (2011) sintetizou uma dispersão aquosa de poliuretano baseada em PCL e HDI, obtendo filmes com resistência à tração de 17MPa, deformação máxima de 260% e módulo de elasticidade de 521MPa. Esse material apresentou propriedades mecânicas desejáveis para o suporte de crescimento e proliferação celular, sendo um material com potencial para aplicação biomédica.

A síntese de PU's para utilização em fins biomédicos é relatada em diversos estudos. Um exemplo é o trabalho relatado por Silva (2009), que desenvolveu implantes constituídos de PU's baseados em policaprolactona e polietileno glicol, e pela incorporação do fármaco acetato de dexametasona ao polímero. Esses implantes foram explorados como dispositivos intra-oculares de liberação controlada do fármaco, destinados ao tratamento de doenças inflamatórias graves que acometem o segmento posterior do olho. Zhang (2008) relata a síntese de poliuretano biodegradável utilizando PCL no segmento macio e HDI no segmento rígido e bicina como extensor de cadeia. O objetivo foi produzir um material para liberação controlada de fármacos. Obteve-se um polímero com sensibilidade a mudanças no pH, à temperatura e a força iônica, apresentando diferentes taxas de degradação sob diferentes condições do meio, podendo ser utilizado para liberação do fármaco em

diversas situações dentro do corpo humano, a partir do controle da estrutura do polímero.

### 3.2 Vidro Bioativo

Biocerâmicas são utilizadas para reparar, reconstruir ou substituir tecidos doentes ou danificados do corpo. Elas podem ser policristalinas (alumina ou hidroxiapatita), vidros bioativos, vitrocerâmicas bioativas, ou compósitos bioativos (por exemplo, polietileno-hidroxiapatita) (Hench, 1998). O conceito de uma cerâmica bioativa capaz de ligar-se ao tecido ósseo foi originalmente sugerido por Larry Hench e colaboradores no início dos anos 1970 (Oréfice *et al.*, 2006). Hench sintetizou um vidro degradável de sistema  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ , e constatou que o vidro de composição 46,1%mol  $\text{SiO}_2$ , 24,4%mol  $\text{Na}_2\text{O}$ , 26,9%mol  $\text{CaO}$  e 2,6%mol  $\text{P}_2\text{O}_5$ , posteriormente denominada 45S5 e Bioglass®, formou uma forte ligação com o osso, que não podia ser removida sem quebrar o osso. Essa descoberta alavancou o campo de cerâmicas bioativas (Jones, 2012).

Quando implantados no corpo, os vidros bioativos induzem uma resposta biológica específica na interface do material, resultando na formação de uma forte ligação entre o tecido e o material. A ligação do vidro bioativo ao tecido ósseo se dá por meio da deposição de uma camada de hidroxiapatita carbonatada (HCA), que permite a ligação interfacial. A ligação resultante é extremamente resistente, equivalendo ou superando a resistência mecânica do material de implante ou do tecido ligado ao implante (Oréfice *et al.*, 2006).

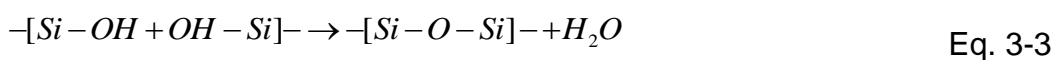
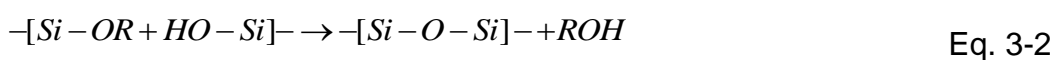
O método sol-gel para tem se destacado nos últimos anos como uma alternativa ao processo tradicional de fusão para produção de vidros. Pelo método sol-gel podem-se obter vidros bioativos com áreas superficiais muito mais elevadas, ricas em sílica, determinante para a formação de HCA. A composição e a estrutura dos vidros bioativos produzidos pelo método sol-gel tem um efeito significativo em sua morfologia e taxa de precipitação de microcristais de HCA formados sobre sua superfície (Hench, 2006). O processo é realizado em temperaturas baixas, permitindo controlar a estrutura de poros

do gel, de acordo com a bioatividade e biodegradabilidade desejada. (Rahaman *et al.*, 2011).

O processo sol-gel consiste basicamente na transformação de um sol, suspensão coloidal de partículas sólidas em um líquido, em um gel. A diferença entre um sol e uma solução reside no fato de que a solução é um sistema de uma única fase, enquanto que o sol é uma suspensão de uma fase sólida em uma fase líquida. Em um sol, as partículas coloidais são tão pequenas, da ordem de 1 a 100 nm, que as forças gravitacionais são desprezíveis e as interações são dominadas por forças de pequena ordem, tais como atração de Van der Waals e cargas superficiais (Oliveira, 2007).

A diminuição da carga superficial das partículas suspensas leva a perda de mobilidade através da interconexão, originando uma rede tridimensional rígida e porosa, o gel.

Nesse processo, os precursores usados para a preparação do colóide consistem de um elemento metálico rodeado por vários ligantes não metálicos, sendo os mais utilizados os alcóxidos metálicos, e dentre eles os mais estudados são os alcóxidos de silício, como o tetraetilortossilicato (TEOS) e o tetrametilortossilicato (TMOS). Os géis silicatos poliméricos são produzidos pelas reações de hidrólise e condensação do precursor alcóxido (Oliveira, 2007). A reação de hidrólise substitui um grupo alcóxido (OR) por um grupo hidroxila (OH) (Equação 3-1). Duas moléculas hidrolisadas parcialmente podem se ligar em uma reação de condensação envolvendo grupos silano (Si-OH) para produzir ligações siloxanas (Si-O-Si) mais água ou álcool como subproduto (Equação 3-2 e Equação 3-3).





Os parâmetros de reação que influenciam a química do processo sol-gel são o pH da solução, a razão entre os moles de sílica e água, os catalisadores, os solventes e a temperatura de reação (Bandyopadhyaya *et al.*, 2006).

A cinética da reação e a estrutura final do gel são fortemente influenciadas pelo caráter ácido ou básico do catalisador. Sendo a hidrólise catalisada por uma base, a reação ocorre através de substituição nucleofílica, e a velocidade de hidrólise é maior que a velocidade de condensação, formando cadeias mais ramificadas no início do processo. Se a hidrólise for catalisada por um ácido, ocorre reação eletrofílica, e a velocidade da condensação será maior que a da hidrólise, levando à formação de cadeias mais longas e menos ramificadas no início do processo.

Nabian (2011) e colaboradores sintetizaram nanopartículas de vidro bioativo a partir do processo sol-gel. A síntese foi realizada utilizando TEOS como alcóxido metálico, e utilizando a hidrólise ácida. O gel formado foi aquecido para remover resíduos, e calcinado para estabilizar o vidro. Foram obtidas partículas de 10 a 40nm em média, e a análise da bioatividade confirmou o crescimento de hidroxiapatita na superfície das partículas do vidro bioativo.

O processo de polimerização pode ser dividido em três domínios de pH's: pH abaixo de 2, entre 2 e 7 e acima de 7. Esses domínios são estabelecidos de acordo com as características superficiais da sílica como o ponto de carga zero (PCZ), onde a carga superficial é zero, e o ponto isoelétrico (PIE), onde a mobilidade das partículas da sílica é zero, ambos na faixa de pH entre 1 e 3. O limite de pH igual a 7 aparece porque tanto a solubilidade como a taxa de dissolução são maximizadas e porque as partículas de sílica são ionizáveis apreciavelmente acima desse valor de pH, de forma que o crescimento das partículas ocorre sem agregação ou gelificação.

O valor de pH=2 representa a região de metaestabilidade, onde os tempos de gelificação são bastante longos. A formação e a agregação de partículas primárias ocorrem simultaneamente. As partículas carregam pouca carga, o

que permite a colisão entre elas, dando origem a cadeias e, posteriormente, a um sólido tridimensional (Figura 3.8)

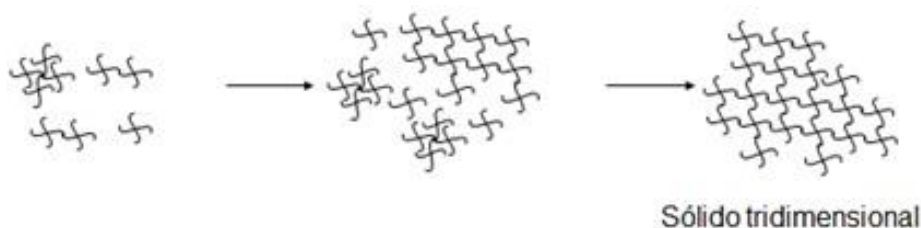


Figura 3.8: Representação esquemática da reação sol-gel em pH menor que 2.  
Fonte: Oliveira, 2011.

Em pH's entre 2 e 7, a polimerização ocorre entre espécies condensadas. Uma vez formados os dímeros, eles reagem preferencialmente com monômeros para formar trímeros e, que tornam a reagir para formar tetrâmeros. O crescimento e agregação ocorrem por contínua adição de moléculas pequenas às moléculas mais condensadas, formando cadeias e, por fim, uma rede tridimensional (Oliveira, 2010).

Perto do PIE, os processos de crescimento e agregação ocorrem juntos e são indistinguíveis. A solubilidade é baixa nessa faixa de pH, e quando as partículas alcançam tamanhos entre 2 a 4nm, o crescimento das partículas para, já que a solubilidade é fortemente reduzida (Brinker e Scherer, 1990).

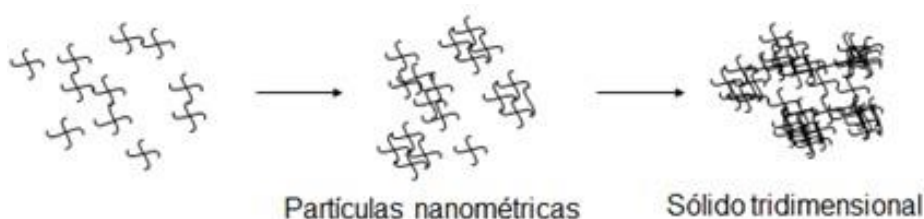


Figura 3.9: Representação esquemática da reação sol-gel em pH entre 2 e 7.  
Fonte: Oliveira, 2011.

Acima do pH igual a 7, as partículas de sílica são carregadas negativamente e repelem-se mutuamente. Com isso, elas não colidem, proporcionando um crescimento das partículas sem agregação. A solubilidade dessas partículas influencia na taxa de crescimento, já que depende da distribuição de tamanho. Como as partículas pequenas são mais solúveis do que as grandes, têm-se

uma tendência geral de crescimento do tamanho médio das partículas e uma diminuição no seu número total (Figura 3.10)

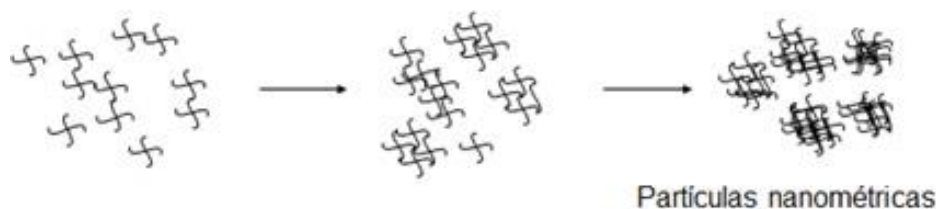


Figura 3.10: Representação esquemática da reação sol-gel em pH acima de 7.  
Fonte: Oliveira, 2011.

Partículas de vidro bioativo produzidas pelo método sol-gel apresentam formas variadas e se mostraram termodinamicamente instáveis devido às altas energias interfaciais, resultantes das grandes áreas superficiais e geometrias irregulares obtidas. Essas partículas tendem a se aglomerar durante a fase de preparação e durante o processo de dispersão na fase polimérica, na tentativa de minimizar a energia livre do sistema. Se isso ocorre no compósito, pode causar uma redução no efeito de reforço das partículas, o que acabará por afetar as propriedades mecânicas do compósito (Chim *et al.*, 2006).

Stöber relatou um método pioneiro para a síntese de nanopartículas de sílica, esféricas e monodispersas, a partir do alcóxido TEOS na presença de amônia, com tamanhos variando de 10nm a pouco mais de 1 $\mu$ m e distribuição granulométrica estreita. Cinco parâmetros desempenham um papel importante no tamanho e na distribuição de tamanho de nanopartículas de sílica: (i) concentração do alcóxido, (ii) concentração de água, (iii) concentração de catalisador, (iv) temperatura de reação e (v) álcool utilizado (Brinker e Scherer, 1990).

Oliveira (2011) relatou a produção de nanopartículas de vidro bioativo (NPVB's) com composição nominal 60% SiO<sub>2</sub>-36% CaO-4% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pelo método de Stöber modificado. As nanopartículas obtidas apresentaram forma esférica, diâmetro médio de 90nm, elevada área superficial (534m<sup>2</sup>/g) e volume de poros (1,11cm<sup>2</sup>/g) em comparação com as micropartículas – MP, (76,4m<sup>2</sup>/g) e (0,38cm<sup>2</sup>/g), respectivamente (Figura 3.11). A maior área superficial das

nanopartículas favorece a nucleação de hidroxiapatita na sua superfície, e é responsável pelo efeito estimulante sobre a proliferação de osteoblastos observada na fase inicial de incubação, em ensaios de viabilidade celular por Resazurina e atividade de fosfatase alcalina. Esses estudos sugerem que as nanopartículas podem oferecer desempenho superior no desenvolvimento de materiais bioativos em comparação com as micropartículas.

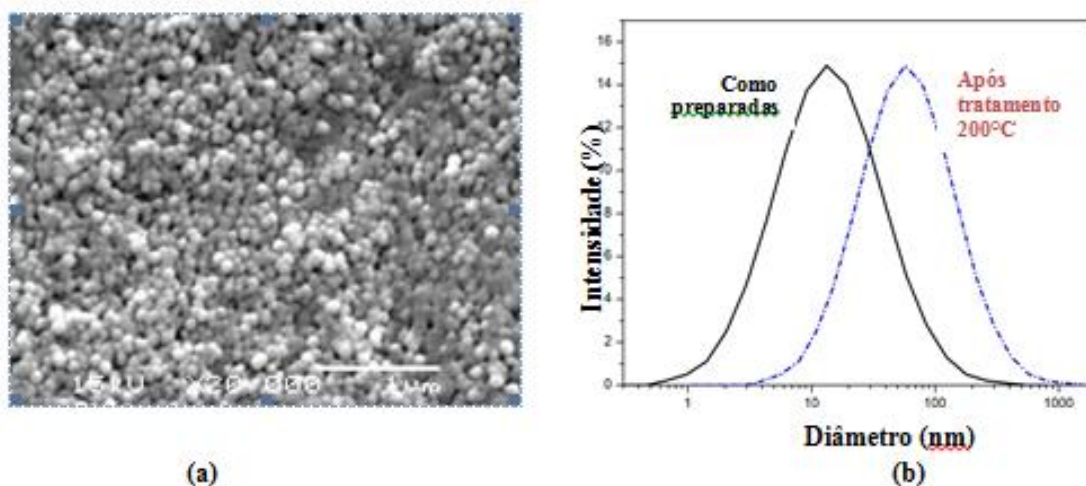


Figura 3.11: (a) Imagens de MEV e (b) distribuição de tamanho das nanopartículas obtidas. Fonte: Oliveira, 2011.

### 3.3 Compósitos PU/Vidro Bioativo

Vidros bioativos possuem boas propriedades biológicas que os tornam materiais promissores para a engenharia de tecidos, em especial a engenharia de tecidos ósseos. Porém, quando comparado com o tecido ósseo natural, os vidros bioativos se mostram com propriedades mecânicas inferiores, limitando a sua aplicação principalmente em situações que envolvam aplicação de carga. Uma estratégia é o desenvolvimento de um compósito de polímero/vidro bioativo, aliando as propriedades dos materiais. O poliuretano tem sido alvo de diversas pesquisas para a produção de compósitos, devido a sua grande versatilidade química e a possibilidade de ajustar as suas propriedades com a finalidade pretendida (Guelcher, 2008; Bairo *et al.*, 2009; Boccaccini *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2010; Oliveira, 2011).

Bil e colaboradores (2007) relataram a obtenção de compósitos bioativos e biorreabsorvíveis baseados em matrizes de poliuretano com recobrimento de Bioglass®. Estudos *in vitro* demonstraram que a utilização do vidro bioativo levou a um aumento da bioatividade do polímero, promovendo a formação de uma camada de hidroxiapatita carbonatada em sua superfície, requerimento para a ligação eficiente do material ao osso *in vivo*. Ryszkowska (2010) e colaboradores desenvolveram compósitos de poliuretano/Bioglass® para utilização na engenharia de tecidos ósseos. O poliuretano foi sintetizado a partir de HDMI, PCL diol e etileno glicol. O Bioglass® foi adicionado ao solvente, e a mistura foi levada ao ultrassom para dispersar as partículas do vidro bioativo. Logo depois, misturou-se PCL e o solvente foi evaporado. O material foi logo após adicionado e misturado à matriz polimérica. Foram produzidos *scaffolds* pelo processo de lixiviação. Os materiais obtidos apresentaram melhoras nas propriedades mecânicas, similares aos compósitos de outros polímeros encontrados na literatura. Além disso, apresentam alta bioatividade, constatada pelo comportamento desses materiais em SBF (Simulated Body Fluid), levando à formação de hidroxiapatita em sua superfície.

Oliveira (2011) desenvolveu materiais compósitos pela inserção de nanopartículas de vidro bioativo na estrutura de poliuretanos biodegradáveis. Dispersões aquosas de poliuretano foram preparadas, baseadas em PCL e HDI. Nanopartículas de VB foram sintetizadas pelo método de Stöber modificado, conforme já relatado. Os compósitos foram produzidos pela dispersão de NPVB em uma solução de PVA, que foi então adicionada à dispersão de PU. Filmes e *scaffolds* espumas foram obtidos, utilizando composições de 0, 10 e 30% em peso de NPVB. A incorporação de vidro bioativo reforçou o polímero, melhorando a resistência à compressão e o módulo de elasticidade dos materiais compósitos. Espumas com 10% de nanopartículas se mostraram candidatas excelentes para serem utilizadas como *scaffolds* em engenharia de tecidos, atendendo aos requisitos de porosidade, tamanho de poros, propriedades mecânicas e elevada bioatividade, necessários à aplicação.

### 3.4 Modificação da superfície de materiais e bioatividade

Com o desenvolvimento da biomedicina, a aplicação de materiais biológicos tem se tornado cada vez mais importante. Quando os biomateriais entram em contato com o tecido vivo, pode-se ter como resultado a formação de coágulos ou reações imunológicas indesejadas. O desenvolvimento de infecções em torno de dispositivos, como próteses ortopédicas, do trato urinário, cateteres cardiovasculares, lentes intraoculares, dentre outros, continua a ser uma questão fundamental que dificulta a utilização desses dispositivos (Bazaka *et al.*, 2012). Biocompatibilidade, a capacidade de um material estranho a coexistir com as células ou organismos vivos sem provocar uma resposta imunológica indesejada ou tóxica, constitui o requisito mínimo para os biomateriais (Lu *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2013).

A eficácia de implantes artificiais é determinada principalmente pelas suas características de superfície, tais como a morfologia da superfície, a microestrutura, composição e demais propriedades. Estas propriedades alteram a adsorção de proteínas que servem de mediadores à adesão de células desejáveis ou indesejáveis (Liu *et al.*, 2010). É uma prática comum em diversas aplicações realizar a modificação da superfície de um material com moléculas específicas ou outros agentes, com objetivo de promover maior biocompatibilidade e biofuncionalidade ao material, enquanto ainda mantêm as suas propriedades físicas e mecânicas (Zhang *et al.*, 2013; Bazaka *et al.*, 2012).

Uma estratégia frequentemente utilizada em engenharia de tecidos é a utilização de materiais sintéticos ou biológicos em conjunto com células. Esta abordagem envolve a criação de substitutos biológicos para restaurar as funções dos tecidos. Haddad e colaboradores (2011) modificaram a superfície de filmes de poliuretano com um complexo antitrombina-heparina (ATH), com objetivo de aumentar a aceitação biológica do material em aplicações cardiovasculares. Os estudos demonstraram que o ATH beneficiou

significativamente a adesão e propagação de células endoteliais, e consequentemente promovendo o crescimento celular e proliferação.

Métodos de tratamento químico para a funcionalização de superfície de polímeros também são relatados. Park e colaboradores (2005) obtiveram substratos de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) tratados com NaOH obtiveram melhores resultados de compatibilidade com osteoblastos e células vasculares, quando comparados com o PLGA convencional. Foi relatado também por outro trabalho a realização da modificação da superfície de poliuretano utilizando PEG com diferentes massas moleculares para formar uma rugosidade nanométrica na superfície do PU-PEG. O aumento na rugosidade do biomaterial, até mesmo em escalas de 10-100nm mostrou aumentar a adesão e crescimento de células humanas endoteliais em sua superfície, quando comparada com o PU sem o tratamento (Chung *et al.*, 2003).

Cerâmicas convencionais como alumina, zircônia, hidroxiapatita e silicato de cálcio apresentam boa biocompatibilidade, no entanto ainda apresentam dificuldade de serem utilizadas em aplicações biomédicas, devido principalmente às suas propriedades mecânicas (Liu *et al.*, 2010). As biocerâmicas podem ser utilizadas em conjunto com outros tipos de materiais, aumentando a sua bioatividade e tendo como resultado um material com as propriedades desejáveis para determinadas aplicações.

O ultrassom tem várias aplicações no processamento de materiais. Ele pode ser usado para agregação de partículas, separação de partículas aglomeradas, e para polimerização de polímeros termoplásticos (Doktycz *et al.*, 1990; Bittmann *et al.*, 2011). Todos esses efeitos são possíveis devido ao fenômeno da cavitação. Durante a propagação de ondas de ultrassom em um líquido, uma mudança periódica de ciclos de pressão negativa e positiva ocorre. Na fase de pressão elevada, o líquido é comprimido, e na fase de baixa pressão, a pressão local pode ser reduzida abaixo da pressão de vapor do fluido, e então a cavitação ocorre. Bolhas de cavitação podem crescer durante vários ciclos, até alcançarem um tamanho crítico que leva ao colapso, acompanhadas de

condições locais extremas, como pressão e temperatura elevadas. Esses pontos induzem a divisão de aglomerados de partículas (Bittmann *et al.*, 2011).

Tsuru e colaboradores (1998) relatam um método que utiliza a energia ultrassônica para acelerar o movimento cinético de partículas de vidro bioativo de composição  $50\text{CaO}.50\text{SiO}_2$  (%mol) suspensas em um solvente capaz de inchar e amolecer a superfície de polimetilmetacrilato (PMMA). Polímeros com ligações cruzadas em geral tendem a inchar na presença de certos solventes (Nogueira *et al.*, 2000). Com a aceleração das partículas e o inchamento do PMMA, as partículas penetraram na estrutura do polímero, sendo “implantadas” nesse material, e após secagem observou-se que as partículas de vidro bioativo se fixaram por toda a superfície do polímero. No trabalho relatado por Tsuru e colaboradores (1998), ocorreu formação de uma camada de hidroxiapatita na superfície do material após imersão em SBF, indicando que o material se tornou bioativo com o tratamento de sua superfície. Com esta técnica de implantação ultrassônica, ou este método de modificação física, foi possível preparar facilmente uma camada compósita formada por partículas de vidro bioativo e pelo polímero, alterando a sua superfície, e conferindo maior caráter bioativo ao material polimérico.

No trabalho de Tas e Bhaduri (2004) é relatado o uso de uma solução SBF concentrada para recobrimento rápido da superfície de Ti6Al4V. Foi preparada uma solução com 10 vezes a concentração dos íons cálcio e fosfato do que no plasma sanguíneo humano. Tal solução aumentou a cinética de formação do recobrimento, e sem a necessidade de diversas etapas no procedimento. Amostras de Ti6Al4V foram imersas na solução SBF concentrada à 37°C, e após 2 horas de imersão observou-se a formação de uma camada de hidroxiapatita com cerca de 22µm em sua superfície. Tal procedimento incorporou a bioatividade da hidroxiapatita às amostras de Ti6Al4V, e pode ser útil em diversas aplicações na área biomédica, como implantes, melhorando a interação com o tecido vivo.



## 4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

O trabalho consistiu, em uma primeira etapa, da síntese de filmes de poliuretanos biodegradáveis, caracterizações físico-químicas, mecânicas e estudo da degradação dos filmes obtidos. A segunda etapa do trabalho foi realizada a síntese de nanopartículas de vidro bioativo e incorporação nos filmes de poliuretano utilizando o método de ultrassom. Na última etapa realizou-se o recobrimento da superfície dos filmes de poliuretano, com o objetivo de aumentar a bioatividade do material.

### 4.1 Síntese de filmes de Poliuretano

Os reagentes utilizados para obtenção dos filmes de poliuretano estão listados na Tabela 4-1:

Tabela 4-1: Diisocianato, polióis e extensores de cadeia que serão utilizados na síntese de filmes de poliuretano.

Nome	Massa Molar
<b>Diisocianato</b>	
HDI: Hexametileno Diisocianato ( <i>Sigma-Aldrich</i> )	168,2g/mol
<b>Polióis</b>	
PPG 1000 – Polipropileno glicol ( <i>Sigma-Aldrich</i> )	1000g/mol
PPG 2000 – Polipropileno glicol ( <i>Sigma-Aldrich</i> )	2000g/mol
PEG 600 – Polietileno glicol ( <i>Sigma-Aldrich</i> )	600g/mol
PLC triol 900 – Policaprolactona ( <i>Sigma-Aldrich</i> )	900g/mol
<b>Extensores de cadeia</b>	
EDA – Etilenodiamina ( <i>Merck</i> )	60g/mol
Glicerina ( <i>Synth Brasil</i> )	92g/mol

Foram realizados testes preliminares, mantendo sempre a proporção de segmento rígido e segmento macio, porém com os diferentes polióis e extensores de cadeia listados. A Tabela 4-2 mostra as composições em massa dos poliuretanos que foram selecionados após os testes preliminares,

por apresentarem êxito na síntese e formação bem sucedida de filmes. Os polímeros foram nomeados de acordo com a composição do PCL triol de cada amostra. Os poliuretanos foram formados por 39% em massa de segmento rígido e 61% em massa de segmento macio.

Tabela 4-2: Amostras e composições em massa.

Amostras	Composição em massa (%)			
	PCL triol 900	PEG 600	HDI	Glicerol
PU3	3	58	34	5
PU12	12	49	34	5

Foi utilizado na síntese de poliuretanos balão de vidro de fundo redondo com 3 juntas (500mL) equipado com uma manta de aquecimento, agitador mecânico, termômetro, e conector para entrada de gás Nitrogênio, já que todas as síntese foram realizadas em atmosfera inerte.

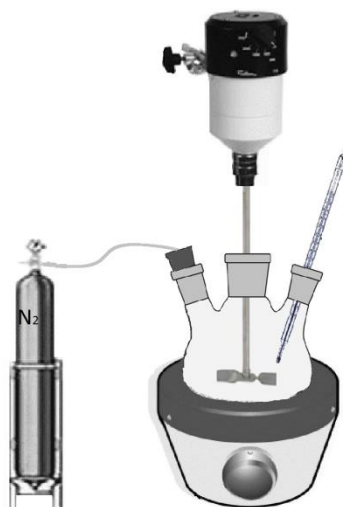


Figura 4.1: Desenho esquemático da montagem para a síntese de poliuretanos.

A primeira etapa da síntese consistiu da formação do pré-polímero, onde os polióis foram adicionados ao balão e mantidos em aquecimento (50-55°C) e agitação até homogeneização, e logo após o diisocianato foi lentamente adicionado. A reação procedeu sem utilização de catalisador. O aquecimento e a agitação foram mantidos por 2 horas. Foram adicionados 15mL do solvente acetato de etila quando foi observado um aumento brusco da viscosidade e formação de bolhas.

A segunda etapa consistiu na adição do extensor de cadeia glicerina. A temperatura foi reduzida para 40°C, e o sistema foi deixado em agitação por mais 30 minutos, a fim de se completar a síntese. Uma quantidade suficiente de solvente para formação de uma dispersão com 25% em massa de sólido foi adicionada e o sistema foi deixado em agitação até homogeneização. O esquema apresentado na Figura 4.2 mostra a estrutura dos reagentes utilizados, a reação de formação do pré-polímero e a formação do poliuretano.

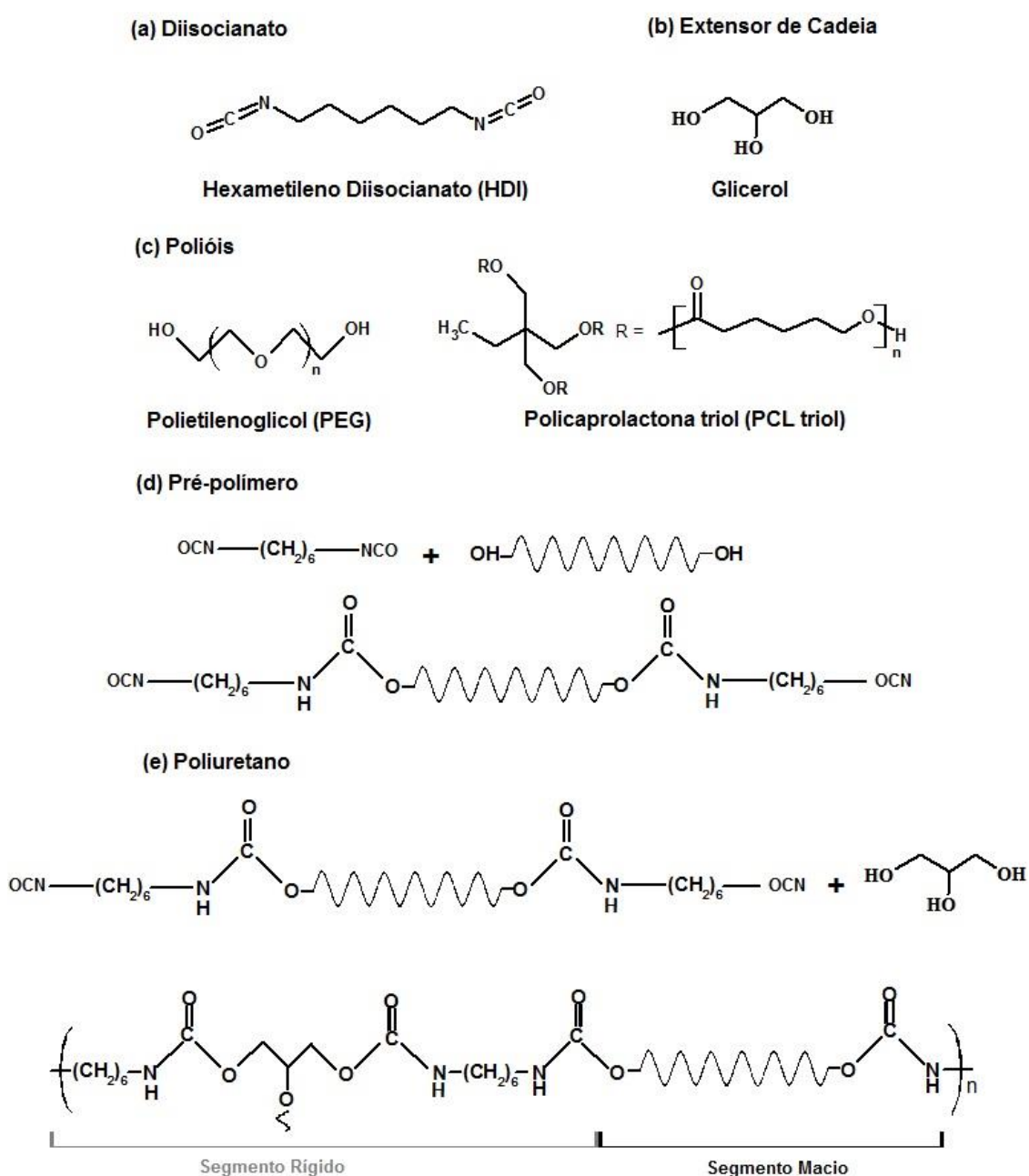


Figura 4.2: Estrutura dos intermediários da poliuretano e esquemas reacionais

Os filmes de poliuretano foram formados pelo método de evaporação do solvente. O líquido viscoso formado foi vertido em moldes de Polipropileno, e após 24 horas de secagem à temperatura ambiente, os filmes obtidos foram submetidos a tratamento por 72 horas em estufa à 60°C, para estabilizar o polímero formado.

#### **4.2 Síntese de Vidro Bioativo e Implantação em filmes de poliuretano**

Nanopartículas de vidro bioativo com composição nominal de 60% SiO<sub>2</sub>-36% CaO-4% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> foram obtidos pelo método de Stöber modificado, seguindo-se o procedimento descrito por Oliveira (2011). Os reagentes utilizados são: tetraetil orthosilicato (TEOS) 98% e trietil fosfato (99%) e polietileno glicol (*Sigma-Aldrich*), nitrato de cálcio (Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O), ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>) e hidróxido de amônio (NH<sub>4</sub>OH) 33% (*Merck*) e metanol (*Synth*). Os equipamentos necessários são: Ultrassom de alta intensidade (200Watts e 24 KHz), Estufa de secagem, Liofilizador, Sistema de filtração à vácuo *Millipore* e Mufla para tratamento térmico.

A síntese segue os passos abaixo, esquematizados na Figura 4.3.

- 1- 200mL de metanol foram misturados com 0,46mL de hidróxido de amônio e 0,51mL de água e agitados por 5 minutos.
- 2- TEOS (5,57mL) e TEP (0,56mL) foram adicionados gota a gota à solução, que é deixada sob agitação mecânica por 48 horas.
- 3- O sol formado foi colocado em estufa a 50°C até a evaporação completa da amônia (cerca de 3 horas).
- 4- O sol formado foi filtrado em um filtro *Millipore* de 0,22µm.
- 5- 3,46g de nitrato de cálcio foram dissolvidos no sol e agitados por 24 horas.
- 6- Realizaram-se filtrações subsequentes em *Millipore* 0,22 e 0,11µm.
- 7- A dispersão passante no filtro de 0,11µm foi submetida à liofilização, a fim de se prevenir a agregação secundária das partículas do gel pela ligação com as moléculas de água durante o processo de secagem.

10- O pó obtido foi tratado termicamente a 200°C, por 40 minutos, com taxa de aquecimento de 1°C/min.

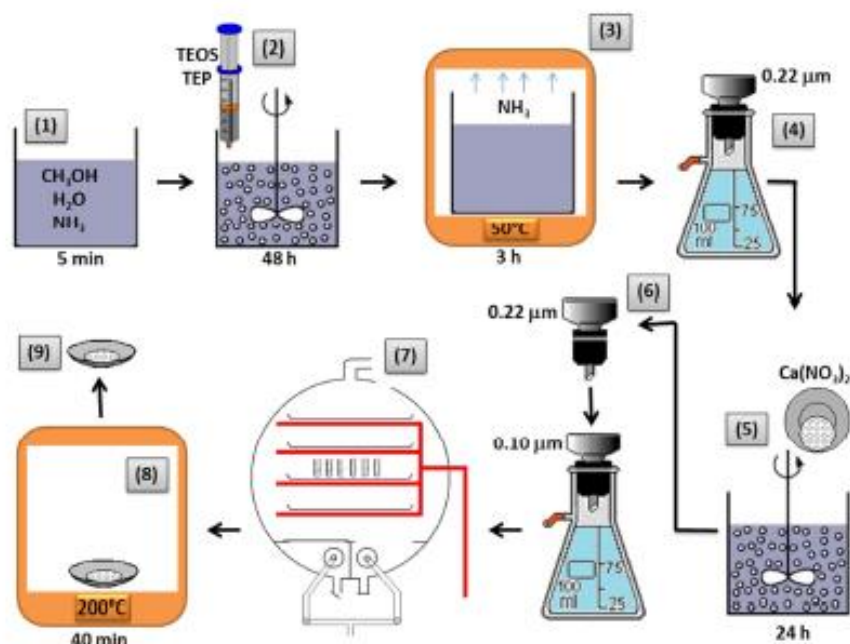


Figura 4.3: Representação esquemática da síntese de NPVB. Fonte: Oliveira, 2010.

A incorporação de vidro nos filmes de poliuretanos foi realizada utilizando o método descrito por Tsuru e colaboradores (1998), com algumas modificações. O método consistiu na imersão de filmes de poliuretano (0,6-0,8g) em um tubo Falcon contendo 30mL de uma solução 40% acetona e 60% álcool etílico em volume, e vidro bioativo, em uma quantidade para que se obtenha 10% de vidro bioativo e 90% de polímero em massa na solução. Essa quantidade de vidro bioativo demonstrou dispersar bem no solvente, enquanto o uso de quantidades maiores gerou acúmulos que não se dispersavam durante o processo. Os solventes utilizados demonstraram a capacidade de “inchar” os polímeros em estudo. O tudo Falcon contendo o poliuretano imerso em solvente e o vidro bioativo foi devidamente vedado, e colocado em um banho de limpeza ultrassônica com água (1dm<sup>3</sup>, 40W), seguido de ultrassonificação por 30 minutos. Logo após a agitação ultrassônica, o filme foi removido da solução, lavado com água destilada e seco em estufa à 60°C por 24 horas

### 4.3 Modificação da superfície dos filmes de Poliuretano

A modificação da superfície dos filmes de PU foi realizada baseando-se no procedimento descrito por Tas e colaboradores (2004). Inicialmente, foi preparada uma solução SBF concentrada, com dez vezes a concentração dos íons cálcio e fosfato presente no plasma do sangue humano. Em um bécker de 3,5 litros, foram adicionados 1900mL de água deionizada. Logo após, os componentes listados na Tabela 4-3 foram adicionados, um a um, na ordem estabelecida. Foi utilizada agitação magnética, e o reagente seguinte só foi adicionado após dissolução completa do anterior na água deionizada. Após a dissolução de todos os reagentes, o volume foi completado em 2 litros, adicionando-se a quantidade apropriada de água deionizada. Forma-se uma solução estável, de pH entre 4,35-4,40, que pode ser armazenada por vários meses em temperatura ambiente sem precipitação.

Tabela 4-3: Reagentes utilizados na preparação da solução, para um volume total de 2L.

Reagente	Ordem	Quantidade (g)	Concentração (mM)
NaCl*	1	116,8860	1000
KCl*	2	0,7456	5
CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O*	3	7,3508	25
MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O*	4	2,0330	5
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *	5	2,3996	10

\*Fornecidos pela *Synth Brasil*.

Previamente à realização do recobrimento, a solução estoque é preparada, ajustando-se o seu pH com bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>, *Synth Brasil*). O bicarbonato foi adicionado lentamente à solução mantida em agitação, e o pH medido, até se chegar no pH de 6,5 na temperatura de 25°C. Em um frasco plástico foram adicionados 30mL dessa solução, e um disco de 1cm de diâmetro das amostras de poliuretano. O frasco foi tampado, e mantido à 37°C por 2 horas, para formação do recobrimento bioativo na superfície do polímero.

Logo após, os discos de PU foram removidos, lavados cuidadosamente com água destilada, e secos em estufa à 60°C por 24 horas.

#### **4.4 Caracterização dos materiais**

Os materiais obtidos foram caracterizados pelas técnicas descritas a seguir.

##### **4.4.1 Espectroscopia do Infravermelho (FTIR)**

A espectrometria do Infravermelho com Transformada de Fourier foi realizada pela técnica de ATR ( $600\text{-}4000\text{cm}^{-1}$ ) em equipamento Thermo Scientific Nicolet 6700 – OMNI Smart Accessory, realizando 64 varreduras em cada amostra com resolução de  $4\text{cm}^{-1}$  e intervalos de  $2\text{cm}^{-1}$ .

##### **4.4.2 Difração de Raios-X (DRX)**

As amostras foram submetidas a análises por difratometria de raios X (DRX), realizadas em um difratômetro Philips-PANalytical modelo EMPYREAN.

##### **4.4.3 Análise Térmica**

Todas as amostras foram caracterizadas em equipamento de Análise Térmica Seiko – SII Nanotechnology Inc., modelo Exstar 7200.

A análise termogravimétrica (TG) foi realizada dispondo cerca de 6-8 mg das amostras em um cadinho de platina. O aquecimento foi realizado de 25°C até 700°C, com taxa de aquecimento de 10°C/min, em atmosfera de nitrogênio (20 mL/min).

Para as análises de DSC, cerca de 6-8mg das amostras foram colocadas em um cadinho de alumínio. As amostras foram submetidas a uma primeira varredura, de -50°C à 100°C. Em seguida foram resfriadas a uma temperatura de -50°C e submetidas a uma nova varredura até a temperatura de 150°C.

Utilizou-se nas varreduras atmosfera de nitrogênio (40mL/min) e taxa de aquecimento de 10°C/min.

#### 4.4.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV-EDS)

A análise foi realizada em Microscópio FEI-INSPECT S50, operando a 20kV equipado com um espectrômetro de energia dispersiva (EDS) da EDAX Genesis

#### 4.4.5 Ensaios Mecânicos

Foi utilizada a máquina de ensaios universal EMIC-DL3000 para realização dos testes de tração. Os ensaios foram realizados de acordo com a norma ASTM D882-12 (*Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting*), com célula de carga de 50N e velocidade de ensaio de 20mm/min. Foram realizados 5 ensaios de cada amostra, em temperatura ambiente.

#### 4.4.6 Absorção de Água

Para realização dos testes de absorção de água, filmes de PU foram secos em estufa à 60°C por 4 horas, pesados e imersos em água deionizada na temperatura ambiente. As amostras foram retiradas após períodos predeterminados de imersão, colocadas em um papel de filtro para remoção da água superficial e pesadas novamente (Jia *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2008). Os ensaios foram realizados em triplicata. O teor de absorção de água de cada amostra foi calculado pela Eq. 4-1, onde  $M_t$  é a massa após imersão em água deionizada, e  $M_s$  é a massa seca das amostras.

$$\text{Absorção de água (\%)} = \frac{(M_t - M_s)}{M_s} \times 100 \quad \text{Eq. 4-1}$$



#### 4.4.7 Ângulo de contato

Os ângulos de contato ( $\Theta_c$ ) foram medidos aplicando-se gotas de 6 $\mu$ L de água deionizada na superfície dos filmes de poliuretano, em temperatura ambiente. Foram feitas 10 leituras em cada amostra, imediatamente após a aplicação, através de um Goniômetro Pixelink, modelo DGD Int DI.

#### 4.4.8 Degradação hidrolítica

A solução de SBF foi preparada dissolvendo NaCl (7,996g), NaHCO<sub>3</sub> (0,350g), KCl (0,224g), K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O (0,228g), MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0,305g), CaCl<sub>2</sub> (0,228g) e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,071 g), todos fornecidos pela *Synth Brasil*, em 1L de água destilada. A solução foi tamponada em pH 7,4 ajustando os volumes de Trishidroximetilaminometano e HCl (*Merck*), na temperatura de 36,5°C. Amostras dos filmes (0,1-0,2g) foram colocados em pequenos recipientes contendo cerca de 20mL da solução e mantidos em banho-maria à temperatura constante de 37°C. A degradação dos filmes foi observada por 90 dias. As amostras foram retiradas em diferentes intervalos de tempo, lavadas com água destilada e secas em estufa à 60°C por 24 horas. A massa remanescente dos filmes foi avaliada através da perda de massa de acordo com a Eq. 4-2, onde  $M_i$  é a massa inicial da amostra, e  $M_f$  a massa final da amostra. Os ensaios foram realizados em triplicata.

$$Massa\ remanescente\ (\%) = 100 - \frac{(M_i - M_f) \times 100}{M_i} \quad \text{Eq. 4-2}$$

Foram realizados também testes de degradação hidrolítica acelerada, em condições básicas. Amostras dos filmes (0,3-0,4g) foram colocadas em pequenos recipientes contendo 15mL de solução NaOH 1mol/L, e deixadas em estufa à 60°C por períodos de tempo de 2, 6, 18 e 24 horas. Após o período, as amostras foram retiradas do recipiente, limpas com água destilada, e secas em estufa à 60°C por 24 horas. A massa remanescente foi calculada pela Eq. 4-2.

#### 4.4.9 Ensaio de Citotoxicidade

##### I) Animais

Ratos Wistar neonatos obtidos a partir do Centro de Bioterismo da Universidade Federal de Minas Gerais (CEBIO) foram utilizados para todos os estudos. O estudo está em conformidade com o Manual sobre Cuidados e Uso de Animais de Laboratório publicado pelo 'National Institutes of Health' dos EUA (NIH publicação n<sup>o</sup> 85-23, revista em 1996).

##### II) Isolamento e cultura de osteoblastos.

Foram extraídos osteoblastos de calvária de 5 ratos neonatos Wistar. Os animais foram sacrificados e suas calvárias foram retiradas e cortadas em pedaços de 2mm/2mm. Os cortes foram imersos em solução de EDTA 1X em estufa a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub> por 10 minutos. Depois foram imersos em 5mL de solução digestiva contendo: 2mg/mL de collagenase tipo II (Gibco-Invitrogen Corporation, NY, USA), 0,25% de tripsina (DIFCO Laboratories) em 20mL de Dulbecco's Modified Eagle Médium (DMEM) (Gibco BRL) por 30 minutos em estufa a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>. Em seguida foram feitas mais três digestões de 20 minutos cada, em estufa nas mesmas condições citadas anteriormente. A primeira digestão foi descartada e foram criadas assim três populações celulares. As células foram cultivadas em estufa a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>. O meio de cultura celular utilizado foi o DMEM com 10% de soro fetal bovino (Gibco BRL, NY, USA) complementado com 1% de PSA (Penicilina, Estreptolisina e Antimicótico) (Gibco BRL). A partir desse ponto quando atingiram confluências de 90% foram tripsinizados e repicados criando assim várias passagens. Os experimentos foram feitos em células da terceira passagem.

##### III) Ensaio de citotoxicidade por MTT.

Os osteoblastos da terceira passagem foram tripsinizados e plaqueados ( $1 \times 10^4$  células/mm<sup>3</sup> por poço) em placas de 24 poços. As populações celulares foram normalizadas com meio sem soro durante 24 horas, após esse período o

meio foi aspirado e trocado por meio contendo soro fetal bovino (SFB). Foi utilizado 1mg/mL de cada amostra de biomaterial. Foram utilizados controles com células e meio DMEM com 10% de SFB e controles com células e meio DMEM sem SFB. Como controle positivo PBS (2X) e como controle negativo lascas de eppendorf (1mg/mL). O método de esterilização foi radiação ultravioleta. Todos os ensaios foram realizados em triplicata (n=3). Após 72 horas todo o meio foi aspirado sendo colocados 210 µL de meio de cultura com soro em cada poço. Foram acrescentados 170 µL de MTT (5mg/mL; Sigma-Aldrich) em cada poço e incubadas por 4 horas em estufa a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>. Em seguida foram colocados 210 µL de solução de isopropanol/ 4% HCl. Após 10 minutos foram retirados 100µL de cada poço e transferidos para uma placa de 96 poços plana e a quantificação foi feita em espectrofotômetro (ADAP 1.6, Anthos Labtec Instruments) com filtro de 595nm (análise estatística- One-way / Bonferroni / GraphPad Prism).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

O trabalho foi dividido em três etapas, sendo que a primeira consistiu na síntese e caracterização dos filmes de poliuretano, a segunda na síntese de nanopartículas vidro bioativo e incorporação nos filmes de poliuretano, e a última etapa consistiu no tratamento dos filmes de poliuretano com SBF concentrado para aumento da bioatividade.

### 5.1 Síntese e Caracterização de Poliuretanos

No início do trabalho foram testados diferentes extensores de cadeia normalmente utilizados na síntese de poliuretanos biodegradáveis. A utilização do etilenodiamina causou o endurecimento brusco do material no meio reacional, inviabilizando a formação de filmes, conforme pode ser observado na Figura 5.1.



Figura 5.1: Produto da reação de formação de PU utilizando-se etileno diamina.

Extensores de cadeia polióis são normalmente menos reativos que as diaminas, e por esse motivo o glicerol foi escolhido para ser utilizado em substituição aos extensores diamina. Os primeiros filmes obtidos foram sintetizados utilizando-se pequenas quantidades de acetona como solvente, porém observou-se a formação de muitas bolhas, conforme pode ser visto na

Figura 5.2. Para diminuir a formação de bolhas foi realizada a dispersão do produto em acetona, em uma relação de 25% de polímero e 75% de solvente. Tal solução diminuiu a viscosidade do produto e permitiu a eliminação das bolhas, porém não completamente. Melhores resultados foram obtidos quando foi utilizado acetato de etila como solvente, por ser menos volátil do que a acetona, permitindo a eliminação das bolhas mais facilmente.



Figura 5.2: Fotografia digital de filmes de poliuretano, produzidos com acetona, apresentando formação de bolhas

A síntese utilizando-se polipropileno glicol não foi bem sucedida, não havendo formação de filme. O PPG é pouco reativo, e a utilização das condições propostas para síntese não foi suficiente para que ocorresse a reação. A partir desses resultados, foram definidos a utilização somente do PEG, PCL triol, glicerol e HDI para a síntese dos polímeros.

Filmes transparentes e flexíveis de poliuretano foram obtidos pelos procedimentos descritos. Fotografias digitais dos filmes obtidos podem ser observadas na Figura 5.3.

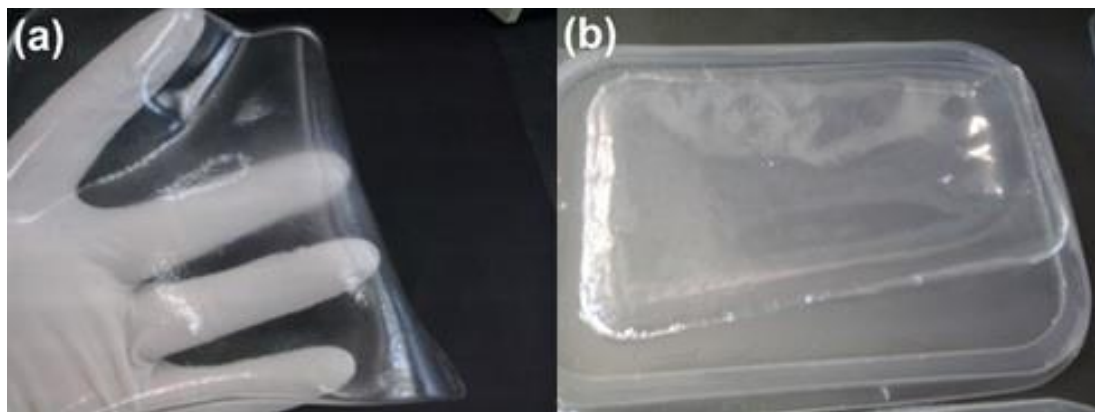


Figura 5.3: Fotografia digital da amostra de (a) PU3 e (b) PU12.

### 5.1.1 Análise Estrutural dos Polímeros

A transparência obtida indica que o polímero sintetizado possui caráter amorfo. Polímeros que possuem fase cristalina são normalmente translúcidos ou opacos, já que a cristalinidade interfere na passagem de luz. A estrutura desordenada e interligada do polímero em estudo, e a utilização de matérias primas amorfas, tende a tornar o poliuretano final também amorfo. O difratograma de Raios-X das amostras é apresentado na Figura 5.4, dá indícios da estrutura amorfa do polímero formado.

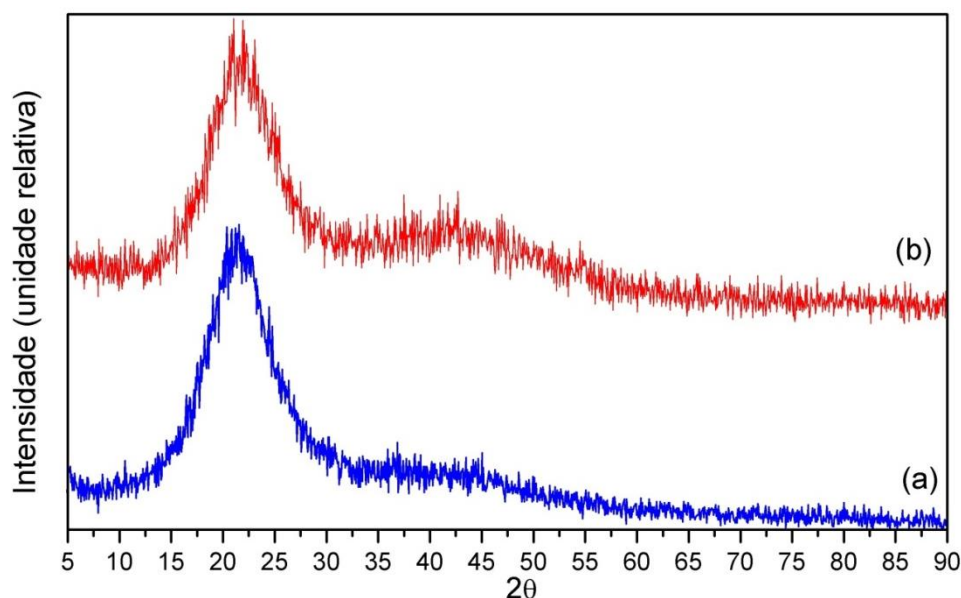


Figura 5.4: Difração de Raios-X para filmes de poliuretano (a) PU3 e (b) PU12.

Pelos difratogramas pode-se observar uma banda larga de difração em torno de  $2\theta = 21,6^\circ$  confirmando o caráter predominantemente amorfo dos polímeros formados, e característico de poliuretanos biodegradáveis (Sadeghi *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2010). Sabe-se que poliuretanos com estruturas amorfas degradam mais rapidamente do que aqueles com segmentos semicristalinos (Cherng *et al.*, 2013), sendo um resultado importante para o objetivo deste trabalho. Os polióis PCL utilizados em segmentos macios de poliuretanos, quando possuem massa molar média menor que 2000g/mol, normalmente não apresentam cristalinidade (Zhang *et al.*, 2012), assim como polióis PEG com massa molar média menor que 1000g/mol (Catoni, 2011; Yin, 2012).

A utilização do glicerol como extensor de cadeia, e também do PCL triol na etapa de formação do pré-polímero, ambos polióis de alta funcionalidade, permite a formação de ligações cruzadas no polímero. Como consequência, há uma tendência a ocorrer mistura dos segmentos rígidos e macios do poliuretano sintetizado, já que as ligações cruzadas podem ser realizadas tanto pelo glicerol, que faz parte do segmento rígido, como pelo PCL triol, do segmento macio. Poliuretanos em geral podem apresentar uma micro separação de fases devido à incompatibilidade dos segmentos, com o segmento rígido proporcionando rigidez e reforço para o polímero, e o segmento macio incorporando o caráter elastomérico (Crawford, 1998), porém devido ao número de ligações cruzadas no poliuretano sintetizado, essa incompatibilidade tende a ser reduzida. O desenho esquemático apresentado na Figura 5.5 mostra uma estrutura polimérica com diversas ligações cruzadas, realizadas pelo PCL triol e pelo glicerol, formando uma rede polimérica interligada, sugerida para os poliuretanos deste trabalho.

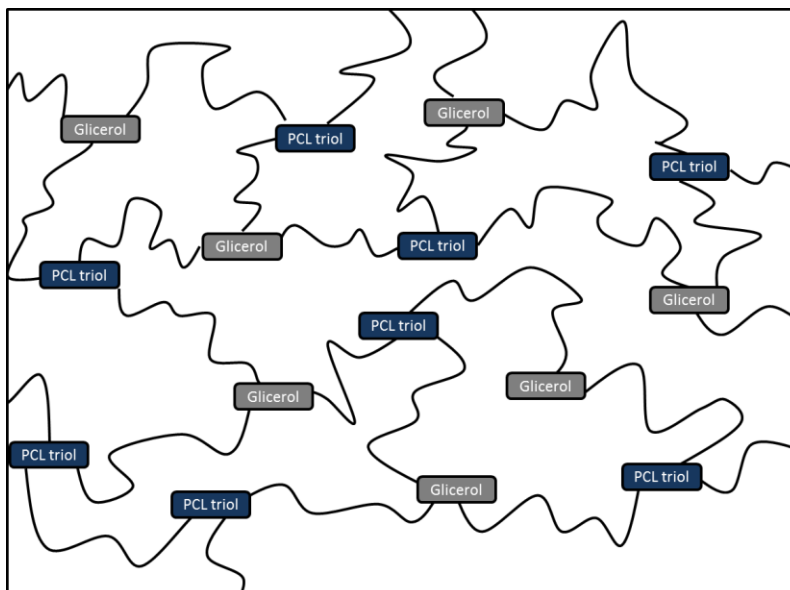


Figura 5.5: Desenho esquemático da estrutura em rede do poliuretano.

O aumento no número de ligações cruzadas do polímero pelo aumento no conteúdo de PCL triol diminui a cristalinidade final (Wessler *et al.*, 2006). A formação de cristais fica bastante restrita pela rede polimérica, ocorrendo a interferência de fases, resultando em um polímero com caráter amorfo, conforme relatado para diversos sistemas poliméricos (Trovati *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2012; Talakesh *et al.*, 2012; Cai e Wang, 2010).

Com o objetivo de se confirmar a estrutura química dos polímeros obtidos, foi realizada a Espectroscopia do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). O espectro de absorção no infravermelho pode ser observado na Figura 5.6.



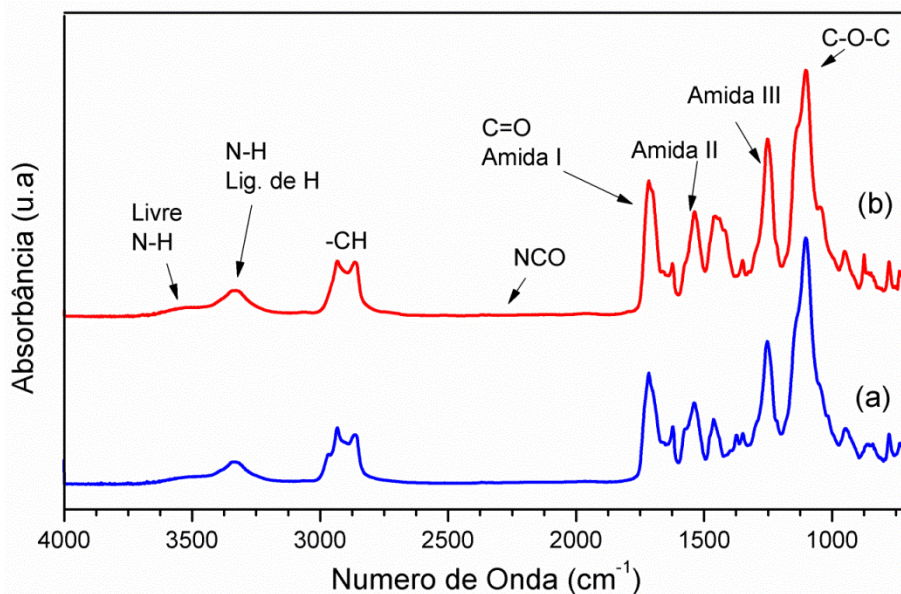


Figura 5.6: FTIR das amostras (a) PU3 e (b) PU12

A ausência de absorvância na região de  $2250\text{-}2270\text{cm}^{-1}$ , característica de grupos NCO, indica que a reação procedeu até conversão completa do isocianato (Guelcher *et al.*, 2005; Spirkova *et al.*, 2011).

A banda característica de grupos N-H livres próximos a  $3500\text{cm}^{-1}$  foi observada apenas por um pequeno ombro nos poliuretanos formados. A absorção na região de  $3330\text{cm}^{-1}$ , referente a grupos N-H ligados, indica que praticamente todos os grupos N-H dos filmes de poliuretano sintetizados fazem ligação de hidrogênio (Schuur *et al.*, 2006). Poliuretanos são capazes de formar ligações de hidrogênio nas quais o grupo N-H da ligação uretano é o doador de prótons (Ayres, 2006). A região de estiramento da carbonila aparece entre  $1620$  e  $1760\text{cm}^{-1}$  (amida I). O estiramento C=O livre do grupo uretano é relatado na região torno de  $1750\text{-}1730\text{cm}^{-1}$  (Schuur *et al.*, 2006; Liminana *et al.*, 2005). O descolamento dessa banda para valores menores indica a presença de C=O em uretanos realizando ligação de hidrogênio (Ayres, 2006; Schuur *et al.*, 2006). Observa-se a presença de absorção em torno de  $1715\text{cm}^{-1}$  nos filmes formados, confirmando a realização de ligações de hidrogênio pela carbonila em uretanos, e em  $1625\text{cm}^{-1}$  pela ligação de hidrogênio em amidas (Schuur *et al.*, 2006; Guelcher *et al.*, 2005).

As vibrações dos estiramentos simétricos e assimétricos do C-H aparecem na região entre 3000 e 2840 $\text{cm}^{-1}$  e a absorção em 1475 – 1450 $\text{cm}^{-1}$  é relacionada à deformação simétrica de grupos  $\text{CH}_2$  (Bil *et al.*, 2010; Spirkova *et al.*, 2011). Observa-se uma maior intensidade de absorção nessa região nos filmes com maior teor de PCL triol, que possui um número maior desse grupo em sua estrutura do que o outro polioliol utilizado.

A banda em 1535  $\text{cm}^{-1}$  nos espectros pode ser associada ao estiramento C-N e à deformação do grupo N-H (amida II), relatado na região em torno de 1520  $\text{cm}^{-1}$  (Liminana *et al.*, 2005; Rogulska *et al.*, 2012). A absorbância em torno de 1251  $\text{cm}^{-1}$  pode ser relacionada ao estiramento C-N (amida III), e a banda larga e intensa na região entre 1150 e 940  $\text{cm}^{-1}$  dos espectros obtidos pode ser associada ao estiramento simétrico N-CO-O e ao estiramento de ligações C-O-C do polímero formado (Liminana *et al.*, 2005; Rogulska *et al.*, 2012; Ayres, 2006; Spirkova *et al.*, 2011). Uma pequena absorção é observada em torno de 770 $\text{cm}^{-1}$ , relatada como absorção do grupo amida IV (Ayres, 2006).

A partir dessa análise, pode-se concluir que a síntese dos filmes de poliuretano foi bem sucedida, pela confirmação dos grupos funcionais esperados para o polímero, e pela conversão completa dos grupos isocianato em uretanos, confirmando que o tempo de reação utilizado também foi suficiente. Além disso, houve a formação do poliuretano mesmo sem a utilização de catalisadores, o que é benéfico à aplicação desejada, já que diversos catalisadores normalmente utilizados podem apresentar toxicidade, prejudicando o produto final.

### 5.1.2 Análises Térmicas

A estabilidade térmica de um elastômero de poliuretano é afetada pelo tipo de matéria prima utilizada, proporção de segmentos macio e rígido, densidade e tipo de ligações cruzadas, tipo de extensor de cadeia, e método utilizado para produção do polímero (Król e Pitera, 2006). Os poliuretanos não são normalmente muito estáveis termicamente, especialmente acima da temperatura de amolecimento. O seu mecanismo de degradação térmica é

muito complexo devido a grande variedade de produtos formados, e apresenta normalmente um comportamento bimodal, referentes à degradação do segmento rígido e do segmento macio (Coutinho *et al.*, 2000; Ferguson e Petrovic, 1975; Wang e Hsieh, 1996; Allan *et al.*, 2013). É relatado pela literatura que a degradação térmica de poliuretanos se inicia normalmente entre 200 e 250°C, ocorrendo predominantemente pela reação de despolimerização das ligações uretano, sendo esse o passo primário da degradação. Após este passo, segue a degradação dos polióis do poliuretano (Allan *et al.*, 2013).

Os segmentos macios baseado em poliéteres e os segmentos rígidos são mais estáveis quando misturados em um poliuretano copolímero, indicando que há um efeito de mútua estabilização em poliuretanos segmentados. O início da degradação de copolímeros de poliuretano depende também da extensão da ligação de hidrogênio realizada pelos grupos uretano. Grupos uretano podem funcionar como antioxidantes, e grupos ureia e aminas podem realizar um efeito estabilizador nos segmentos macios. Portanto, a presença de segmentos rígidos pode aumentar a estabilidade dos segmentos macios, enquanto o segmento macio possui uma função de proteção do segmento rígido, o que aumenta a estabilidade de poliuretanos segmentados. Em atmosfera de nitrogênio, quanto maior a mistura de fases, maior a estabilidade térmica de poliuretanos após a dissociação de ligações de hidrogênio entre grupos uretano (Wang e Hsieh, 1996).

A Figura 5.7 apresenta a curva da análise termogravimétrica (TG) e a derivada da curva de perda de massa (DTG) do PU3.

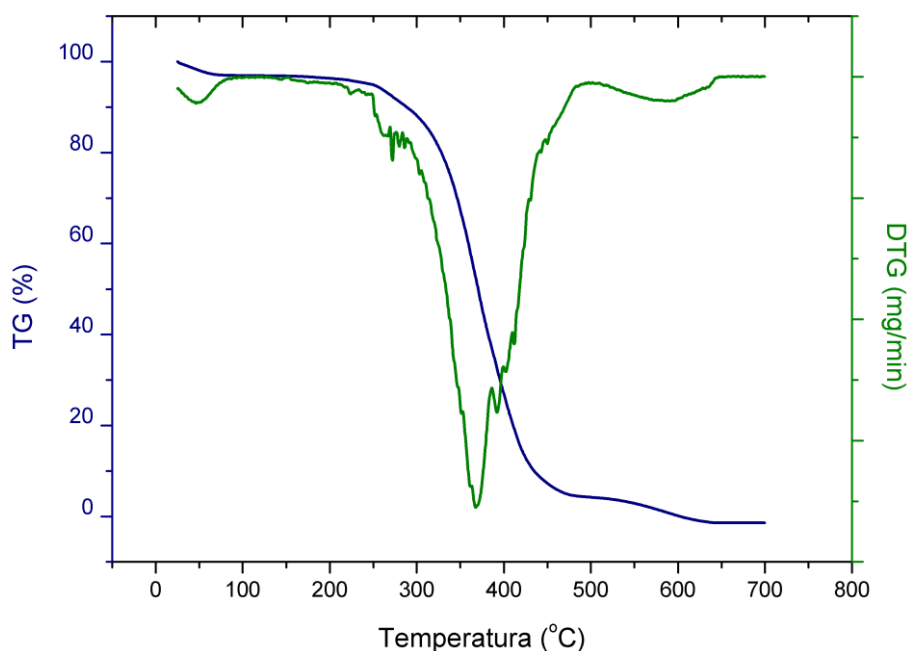


Figura 5.7: Curvas de TG e DTG do poliuretano PU3.

Uma pequena perda de massa de cerca de 3% ocorre inicialmente até os 70°C, provavelmente como resultado da dessorção física de compostos orgânicos voláteis da amostra, conforme se observa pelo TG e DTG (Król *et al.*, 2006). A degradação do material tem início em 209°C, apresentando uma perda de 91% da massa total até 475°C. Outra pequena perda de massa é observada até 640°C. Através da DTG pode-se observar melhor o comportamento de degradação dessa amostra. O primeiro estágio da degradação tem uma taxa máxima de perda de massa em 271°C e deve estar relacionado ao segmento rígido. A maior taxa de perda de massa ocorre em 356°C, provavelmente associada com a degradação dos polióis do PU, e ainda com contribuição do segmento rígido. Conforme modelo proposto da estrutura do polímero, os segmentos macios e rígidos estão interligados por meio das ligações cruzadas, se misturando, e fazendo com que não se tenha uma diferenciação nítida entre os seus picos de degradação, podendo haver picos de degradação com contribuição de ambos os segmentos, como a perda de massa que ocorre em 356°C.

De acordo com Król *et al.* (2006), ligações éter se decompõem entre 360-400°C, enquanto as ligações éster tem temperaturas de decomposição entre

390-440°C Outro pico é observado em 391°C, podendo estar associado à decomposição das ligações éster do PCL triol, mais estáveis termicamente do que as ligações éter do PEG. A degradação final, que ocorre após 450°C, pode ser relacionada à fragmentação avançada de cadeias formadas pelo primeiro e segundo estágios de decomposição, assim como às reações secundárias de desidrogenação e gaseificação, e decomposição das cinzas formadas em etapas anteriores (Mondal e Martin, 2012).

A Figura 5.8 apresenta a curva da TG e a DTG do PU12.

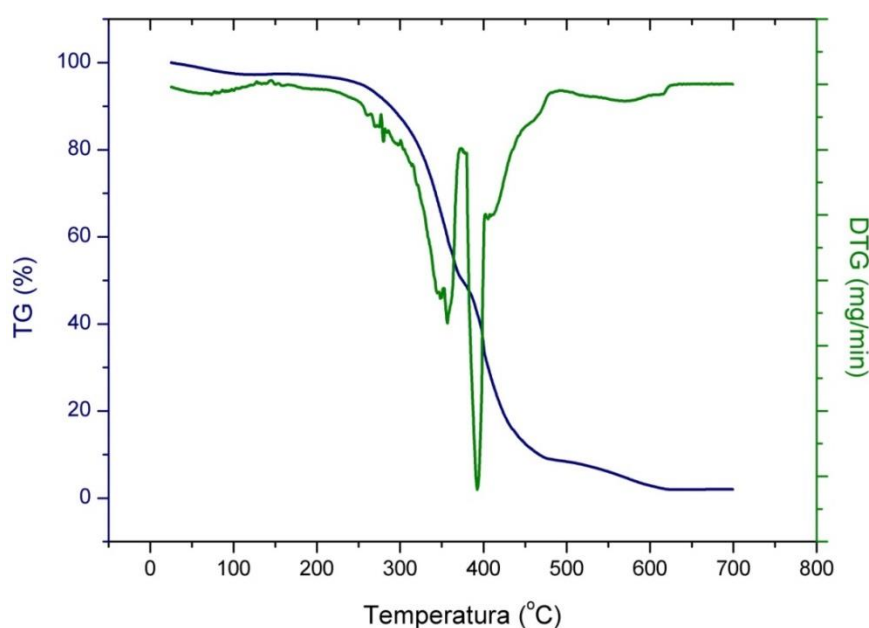


Figura 5.8: Curvas de TG e DTG do poliuretano PU12.

A degradação do PU12 mostra mais claramente do que no PU3 o perfil bimodal de degradação de poliuretanos, podendo-se distinguir com maior evidência os estágios de degradação típicos dos diferentes segmentos do polímero. A degradação do PU12, assim como no PU3, se inicia por volta dos 210°C. O primeiro estágio de degradação apresenta uma máxima de perda em 356°C, conforme DTG, e pela TG tem-se que houve 50,8% de perda de massa até 374°C. Logo após se inicia o segundo estágio, que tem perda máxima de massa em 392°C, perdendo mais 42% da massa até 482°C. Na temperatura de 650°C, observa-se 1,96% de cinzas. O primeiro estágio de degradação pode

ser atribuído à decomposição das ligações uretano do polímero, e o segundo estágio à decomposição dos polióis (Trovati *et al.*, 2010; Rychlý *et al.*, 2011).

A Figura 5.9 apresenta a TG das amostras PU3 e PU12.

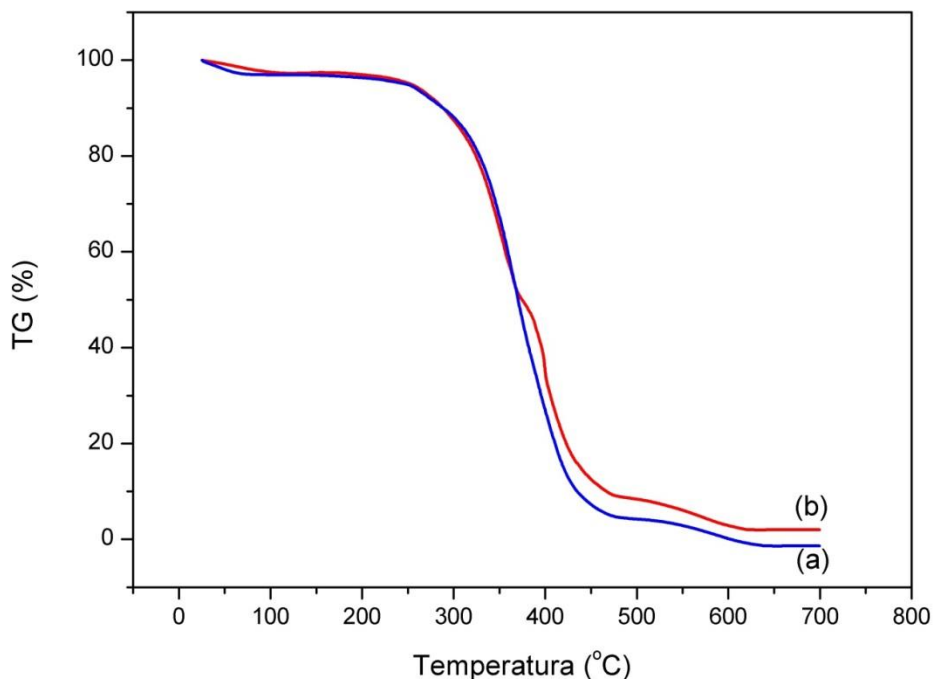


Figura 5.9: TG das amostras (a) PU3 e (b) PU12.

Os dados correspondentes à degradação térmica relacionada às temperaturas em que ocorrem 5, 10 e 50% ( $T_{5\%}$ ,  $T_{10\%}$ ,  $T_{50\%}$ , respectivamente) de perda de massa total, assim como as temperaturas onde a taxa de perda de massa é máxima no primeiro e no segundo estágios de degradação ( $T_{m\acute{a}x}$  e  $T_{m\acute{a}x2}$ , respectivamente) podem ser observados na Tabela 5-1.

Tabela 5-1: Temperaturas de degradação das amostras PU3 e PU12

Amostra	$T_{5\%}$ (°C)	$T_{10\%}$ (°C)	$T_{50\%}$ (°C)	$T_{m\acute{a}x}$ (°C)	$T_{m\acute{a}x2}$ (°C)
PU3	247	288	370	271	368
PU12	253	288	374	356	392

O padrão inicial de degradação é idêntico nas amostras, alterando-se a partir da temperatura de 368°C, após uma perda de 49% da massa total. Após esta temperatura, o PU12 apresenta melhor estabilidade térmica do que o PU3.

Sabe-se que poliuretanos com alta densidade de ligações cruzadas apresentam melhor estabilidade térmica (Gupta *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2012; Levchik *et al.*, 1999). As ligações cruzadas aumentam as ligações intermoleculares e conseqüentemente precisa de mais energia para decompor o poliuretano. É evidente que as ligações cruzadas podem também restringir a difusão de produtos de degradação da matriz (Oprea, 2009). Além disso, ligações éster são mais estáveis termicamente do que as ligações éter, já que necessitam de uma energia maior para decomposição de suas ligações. A maior estabilidade do PU12, especialmente após os 368°C, pode ser explicada pelo aumento do teor de PCL triol em sua estrutura, o que favorece a formação de ligações cruzadas na estrutura do poliuretano que aumentam a estabilidade térmica, e também, por ser um poliéster, favorece essa estabilidade. O aumento do comprimento da cadeia do poliol também pode favorecer a estabilidade do poliuretano, aumentando o número de ligações éster ou éter, e conseqüentemente diminuindo a proporção de ligações uretano (Król *et al.*, 2006).

Para complementar a análise térmica dos materiais, foi realizada a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Com o objetivo de se remover a história térmica dos materiais, as amostras foram submetidas a uma primeira varredura, de -50°C à 100°C. Em seguida foram resfriadas a uma temperatura de -50°C e submetidas a uma nova varredura até a temperatura de 150°C. Utilizou-se nas varreduras atmosfera de nitrogênio (40mL/min) e taxa de aquecimento de 10°C/min. A Figura 5.10 representa a curva da segunda corrida de aquecimento das amostras de poliuretano.

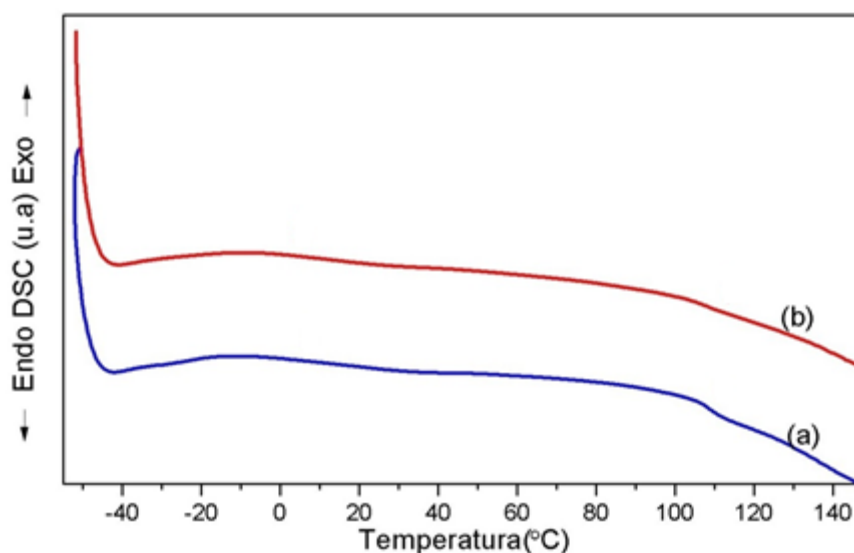


Figura 5.10: Curvas de DSC das amostras (a) PU3 e (b) PU12.

A Tg de elastômeros de poliuretano depende muito do grau de mistura dos domínios macio e rígido. Geralmente, a ocorrência de misturas de fases produz aumento da Tg dos segmentos macios e redução da Tg dos segmentos rígidos (Ayres, 2006). As ligações uretano, consideradas segmento rígido, formam domínios que são dispersas no segmento macio. No caso de uma separação de fases perfeita entre o segmento macio e o rígido, a transição vítrea do segmento macio deve ocorrer em temperaturas baixas e não deve ser sensível às variações da taxa de segmentos macio/rígido do polímero (Reiman *et al.*, 1990).

As curvas obtidas nas análises de DSC não demonstraram nenhuma transição brusca dentro de uma estreita faixa de temperatura, mas sim transições indistintas em uma ampla faixa de temperatura.

As amostras de poliuretano apresentam estrutura amorfa, e com elevado teor de ligações cruzadas, conforme já mencionado anteriormente, devido ao uso de PCL triol e glicerol, ambos capazes de realizar tais ligações. A possibilidade de formação de ligações cruzadas tanto no segmento macio como no segmento rígido tem como consequência uma mistura de fases muito grande na estrutura final do polímero, com isso tornou-se difícil observar transições distintas e bem definidas para cada segmento na análise dos poliuretanos.



A análise de DSC confirmou o alto grau de mistura de fases nos poliuretanos sintetizados, devido ao teor elevado de ligações cruzadas em ambos os polímeros. A transição vítrea em temperaturas baixas confere o caráter elastomérico aos poliuretanos em temperatura ambiente.

### 5.1.3 Ensaios Mecânicos

A Figura 5.11 mostra a curva representativa dos ensaios de tração das amostras de poliuretano. Os filmes demonstraram flexibilidade, e as curvas tensão-deformação apresentaram comportamento não linear típico de elastômeros.

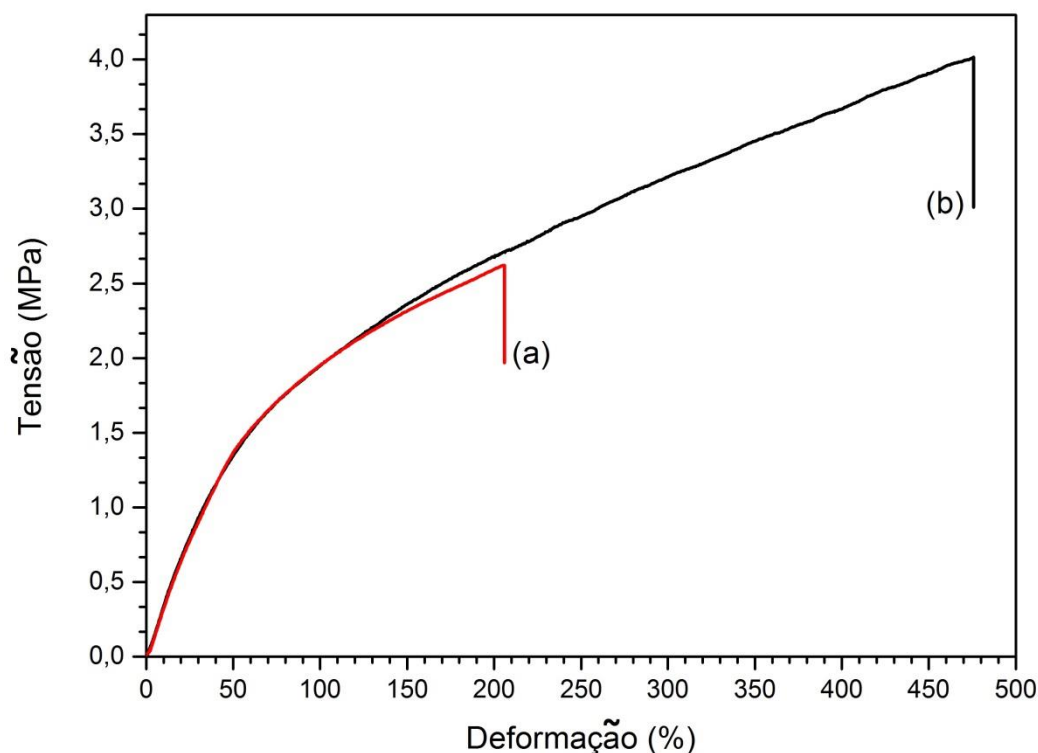


Figura 5.11: Curvas representativas dos ensaios de tração para as amostras (a) PU3 e (b) PU12.

Os valores médios de deformação na ruptura ( $\epsilon_r$ ), tensão máxima de ruptura ( $\sigma_{m\acute{a}x}$ ) e módulo de elasticidade ( $E$ ), e os respectivos desvios padrões obtidos estão apresentados na Tabela 5-2.

Tabela 5-2: Propriedades mecânicas das amostras de poliuretano.

Amostra	E (MPa)	$\sigma_{\text{máx}}$ (MPa)	$\epsilon_r$ (%)
PU3	2,2 ± 0,2	2,7 ± 0,6	177,4 ± 25,4
PU12	2,0 ± 0,5	3,6 ± 0,7	425,4 ± 69,6

O comportamento mecânico de poliuretanos depende de diversos fatores, como tamanho, cristalinidade, concentração dos segmentos rígidos, interconectividade dos segmentos rígidos, à habilidade dos segmentos macios cristalizarem com a tensão aplicada e também à presença de segmentos rígidos no segmento macio, propiciando a mistura de fases (Ayres, 2006; Miller *et al.*, 1985). Ambos os polímeros apresentam estrutura amorfa, conforme já relatado, além de segmentos rígidos de mesma composição. A diferença obtida para os valores de módulo de elasticidade e deformação podem ser justificados pela diferença em seu segmento macio.

Observa-se que o PU12 apresentou menor módulo de elasticidade e maior deformação no ensaio de tração do que o PU3. O PU12, conforme já observado, apresenta maior possibilidade de realizar ligações cruzadas, por apresentar maior teor de PCL triol em sua estrutura. Com isso, apresenta também maior heterogeneidade e mistura de fases. O aumento no teor de ligações cruzadas no polímero foi importante para o aumento da tensão máxima de ruptura e da deformação (Teramoto, 2009). O aumento de interconectividade proporcionado pelo maior número de ligações cruzadas tende a limitar a mobilidade das cadeias, e provoca o aumento no módulo de elasticidade e deformação, dentre outras propriedades (Millet *et al.*, 1985; Petrovic *et al.*, 1998; Chiou *et al.*, 2002).

#### 5.1.4 Estudo da Degradação dos Polímeros

A degradação hidrolítica de polímeros tem um papel fundamental no desenvolvimento de materiais aplicados à área biomédica. O processo de degradação de polímeros envolve três estágios. O primeiro período é o de incubação, no qual ocorre absorção de água. Logo após é o período de indução, em que ocorre quebra da cadeia do polímero via ligações ésteres. Por

fim, ocorre o período de erosão do polímero, onde as entidades solúveis em água, como oligômeros e blocos de PEG se dissolvem na solução tampão, ocorrendo perda de massa do polímero (Ayres, 2006; Loh *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2001).

Considerando que o mecanismo primário de degradação hidrolítica de copolímeros de poliuretanos é a hidrólise de grupos éster e uretanos, é importante a verificação do teor de absorção de água desses polímeros (Mondal e Martin, 2012). A absorção de água é também um método conveniente de caracterizar a hidrofiliabilidade de poliuretanos (Zhang *et al.*, 2013).

A Figura 5.12 apresenta os teores de absorção calculados para os polímeros em estudo após realização do ensaio por 1, 2, 6, 24, 48 e 72 horas de imersão em água deionizada. Os valores correspondem à média de 3 amostras para cada experimento, com desvio padrão menor que 5%.

A absorção de água durante a primeira hora já foi de mais de 60% para as duas amostras, e continuou aumentando até as 6 horas de experimento, a partir do qual se estabeleceu um certo equilíbrio na absorção, apresentando um pequeno aumento somente após as 48 horas de análise. O teor de absorção de água do polímero no período em estudo chegou a 109% para o PU3 e 92% para o PU12.

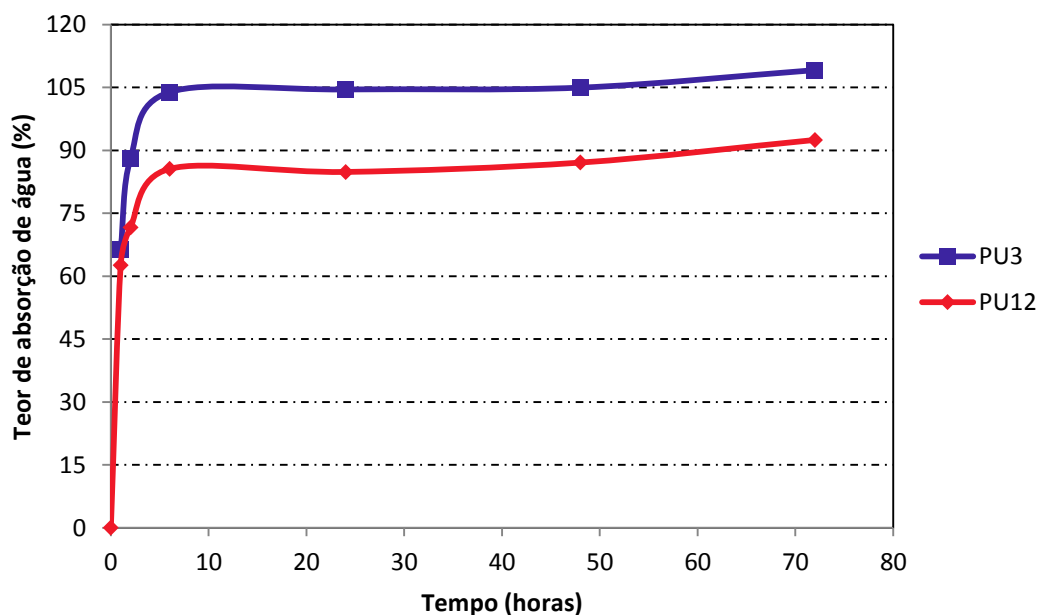


Figura 5.12: Teor de absorção de água em função do tempo.

A habilidade de um polímero absorver água é afetada pela sua natureza química e também pelos diferentes arranjos macromoleculares. Sabe-se que o aumento da cristalinidade diminui a absorção de água (Bil *et al.*, 2010; Zia *et al.*, 2009). Quando polímeros são colocados em um meio aquoso, a água pode permear na região amorfa, favorecendo a absorção (Jia *et al.*, 2006). Os polímeros em estudo apresentam estrutura predominantemente amorfa, conforme já evidenciado pelas análises de Difração de Raios-X, o que favoreceu a absorção de água.

Outro fator importante é a natureza dos precursores dos PU's. A absorção de água e a taxa de degradação são influenciadas pela porcentagem relativa em peso do segmento rígido nos poliuretanos e pela quantidade relativa de PEG e PCL no segmento macio. Poliuretanos com maior teor de PCL absorvem menos água, enquanto o aumento no teor de PEG torna o poliuretano mais hidrofílico (Gunatilakke, 2011). Nas amostras em estudo, o teor do segmento rígido foi mantido constante, alterando-se somente o teor de PEG e PCL no segmento macio. O aumento do teor de PEG no poliuretano PU3 em relação ao PU12 indica que este foi o fator determinante na absorção de água, tornando o poliuretano mais hidrofílico.

A avaliação da hidrofiliicidade da superfície de filmes de poliuretanos foi avaliada pelo método de ângulo de contato ( $\Theta_c$ ), conforme Figura 5.13.

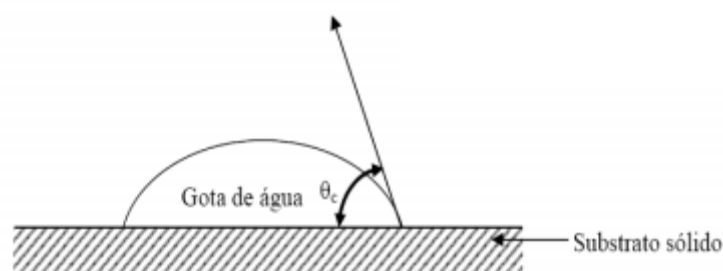


Figura 5.13: Ângulo de contato. Fonte: Andrade, 2011.

Fotografias digitais das amostras de poliuretano após aplicação das gotas de água deionizada são apresentadas na Figura 5.14.

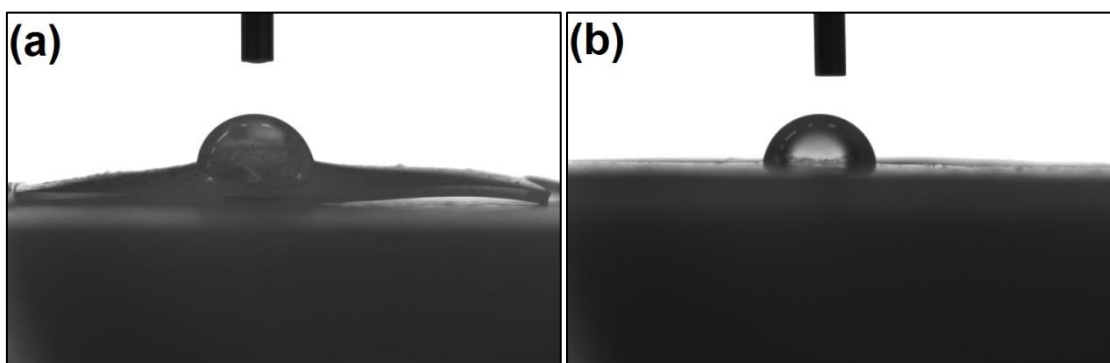


Figura 5.14: Fotografia digital da medida do ângulo de contato do (a)PU3 e (b)PU12.

As médias dos resultados obtidos após dez medições do ângulo de contato e o desvio padrão de cada amostra estão apresentadas na Tabela 5-3.

Tabela 5-3: Ângulo de contato das amostras de poliuretano.

Amostra	Ângulo de Contato ( $\Theta_c$ )
PU3	$74,5 \pm 2,1^\circ$
PU12	$86,8 \pm 0,6^\circ$

A medida do ângulo de contato é uma análise primária da interação entre um sólido e um líquido. De uma forma geral, ângulos de contato menores que  $90^\circ$  indicam que o sólido apresenta caráter hidrofílico. Quanto menor o ângulo, maior a interação com o líquido e maior a hidrofiliicidade do material. Ângulos

de contato maiores que  $90^\circ$  indicam hidrofobicidade da superfície (Yuan e Lee, 2013). O ensaio confirmou que as amostras apresentam caráter hidrofílico, apresentando molhamento de sua superfície. O PU3 apresentou maior hidrofilicidade, já que o ângulo de contato foi menor. O PU12 apresenta menor teor de PEG em sua estrutura, o que pode desfavorecer a hidrofilicidade (Gunatilakke e Adhikari, 2011). A polaridade do segmento rígido de poliuretanos também influencia no ângulo de contato, aumentando a hidrofilicidade com o aumento do teor de segmento rígido no polímero (Oprea, 2013).

A hidrofilicidade é importante em materiais aplicados à área biomédica, já que a molhabilidade afeta a interação de células com o material. Superfícies mais polares e hidrofílicas promovem melhor adesão e proliferação celular (Cai e Wang, 2010; Bil *et al.*, 2010).

Para verificação do período de indução, os filmes de poliuretano foram submetidos à hidrólise em solução tampão SBF pH 7,4 pelo período de 90 dias (Ayres, 2006). A massa remanescente dos filmes após imersão em SBF por diferentes períodos de tempo é apresentada na Figura 5.15. Os valores correspondem à média de 3 amostras para cada experimento, com desvio padrão menor que 5%.

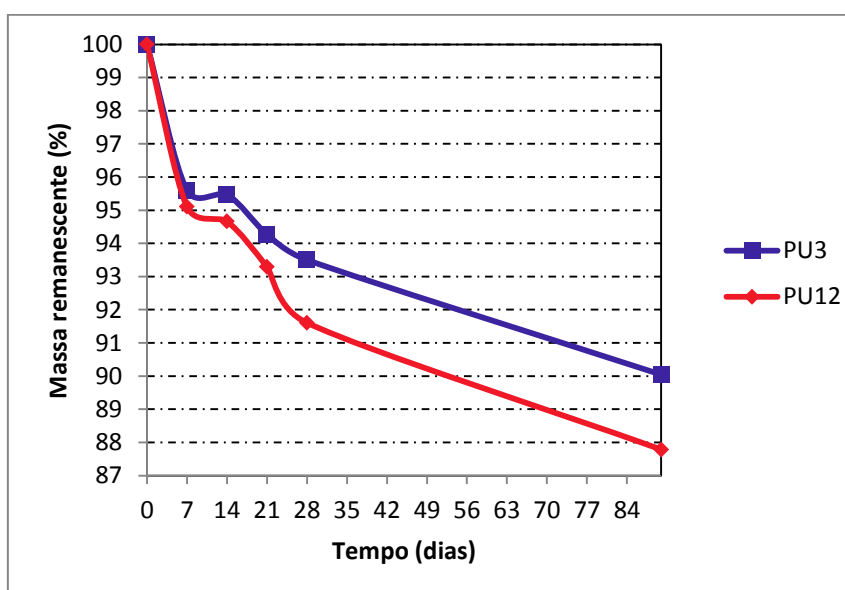


Figura 5.15: Massa remanescente após imersão em solução SBF.

A degradação em SBF teve como resultado a massa remanescente de 90,0% para o PU3 e 87,8% para o PU12 após 90 dias de imersão em solução SBF à 37°C. No geral, poliuretanos com segmentos macios compostos por poliésteres são altamente susceptíveis à hidrólise devido às ligações éster (McBane *et al.*, 2011; Ayres, 2006). A absorção de água de polímeros também influencia no perfil de degradação. Polímeros que possuem alta taxa de absorção de água mostram maior taxa de degradação, já que a água pode facilmente penetrar na estrutura interna do polímero e conseqüentemente acelerar a degradação hidrolítica (Mondal e Martin, 2012).

O PU12 foi a amostra que apresentou maior degradação para o período em análise, já que a massa remanescente foi menor. Esse resultado é compatível com o que é reportado na literatura, já que possui maior teor de PCL triol, um poliéster, com ligações mais susceptíveis à hidrólise do que as ligações éter do PEG. A absorção de água foi maior no PU3, conforme teste realizado anteriormente, porém tal fator não foi decisivo no teste de degradação em SBF, já que apesar disso a amostra apresentou degradação menor do que o PU12.

A degradação final para os polímeros chegou ao resultado máximo de 12,2% de perda de massa (PU12). A alta densidade de ligações cruzadas dos polímeros pode ter influenciado nesse resultado. O alto teor de ligações cruzadas em cadeias poliméricas pode diminuir a degradação em SBF devido a uma maior rigidez de sua estrutura. Polímeros com alta densidade de ligações cruzadas requerem a degradação dessas ligações antes do processo de erosão do polímero (Loh *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2010).

Um dos critérios essenciais para a engenharia de tecidos é a biodegradabilidade do material e a combinação apropriada com os requerimentos específicos para cada aplicação médica (Bouten *et al.*, 2011). A taxa de degradação depende de diversos fatores, como o peso molecular do polímero, cristalinidade, forma e morfologia da superfície, e tais propriedades podem ser modificadas para o ajuste e/ou controle do comportamento de degradação dos materiais, com o objetivo de se obter as propriedades

desejadas para a aplicação em um tecido específico (Zhu *et al.*, 2013). Durante o período em que o material está se degradando, o tecido vizinho deve se reparar por cicatrização ou regeneração. Portanto, a degradação deve ocorrer simultaneamente com o reparo do tecido (Oliveira, 2007). A Tabela 5-4 mostra alguns exemplos de polímeros utilizados como biomateriais, o tempo médio de degradação e aplicações.

Tabela 5-4: Degradação e Aplicações de polímeros biodegradáveis. Fonte: Tang *et al.*, 2002; Sabir *et al.*, 2009; Bouten *et al.*, 2011; Eglin *et al.*, 2010.

Polímero	Tempo de degradação (semanas)*	Aplicações	Referências
PGA	6-12	Suturas, reparo de cartilagens, dispositivos médicos, liberação de fármacos.	Rhim <i>et al.</i> , 2006; You <i>et al.</i> , 2005
PCL	>24	Recobrimentos, suturas, implantes ortopédicos e odontológicos.	Kweon <i>et al.</i> , 2003; Yao <i>et al.</i> , 2005
L-PLA	12-18	Fixação de fraturas, parafusos, suturas, reparo de cartilagens, dispositivos cardiovasculares.	Athanasiou <i>et al.</i> , 1996; Holland <i>et al.</i> , 1987
Polianidridos	0-14	Regeneração óssea, dispositivos médicos, liberação de fármacos.	Temenoff <i>et al.</i> , 2000; Ibim <i>et al.</i> , 1998
PPF	>24	Implantes ortopédicos e odontológicos, recobrimentos, suturas.	Zhao <i>et al.</i> , 2003

Obs.: PGA: ácido poliglicólico; PCL: policaprolactona; L-PLA: Ácido polilático; PPF: Polipropileno fumarato; \*Tempo para perda de massa pela degradação *in vitro* dos polímeros.

Implantes cardiovasculares (Bouten *et al.*, 2011), cartilagens (Eglin *et al.*, 2008), tecidos ósseos (Sabir *et al.*, 2009; Kohn and Langer, 1997; Burg *et al.*, 2000), e tecido epitelial (Seal *et al.*, 2001; Yang *et al.*, 2001) são alguns exemplos de aplicações onde a biodegradabilidade é importante. Os poliuretanos utilizados neste trabalho apresentaram taxa de degradação relativamente lenta no período em análise. Sua utilização seria mais indicada para aplicações onde o tecido necessitasse de um tempo maior para regeneração, como implantes ortopédicos e odontológicos.

A biodegradação ocorre *in vivo* principalmente por mecanismos de hidrólise, e é extremamente dependente da estrutura química do polímero, tornando



importante o seu estudo. Para se avaliar a biodegradação, pode-se utilizar de técnicas para aceleração do processo, já que a verificação *in vivo* é mais longa e trabalhosa.

O processo de degradação pode ser acelerado de duas maneiras, sendo a primeira através do aumento da temperatura do meio de degradação, e a segunda maneira pela adição de íons hidroxila no meio de degradação (Loh *et al.*, 2006; Ayres, 2006). As amostras de poliuretano deste trabalho foram submetidas à hidrólise em NaOH 1mol/L, à 60°C, por diferentes períodos de tempo, para observação da erosão do polímero.

A massa remanescente das amostras degradadas em diferentes períodos de tempo é apresentada na Figura 5.16. Os valores correspondem à média de 3 amostras para cada experimento, com desvio padrão menor que 5%.

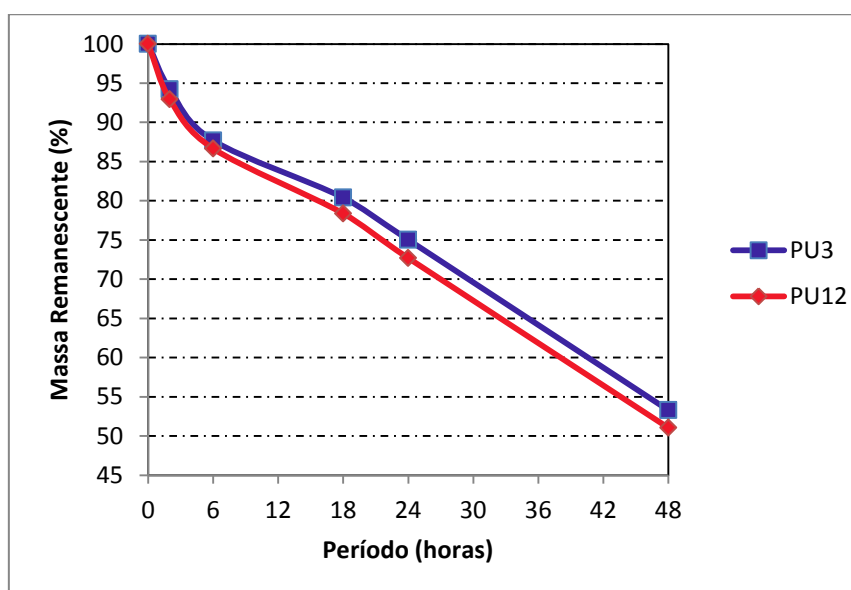


Figura 5.16: Degradação acelerada das amostras de poliuretanos em NaOH.

A massa remanescente após o período de 48 horas de degradação em NaOH foi de 51,0% para o PU12 e de 53,3% para o PU3. Observa-se que o poliuretano com maior teor de PCL triol (PU12) apresentou maior degradação em NaOH, com perda 49,0% de sua massa total, enquanto o poliuretano com menor teor de PCL triol (PU3) apresentou perda de somente 46,5% de sua massa total, confirmando resultados obtidos para a degradação dos

poliuretanos em SBF. A Figura 5.17 apresenta a fotografia digital das amostras de poliuretano antes e após a degradação em NaOH por diferentes períodos de tempo. Pode-se observar a alteração do aspecto da superfície e o aumento da fragilidade do material após degradação.

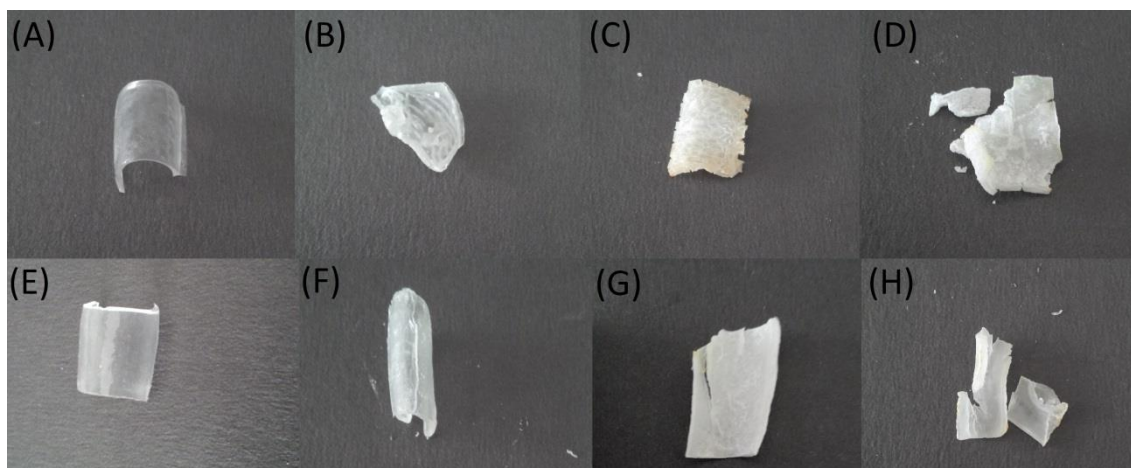


Figura 5.17: Amostras (A) PU3 antes do ensaio de degradação em NaOH e após (B) 2 horas, (C) 24 horas, (D) 48 horas; (E) PU12 antes do ensaio de degradação em NaOH e após (F) 2 horas, (G) 24 horas e (H) 48 horas.

A alteração no pH degrada principalmente o segmento macio, devido à hidrólise de grupos éster, porém pode também degradar o segmento rígido (Chan-Chan *et al.*, 2010). O glicerol é um exemplo de extensor de cadeia hidrolisável que pode ser utilizado na síntese de poliuretanos, aumentando a taxa de degradação. A Figura 5.18 apresentam os resultados das análises de FTIR realizadas das amostras de PU3 antes de degradação e após 2, 24 e 48 horas de degradação em NaOH.

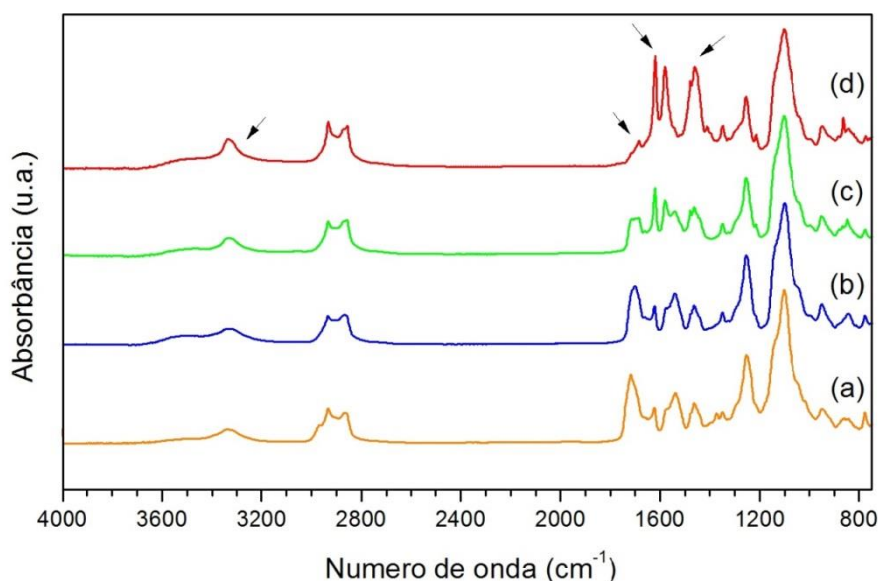


Figura 5.18: FTIR do PU3 (a) antes de degradar, (b) 2 horas de degradação, (c) 24 horas de degradação e (d) 48 horas de degradação em NaOH.

Os aumentos da intensidade de absorção próximo à  $1618\text{cm}^{-1}$  e  $1448\text{cm}^{-1}$  após a degradação dos polímeros, podem ser relacionados ao estiramento de grupos  $\text{COO}^-$  de ácidos carboxílicos que se formaram (Loh *et al.*, 2006; Liminana *et al.*, 2005). Tal observação pode ser relacionada à degradação hidrolítica de grupos éster do polímero, com formação de grupos carboxílicos e hidroxilas, conforme proposto na Figura 5.19.

Observa-se também o desaparecimento gradativo da banda de absorção do FTIR em aproximadamente  $1710\text{cm}^{-1}$ , região relatada ao estiramento  $\text{C=O}$  do grupo uretano com a presença de ligações de hidrogênio (Ayres, 2006, Schuur *et al.*, 2006). A região de absorção em  $1250\text{cm}^{-1}$  e  $1520\text{cm}^{-1}$ , referentes à grupos amidas (Liminana *et al.*, 2005; Rogulska *et al.*, 2012), obtiveram uma diminuição de intensidade. Nota-se um ligeiro aumento na absorção em  $3326\text{cm}^{-1}$ , região referente à grupos N-H. Um dos mecanismos propostos por Mondal e Martin (2012) para degradação hidrolítica de poliuretanos envolve a quebra de grupos uretanos, com formação de grupos aminas e hidroxilas e liberação de  $\text{CO}_2$ , apresentado esquematicamente na Figura 5.19 (Loh *et al.*, 2006; Mondal e Martin, 2012).

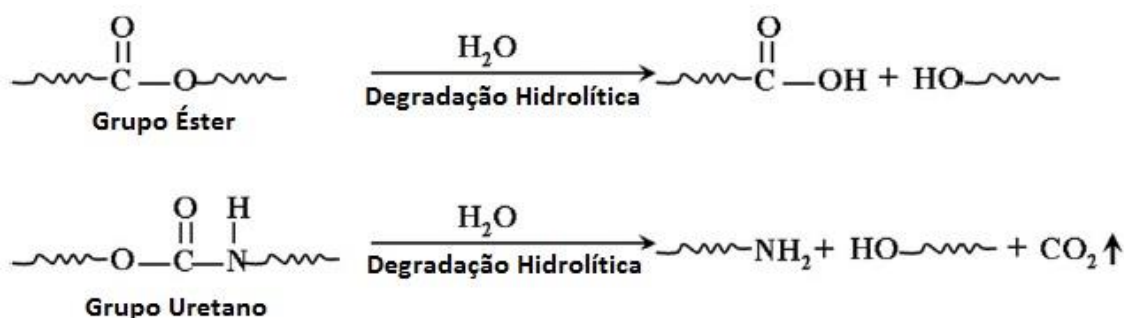


Figura 5.19: Esquema de degradação hidrolítica de poliuretanos. Fonte: Mondal e Martin, 2012.

A alta concentração de ligações cruzadas e a grande mistura de fases contribuem para a estabilização química dos polímeros, tornando o processo de degradação mais lento. A hidrólise de PCL em pH alto (embora não relevante biologicamente), no entanto, tem maiores vantagens já que introduz grupos OH e COOH em sua superfície, obtendo um substrato hidrofílico que irá aumentar a sua degradação (Chan-chan *et al.*, 2010).

A biodegradação de materiais poliméricos depende principalmente da degradação hidrolítica das cadeias do polímero. No entanto, bio-moléculas aumentam significativamente a degradação de polímeros *in vivo* (Mondal e Martin, 2012). O ensaio de degradação acelerada mostra que os poliuretanos em análise estão susceptíveis à degradação hidrolítica, confirmando a sua biodegradabilidade e tornando o material promissor para utilização como biomaterial, já que o principal mecanismo de degradação *in vivo* é a degradação hidrolítica.

## 5.2 Modificação da superfície de poliuretanos e aumento da bioatividade

Foi realizada a síntese de nanopartículas de vidro bioativo para incorporação nos filmes de poliuretanos, e também o tratamento dos filmes poliméricos com solução SBF concentrada, tendo o objetivo de se estudar diferentes métodos que possibilitem o aumento da bioatividade dos materiais para potencial utilização como biomateriais.

### 5.2.1 Síntese de Nanopartículas de Vidro Bioativo e Incorporação em Poliuretanos

Nanopartículas de vidro bioativo obtidas pelo método de Stöber modificado foram caracterizadas anteriormente pelo grupo. NPVB com formato esférico e tamanho de partícula de  $(87 \pm 5)$ nm foram obtidas. As nanopartículas apresentaram alta área superficial ( $534\text{m}^2/\text{g}$ ) e volume de poros ( $1,11\text{cm}^3/\text{g}$ ). A Figura 5.20 apresenta imagens das NPVB provenientes da análise de Microscopia Eletrônica de Varredura, realizado anteriormente à este trabalho pelo grupo de pesquisa (Oliveira, 2011). As imagens indicam que as partículas sintetizadas por este método apresentam nanoestruturas esféricas, com distribuição multidispersa.

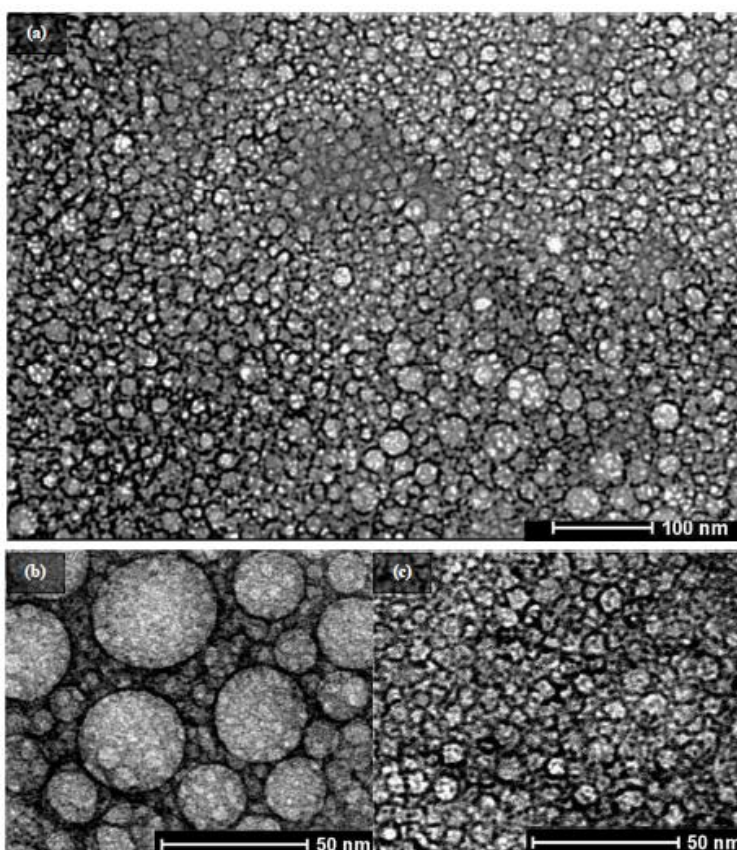


Figura 5.20: Imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão das NPVB como preparadas (a) Distribuição geral das NPVB. Imagens (b) e (c) evidenciam as diferenças nos tamanhos das partículas. As amostras foram preparadas em grades de TEM. Fonte: Oliveira, 2011.

A Figura 5.21 apresenta o FTIR do vidro bioativo liofilizado e tratado à 200°C. Observa-se uma grande banda de absorção de 1310cm<sup>-1</sup> a 710cm<sup>-1</sup>, que inclui o estiramento assimétrico Si-O-Si em 1050-1070cm<sup>-1</sup> e em 1200cm<sup>-1</sup>, o estiramento Si-O no SiO<sup>-</sup> Ca<sup>2+</sup> em 960-980cm<sup>-1</sup>, e à deformação da ligação OH e estiramento do SiO no grupo Si-OH em 880cm<sup>-1</sup> (Oliveira, 2011). Essas informações apontam a formação da estrutura do vidro bioativo.

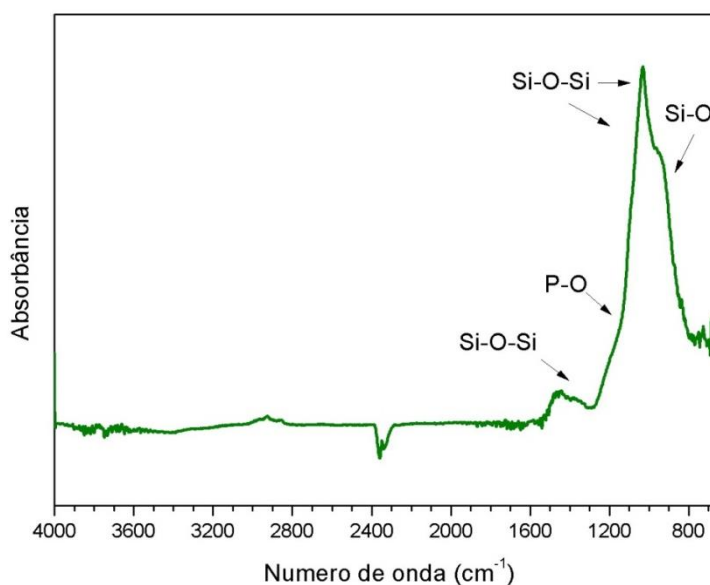


Figura 5.21: FTIR do vidro bioativo liofilizado e tratado à 200°C

O vidro bioativo produzido foi incorporado nos filmes de poliuretano sintetizados anteriormente, com o objetivo de aumentar a sua bioatividade e observar as alterações em suas propriedades físicas. Para isso, foi utilizada a incorporação pelo método de ultrassom, em que as nanopartículas de vidro bioativo, junto com os filmes de PU, foram imersos em uma mistura de acetona e álcool etílico, solventes que demonstraram a capacidade de inchar o polímero, a logo após foram ultrassonificados. A Figura 5.22 mostra uma representação esquemática do inchamento do poliuretano quando imerso em solvente, e a incorporação do vidro bioativo pelo método de ultrassom.



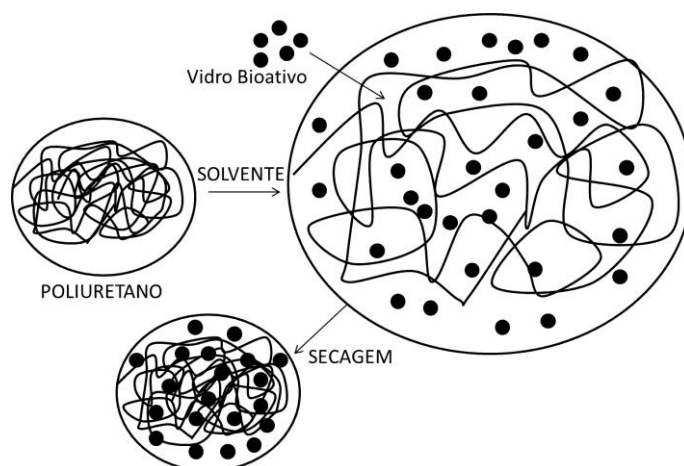


Figura 5.22: Representação esquemática do inchamento do polímero e incorporação de vidro bioativo.

A Figura 5.23 apresenta as imagens de MEV após o procedimento de implantação do vidro bioativo nos poliuretanos.

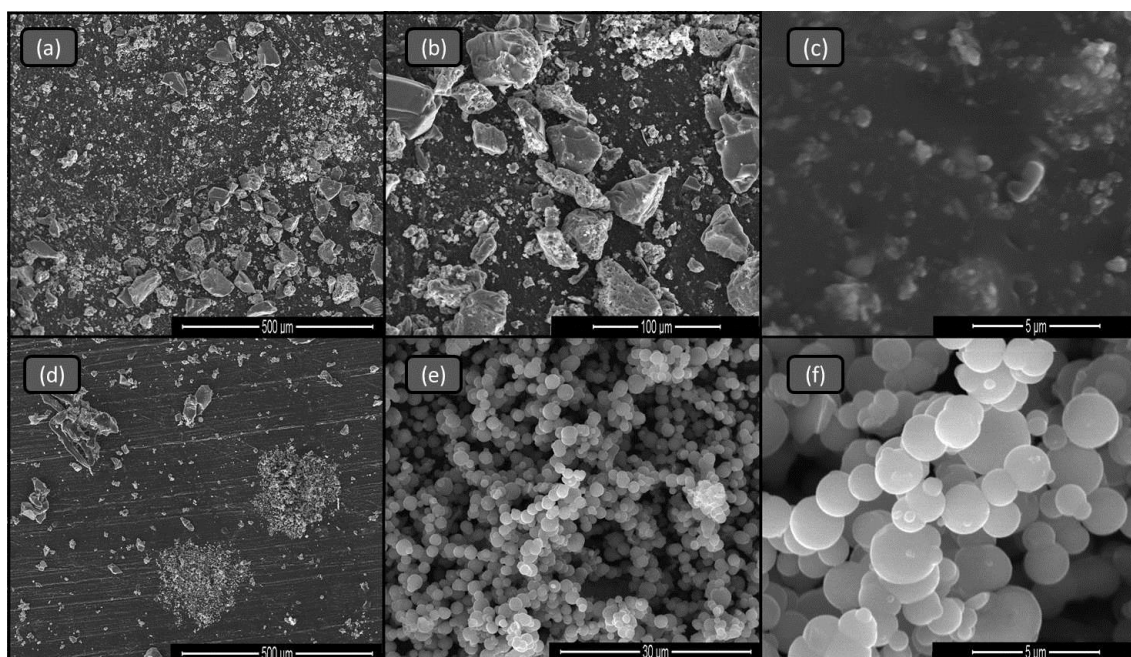


Figura 5.23: MEV das amostras de poliuretano após tratamento em ultrassom. Ampliação de (a) 300x, (b) 1000x, (c) 20000x da amostra PU3 e (d) 300x, (e) 5000x, (f) 20000x do PU12.

Pode-se observar pelas imagens que houve a fixação do vidro bioativo na superfície dos polímeros e também a penetração em sua estrutura, mais bem evidenciada pela magnificação da Figura 5.23 (c). No entanto, observa-se que o vidro bioativo não dispersou completamente na solução pelo método utilizado, já que houve formação de aglomerados depositados na superfície do

polímero. Ocorreu a formação de “blocos” de vidro, com morfologia bastante distinta das nanopartículas de vidro, conforme pode ser observado na Figura 5.23 (a) e (b). Em outras regiões, no entanto, nota-se a presença das esferas de vidro bioativo na superfície dos materiais (Figura 5.23 (e), (f)), porém o tamanho das esferas de vidro bioativo depositados no poliuretano é maior do que as nanoesferas relatadas por Oliveira (2011). A energia fornecida pelo ultrassom pode ter sido suficiente para promover reações de nucleação e crescimento das partículas. As partículas podem aumentar de tamanho pela nucleação secundária, resultante de adições subsequentes múltiplas do alcóxido; por adição molecular, onde espécies solúveis se depositam na superfície do sólido; ou ainda pela agregação com outras partículas sólidas. O tamanho final depende do balanço entre as taxas de nucleação e agregação no sistema (Oliveira, 2011).

Observa-se também uma superfície irregular do próprio poliuretano, que pode ser devido ao início do processo de degradação do polímero, gerado pelo próprio método utilizado. O processo de ultrassonificação pode levar à degradação, reduzindo o peso molecular de polímeros simplesmente separando as ligações químicas mais susceptíveis em sua estrutura, sem causar alterações na natureza química do polímero (Mehrdad, 2011).

As análises de EDS confirmam a presença de Sílica, Cálcio e Fósforo nas amostras que passaram pelo tratamento, conforme pode ser visto na Figura 5.24.



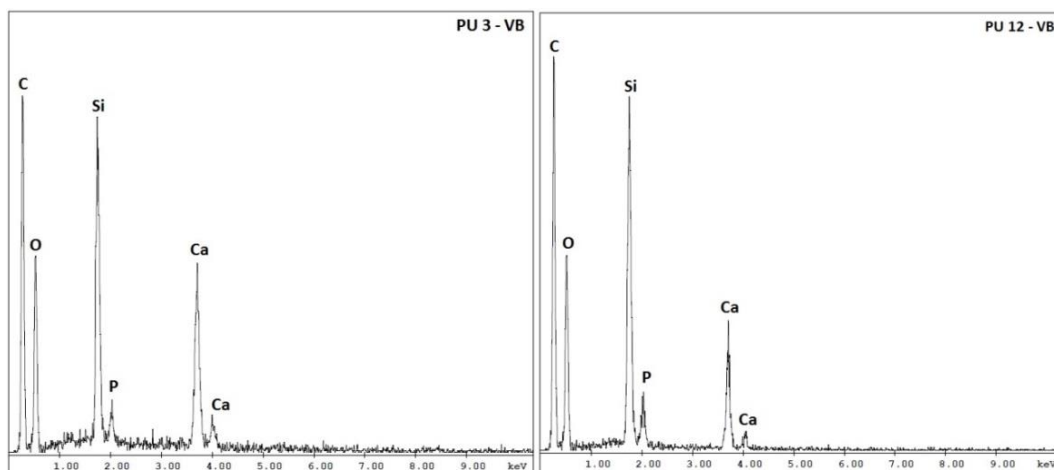


Figura 5.24: EDS as amostras de poliuretano (a) PU3 e (b) PU12 após tratamento em ultrassom.

Foi realizado o ensaio de degradação das amostras de poliuretano tratadas pelo processo ultrassônico e os resultados são apresentados na Figura 5.25, para 7, 14, 21, 28 e 90 dias de imersão em solução SBF à 37°C. A massa remanescente do PU3 com VB foi de 89,3%, e para o PU12 com VB foi de 86,9%.

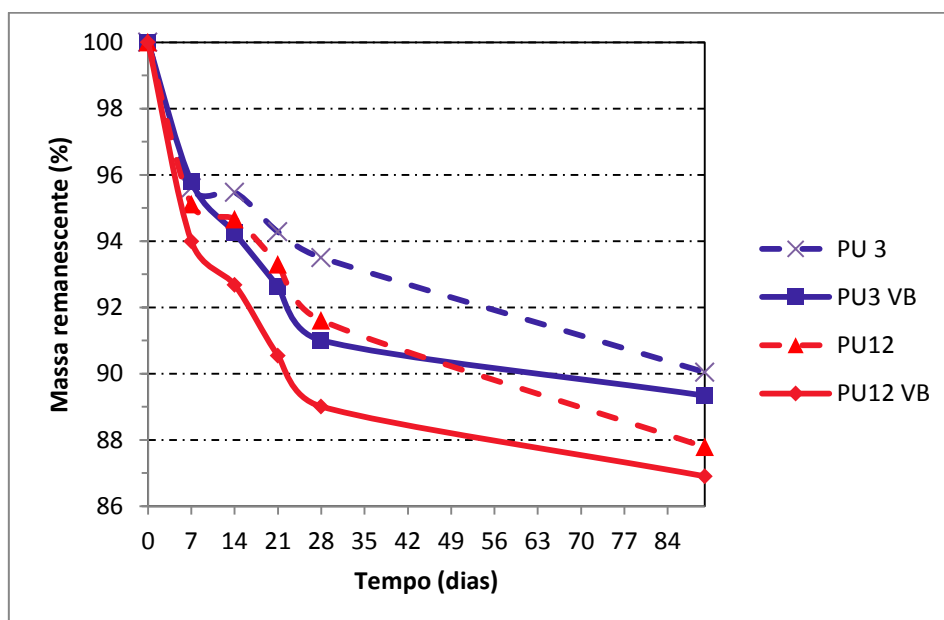


Figura 5.25: Resultados da degradação em SBF dos poliuretanos (PU 3 e PU12) e dos poliuretanos que passaram pelo tratamento ultrassônico (PU 3 VB e PU 12 VB).

A presença do vidro bioativo nos polímeros aumentou o teor de perda de massa total das amostras em pouco menos de 1%. O padrão de degradação

das amostras com e sem vidro bioativo foram bastante parecidos, especialmente nos primeiros 28 dias de ensaio, onde ocorreu a maior parte da perda de massa total.

O processo de degradação do polímero pode ter se iniciado durante o próprio processo de ultrassom, conforme já mencionado. Com isso, a degradação em SBF se tornou também mais efetiva, pois o processo de degradação já havia se iniciado. Considerando que a interação entre o vidro bioativo e o poliuretano seja de natureza predominantemente física, com o vidro depositado na superfície e penetrado na estrutura do polímero, conforme o poliuretano vá se degradando, o vidro bioativo também pode ser liberado, reduzindo a massa remanescente. O intumescimento também pode ocorrer quando as amostras são imersas em SBF, propiciando a liberação do vidro bioativo. No entanto, foi observado que o inchamento em SBF foi quase nulo. Além disso, pode-se ocorrer a formação de uma camada de fosfato de cálcio na superfície do polímero, o que é esperado devido a reações induzidas pelo vidro bioativo, podendo assim aumentar a massa final no ensaio (Bil *et al.*, 2007). A Figura 5.26 mostra uma representação esquemática da degradação das amostras de poliuretano com vidro bioativo.

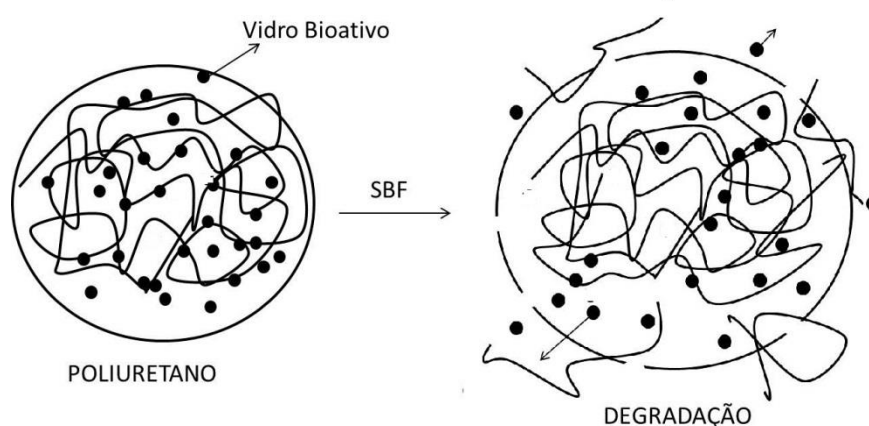


Figura 5.26: Representação esquemática da degradação em SBF dos poliuretanos com vidro bioativo.

O efeito da incorporação de nanopartículas de vidro bioativo no comportamento mecânico dos poliuretanos foi observado pelos ensaios de tração, representados nas curvas da Figura 5.27.

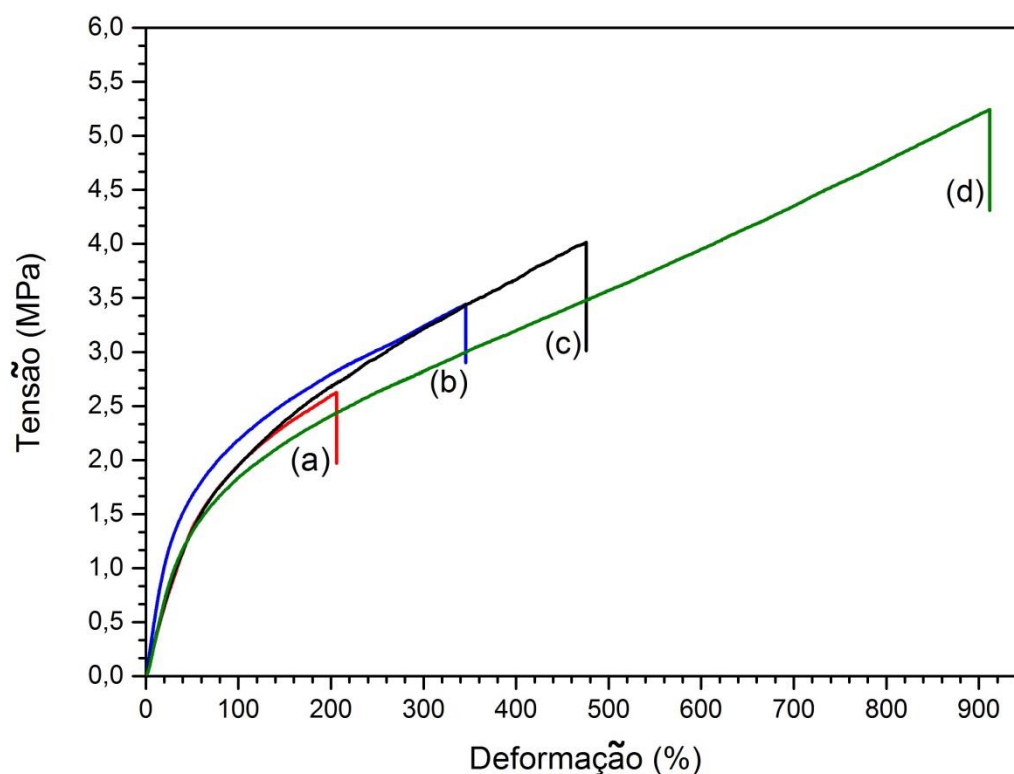


Figura 5.27: Curvas representativas dos ensaios de tração para as amostras (a) PU3, (b) PU3 com vidro bioativo, (c) PU12, (d) PU12 com vidro bioativo.

Os valores médios de deformação na ruptura ( $\epsilon_r$ ), tensão máxima de ruptura ( $\sigma_{\text{máx}}$ ) e módulo de elasticidade ( $E$ ), e os respectivos desvios padrões obtidos estão apresentados na Tabela 5-5.

Tabela 5-5: Propriedades mecânicas das amostras de poliuretano.

Amostra	$E$ (MPa)	$\sigma_{\text{máx}}$ (MPa)	$\epsilon_r$ (%)
PU3	$2,2 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,6$	$177,4 \pm 25,4$
PU3 VB	$1,6 \pm 0,6$	$3,3 \pm 1,0$	$365,2 \pm 51,0$
PU12	$2,0 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,7$	$425,4 \pm 69,6$
PU12 VB	$1,3 \pm 0,6$	$5,4 \pm 1,5$	$889,3 \pm 14,7$

Observa-se que com a inserção de vidro bioativo nas amostras houve diminuição no módulo de elasticidade e aumento da tensão máxima e da deformação dos polímeros com tratamento quando comparados com o polímero de origem.

Ryszkowska e colaboradores (2010) realizaram o estudo de *scaffolds* de poliuretano contendo vidro bioativo (Bioglass®) para aplicação na engenharia de tecidos ósseos. O Bioglass® foi disperso, em diferentes proporções, em matrizes poliméricas de poliuretano baseadas em HDMI, PLC e etilenoglicol. As amostras com Bioglass® obtiveram um aumento no módulo de elasticidade e deformação conforme a proporção do vidro bioativo foi aumentada, confirmando que a inserção da fase inorgânica é eficiente para aprimoramento das propriedades mecânicas dos materiais. Neste trabalho, a diminuição do módulo de elasticidade e o aumento da deformação pode indicar que houve diminuição da interação intermolecular das cadeias, provavelmente pelo início da degradação gerado pelo processo de ultrassom utilizado. Apesar disso, observa-se que o vidro atuou como reforço, já que houve aumento na tensão máxima de ruptura e na deformação das amostras.

A Tabela 5-6 apresenta os valores de módulo de elasticidade para alguns exemplos de tecidos humanos, conforme estudo de Sabir e colaboradores (2009). De acordo com as propriedades mecânicas obtidas pelos poliuretanos deste trabalho, o material poderia ser estudado para aplicações como cartilagens, devido à proximidade dos resultados. A síntese e o estudo de *scaffolds* para aplicação na engenharia de tecidos seria uma boa alternativa para utilização.

Tabela 5-6: Propriedades Mecânicas de tecidos humanos. Fonte: Sabir *et al.*, 2009.

Tecido	Tensão Máxima na Ruptura (MPa)	Módulo de Elasticidade (GPa)
Osso trabecular	7,4	0,02-0,5
Osso Cortical	60-160	3-30
Cartilagens	3,7-10,5	0,7-15,3 (Mpa)
Ligamentos	13-46	0,065-0,541
Tendões	24-112	0,143-2,31

### 5.2.2 Modificação da Superfície de Poliuretanos com tratamento em solução SBF concentrada

As imagens de MEV das amostras de poliuretano antes e após tratamento em solução SBF concentrada são apresentadas na Figura 5.28 e Figura 5.29.

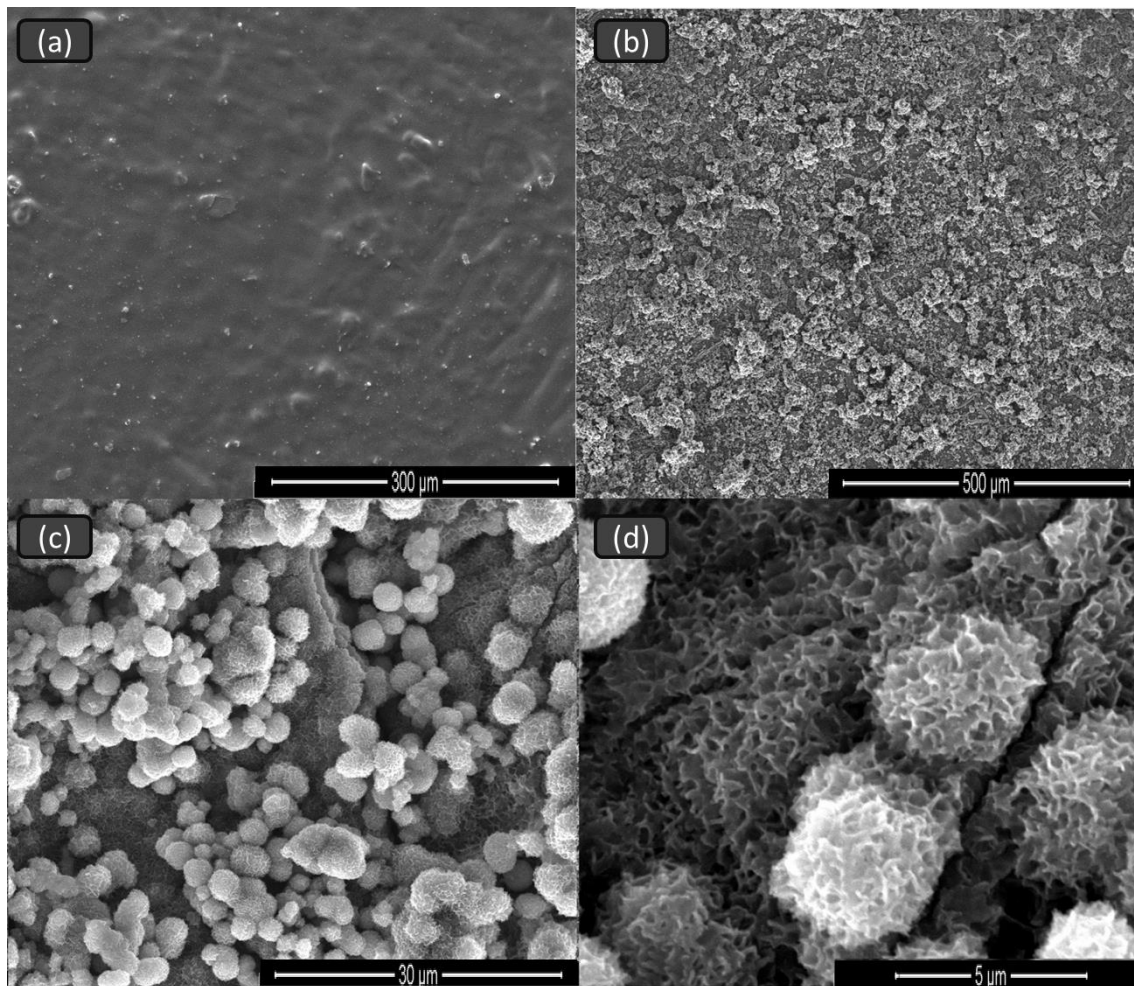


Figura 5.28: MEV das amostras de PU3 (a) antes do tratamento e ampliação de 500x, e (b) 300x, (c) 5000x e (d) 20000x após o tratamento com SBF 10x.

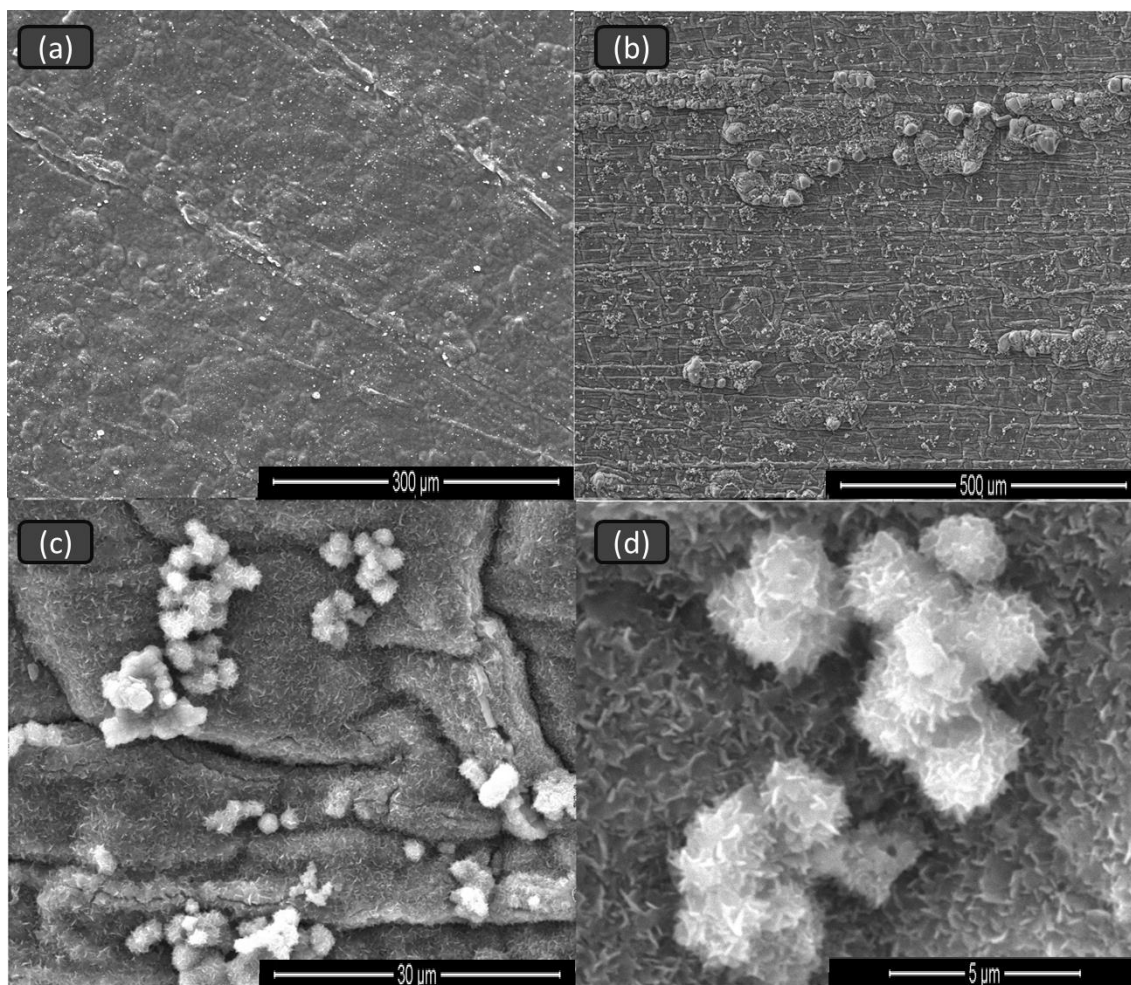


Figura 5.29: MEV das amostras de PU12 (a) antes do tratamento e ampliação de 500x, e (b) 300x, (c) 5000x e (d) 20000x após o tratamento com SBF 10x.

Observa-se que o recobrimento da superfície foi realizado com sucesso para os dois poliuretanos em análise, apresentando homogeneidade na deposição, e uma estrutura morfológica típica de fosfatos de cálcio. A precipitação de fosfato de cálcio é uma operação de grande importância em processos fisiológicos, e de acordo com as condições do meio, diferentes fases do fosfato de cálcio podem ser obtidas, como exemplo a hidroxiapatita (Oliveira *et al.*, 2007).

A análise de EDS confirma a presença de cálcio e fósforo nos recobrimentos, essenciais para o aumento da bioatividade da amostra. Observa-se também que foram detectados Sódio e Cloro nas amostras, que podem ser atribuídos à própria solução SBF utilizada, que possuía alto teor desses íons e a sua deposição e de seus sais na superfície dos poliuretanos era esperada.

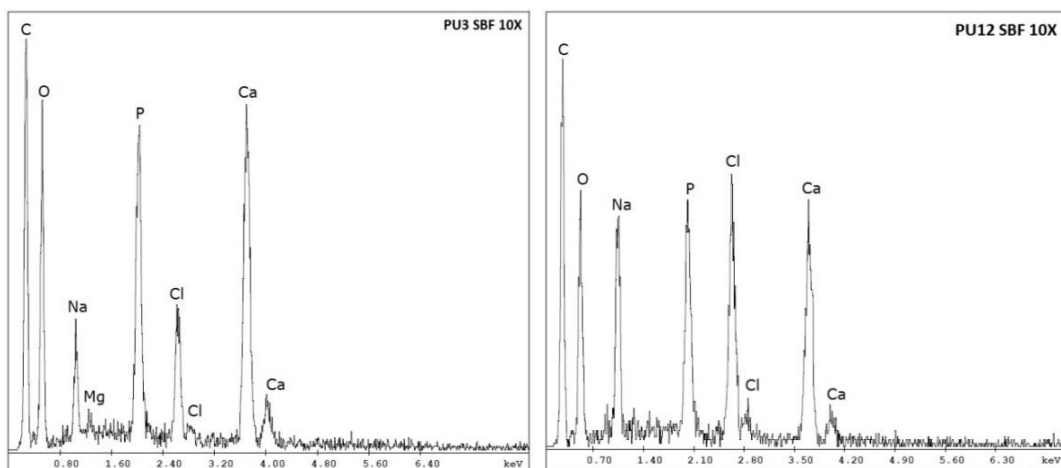


Figura 5.30: EDS do (a) PU3 e (b) do PU12 após tratamento com solução SBF 10x concentrada.

A análise de FTIR das amostras com e sem tratamento em SBF são apresentados na Figura 5.31. Observa-se uma diminuição na intensidade das bandas de absorção relativas aos poliuretanos, já descritas anteriormente, devido ao recobrimento na superfície do material. Houve o surgimento de uma banda de absorção entre 1070 e 995  $\text{cm}^{-1}$  após o tratamento dos polímeros. Bandas de  $\text{PO}_4$  são relatadas normalmente na região entre 1190 e 976  $\text{cm}^{-1}$  (Tas e Bhaduri, 2004; Rehman *et al.*, 1997), confirmando a presença de fosfatos na amostra.

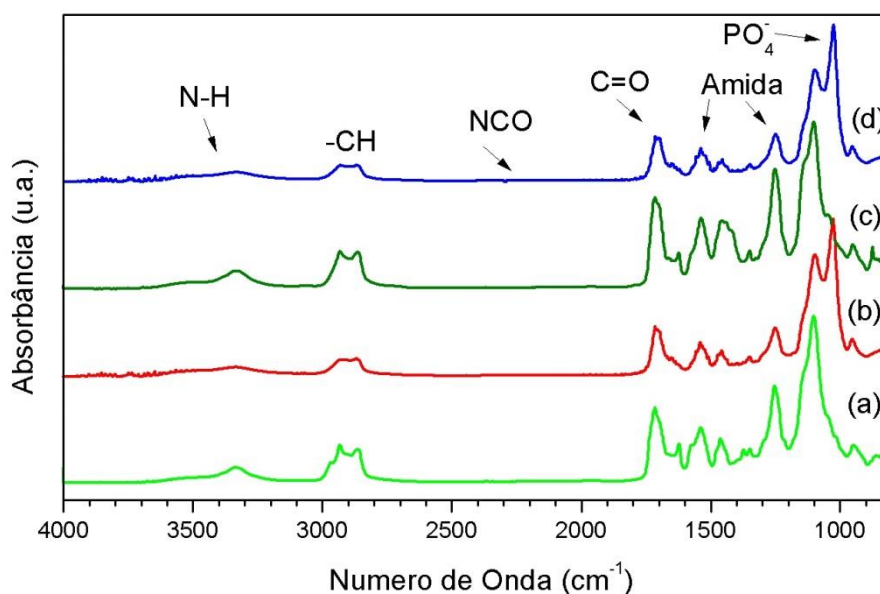


Figura 5.31: FTIR das amostras (a) PU3 e (c) PU12 antes do tratamento; e amostras (b) PU3 e (d) PU12 após tratamento com SBF.

A análise da Difração de Raios-X das amostras confirma a deposição de uma estrutura cristalina na superfície do polímero, através dos picos obtidos nos difratograma. Recobrimentos consistem, frequentemente, de uma mistura de diferentes tipos de fosfatos de cálcio, como a hidroxiapatita, fosfato tricálcico, pirofosfato de cálcio, entre outros, e podem conter fases amorfas ou cristalinas (Dorozhkin, 2012). Observa-se um pico principal em  $32^\circ$ , frequentemente atribuídos à diferentes fosfatos de cálcio, como a hidroxiapatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), fosfato tricálcico ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), dentre outros, além dos picos em  $56^\circ$  e  $45^\circ$ , que podem ser atribuídos à estrutura do pirofosfato de cálcio, ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), que é um fosfato de cálcio bastante utilizado em cirurgias ósseas, para estimular o processo de osteocondução (Tas e Bhaduri, 2000; Zanin *et al.*, 2007; Sobczak *et al.*, 2009).

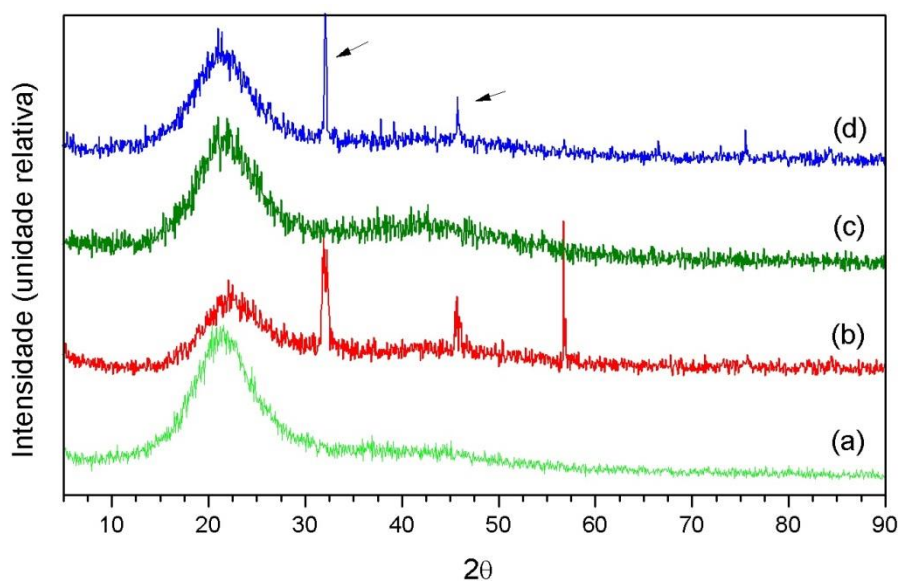


Figura 5.32: DRX das amostras (a) PU3 e (c) PU12 antes do tratamento; e amostras (b) PU3 e (d) PU12 após tratamento com SBF.

### 5.2.3 Ensaios de Citotoxicidade

A Figura 5.33 apresenta os resultados dos ensaios de citotoxicidade após 72 horas de contato dos osteoblastos de cultura primária com as amostras. O ensaio de MTT analisa quantitativamente a redução do sal de tetrazolium (MTT) pelo complexo enzimático piruvato desidrogenase presente nas



mitocôndrias com a formação de um produto final de cristais de formazan que são mensurados em espectrofotômetro a 595nm. Esse ensaio é usado especificamente para a funcionalidade mitocondrial e avalia a toxicidade do material através da viabilidade celular.

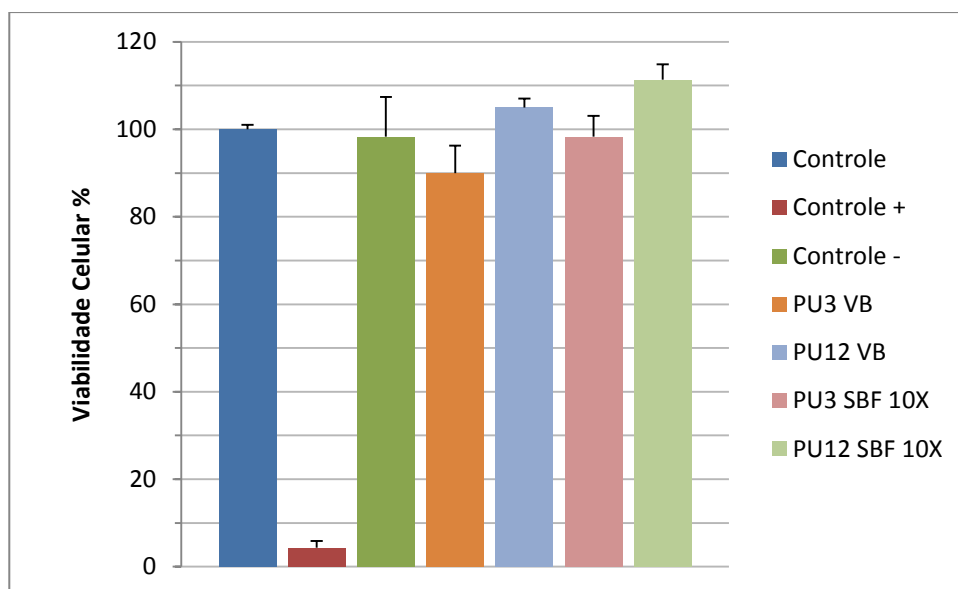


Figura 5.33: Resultados dos ensaios de Citotoxicidade por MTT em meio DMEM após 72 horas.

Observa-se que as amostras apresentaram boa viabilidade celular e apresentaram pouca diferença entre si nos resultados. O PU3 com vidro bioativo e o poliuretano tratado em SBF sofreram uma pequena redução de viabilidade celular quando comparadas com o controle, de  $10,0 \pm 6,2\%$  e  $1,7 \pm 4,7\%$ , respectivamente. Já o PU12 apresentou aumento na viabilidade celular em relação ao controle. Para o PU12 com vidro bioativo, esse aumento foi de  $5,0 \pm 2,0\%$ , e  $11,3 \pm 3,5\%$  para o PU12 tratado em SBF.

Pelos resultados obtidos pode-se sugerir que os poliuretanos sintetizados, que passaram por diferentes métodos de tratamento, não apresentam efeitos citotóxicos. O poliuretano e os métodos utilizados foram eficazes em proporcionar bioatividade ao material, tornando-os candidatos à utilização como biomateriais. A utilização de métodos que integrassem aos materiais substâncias inorgânicas relatadas em diversos trabalhos de biomateriais foi fundamental para a obtenção do resultado de citotoxicidade relatados. Porém,

estudos do potencial citotóxico dos produtos de degradação ainda precisam ser realizados.

## 6 CONCLUSÃO

---

Foram obtidos nesse trabalho filmes de poliuretanos biodegradáveis pelo método do pré-polímero, tendo como base as reações do hexametileno diisocianato, em diferentes composições de polióis e extensores de cadeia. Foram utilizadas matérias primas biodegradáveis. A utilização de glicerol e PCL triol possibilitou ao material a formação de ligações cruzadas em sua estrutura.

As análises térmicas demonstraram que a composição utilizada gerou uma mistura de fases no polímero, devido principalmente ao grande número de ligações cruzadas. Os filmes sintetizados apresentam caráter amorfo, hidrofobicidade e susceptibilidade à degradação hidrolítica.

Nanopartículas de vidro bioativo foram sintetizadas pelo método de Stöber modificado. O inchamento do polímero em solvente, aliado à força ultrassônica, permitiu a incorporação de vidro bioativo em sua estrutura e superfície. Ocorreu aglomeração do vidro bioativo durante o processo, porém o material obtido apresentou melhora em algumas propriedades mecânicas e de degradação em SBF. As propriedades mecânicas foram compatíveis com as do tecido de cartilagens, por exemplo.

O tratamento da superfície dos filmes de PU foi realizado por imersão em solução SBF concentrada. Esse processo permitiu a deposição homogênea de uma camada de fosfato de cálcio e suas fases na superfície do polímero, confirmadas por Microscopia Eletrônica de Varredura, DRX e FTIR.

Os materiais analisados não apresentam efeito citotóxico pela análise de viabilidade celular, se tornando potenciais para aplicação como biomateriais.

## 7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

---

- Sintetizar *scaffolds* de poliuretanos com as composições utilizadas neste trabalho.
- Estudos biológicos (*in vitro* e *in vivo*) mais completos dos materiais, para verificar biocompatibilidade e citocompatibilidade.
- Avaliar quais são os produtos de degradação dos poliuretanos, determinar a composição e degradação e sua toxicidade.
- Sintetizar poliuretanos a partir de diferentes diisocianato alifáticos, como a lisina diisocianato.
- Estudar a síntese de dispersões aquosas de poliuretano utilizando-se as matérias primas deste trabalho.
- Incorporar nanopartículas de vidro bioativo no poliuretano a partir de ligações químicas. Estudar a possibilidade de funcionalização do vidro bioativo para incorporação.
- Utilizar o método de recobrimento de superfície com solução SBF concentrada em outros materiais para avaliar a eficácia e o aumento da bioatividade.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

ALLAN, D., LIGGAT, D., J. J. Thermal volatilization analysis of TDI-based flexible polyurethane. *Polymer Degradation and Stability*. v.98, p.535-541, 2013.

ARCOS, D. VALLET-REGÍ, M., Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. *Acta Biomaterialia*. v. 6, p. 2874-2888, 2010.

AROSARENA, O. Tissue Engineering. *Lippincott Williams & Wilkins*. 2005.

ATHANASIOU, K. A., NIEDERAUER, G. G., AGRAWAL, C. M. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers. *Biomaterials*, vol. 17, pp. 93-102, 1996.

AYRES, E. *Poliuretanos e Nanocompósitos Biodegradáveis Derivados de Dispersões Aquosas Projetados para Aplicações Biomédicas*. Belo Horizonte: Escola de Engenharia da UFMG, 2006, 196p. (Tese, Doutorado em Engenharia Metalúrgica).

BAINO, F., VERNÉ, E., BROVARONE, C. V. Feasibility, tailoring and properties of polyurethane/bioactive glass composite scaffolds for tissue engineering. *J Mater Sci: Mater Med*. v. 20, p. 2189-2195, 2009.

BANDYOPADHYAY, A., SARKAR, M., BHOWMICK, A. K. Structure-property relationship in sol-gel derived polymer/silica hybrid nanocomposite prepared at various pH. *Journal of Materials Science*, v.41, p.5981-5993, 2006.

BAZAKA, K., JACOB, M. V., CRAWFORD, R. J., IVANOVA, E. P. Efficient surface modification of biomaterial to prevent biofilm formation and the attachment of microorganisms. *Applied Microbiology and Biotechnology*. v. 95, p. 299-311, 2012.

BIL, M., RYSZKOWSKA, J., ROETHER, J. A., BRETCANU, O., BOCCACCINI, A. R. Bioactivity of polyurethane-based scaffolds coated with Bioglass®. *Biomedical Materials*. v. 2, p. 93-101, 2007.

BIL, M., RYSZKOWSKA, J. WOZNIAK, P., KURZYDLOWSKI, K. J., SZUMIEL, M. L. Optimization of the structure os polyurethanes for bone tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*. v.6, p. 2501-2510, 2010.

BITTMANN, B., HAUPERT, F., SCHLARB, A. K. Prepararion of TiO<sub>2</sub> epoxy nanocomposites by ultrasonic dispersion and resulting properties. *Journal of Applied Polymer Science*. v. 124, p. 1906-1911, 2011.

BOCCACCINI, A. R., EROL, M. STARK, W. J., MOHN, D., HONG, Z., MANO. J. F. Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical application: A review. *Composite Science and Technology*. v. 70, p. 1764-1776, 2010.

BOUTEN, C.V.C, DANKERS, P.Y.W, MOL, A.D., PEDRON, S., BRIZARD, A.M.A., BAAIJENS, F.P.T. Substrates for cardiovascular tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v.63, p.221-241, 2011.

BRINKER, C. J.; SCHERER, G. W.: *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*. Academic Press, Inc., London, p.908, 1990.

BURG K.J.L., PORTER S., KELLAM J.F. Biomaterials development for bone tissue engineering. *Biomaterials*. v.21,p. 2347-2359, 2000.

CAI, L., WANG, S. Poly(caprolactone) acrylates synthesized using a facile method for fabricating networkds to achieve controllable psysicochemical properties and tunable cell responses. *Polymer*. v. 51, p.164-177, 2010.

CATONI, S. E. M. *BiossÍntese e obtenção de PHB e PHBV plastificados com PEG visando aplicação em liberação controlada de fármacos*. Joinville: Univille, 2011 (Dissertação, Mestrado em Engenharia de Processos)

CHAN-CHAN, L.H., SOLIS-CORREA, R., VARGAS-CORONADO, R.F., CERVANTES-UC, J.M., CAUICH-RODRIGUEZ, J.V., QUINTANA, P., BARTOLO-PÉREZ, P. Degradation studies on segmented polyurethanes prepares with HMDI, PCL and diferente chain extenders. *Acta Biomaterialia*. v.6, p.2085-2044, 2010.

CHATTOPADHYAH, D. K., RAJU, K. V. S. N., Structural Engineering of polyurethane coatings for high performance applications. *Progress in Polymer Science*. v.32, p. 325-418, 2007.

CHIM H, HUTMACHER D. W., CHUOU A.M., OLIVEIRA A.L., REIS R.L., LIM T.C., SCHANTZ J.T. A comparative analysis of scaffold material modifications for load-bearing applications in bone tissue engineering. *International Journal Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 35, p. 928–934, 2006.

CHERNG, J. Y., HOU, T. Y., SHIH, M. F., TALSMA, H., HENNINK, W. E. Polyurethane-based drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 450, p. 145-162, 2013.

CHIOU, B., SHOEN, P.E. Effects of Crosslinking on thermal and mechanical properties of polyurethanes. *Journal of Applied Polymer Science*. v.83, o.. 212-223, 2002.

CHUNG, T. W., LIU, D. Z., WANG, S. Y., WANG, S. S. Enhancement of the growth of human endothelial cells by surface roughness at nanometer scale. *Biomaterials*. v. 24, p. 4655-4661, 2003.

COSTA, H. S. *Síntese, Caracterização e Avaliação do Comportamento Degradativo de Híbridos Poli(Álcool Vinílico)/Vidro Bioativo Imersos em Meio Aquoso*. Belo Horizonte: Escola de Engenharia da UFMG, 2010, 145p. (Tese, Doutorado em Engenharia Metalúrgica).

COUTINHO, F. M. B., DELPECH, M. C., Degradation profile of films cast from aqueous polyurethane dispersions. *Polymer Degradation and Stability*. v.70, p. 49-57, 2000.

CRAWFORD, D. M., BASS, R. G., HAAS, T. W. Strain effects on thermal transitions and mechanical properties of thermoplastic polyurethane elastomers. *Thermochimica Acta*. v. 323, p. 53-63, 1998.

DOROZHKIN, S. V., Calcium orthophosphate coating, films and layers. *Progress in Biomaterials*.2012

DOKTYCZ, S. J., SUSLICK, K. S. Interparticle collisions driven by ultrasound. *Science*. v. 247, n. 4946, pp 1067-1069, 1990.

EGLIN, D., GRAD, S., GOGOLEWSKI, S., ALINI M. Farnesol-modified biodegradable polyurethane for cartilage tissue engineering. *J Biomed Mater Res*. v.92A, p.393-408, 2010.

FERGUSON, J., PETROVIC, Z. Thermal Stability of Segmented Polyurethanes. *European Polymer Journal*. v.12, p. 177-181, 1975.

GOGOTSI, Y. *Nanomaterials Handbook*. CRC Press, Taylor & Francis Group, LCC, 2006

GUNATILLAKE, P. A., ADHIKARI, R. Biodegradable polymers: processing, degradation and applications. 1.ed. Capítulo 9. *Nova Science Publishers*, 2011.

GUELCHER, S. A., GALLAGHER, K. M., DIDIER, J. E., KLINEDINST, D. B., DOCTOR, J. S., GOLDSTEIN, A. S., WILKES, G. L., BECKMAN, E. J., HOLLINGER, J. O. Synthesis of biocompatible segmented polyurethanes from aliphatic diisocyanates and diurea diol chain extenders. *Acta Biomaterialia*. v. 1, p. 471-484, 2005.



GUELCHER, S. A., Biodegradable Polyurethanes: Synthesis and Applications in Regenerative Medicine. *Tissue Engineering: Part B*. v. 14, n. 1., 2008.

GUPTA, T., ADHIKARI, B. Thermal degradation and stability of HTPB-based polyurethane and polyurethaneureas. *Thermochimica Acta*. v.402, p.169-181, 2003.

HADDAD, S., ZANINA, N., OTHMANE, A., MORA, L. Polyurethane films modified by antithrombin-heparin complex to enhance endothelialization: An original impedimetric analysis. *Electrochimica Acta*. V. 56, p.7303-7311, 2011.

HENCH, L. L., Bioceramics. *Journal of the American Ceramic Society*. v. 81, p. 1705-1728, 1998.

HENCH, L. L. The story of Bioglass. *Journal of materials science*. v. 17, p. 967-978, 2006.

HOLLAND, S. J., JOLLY, A.,M., YASIN, M., TIGHE, B. J. Polymers for biodegradable medical devices. *Biomaterials*, vol. 8, pp. 289-295, 1987.

HOLLINGER JO, BATTISTONE GC. Biodegradable bone repair materials: synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop Relat Res*, v. 207 p. 290-305, 1986.

HOOD, M. A., WANG, B., SANDS, J. M., SCALA, J. J., BEYER, F. L., LI, C. Y., Morphology control of segmented polyurethanes by crystallization of hard and soft segments. *Polymer*. v.51, p. 2191-2198, 2010.

IBIM, S.E.M., UHRICH, K.E.ATTAWIA, M., SHASTRI, V.R., EL-AMIN, S.F., BRONSON, R., LANGER, R., LAURENCIN, C.T., Preliminary In Vivo Report on the Osteocompatibility of Poly(anhydride-co-imides) Evaluated in a Tibial Model. *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 43, issue 4, 1998.

JIA, W., LIU, C., YANG, L., FAN, L., HUANG, M., ZHANG, H., CHAO, G., QIAN, Z., KAN, B., HUANG, A., LEI, K., GONG, C., ZHAO, J., ZHANG, J., DENG, H., TU, M., WEI, Y. Synthesis, characterization, and thermal properties of biodegradable polyetheresteramide-based polyurethane. *Materials Letters*. v. 60, p. 3686-3692, 2006.

JONES, J. R., Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomaterialia*. 2012.

KOHN J, LANGER R. Bioresorbable and bioerodible materials. In: An Introduction to Materials in Medicine. *Academic Press*, San Diego. P. 65-73. 1997.

KRÓL, P., PITERA, B. P. Phase structure and thermal stability of crosslinked polyurethane elastomers based on well-defined prepolymers. *Journal of Applied Polymer Science*. v.104, p.1464-1474, 2006.

KRÓL, P., Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionomers. *Progress in Materials Science*. V.52, p.915-1015, 2007.

KURIMOTO, Y., TAKEDA, M., DOI, S., TAMURA, Y., ONO, H. Network structures and thermal properties of polyurethane films prepared from liquefied wood. *Bioresource Technology*. v.77, p. 33-40, 2001.

KWEON, H., YOO, M.K., PARK, I.K., KIM, T.H., LEE, H.C., LEE, H., OH, J., AKAIKE, T., CHO. C. A novel degradable polycaprolactone networks for tissue engineering. *Biomaterials*, vol. 24, pp. 901-808, 2003.

LEE, J., GARDELLA, J. A. In vitro hydrolytic surface degradation of poly(glycolic acid): role of the surface segregated amorphous region in the induction period of bulk erosion. *Macromolecules*. v.34, p.3928-3937, 2001.

LEVCHIK, G. F., SI, K, LEVCHIK, S. V., CAMINO, G., WILKIE, C. A. The correlation between cross-linking and thermal stability: cross-linked polystyrenes and polymethacrylates. *Polymer Degradation and Stability*. v.65, p. 395-403, 1999.

LIMINANA, M. A. P., AÍS, F. A., PALAU, A. M. T., BARCELÓ, A. C. O. MARTÍNEZ, J. M. M. Characterization of waterborne polyurethane adhesives containing different amounts of ionic groups. *International Journal of Adhesion & Adhesives*. v. 25, p. 507-5017, 2005.

LIU, X., CHU, P. K., DING, C. Surface nano-functionalization of biomaterials. *Materials Science and Engineering*. v.70, p.275-302, 2010.

LOH, X. J., TAN, K.J., LI, X., LI, J. The in vitro hydrolysis of poly(ester urethane)s consisting of poly[(E)-3-hydroxybutyrate] and poly(ethylene glycol). *Biomaterials*. v.27, p. 1841-1850, 2006.

LU, C., ZHOU, N., XU, D., TANG, Y., JIN, S., WU, Y., SHEN, J. Surface-initiated reverse atom transfer radical polymerization (SI-RATRP) for blood-compatible polyurethane substrates. *Applied Surface Science*. v. 258, p. 618-626, 2011

LUKITO, D.; XUE, J.M.; WANG, J.: In Vitro Bioactive Assessment of 70 (wt)% SiO<sub>2</sub>-30(wt)% CaO Bioactive glasses in simulated body fluid. *Materials Letters*, vol.59, p.3267-3271, 2005.

MCBANE, J. E., SHARIFPOOR, S., CAI, K. LABOW, R. S., SANTERRE, J. P. Biodegradation and *in vivo* biocompatibility of a degradable, polar/hydrophobic/ionic polyurethane for tissue engineering applications. *Biomaterials*. v.32, p. 6034-6044, 2011.

MEHRDAD, A. Ultrasonic degradation of Polyvinyl pyrrolidone in mixed water/acetone. *Journal of Applied Polymer Science*. v.120, p. 3701-3708, 2011.

MILLER, J. A., LIN, S. B., HWANG, K. K. S., WE, K. S., GIBSON, P. E., COOPER, S. L. Properties of Polyether-Polyurethane Block Copolymers: Effects of Hard Segment Length Distribution. *Macromolecules*. V.18, p.32-44, 1985.

MONDAL, S., MARTIN, D. Hydrolytic degradation of segmented polyurethane copolymers for biomedical applications. *Polymer Degradations and Stability*. v. 97, p. 1553-1561, 2012.

NABIAN, N., JAHANSHAHI, M., RABIEE, S. M., Synthesis of nano-bioactive glass-ceramic powders and its *in vitro* bioactivity study in bovine serum albumin protein. *Journal of Molecular Structure*. v. 998, p. 37-41, 2011

NOGUEIRA, J. S., SILVA, A. L. B. B., SILVA, E. O. *Introdução a Polímeros*. Grupo de Pesquisa em Novos Materiais. Universidade Federal de Mato Grosso. Editora GPNM, 2000.

NUNES, R.C.T, FONSECA, J.L.C, PEREIRA, M.R. Polymer-filler interactions and mechanical properties of a polyurethane elastomer. *Polymer Testing*. v.19, p. 93-103, 2000.

O'BRIEN, F. Biomaterials and scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*. v. 14, 2011.

OLIVEIRA, A. A. R., *Síntese e caracterização de espumas híbridas Vidro Bioativo/PVA para aplicação em engenharia de tecidos*. Belo Horizonte: Escola de Engenharia da UFMG, 2007, 140p. (Dissertação, Mestrado em Engenharia Metalúrgica e de Minas).

OLIVEIRA, C. FERREIRA, A., ROCHA, F. Dicalcium phosphate dihydrate precipitation – Characterization and Crystal growth. *Chemical Engineering Research and Design*. Part A, 2007.

OLIVEIRA, A. A. R., *Nova metodologia de obtenção de nanopartículas de vidro bioativo, poliuretanas biodegradáveis e seus compósitos para aplicações biomédicas*. Belo Horizonte: Escola de Engenharia da UFMG, 2011, 196p. (Tese, Doutorado em Engenharia Metalúrgica e de Minas).

OPREA, S. Structure and Properties of Cross-linked polyurethane copolymers. *Advance in Polymer Technology*. v.28, p. 165-172, 2009.

OPREA, S. The effect of chain extenders structure on properties of new polyurethane elastomers. *Polymer Bulletin*. v. 65, p. 753-766, 2010.

OPREA, S. Properties of crosslinked polyurethanes obtained by acrylic side-group polymerization and of their blends with various plant oils. *Journal of Applied Polymer Science*. 2013.

ORÉFICE, R. L., PEREIRA, M. M., MANSUR, H. S., *Biomateriais: fundamentos e aplicações*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006.

PADAMANABHAN, K. A., Mechanical properties of nanostructured materials. *Materials Science and Engineering*. A 304-306, p. 200-205, 2001

PARK, G. E., PATTISON, M. A., WEBSTER, T. J. Accelerated chondrocyte functions on NaOH-treated PLGA scaffolds. *Biomaterials*. v. 26, p. 3075-3082, 2005.

PÉRTILE, R. A. N. *Estudo in vitro da interação da linhagem de fibroblastos L929 com membranas de celulose bacteriana para aplicações em engenharia de tecidos*. Florianópolis: Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimento, UFSC, 2007. 75p. (Dissertação, Mestrado em Engenharia Química).

PETROVIC, Z. S., JAVNI, I., DIVJAKOVIC, V. Structure and Physical Properties of Segmented Polyurethane Elastomers Containig Chemical Crosslinks in the Hard Segment. *Journal of Polymer Science*. .v.36, p. 221-235, 1998.

RAHAMAN, M. N., DAY, D. E., SAL, B. S., FU, Q., JUNG, S. B., BONEWALD, L. F., TOMSIA, S. P., Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. v. 7, p. 2355-2373, 2011.

REIMAN, A., MORCK, R., YOSHIDA, H., HATAKEYAMA, H., KRINGSTAD, K.P. Kraft lignin in polyurethanes. III. Effects of the molecular weight of PEG on the properties of polyurethane from a kraft lignin-PEG-MDI system. *Journal of Applied Polymer Science*. v. 41, p. 39-50, 1990.

REZWAN, K., CHEN, Q. Z., BLAKER, J. J., BOCCACCINI, A. R. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, v. 27, p. 3413-3431, 2006.

RHIM, J.W., MOHANTY, A.K, SINGH, S.P., PERRY, K. W. Effect of the Processing Methods on the Performance of Polylactide Films: Thermocompression versus Solvent Casting, *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 101, pp. 3736-3742, 2006

ROGULSKA, M., KULTYS, A., OLSZEWSKA, E. New thermoplastic poly(thiourethane-urethane) elastomers based on hexane-1,6-diyl diisocyanate (HDI). *Journal Therm Anal Calorim*. 2012.

RYCHLÝ J., DERIEUX, A. L., LAVÉDRINE, B., RYCHLÁ, L. M., MALIKOVÁ, M., CSOMOROVÁ, K., JANOGOVÁ, I. Assessing the progress of degradation in polyurethanes by chemiluminescence and thermal analysis. II. Flexible polyether – and polyester – type polyurethane foams. *Polymer Degradation and Stability*. v.96, p. 462-469, 2011.

RYSZKOWSKA, J. L., AUGUSCIK, M., SHEIKH, A. BOCCACCINI, A. R. Biodegradable polyurethane composite scaffolds containing Bioglass® for bone tissue engineering. *Composites Science and Technology*, v. 70, p. 1894-1908, 2010.

SABIR, M. XU, X., LI, L. A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. *J Mater Sci.* v.44, p. 5713-5724, 2009.

SADEGHI, M., SEMSARZADEH, M. A., BARIKANI, M., GHALEI, B. Study on the morphology and gas permeation property of polyurethane membranes. *Journal of Membrane Science.* p. 76-95, 2011.

SCHUUR, M., NOORDOVER, B., GAYMANS, R. J. Polyurethane elastomers with amide chain extenders of uniform length. *Polymer.* v. 47, p. 1091-1100, 2006.

SEAL, B.L., OTERO, T.C., PANITCH, A. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. *Materials Science and Engineering.* v.34, p.147-230, 2001.

SHAPOFF, C., ALEXANDER, D., CLARK, A.. Clinical use of a bioactive glass particulate in the treatment of human osseous defects. *Compend Contin Educ Dent.* v.18, p. 352-358, 1997.

SILVA, G. R. *Desenvolvimento de Implantes Intra-oculares Constituídos de Poliuretanos Biodegradáveis e Acetato de Dexametasona.* Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, UFMG, 2009, 124p. (Tese, Doutorado em Ciências Farmacêuticas).

SILVA, G. R., JÚNIOR, A. S. C., BEHAR-COEHN, F. AYRES, E., ORÉFICE, R. L., Biodegradation of polyurethanes and nanocompósitos to non-cytotoxic degradation products. *Polymer Degradation and Stability,* v. 93, p. 491-499, 2010.

SOBCZAK, A., KOWALSKI, Z., WZOREK, Z. Preparation of hydroxyapatite from animal bones. *Acta of Bioengineering and Biomechanics.* v.11, n.4, 2009.

SPIRKOVÁ, M., PAVLICEVIC, J., STRACHOTA, A., POREBA, R., BERA, O., KAPRÁLKOVÁ, L., BALDRIAN, J., SLOUF, M., LAZIC, N., SIMENDIC, J. B.

Novel polycarbonate-based polyurethane elastomers: composition-property relationship. *European Polymer Journal*. v. 47, p. 959-972, 2011.

STOCK, U. A., VACANTI, J. P., Tissue Engineering: Current State and Prospects. *Annual Review Medicine*, v.52, p. 443-451, 2001.

TALAKESH, M. M., SADEGHI, M., CHENAR, M. P., KHOSRAVI, A. Gas separation properties of poly(ethylene glycol)/poly(tetramethylene glycol) based polyurethane membranes. v. 415-416, p. 469-477, 2012.

TANG, Z., VALER, M., ANDRÉSEN, J.M., MILLER, J., LISTEMANN, L., MCDANIEL, P. L., MORITA, D. K., FURLAN, W. R. Thermal degradation behavior of rigid polyurethane foams prepared with different fire retardant concentrations and blowing agents. *Polymer*. v.43, p.6471-6479, 2002.

TANG, M. XUE, J., YAN, K., XIANG, T., SUN, S., ZHAO, C. Heparin-like surface modification of polyethersulfone membrane and its biocompatibility. *Journal of Colloidal and Interface Science*. v.286, p.428-440, 2012.

TAS, A. C., BHADURI, S. B. Rapid coating of Ti6Al4V at room temperature with a calcium phosphate solution similar to 10x simulated body fluid. *Journal of Materials Research*. v. 19, p. 2742-2749, 2004.

TATAI, L., MOORE, T. G., ADHIKARI, R., MALHERBE, F., JAYASEKARA, R., GRIFFITHS, I., GUNATILLAKE, P. A., Thermoplastic biodegradable polyurethanes: The effect of chain extender structure on properties and *in-vitro* degradation. *Biomaterials*. v. 28, p. 5407-5417, 2007.

TEMENOFF, J. S., MIKOS, A. G., Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering. *Biomaterials*, vol.21, pp. 2405-2412, 2000.

TROVATI, G., SANCHES, E. A., NETO, S. C., MASCARENHAS, Y. P., CHIERICE, G. O. Characterization of polyurethane resins by FTIR, TGA and XRD. *Journal of Applied Polymer Science*. v. 115, p. 263-268, 2010



TSURU, K., HAYAKAWA, S., OHTSUKI, C., OSAKA, A. Ultrasonic implantation of calcium metasilicate glass particles into PPMA. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. v. 9, p. 479-484, 1998.

VERMETTE, P., GRIESSER, H. J., LAROCHE, G., GUIDOIN, R. *Biomedical Applications of Polyurethane*. Tissue Engineering Intelligence Unit. Gergetown, EUA, 2001. Landes Bioscience. 273p.

VILAR, W. D. Q. *Química e Tecnologia dos Poliuretanos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Vilar Consultoria Técnica Ltda, 1998/1999.

WANG, T. L., HSIEH, T. H. Effect of poliol structure and molecular weight on the thermal stability of segmented poly(urethaneureas). *Polymer Degradation and Stability*. v.55, p. 95-102, 1997.

WANG, S. TASZEMSKI, M. J., GRUETZMACHER, J. A., LU, L. Photocrosslinked poly(caprolactone fumarate) networks: roles of crystallinity and crosslinking density in determining mechanical properties. *Polymer*. v. 49, p. 5692-5699, 2008.

WEBSTER, T. J., SIEGEL, R. W., BIZIOS, R. Osteoblast Adhesion on Nanophase Ceramics. *Biomaterials*. V. 20, p. 1221, 1999.

WEBSTER, T. J., ERGUN, C., DOREMUS, R. H., SIEGEL, R. W., BIZIOS, R. Nanoceramic surface roughness enhances osteoblast and osteoclast functions for improved orthopaedic/dental implant efficacy. *Journal of Biomedical Materials and Research*. V.51, p. 1639-1642, 2001.

WESSLER, K., NISHIDA, M. H., SILVA JR., J., PEZZIN, A. P. T., PEZZIN, S. H. Thermal properties and morphology of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) with poly(caprolactone triol) mixtures. *Macromolecular Symp.*, p. 161-165, 2006.

YANG, Z., ZHAO, B., QIN, S., HU, Z., JIN, Z., WANG, J. Study on the mechanical properties of hybrid reinforced rigid polyurethane composite foam. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 92, p. 1493-1500, 2004.

YAO, D., SMITH, A., NAGARAJAN, P., VASQUEZ, A., DANG, L., CHAUDHRY, G. R. Fabrication of Polycaprolactone Scaffolds Using a Sacrificial Compression-Molding Process. *J Biomed Mater Res Part B*. vol. 77B, pp.287-295, 2005.

YIN, J. *Lysine based amorphous polyurethanes decorated with pendant bio-active groups*. Univeristy of Groningen: Zernike Institute for Advanced Materials, 2012 (Tese: Doutorado em Materiais Avançados).

YOU, Y. MIN, B., LEE, S.J., LEE, T.S., PARK, W. H. In vitro degradation behavior of electrospun polyglycolide, polylactide, and poly(lactide-co-glycolide). *J App Polym Sci*. v.95, p. 193-200, 2005.

YUAN, Y., LEE, T.R. Chapter 1 – Contact Angle and Wetting Properties. *Surface Science Techniques*. v.51, 2013.

ZANIN, M.S., RIGO, E.C.S., BOSCHI, A.O. Recobrimento biomimétrico de hidroxiapatita com pré-tratamento álcali-térmico sobre aços inoxidáveis austeníticos. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*. v.23, p. 117-122, 2007.

ZHANG, C. *Synthesis and characterization of biodegradable polyurethanes for biomedical application*. Clemson University, 2008 (Tese, Doutorado em Bioengenharia).

ZHANG, Y., LENG, Y., ZHU, M., FAN, B., TAN, R., WU, Q. Starches modified with polyurethane microparticles: Effects od hydroxyl numbers of polyols in polyurethane. *Carbohydrate Polymers*. v. 88, p. 1208-1213, 2012.

ZHANG, Q., LIU, Y., CHEN, K. C., ZHANG, G., SHI, X., CHEN, H. Surface biocompatible modification of polyurethane by entrapment of a macromolecular modifier. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. v. 102, p. 354-360, 2013.

ZHAO, K., DENG, Y., CHEN, J. C., CHEN, G.Q. Polyhydroxyalkanoate (PHA) scaffolds with good mechanical properties and biocompatibility, *Biomaterials*, vol. 24, pp. 1041-1045, 2003.

ZHU, N., COOPER, D., CHEN, X., NIU, C. A study on the *in vitro* degradation of poly(L-lactide)/chitosan microspheres scaffolds. *Front. Mater. Sci.* v.7, p. 76-82, 2013.

ZIA, K.M., BARIKANI, M., KHALID, A.M., HONARKAR, H. Surface characteristics of UV-irradiated chitin-based polyurethane elastomers. *Carbohydrate Polymers*. v.77, p. 621-627, 2009.