

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO FINAL DA  
TESE DEFENDIDA POR *Danielle Ferreira*  
*Feliciano* E APROVADA  
PELA COMISSÃO JULGADORA EM *16.1.03.11*

*Leah Ab Zavglio*  
ORIENTADOR

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE ENGENHARIA MECANICA**  
**COMISSAO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA**  
**MECANICA**

Danielle Ferreira Feliciano

**Cinética de formação do hidrogel de polivinil álcool**  
**- polietileno glicol (PVAI-PEG) para a reparação de**  
**cartilagem articular.**

Campinas, 2011.

Danielle Ferreira Feliciano

**Cinética de formação do hidrogel de polivinil álcool  
- polietileno glicol (PVAI-PEG) para a reparação de  
cartilagem articular.**

Dissertação apresentada ao Curso de  
Mestrado da Faculdade de Engenharia  
Mecânica da Universidade Estadual de  
Campinas, como requisito para a obtenção do  
título de Mestre em Engenharia Mecânica.

Área de concentração: Materiais e Processo  
de Fabricação

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Cecília Amélia de  
Carvalho Zavaglia

Co-orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Beatriz  
Albino de Almeida

Campinas  
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA E ARQUITETURA - BAE - UNICAMP

F334c Feliciano, Danielle Ferreira  
Cinética de formação do hidrogel de polivinil álcool-  
polietileno glicol (PVAI-PEG) para a reparação de  
cartilagem articular / Danielle Ferreira Feliciano. --  
Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientadores: Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia,  
Ana Beatriz Albino Almeida.

Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica.

1. Biomateriais. 2. Hidrogel . 3. Espectroscopia de  
infravermelho por transformada de Fourier. 4. Reologia.  
5. Enxertia. I. Zavaglia, Cecília Amélia de Carvalho. II.  
Almeida, Ana Beatriz Albino. III. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia  
Mecânica. IV. Título.

Título em Inglês: Formation kinetics of polyvinyl alcohol-polyethylene glycol (PVA-  
PEG) hydrogel for articular cartilage repair

Palavras-chave em Inglês: Biomaterials, Hydrogel, Fourier transform infrared  
spectroscopy, Rheology, Grafting

Área de concentração: Materiais e Processos de Fabricação

Titulação: Mestre em Engenharia Mecânica

Banca examinadora: Carmen Gilda Barroso Tavares Dias, Adelino de Aguiar Coelho

Data da defesa: 16/03/11

Programa de Pós Graduação: Engenharia Mecânica

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA**  
**COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA**  
**DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADEMICO

**Cinética de formação do hidrogel de polivinil álcool  
- polietileno glicol (PVAI-PEG) para a reparação de  
cartilagem articular.**

Autor: Danielle Ferreira Feliciano

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia

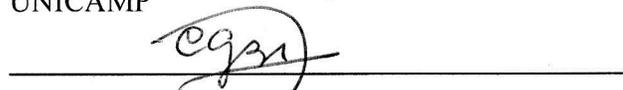
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Beatriz Albino de Almeida

A Banca Examinadora composta pelos membros abaixo aprovou esta Dissertação:



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia

UNICAMP



Prof. Dr<sup>a</sup>. Carmen Gilda Barroso Tavares Dias

UFPA



Prof. Dr. Adelino de Aguiar Coelho

UNICAMP

Campinas, de Fevereiro de 2011

## **Dedicatória**

À meu pai Mauricio Feliciano e minha mãe Maria Izilda Ferreira Feliciano, o meu obrigado e registrar que fazer parte do caminho da vida de pessoas como vocês, é um grande privilégio .

## **Agradecimentos**

Aos meus irmãos Mauricio Feliciano Filho e Lillian Feliciano de Oliveira, ao Sergio Ramos, meus amigos, por estarem ao meu lado em vários momentos da minha vida, dando seu incentivo, inclusive à realização deste trabalho.

Agradeço a professora e orientadora Cecília Amália de Carvalho Zavaglia, pelo apoio e ensinamentos neste projeto.

Aos professores(as) Ana Beatriz, Carmen, Vanessa e Jardini, pela grande ajuda, paciência e conhecimentos emprestados.

Ao pessoal do LABIOMEC e FEQ.

E a todo mundo que me ajudou.

A CAPES e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) BIOFABRIS.

*“ Se o que fizemos não foi o melhor,  
Era o melhor que sabíamos fazer”.*

John F. Kennedy

## Resumo

Defeitos, doenças e acidentes que acometem a cartilagem articular para suportar às constantes solicitações mecânicas que estas regiões estão sujeitas, sendo indicada a utilização de estruturas viscoelástica resistente alto grau de atrito para preencher tais defeitos. Desta forma, foi selecionado o uso de hidrogéis para esta aplicação específica. Hidrogéis a base de poli(álcool vinílico) (PVAI) e polietileno glicol (PEG) apresentam propriedades mais adequadas, como biocompatibilidade, não estimulando reação imunológica ao organismo; baixa adesão de células sanguíneas, evitando coágulos; capacidade de absorção de água (intumescimento), proporcionando lubrificação do material e alto grau de transparência. O processo para obtenção desta blenda e formação de hidrogel foi realizado utilizando uma proporção de 1:9 (PEG:PVAI). O iniciador 2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona foi adicionado à blenda, em 1% do volume total. É este iniciador, quando estimulado via temperatura, laser ou infravermelho, que irá desencadear as ligações intermacromoleculares de PEG-PVAI permitindo a formação de uma organização grafitizada da blenda dentro do hidrogel. Foi acompanhada a cinética de formação deste hidrogel através de reometria de placas, Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). As amostras também foram devidamente caracterizadas quanto à condutividade térmica, densidade e absorção óptica. Observou-se que o iniciador ativou as ligações do grupo acetato do PVAI com as hidroxilas do PEG, resultando em formação de grupos ester. São estas ligações que caracterizam a formação do hidrogel grafitizado. Além disso, ocorreu a inversão do módulo viscoso em relação ao módulo de elasticidade, comprovando a reação de grafitização.

*Palavras-chaves: Biomateriais, hidrogel, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier, enxertia.*

## Abstract

Defects, diseases and accidents that affect the articular cartilage can withstand constant mechanical stresses that they are subject, which indicated the use of viscoelastic structures resistant to high friction to fill these defects. In this way, the use was selected of hydrogels for this application it specifies. To base of I polished hydrogels polyvinyl alcohol (PVA) and polyethylene glycol (PEG) present more appropriate properties, biocompatibility, not stimulating reaction immunologically to the organism; low adhesion of blood cells, avoiding clots; capacity of absorption of water (swelling), providing lubrication of the material and high degree of transparency. The process for getting this blend and formation of hydrogel was carried out using a proportion of 1:9 (PEG:PVA). The initiator hidroxil 2-hidroxil-4'-(2-hidroxietoxil)-2-metilpropiofenona was added to the blend, in 1 % of the total volume. This initiator, when stimulated he was seeing temperature, laser or infrared, what will be going to unleash the connections intermacromoleculares of PEG-PVA allowing the formation of an grafiting organization of the blend inside the hydrogel. There was accompanied the kinetic one of formation of this hydrogel through parallel plates rheometry, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and Differential scanning calorimetry (DSC). The samples also were characterized property as for the thermal condutivity, density and optical absorption. It noticed to itself that the initiator activated the connections of the group acetate of the PVA with the hydroxyl group of PEG, when ester is turning in formation of groups. It is these connections that characterize the formation of the hydrogel grafiting. Besides, it took place to inversion of the viscous module regarding the module of elasticity, proving the reaction of grafiting.

*Key-words: Biomaterials, hydrogel, Fourier transform infrared spectroscopy, rheology, grafiting.*

## Figuras

Figura 1. Foto de uma cartilagem articular, superfície firme e lisa (1A) (Kuettner,KE 2005).1B, Localização da cartilagem na articulação.....	5
Figura 2. Histologia corada com hematoxilina eosina mostrando as quatro zonas da cartilagem articular.....	5
Figura 3 fluxograma da preparação da blenda.....	28
Figura 4 DSC da amostra PVA/PEG para a utilização dos dados no cálculo da condutividade térmica.....	35
Figura 5 Parâmetros da condutividade térmica da amostra apresentada por uma função ...	35
Figura 6 Parâmetros reológicos durante o processo de cura do material.....	39
Figura 7. Espectros de FTIR de PVA e PEG puro.....	40
Figura 8 Espectro de FTIR acompanhamento de cinética com laser da amostra da blenda PVA/PEG na presença de laser Yb.....	42
Figura 9 Espectro de FTIR acompanhamento de cinética da amostra da blenda PVA/PEG na presença de luz infravermelho.....	43
Figura 10 Espectro de FTIR acompanhamento de cinética da amostra da blenda PVA/PEG na presença de temperatura a 90 <sup>0</sup> C.....	43
Figura 11 Coloração das amostras grafitizadas a)por laser, b) luz infravermelho, c) temperatura.....	44
Figura 12 DSC das amostras obtidas na presença de laser, luz e temperatura e a amostra de PVA puro.....	45
Figura 13 Micrografias das membranas PVA/PEG expostas ao: A, laser. B, luz infravermelho e C temperatuta a 90 <sup>0</sup> C.....	46

## Tabelas

Tabela 1 Propriedades do PVA e PEG utilizados neste trabalho (Sigma-Aldrich) .....	27
Tabela 2 Condutividade térmica da amostra nas temperaturas de 25, 90 e 200 °C. ....	36

## Sumário

CAPÍTULO 1	INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1	Cartilagem articular	3
2.1.1	Estrutura e composição da cartilagem articular	3
2.1.2	Biologia e função da cartilagem articular	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 4
2.1.3	Biomecânica da cartilagem articular	6
2.1.4	Tratamento das lesões da cartilagem articular	8
2.2	Biomateriais	10
2.2.1	Classificação dos biomateriais (HENCH, 1993)	11
2.2.2	Materiais poliméricos	12
2.3	Polivinil álcool (PVA) utilizado como biomaterial	13
2.4	Polietileno glicol (PEG) utilizado como hidrogel	15
2.5	Hidrogel como biomaterial	17
2.6	Formação do hidrogel	18
2.6.1	Prototipagem rápida na área médica	22
2.6.2	Laser itérbio sugerido como mecanismo de reticulação	23
2.7	Propriedades físicas do material	24
CAPÍTULO 3	Materiais e Métodos	27
3.1	Preparação do polímero:	27
3.1.1	Matéria prima:	27
3.1.2	Preparação da solução:	28
3.1.3	Preparação do hidrogel	29
3.2	Parâmetros físicos da amostra para posterior processamento do material no laser	29
3.2.1	Condutividade térmica ( $\lambda$ )	29
3.2.2	Densidade do material	30
3.2.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR)	31
3.3	Caracterização da formação do hidrogel	31
3.3.1	Reologia	31
3.3.2	Caracterização por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	31

3.3.3	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	32
3.3.4	Microscopia óptica .....	32
CAPÍTULO 4	Resultados e Discussão.....	33
4.1	Parâmetros físicos da amostra para posterior processamento do material no laser 33	
4.1.1	Condutividade térmica .....	33
4.1.2	Densidade .....	36
4.1.3	Espectroscopia de infravermelho próximo (NIR) .....	36
4.2	Caracterização da formação do hidrogel .....	38
4.2.1	Análise reológica.....	38
4.2.2	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....	40
4.2.3	Calorimetria diferencial de varredura (DSC).....	44
4.2.4	Microscopia óptica .....	45
CAPÍTULO 5	CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA PRÓXIMOS TRABALHOS....	47
CAPÍTULO 6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	49

## CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO

As lesões na cartilagem podem ser provocadas por impacto e carregamento repetido, assim como torção, mau alinhamento articular e corpos estranhos na articulação. Lesões da cartilagem são classificadas como defeitos osteocondrais, defeitos condrais e microfractura na cartilagem (RALAUFFS, 2011).

Devido à cartilagem articular ser viscoelástica, a taxa de carga sobre ela afeta a rigidez tecidual e, portanto causa falha. As taxas de tensão aplicada, deformação e carga deve ser considerada (RALAUFFS, 2010).

As respostas celulares aos defeitos osteocondrais são complexas devido ao envolvimento de ambas as células e a cartilagem articular. Para microfraturas da cartilagem e defeitos condrais, a densa matriz mantém outros tipos específicos de células de resposta de reparação (RALAUFFS, 2011). Estudo com radiomarcagem e outras técnicas para reparo de cartilagem demonstraram proliferação dos condrócitos e síntese da matriz depois de duas semanas de tratamento (SUI, 2009).

No entanto, antes do defeito ser preenchido, a matriz esta despreparada para as cargas exigidas no uso diário contínuo, podendo ocorrer a degeneração do tecido (RALAUFFS, 2011).

Os tratamentos constam principalmente desde remedios para aliviar a dor como cirurgia envolvendo a raspagem da cartilagem e perfuração subcondral. O implante de condrócitos autólogos, aloenxerto osteocondral e enxertos também podem ser citados, embora muito menos frequentemente (OCHS, 2010).

O trauma de combate de guerra e acidentes veiculares são algumas das fontes de lesões ortopedicas. Porém o envelhecimento da população, assim como até a procura por melhoria estética são fatores que também contribuem para a expansão da area de biomateriais.

O mercado mundial de biomateriais foi avaliado no ano 2000 em 23 bilhões de dólares, com aumento de 12% do ano anterior, indicando expansão do setor. Os EUA domina o mercado mundial com media de 40%, seguido do mercado europeu representando 25% do mercado. Os maiores gastos são com a área cardiovascular (72%) e ortopedia (36%).

No Brasil, em 2004 os gastos do SUS com ortopedia teve uma despesa de 60 milhões de reais. Somente o procedimento de artroplastia total de quadril teve um gasto total de quase R\$ 30 milhões para a compra de próteses, além de mais R\$ 7 milhões em próteses para cirurgias de revisão.

Na literatura, alguns estudos estão utilizando hidrogel como implante de cartilagem (LIN, 2008; ORAL, 2004). Para a fabricação da peça feita de polímero são necessários acompanhamento da cinética da formação de hidrogel do material investigado. Portanto, este trabalho tem como objetivo acompanhar experimentalmente a formação do hidrogel, assim como algumas propriedades físicas dos polímeros que serão utilizadas como parâmetros para futura fabricação do implante via prototipagem rápida com a utilização de laser itérbio.

A cinética da formação do hidrogel é feita através da análise por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), fornecendo informações das transições químicas que ocorrem durante a fabricação do material.

Outra propriedade da formação do hidrogel é a viscosidade quando o material é submetido a uma tensão de cisalhamento. No processo inicial a viscosidade diminui com o aumento da temperatura, seguido do início da ativação da formação do hidrogel que promove o aumento da viscosidade e mudança comportamental dos módulos de viscosidade e elasticidade.

Este trabalho está dividido em capítulos: *2. Revisão Bibliográfica* descrição da estrutura da cartilagem articular que é o tecido a ser reparado, assim como estudos já descritos na literatura utilizando hidrogel, polivinil álcool e polietileno glicol, além de definir como ocorre o processo de formação do hidrogel e propriedades físicas dos materiais. *3. Materiais e Métodos* são apresentadas as metodologias e procedimentos utilizados para fabricação do material e determinação de algumas das propriedades físicas. *4. Resultados e Discussões* apresentação dos resultados das propriedades físicas estudadas e discussão sobre a cinética de formação do hidrogel.

## **CAPÍTULO 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Cartilagem articular**

A cartilagem articular tem ótima durabilidade e propriedades mecânicas, mesmo sua espessura sendo milimétrica. Sua estrutura e composição caracteriza a articulação com uma superfície que combina baixo atrito com lubrificação elevada, absorção de choque, e resistência ao desgaste, embora suportando grandes cargas repetitivas ao longo da vida de uma pessoa (ELISSEFF, 2002). Nenhum material sintético até hoje foi capaz de atingir estas características em conjunto, e muito provavelmente não chegará a existir (HAN, 2010).

Apesar do desempenho da cartilagem ser bom, a atividade metabólica do corpo é relativamente baixa, assim, dentro de um ambiente físico, a cartilagem articular saudável tem uma grande capacidade de se sustentar e realizar as suas funções, porém alguns danos podem ser causados na organização e arquitetura molecular da cartilagem. Estas disfunções normalmente são geradas por trauma ou degeneração, que são a maior fonte de causa de morbidade da articulação (BITTENCOURT, 2008; RALAUFFS, 2010).

Embora a cartilagem articular seja um tecido metabolicamente ativo que mantém a sua matriz extracelular em estado de constante rotatividade (OCHS, 2010), nem todos os componentes moleculares são reconstituídos no mesmo ritmo, e as variações existentes com base na localização espacial dentro do tecido fazem com que a cartilagem articular tenha capacidade limitada de reparo. A degradação e síntese estão concentradas nas regiões que cercam os condrócitos (WENG, 2010), que são células que tem como função manter a matriz cartilaginosa.

#### **2.1.1 Estrutura e composição da cartilagem articular**

Para o entendimento da biologia e da função da cartilagem articular é essencial o conhecimento da estrutura do tecido. A cartilagem articular reveste os ossos que se contactam por locomoção ou movimento, e são fixados por tendões, músculos e pela cápsula articular (Figura

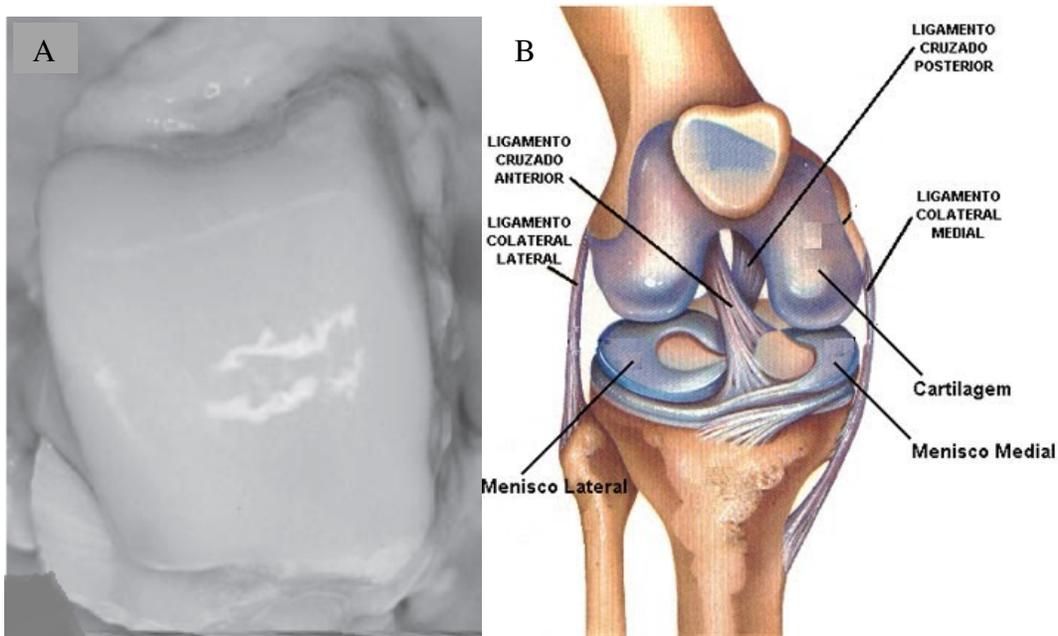
1b). Macroscopicamente, a cartilagem articular é uma cartilagem hialina especializada, tem uma superfície firme, lisa e escorregadia que resiste à deformação plástica (Figura 1a), este tipo de cartilagem é encontrada no disco epifisário, ou seja, onde ocorre o crescimento longitudinal dos ossos. Histologicamente, a cartilagem articular é bifásica, estruturalmente heterogênea. Sua estrutura consiste de uma fase sólida de cerca de 15-32% e a fase fluida de cerca de 68-85% (MOW, 1993). A fase sólida é constituída por colágeno e proteoglicanos. O proteoglicano oferece para a matriz, rigidez e resistência a compressão. A fase fluida é principalmente composta por água (HAN, 2010; RALAUFFS, 2008).

A cartilagem articular é composta principalmente de matriz extracelular (MEC) em torno dos condrócitos, não possui vasos sanguíneos, vasos linfáticos ou nervos. Em concentrações decrescentes, o MEC é composto por água, proteoglicanos (PG), colágeno (principalmente tipoII), e uma variedade de outras proteínas e glicoproteínas (HAN, 2010; RALAUFFS, 2010).

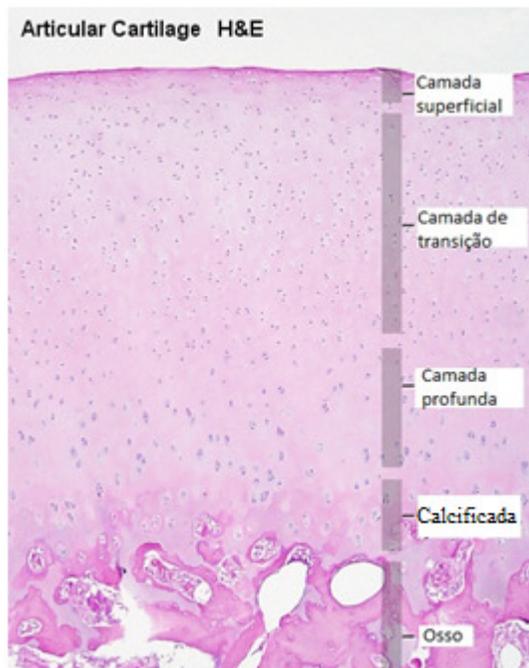
A macroestrutura da cartilagem articular é descrita em quatro zonas de camadas distintas: a superficial, de transição ou media, profunda e calcificada (Figura 2). Dentro de cada zona existem estruturas e composição variadas. A microscopia de luz das diferentes zonas revela a aparência variável dos condrócitos; tamanho das fibrilas de colágeno (responsáveis pela resistência a tração), forma e orientação, bem como proteoglicanos e diferentes teores de água (WENG, 2010). No MEC, dentro de cada zona também pode ser dividido em regiões distintas. Estas regiões foram definidas como a região pericelular, região territorial e região interterritorial (RALAUFFS, 2008).

### **2.1.2 Biologia e função da cartilagem articular**

A cartilagem articular é um tecido vivo ativo formado e mantido pelos condrócitos. Estas células são derivadas de células-tronco mesenquimais que se diferenciam antes da oitava semana de gestação (WU, 2010). O condrócito sobrevive sem vasos sanguíneos, vasos linfáticos ou nervos. Estando sozinho dentro de sua matriz, os condrócitos criam uma estrutura ordenada capaz de interações complexas necessárias para manter e reparar o tecido (RALAUFFS, 2010).



**Figura 1. Foto de uma cartilagem articular, superfície firme e lisa (1A). 1B, Localização da cartilagem na articulação (Kuettner,KE 2005).**



**Figura 2. Histologia corada com hematoxilina eosina mostrando as quatro zonas da cartilagem articular (Kuettner,KE 2005).**

Ainda não está bem elucidado como o condrócito obtem nutrição e combustível para seu metabolismo. O que se sabe é que o contato entre a cartilagem articular e seu tecido ósseo subcondral vascularizado é importante para o desenvolvimento dos mecanismos de nutrição da cartilagem pelos condrócitos (RALAUFFS, 2011). Além disso, o líquido sinovial encontrado nas cavidades da capsula articular, fornece aos condrócitos nutrientes através de difusão. Uma barreira de difusão dupla exige passagem dos nutrientes pela membrana sinovial em primeiro lugar, seguido por passagem pelo MEC para o condrócito (RALAUFFS, 2008). O metabolismo da cartilagem articular é essencialmente anaeróbico em um ambiente com concentração de oxigênio muito baixa (OCHS, 2010).

Os condrócitos são metabolicamente ativos, apesar da aparência estática das células. A manutenção da superfície articular exige que os condrócitos devam ser capazes de responder às mudanças na composição da matriz, sintetizando os tipos e quantidades adequadas de biomacromoléculas para substituírem a matriz degradada (RALAUFFS, 2011).

A principal função da cartilagem articular é promover a diminuição de atrito através de uma superfície lisa enquanto faz a mediação de transferência de carga de dentro da articulação para o osso subcondral adjacente (SWIESZKOWSKI, 2007).

### **2.1.3 Biomecânica da cartilagem articular**

A cartilagem articular madura é composta principalmente de água, cerca de 70-80% em peso. A fração sólida do tecido é principalmente colágeno (50-75%) e proteoglicanos (15-30%), incluindo as moléculas de proteína e em menor quantidade os condrócitos (WENG, 2010). Esta mistura de colágenos e proteoglicanos formam uma rede integrada que fornece a base para as propriedades mecânicas observadas na cartilagem articular (RALAUFFS, 2008).

A água é o principal componente líquido na cartilagem articular, bem como o líquido sinovial, que está presente na cápsula articular. Sais inorgânicos, como sódio, potássio, cálcio e cloro estão também presentes no líquido sinovial em quantidades significativas (KUETTNER, 2005). A maioria da água no tecido cartilaginoso está contida nos poros da matriz extracelular, mas também persiste ao longo de todo o tecido. Uma vez que a cartilagem não tem vascularização, os condrócitos obtem nutrientes por difusão a partir do espaço comum (OCHS,

2010). Como portador preliminar, o líquido intersticial, que banha as células, desempenha um papel importante no transporte de nutrientes e de resíduos dentro do tecido (KUETTNER, 2005).

O fluido que está na matriz da cartilagem também tem um papel importante na resistência mecânica. A cartilagem articular está constantemente sendo solicitada por esforços de compressão, e, se sem a presença de quantidade adequada de água, o tecido se rompe muito mais rapidamente (OCHS, 2010). Cargas de compressão podem forçar o fluido do tecido, e ao longo de um dia, efetivamente diminuir a fração total de água. No entanto, por curtos períodos de carga e descarga a resistência ao atrito entre a água e a matriz sólida requer alta pressão para provocar um escoamento de fluido intersticial (WAN, 2010).

Funcionalmente, a compressão mecânica da cartilagem causa rápida pressurização do líquido nos tecidos, que por sua vez suporta a carga. Esse mecanismo permite que a longevidade da cartilagem sob compressão repetida desde o carregamento é suportado por um fluido, em vez de uma interação sólido-sólido (SUI, 2009).

A cartilagem articular permite a transmissão de carga através das articulações, facilitando o apoio de carga e de transferência de carga, permitindo a translação e rotação entre os ossos. O joelho tem uma carga média de 3,5 vezes o peso corporal, e no ombro de 1,5 vezes, sendo que com as atividades cotidianas, o joelho pode ser exposto a cargas que variam até 10 vezes o peso corporal durante a corrida e peso 20 vezes o corpo durante o salto (ELDER, 2009). A estrutura da cartilagem articular é que lhe permite armazenar, transmitir e dissipar esta energia mecânica durante a atividade.

A bioquímica e características mecânicas da cartilagem articular afetam diretamente a forma como atua na articulação. Alterações nestas características podem alterar drasticamente o perfil de carga, dando início a um processo de degradação que podem eventualmente resultar na perda total do tecido (WU, 2010).

As características de deformação da cartilagem articular desempenham um papel importante na sua funcionalidade mecânica. A carga súbita é inicialmente suportada pela fase fluida da cartilagem, ajudando a absorver a energia do impacto que seria sentida pela fase sólida. A tensão de contato sobre a cartilagem articular também é diminuído com a deformação do tecido após o carregamento desde a área de contato entre as superfícies aumenta. Em condições normais, a energia é estocada na cartilagem e ela se deforma, e então ela dissipa a energia e

retorna à sua forma sem romper. Elevadas tensões e deformações são desenvolvidos dentro do tecido da cartilagem articular durante as atividades diárias normais (WAN, 2010).

A cartilagem articular tem bem definida as propriedades de tração e compressão. A reticulação entre as fibrilas de colágeno é o principal responsável pela resistência à tração, mas pouco faz para resistir à compressão. A relação de proteoglicanos e a água retida na malha de colágeno oferece resistência à compressão, a pressão de inchaço e elasticidade (STAMMEN, 2001).

A cartilagem articular é um material altamente complexo. A matriz sólida possui fibras reforçadas, é porosa e permeável, permitindo que a água que reside nos poros microscópicos flua através da matriz quando as cargas são aplicadas (RALAUFFS, 2008). A pressão do fluido fornece a maior parte do suporte de carga total, minimizando a tensão sobre a matriz sólida. Para a cartilagem saudável, mais de 95% da carga aplicada em atividades normais são suportadas pelo líquido intersticial (DING, 1998).

As propriedades do material da cartilagem podem ser descritas como viscoelástico (tempo ou taxa dependentes da deformação), anisotrópico (dependente da orientação), e não lineares (por exemplo, depende da magnitude da deformação) (STAMMEN, 2001). Alguns estudos tentam descrever estas propriedades, que são dependentes da interação entre as diferentes fases da cartilagem (sólido, líquido) e fase iônica (RALAUFFS, 2010). A fase iônica contém o soro e o líquido sinovial, assim como cloretos, fosfatos e bicarbonatos. O carregamento e a deformação da cartilagem articular geram uma combinação de tração, compressão e cisalhamento dentro do tecido (SUI, 2009; STAMMEN, 2001). A cartilagem saudável pode resistir a muitos anos de uso, sem deterioração ou falha. Algumas são as forças mecânicas que agem na cartilagem articular: compressão, cisalhamento, atrito (fricção).

#### **2.1.4 Tratamento das lesões da cartilagem articular**

O tamanho dos agregados proteoglicanos na MEC da cartilagem articular diminui com a idade. A quantidade de proteína aumenta com o envelhecimento e o conteúdo de água diminui. Como resultado dessas mudanças, a cartilagem fica mais rígida e a elasticidade e solubilidade diminuem. Embora as mudanças relacionadas à idade nas cartilagens articulares podem ser

esperadas em todo mundo, eventualmente, mudanças complexas à cartilagem articular também pode resultar de uma variedade de condições patológicas (RALAUFFS, 2008).

Alguns fatores influenciam no resultado da avaliação do procedimento de reparo da cartilagem. O resultado é influenciado pelo paciente, a natureza da lesão e o procedimento a ser realizado.

A duração dos sintomas e o histórico de traumas do paciente são relevantes para a avaliação médica, assim como operações anteriores no joelho ou outras condições relacionadas com o joelho ou do local de reparação da cartilagem. Outros problemas médicos tais como diabetes ou doença cardíaca podem limitar o paciente na sua atividade ou a capacidade de cura.

As características da lesão da cartilagem a ser reparado tem um impacto importante sobre o resultado após o tratamento. Essas características devem ser documentadas antes da cirurgia para permitir uma avaliação rigorosa dos resultados. O tamanho das lesões, localização e caráter (ou seja, se a lesão atinge apenas a cartilagem do osso) também deve ser determinado, pois interferem no tipo de reconstrução a ser realizada, por exemplo, as lesões podem envolver o osso subcondral (HAN, 2010).

Ao avaliar os resultados para a realização da cirurgia, existem vários fatores que devem ser considerados, além do tipo real da operação realizada. Em geral, a indicação da cirurgia desse tipo é quando existe dor. No entanto, pode ser indicada cirurgia como prevenção de futuros problemas no joelho (OCHS, 2010). A reabilitação pós-operatória também pode ter influencia no resultado por causas de fatores como exercícios que utilizam pesos para fortalecimento e a movimentação do local afetado (WU, 2010). A cirurgia é um tratamento que apenas alivia os sintomas, porém não é capaz de regenerar o tecido lesado.

O tratamento inicial de pacientes sintomáticos com lesões condrais é tipicamente conservador. O foco principal do tratamento inicial é para controlar os sintomas e melhorar a função do joelho. No entanto, é importante considerar que as respostas do paciente a estas modalidades de tratamento iniciais (medicamentos anti-inflamatórios, injeções intra-articulares) são muitas vezes imprevisíveis. O objetivo deste tipo de estratégia de terapia é a redução da dor e inflamação, aumento da flexibilidade da articulação, aumento da força e otimizar a função para um regresso rápido às atividades da vida diária. Dentre essas modalidades de tratamento estão à fisioterapia, a modificação da atividade, educação do paciente, medicação tópica e medicamentos intra-articular (OCHS, 2010).

Na maioria dos tratamentos de lesões de cartilagem articular que envolve cirurgia, são utilizados em menor grau condrócitos autólogos, porém na maioria dos casos são utilizados alguns materiais sintéticos como implantes para a reposição da área lesada.

## **2.2 Biomateriais**

O pesquisador Willians já definiu biomateriais diversas vezes, porém em 2009 escolheu a definição de que: "Um biomaterial é uma substância que foi projetada para ter uma forma que, isoladamente ou como parte de um sistema complexo, é usado para direcionar, pelo controle das interações com os componentes dos sistemas vivos, a curso de qualquer procedimento terapêutico ou de diagnóstico, em humanos ou medicina veterinária" (WILLIANS, 2009).

Para reparo de tecidos, são utilizados enxertos autólogos e aloplásticos. Os enxertos autólogos são os materiais retirados do paciente para auto – implante, esta classificação de implante mostra-se como um material ideal por sua principal característica de imunocompatibilidade, porém há limitações relacionadas ao seu uso em algumas situações, dentre elas encontram-se: morbidade do sítio doador, disponibilidade limitada, capacidade limitada de se moldar e a necessidade de mais de uma cirurgia (LAURENCIN, 2006;ZIM, 2004). Os enxertos aloplásticos, é o material sintético que para ser considerado material ideal deve possuir algumas propriedades como biocompatibilidade, ser quimicamente inerte, não apresentar reações de corpo estranho ou hipersensibilidade, não ser carcinogênico e ser facilmente moldado (ELISSEFF, 2002).

Alguns outros implantes classificados são menos utilizados, porém ainda são aplicados, dentre eles estão os implantes homogêneos e heterogêneos. No caso dos implantes homogêneos são utilizados materiais da mesma espécie, porém de outro paciente. Neste caso, não apresentam problemas quanto à quantidade disponível e a necessidade de aumento do número de cirurgias, porém apresentam risco de rejeição e transmissão de doenças além de seu processamento ser caro. Os heterogêneos são quando o material é obtido de espécies diferentes. Neste caso, possui

fácil obtenção e baixo custo, porém possui rejeição considerável podendo também transmitir doenças entre as espécies (SHIN, 2003).

Para a otimizar os resultados finais do procedimento de reparação, são sempre investigados novos materiais para melhor eficiência destes e possibilitar diferentes tratamentos, sendo assim com progresso tecnológico espera-se obter e desenvolver uma série de biomateriais e implantes (SANTOS, 2002).

Os Biomateriais devem ser biocompatíveis com a área do tecido substituindo, característica dada ao material tolerado pelo organismo, não causando respostas inflamatórias e toxicidade quando em contato com o ambiente biológico (REZWAN, 2006). Estes materiais podem ser poliméricos, cerâmicos, metálicos ou compósitos (MA, 2007; YU, 2008; HUTMACHER, 2007). A escolha por qual biomaterial e/ou uma associação deste está relacionada com suas características de crescente viabilidade, aumento da eficácia e segurança e redução do tempo cirúrgico (GOSAIN, 1999).

### **2.2.1 Classificação dos biomateriais (HENCH, 1993).**

Os biomateriais possuem uma classificação relacionada à resposta do organismo à sua implantação. Desta forma podem ser biotoleráveis, bioinertes, bioativos e bioreabsorvíveis.

Biomateriais biotoleráveis são aqueles tolerados pelo organismo e isolados dos tecidos por interface de tecido fibroso adjacente com a formação de camada envoltória de tecido fibroso. A camada é induzida pela liberação de compostos químicos, íons, produtos de corrosão e outros por parte do material implantado e, quanto maior a espessura da camada de tecido fibroso, menor a tolerabilidade dos tecidos ao material. Nesta classe de biomaterial estão os polímeros sintéticos assim como a grande maioria dos metais.

Biomateriais bioinertes são aqueles também tolerados pelo organismo com formação mínima ou inexistente de interface fibrosa. O biomaterial libera minimamente compostos químicos. A quantidade de células fagocitárias na interface é mínima, a resposta fagocítica será passageira e uma fina cápsula tomará lugar após o implante. Em alguns casos esta camada é praticamente imperceptível. Os biomateriais bioinertes mais utilizados são alumina, zircônia, titânio, ligas de titânio e carbono.

Biomateriais bioativos são aqueles em que ocorrem ligações de natureza química entre biomaterial e tecido ósseo resultando na osteointegração. A similaridade química entre os biomateriais bioativos e a parte mineral óssea gera uma ligação entre estes permitindo a osteocondução sendo o material colonizado por células ósseas. Os principais materiais desta classe são os vidros e vitro-cerâmicas à base de fosfatos de cálcio, e os compostos de fosfato de cálcio.

Biomateriais bioreabsorvíveis, são aqueles que após certo período de tempo em contato com os tecidos acabam sendo degradados, solubilizados ou fagocitados pelo organismo. Interessantes em aplicações clínicas em função de ser desnecessária nova intervenção cirúrgica para a retirada do implante. Usado também como liberação controlada de drogas. Os principais materiais são o fosfato tricálcico (TCP), o ácido polilático (PLA) e policaprolactone (PCL).

### **2.2.2 Materiais poliméricos**

Polímeros são compostos orgânicos, ou seja, possuem átomos de carbono. Eles são macromoléculas formadas pelo processo de polimerização que ocorre pela reação química de várias unidades de monômeros, formando moléculas longas na cadeia principal. A polimerização pode ser reversível ou não e dependendo de sua composição, as propriedades físicas e químicas vão ser diferentes. As estruturas químicas e a massa molar do polímero determinam suas propriedades físico-químicas como cristalinidade, estabilidade térmica e propriedades mecânicas, e estas propriedades determinam a utilização do polímero (CHANDRA, 1998).

O espaço entre as macromoléculas do polímero é relativamente grande. Isso confere baixa densidade ao polímero. Com isso, a difusão de gases através dos polímeros é alta. Estes materiais suportam ruptura e desgaste (Kim, 2009).

Existem polímeros naturais como, por exemplo, a celulose e polímeros sintéticos, em geral, são produtos derivados de petróleo, como o polietileno (PE).

Os polímeros são materiais menos densos que as cerâmicas ou metais, possuem maior resistência a corrosão por oxigênio ou produtos químicos do que os materiais metálicos. Seu processamento ocorre a baixas temperaturas variando entre 200 a 400 °C, possibilitando baixo

consumo de energia para sua conformação, logo os equipamentos utilizados para esta finalidade são mais baratos.

A classificação conforme as características mecânicas dividem os polímeros em termoplásticos, termorrígidos (termofixos) e elastômeros (borrachas).

Os termoplásticos se caracterizam pela possibilidade de serem fundidos diversas vezes, diferente dos termorrígidos, que uma vez fabricado, não se fundem mais e com o aquecimento, o polímero se decompõe antes de sua fusão. Os termorrígidos são rígidos e frágeis, sendo muito estáveis na presença de variações de temperatura, a estrutura de suas moléculas estão ligadas fisicamente entre si, formando uma rede, o que ocasiona uma menor movimentação das moléculas do que os termoplásticos e tornando o material insolúvel. Os elastômeros estão em uma classe intermediária a estes dois se diferenciando dos termorrígidos por terem uma maior elasticidade (Heussinger, 2007).

### **2.3 Polivinil álcool (PVAI) utilizado como biomaterial**

Em 1913 o alemão Fritz Klatter patenteou a síntese do monômero acetato de vinila e depois desenvolveu o polímero poli (acetato de vinila).

A produção em escala comercial deste polímero teve início em 1937, e era utilizado como adesivo e tintas, neste mesmo ano, a Monsanto do EUA começou experimentos para o emprego deste material na indústria automobilística como ligante de vidros.

O Polivinil álcool, por sua vez, foi descoberto em 1924 pela reação de uma solução de ésteres de vinilo com uma solução de soda cáustica (HAEHNEL, 1924). Hoje, na indústria o PVAI é produzido pela hidrólise do poliacetato de vinila e é representado por sua fórmula molecular  $[-CH_2CHOH-]_n$ .

O PVAI possui alta capacidade de armazenar água, assim como é resistente ao óleo, estas propriedades permitem o PVAI ser utilizado como fibra de revestimento, adesivos, tecido, tintas, e na agricultura (Kawai, F 2009).

Este polímero é utilizado como um biomaterial para a fabricação de dispositivos médicos e para estudos em que possa ser utilizado como cartilagem articular, por suas propriedades físicas

como sua natureza de viscoelasticidade, formação de filme, flexibilidade além de sua biocompatibilidade e ser reconhecido também por suas propriedades adesivas (Liu, 2007) .

Algumas outras exigências são também necessárias para que o PVAI seja usado para tais dispositivos, tais como alta resistência ao desgaste para prevenir instabilidade mecânica na articulação e conter grande quantidade de água para manter uma superfície lubrificada para minimizar uso e dano da cartilagem durante a movimentação da articulação.

Na formação de filme de PVAI, o grau de inchamento é relacionado com o grau de cristalização e independe do grau de polimerização. O comprimento médio das cadeias poliméricas nas regiões amorfas de materiais com pouca cristalinidade também influenciam na capacidade do material reter água (TOYOSHIMA, 1973).

O PVAI é um material não tóxico muito utilizado na indústria principalmente na indústria alimentícia e pode ser fabricado um bom filme pelo método de casting. É um polímero hidrossolúvel, quimicamente estável. As características do polímero dependem do grau da polimerização e do grau de hidrólise, este último está relacionado aos grupos acetato que permanecem na molécula. Os grupos hidroxila tem alta afinidade com a água, porém a solubilidade em água é reduzida devido a formação de fortes pontes de hidrogênio entre os grupos hidroxila (PEPAS, 1999). Quanto menos hidrolisado estiver o polímero, mais solúvel ele será em baixas temperaturas.

A temperatura de transição vítrea varia de 58<sup>0</sup>C a 85<sup>0</sup>C dependendo se o polímero está parcialmente ou completamente hidrolisado. O ponto de fusão ocorre entre 150 a 230 <sup>0</sup>C variando com a sua pureza. Quanto à estabilidade térmica, o material descolore gradualmente em 100<sup>0</sup>C, escurece acima de 160<sup>0</sup>C e a de composição térmica ocorre a partir de 180<sup>0</sup>C, toda estas características podem variar conforme a síntese do material (PRAPTOWIDODO, 2005).

O PVAI é um material semicristalino e pode ser reticulado através de processos químicos ou físicos. Este material é também reconhecido por suas propriedades adesivas, alta propriedade mecânica, boa processabilidade, estável em temperatura, e estabilidade do pH e minimamente absorvível por células de proteínas.

A reticulação é empregada para melhorar a estabilidade do PVAI. A reticulação pode aumentar significativamente a estabilidade dos filmes de PVAI na presença de água e solventes orgânicos, assim como em temperaturas elevadas. Isto é atribuído, principalmente, à presença dos

grupos hidroxila, o que torna fácil a modificação do polímero com muitos agentes químicos (HAN et al., 2003).

De um modo geral, quando uma membrana polimérica é reticulada com um agente químico, à medida que a densidade de reticulação aumenta, a estrutura de rede da membrana se torna mais compacta, o que reduz a mobilidade das cadeias, com diminuição do volume livre e do grau de inchamento das membranas (PRAPTOWIDODO, 2005).

Existem vários tipos de compostos reativos utilizados, como poli(vinil pirrolidona) (PVP), poli(etileno glicol) (PEG), álcoois de baixa massa molar, alguns sais e ácidos, entre outros.

## **2.4 Polietileno glicol (PEG) utilizado como hidrogel**

Por volta de 1950, começaram os estudos de biocompatibilidade do PEG. Em 1970 um pesquisador utilizou PEG modificado para uso no tratamento de doenças crônicas. Na década de 90, a utilização deste polímero foi para o segmento de drogas anticâncer.

Os Polietilenoglicóis são polímeros obtidos a partir da reação de polimerização de óxido de etileno. Os produtos obtidos desta reação vão desde líquidos viscosos até materiais sólidos com fórmula molecular  $H(OCH_2CH_2)_nOH$  onde  $n$  representa o número médio de moles de óxido de etileno. Os poli(etileno glicóis), são polímeros sintéticos presentes na forma de líquidos viscosos ou sólidos à temperatura ambiente, dependendo de sua massa molar (Zhou, 2009).

Durante as últimas décadas, o hidrogel de PEG tem sido utilizado como matriz para dispositivo de liberação controlada de drogas, bem como veículos para que as células promovam a regeneração do tecido, direcionando as funções celulares que são importantes para a sobrevivência, proliferação, propriedades secretoras, e mesmo diferenciação (Luo, 2007). São polímeros em geral biocompatíveis, não tóxicos, solúveis em água e maioria dos solventes orgânicos e frequentemente usados em aplicações na área biomédica. Possuem boa estabilidade térmica, baixa volatilidade e são considerados produtos não iônicos (Abd Alla, 2004). A química do macromero de PEG e a sua ótima biocompatibilidade, tem estimulado o desenvolvimento de muitos sistemas de hidrogel para aplicações na medicina regenerativa (Nagarajan, 1998).

Normalmente a denominação PEG é usado em compostos de baixa massa molar (abaixo 20.000g/mol), quando a massa molar utilizada é maior que 20.000g/mol este polímero é chamado de PEO poli(óxido de etileno).

Os PEG são muito usados na indústria em pomadas, alimentos e como veículos de drogas (KODERA, 1998). Quando sua massa molar é menor que 1.000 g/mol, os PEG são encontrados na forma de soluções incolores estáveis ou pastas. Os de massas molares elevadas, acima de 1.000g/mol, são encontrados na forma de pó ou flocos brancos (RILEY, 2001).

Hidrogéis e PEG também são estudados encapsulamento de células, já que eles são biocompatíveis para as células sob adequadas condições de polimerização.

São vários os métodos de reticulação utilizados para a fabricação de hidrogéis de PEG. A reticulação mantém as estruturas estáveis com propriedades físico-químicas como permeabilidade, difusividade molecular, equilíbrio no armazenamento de água, elasticidade, módulo e taxa de degradação (Luo, 2007).

Estas reticulações na maioria dos estudos encontrados na literatura são formadas pelas moléculas funcionais do PEG, como PEG dimetacrilato.

A fabricação deste hidrogel produz um material com boas propriedades mecânicas e permite também o controle das propriedades físicas e químicas dos hidrogéis de PEG (LIN, 2008).

Alguns pesquisadores verificaram através do teste de intumescimento que a concentração utilizada de PEG interfere na reticulação física das membranas, e que acima do limite desta concentração, o PEG tende a difundir-se para fora do hidrogel (BITTENCOURT, 2008). Eles também observaram que a mudança de concentração também interfere nos valores da transição vítrea do material.

O PEG possui propriedades que o permitem serem utilizados em aplicações biomédicas, como: insolubilidade em água a elevadas temperaturas e formação de complexos com cátions metálicos. Atua também como agente precipitante de proteínas e ácidos nucleicos (RILEY, 2001) e as membranas apresentam-se flexíveis (KIZILEL, 2004). Além disso, não facilita a adesão de células, por isso é comumente encontrado modificado com peptídeo adesivo (BURDICK, 2002).

O PEO tem uma longa história em aplicações biomédicas. Alguns estudos usam hidrogel com base de PEO com o intuito de melhorar as propriedades mecânicas da membrana, como tensão de ruptura e alongamento, para a regeneração da cartilagem (RILEY, 2001; BRYANT,

2001). Porém, o poli óxido de etileno, na presença da radiação ionizante, utilizada para promover a reticulação do hidrogel e promover a esterilização do material, pode levar à formação de radicais que podem ser decorrentes da cisão da cadeia tornando o material citotóxico. Alguns artigos relataram este caso, e concluíram que a toxicidade é proporcional à concentração de PEO na formulação (KLOUDA, 2008; LI, 2003). Porém é bastante encontrado na literatura a reticulação deste biomaterial com radiação UV (BRYANT, 2001).

## **2.5 Hidrogel como biomaterial**

Os hidrogéis poliméricos são polímeros reticulados, estruturados na forma de uma rede e apresentam estrutura tridimensional. O resultado é uma rede elástica com água preenchendo todos os espaços intersticiais da rede, apresentando-se insolúveis em água, porém com alta capacidade de absorvê-la em grande quantidade, apresentando assim estabilidade em meio aquoso (BYRNE, 2008).

O hidrogel tem um uso amplo na indústria devido suas propriedades físicas e possui aplicações como biomateriais como: curativos, lentes de contato e liberação de fármacos (BURDICK, 2002; TEMENOFF, 2000).

Os hidrogéis possuem também um grau de flexibilidade muito similar ao tecido natural, devido seu significativo índice de água (TEMENOFF, 2000).

Nos dias de hoje, o polímero mais utilizado na produção de cartilagem é o poli ácido glicol (PGA). Entretanto existem alguns problemas relacionados ao seu uso, como por exemplo, suporte por causa da adesão da célula ao polímero e sua integração ao tecido adjacente é mínima, sendo que correm algumas reações que levam à formação de células sinciciais, que são um conjunto de células unidas entre si (ORAL, 2004).

O hidrogel pode facilmente alterar o seu tamanho de forma eficiente, com a expulsão ou absorção de água livre, em resposta a estímulos ambientais. Esta característica hidrofílica se deve à presença de grupos que apresentam afinidade em ligar-se com moléculas de água, sua estrutura porosa permite que nutrientes e células passem direto por seu interior, sem ficarem presos (BUTTERICK, 2007).

O hidrogel pode também ser encontrado na forma de gel coloidal no qual a água é o meio de dispersão (TEMENOFF, 2000). A reticulação pode ocorrer por irradiação gama, processo térmico e reticulação química (BITTENCOURT, 2007). Esses polímeros podem expandir-se pela absorção de água, por intumescimento até o estado de equilíbrio conservando-se a sua forma e função (BUTTERICK, 2007). No entanto, à medida que os hidrogéis absorvem água, suas propriedades mecânicas são reduzidas a níveis mínimos que chegam até mesmo a comprometer a utilização do material dependendo da função desejada para ele (TEMENOFF, 2000).

O processo de reticulação está relacionado ao rompimento de uma ligação química covalente, da cadeia principal ou lateral. Com o rompimento as cadeias ficam reativas, o que possibilita a propagação do processo de reticulação. Normalmente esta reação ocorre por calor, luz, radiação e ataque químico, que fornecem energia para o rompimento das cadeias gerando radicais livres. A cisão das cadeias ocorre quando a energia fornecida por alguma destas fontes for maior que a energia de ligação das cadeias. A fotólise, por exemplo, é o rompimento de ligação química por reação fotoquímica causada por absorção de luz (ELIE, 2010).

Quando um hidrogel é fabricado, novas ligações químicas são formadas entre as cadeias dos polímeros utilizados, formando um grafitizado ou um reticulado. Assim, para melhorar o processamento deste material o entendimento da taxa da formação deste hidrogel é necessário.

## **2.6 Formação do hidrogel**

Para um melhor entendimento do estudo proposto no trabalho é necessário a especificação de como ocorre alguns dos processos de fabricação de um hidrogel. O acompanhamento da formação do hidrogel é complexo e envolve delicados compreendimentos.

As reações de ligações cruzadas por fotopolimerização são usadas em revestimentos de desempenho e compósitos. Os produtos resultantes são usados em uma ampla variedade de aplicações de tintas e revestimentos para fibras ópticas a embalagens de alimentos, para a prototipagem rápida na máquina de estereolitografia e aplicações médicas, tais como cimentos de fosfato de cálcio e lentes de contato (STEMAN, 2004).

Com a evolução das aplicações de sistemas para a fabricação de materiais sofisticados como materiais ópticos, médicos e eletrônicos, são necessários novos estudos para uma melhor compreensão da estrutura da rede molecular e das propriedades mecânicas do material (CHEN, 2010).

Sistemas que utilizam fotopolimerizações ou em alguns casos pode-se requerer termopolimerizações, são normalmente realizadas a partir de escalas de tempo de poucos segundos a minutos. As técnicas de medição de alterações químicas e mecânicas em tempo real têm sido bastante requisitadas para um maior controle sobre o desenvolvimento das propriedades mecânicas e de fabricação.

As medições de propriedades macroscópicas não fornecem informações adequadas no acompanhamento de formação da reticulação quando se trata de polimerizações rápidas, por isso são utilizados alguns métodos espectroscópicos para este tipo de monitoração (URBAN, 1998).

Experimentos espectroscópicos com o tempo pré-determinado, foram melhorados com o desenvolvimento de instrumentos como espectroscopia no infravermelho com a transformação de Fourier que é uma ferramenta capaz de identificar a natureza das estruturas moleculares e além de transformações químicas e físicas (FEUSTEL, 2010), que permitiu a monitorização de múltiplos picos de diferentes grupos químicos reativos (STEEMAN, 2004).

Ao combinar duas técnicas analíticas, a quantidade de informação obtida a partir de uma única amostra é amplamente aumentada (FEUSTEL, 2010). Portanto, o complexo mecanismo de cinética de crescimento da cadeia molecular que ocorre pela formação de radicais livres, pode ser acompanhado e assim otimizar o método de produção de materiais que envolvem processo de polimerização (KRZEMINSKI, 2010).

A aceleração da polimerização na fase inicial da reação é normalmente conseqüência de uma rápida ciclização intramolecular, juntamente com uma reticulação intermolecular (CHEN, 2010). Estes eventos combinados podem formar ligações cruzadas, formando redes poliméricas (KRZEMINSKI, 2010). A rede de formação que ocorre durante a cura de elastômero e termofixos, é um processo complexo, que muitas vezes se fecha para o uso de várias técnicas analíticas para a compreensão das arquiteturas moleculares que se desenvolvem (URBAN, 1989).

Praticamente todos os materiais podem apresentar limitações quanto às suas propriedades mecânicas. Portanto podem ser realizadas combinações adequadas de materiais, permitindo que

as propriedades intrínsecas de cada material contribuam na obtenção de novos materiais, porém com características melhoradas para a aplicação final (ZUSTIAK, 2010).

Como exemplo, podem-se citar os compósitos e blendas poliméricas. Os compósitos são materiais constituídos de um ou mais tipos de reforço, com orientação definida ou não, dispersos em uma matriz que tanto pode ser cerâmica, metálica ou polimérica. Os compósitos poliméricos, são obtidos geralmente pela utilização de fibras contínuas pré-impregnadas com uma matriz termorrígida ou termoplástica (COSTA, 1999). As blendas por sua vez, são junções de dois ou mais materiais formando uma mistura física. As propriedades da blenda estão de acordo com as propriedades de cada material isolado, assim como a interação entre eles, que pode ser de miscibilidade total, parcial ou imiscível.

Normalmente as reações na formação de hidrogel ocorrem na presença de um iniciador de polimerização por radical livre. A grafitização ou enxertia é um processo que permite a fabricação de diferentes materiais com propriedades modificadas do polímero original.

A utilização de laser ou fonte de energia faz com que ocorra quebra das ligações das moléculas do polímero podendo gerar radicais livres, desta forma é iniciado o processo de polimerização, onde as unidades monoméricas são ligadas em longas cadeias através de suas ligações duplas.

Os agentes reticulantes de ligações duplas reagem para formar ligações cruzadas, para que isto ocorra, o agente de reticulação tem de ser capaz de gerar radical livre do terminal funcional para que estas possam reagir intermolecularmente. Caso isto não ocorra e somente uma extremidade da cadeia polimérica esteja disponível na cadeia do polímero, este material apresentará cadeias laterais enxertadas. Estes materiais tem a propriedade de intumescer na presença de água.

É necessário o entendimento do mecanismo e o conhecimento da taxa de cura de termorrígido, para que seja compreendida a relação existente entre o processamento, a morfologia, as propriedades e a durabilidade do termorrígido (CHEN, 2010).

Em estudos da cinética de cura, a cura de uma resina termorrígida é um processo bastante complexo que pode ser definido como a mudança nas propriedades químicas e físicas de uma determinada formulação (COSTA, 1999).

Estas mudanças são irreversíveis, pela formação de reações químicas, na maioria dos casos acompanhada pela ação de calor e sob condições variadas de pressão (FEUSTEL, 2010).

Existe um fenômeno macroscópico importante atuando durante a cura de termorrígidos; a gelificação (CHEN, 2010). Na gelificação o sistema sofre uma transição onde o material líquido viscoso para um gel elástico. Após a gelificação, o processo de cura ocorre em uma velocidade menor, pela mobilidade do sistema ficar mais restrita devido ao aumento da densidade de ligações cruzadas. Esse aumento de densificação provoca uma elevação na temperatura de transição vítrea e melhora nas propriedades mecânicas do material (ZUSTIAK, 2010).

Durante o processo de cura do material ocorrem mudanças na viscosidade do sistema, devido a interações intramolecular e intermolecular causando um aumento na densificação das ligações cruzadas existentes neste termorrígido. As reações de cura ocorrem em uma fase concentrada e a taxa de reação de cura é dependente da atividade dos grupos funcionais e pela mobilidade dos mesmos. No início da reação, a mobilidade dos grupos moleculares são maiores que a taxa de colisões, assim, a reação nesta fase é controlada pela reatividade química dos grupos envolvidos na reação. Com o andamento da reação, as reações das cadeias vão aumentando até que o sistema atinja a gelificação; que por sua vez causa um aumento na densificação das ligações cruzadas até que a mobilidade dos centros reativos seja progressivamente restringida e a reação começa a ser controlada pela difusão (COSTA, 2005).

Por meio de técnicas como calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), reometria e espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR) pode-se observar perfis de cura de sistemas reagentes, e a determinação das melhores condições de preparação das blendas, compósitos e hidrogéis (ZUSTIAK, 2010; VANDERHOOFT 2009; SKARDAL 2010).

Através do comportamento reológico de um sistema de reação de cura pode-se determinar a cinética da reação, esta conexão é denominada de comportamento reocinético. Por ser uma reação exotérmica, inicialmente esse comportamento é caracterizado pelo predomínio de uma queda na viscosidade, devido ao aumento da temperatura interna da formulação. Logo após, tem início o aumento do seu peso molecular devido a densificação de ligações cruzadas, ou seja, inicia-se a reticulação, provocando um aumento na viscosidade (VANDERHOOFT, 2009). Portanto, o conhecimento do comportamento reocinético é de extrema importância no estabelecimento de ciclos de cura destinados ao processamento de blendas e compósitos, pois a partir dele é que se determina a melhor aplicação das etapas do processo e os ciclos térmicos (COSTA, 1999).

É geralmente aceito que as interações topológicas têm um efeito localizado na mobilidade dos pontos de junção, pela supressão das flutuações da junção de ligações cruzadas sobre a sua posição média (ARANGUREN, 1988).

Um estudo das propriedades mecânicas do sistema a ser analisado, pode ser realizado em termos de  $G'$  e  $G''$ , os componentes elásticos e viscosos do módulo de cisalhamento complexo, respectivamente.

A resposta de gelificação de soluções para uma tensão de cisalhamento de frequência  $\omega$  é geralmente mais viscosas ( $G''(\omega) > G'(\omega)$ ), nos estados pregel e mais elástico em estados posgel. Assim, o ponto de gel é o estado da solução em que ambos os módulos coincidem (HAROPEREZ, 2009).

As respostas viscoso e elástico de sistemas viscoelásticos podem ser quantificadas por ensaios oscilatórios. A base destas medidas é a aplicação de uma taxa de cisalhamento a uma determinada frequência para o sistema e a medição dos seus módulos correspondentes. A análise oscilatória permite determinar vários parâmetros viscoelásticos, tais como o módulo complexo ( $G^*$ ), o componente elástico ou módulo de armazenamento ( $G'$ ) e do componente fora de fase viscoso ou módulo de perda ( $G''$ ), do módulo complexo e  $\tan \Delta$  (REZENDE, 2009).

Os dados coletados são importantes para determinar parâmetros de projeto ideal para o sistema de bioindústria, que possuem áreas diferentes de geometria e dimensões (VANDERHOOFT, 2009; REZENDE, 2009; SKARDAL 2010).

Quando a rede de ligações cruzadas é formada, as propriedades térmicas do sistema (capacidade calorífica, condutividade térmica) também podem mudar (URBAN 1998).

### **2.6.1 Prototipagem rápida na área médica**

A prototipagem rápida (PR) vem sendo utilizada por reproduzir e controlar a morfologia do implante (LEBOURG, 2008). A técnica consiste em modular um desenho requerido para determinada aplicação. A produção do objeto físico é realizada diretamente de dados gerados por sistemas de projeto auxiliado por computador (CAD). O objeto pode então ser fabricado camada por camada até atingir um material tridimensional (SANCHEZ, 2006).

Existe hoje mais de 20 diferentes tipos de técnicas de PR dentre estes podemos citar a Selective Laser Sintering (SLS) e a estereolitografia (SLA). A tecnologia SLS utiliza um laser de

CO<sub>2</sub> para sinterizar um material que se encontra originalmente na forma de pó. Por esse processo, pode-se utilizar materiais poliméricos, cerâmicos e metais (REZENDE, 2009).

A (SLA) é uma máquina de PR também muito utilizada principalmente para ensaios de procedimento cirúrgico. Neste caso, uma réplica da área que vai sofrer intervenção cirúrgica é utilizada pelos médicos para estudar o caso com antecedência e assim, diminuir os riscos e o tempo de cirurgia. É a primeira máquina fabricada para o processo de prototipagem rápida e que utiliza uma resina líquida fotografia-curável em combinação com um laser ultravioleta. Alguns pesquisadores tem fabricado o implante com o biomaterial diretamente neste equipamento (DHARIWALA, 2004; ARCAUTE, 2010).

Alguns estudos encontrados na literatura registram a utilização da técnica SLA na customização do desenho do implante fabricado tridimensionalmente de vários formatos geométricos para reparar defeitos ortopédicos (Skardal, 2010). Dhariwala avaliou o hidrogel fotopolimerizável de polióxido de etileno e polietileno glicol dimetacrilato fabricado diretamente pela SLA, podemos observar em estudos como este, que a definição do material obtido é satisfatória.

### **2.6.2 Laser itérbio sugerido como mecanismo de reticulação**

Elemento químico de número atômico 70, o itérbio é um metal existente comercialmente e é utilizado na fabricação de equipamentos de laser e raios X. O itérbio é encontrado na natureza em alguns minerais como xenotima, a monazite e a gadolina. O itérbio é usado em determinados ácidos e também pode ser utilizado na tecnologia de laser, pode estar presente em algum uso em manômetros de pressão. Os sistemas de lasers baseados em itérbio possuem capacidade de gerar pulsos de alta energia a taxas de repetição elevadas e atuam no comprimento de onda do infravermelho.

Para a obtenção da reticulação de um material polimérico com a utilização do laser é possível realizar uma simulação do fluxo de calor da reticulação na amostra e determinar parâmetros de operação do laser previamente.

O campo de temperatura na aplicação do laser é simulado com algumas propriedades térmicas da amostra como a condutividade térmica, densidade, calor específico e coeficiente de

absorção. Uma vez controlado os parâmetros do laser, é possível obter a reticulação em momento quase espontâneo em um volume determinado.

A vantagem da utilização do laser na reticulação do material é a obtenção da reticulação localizada, desta forma, podem fazer uso do laser em máquinas de prototipagem, onde existe um caminho requerido, realizado no programa de computador, para a formação do desenho da peça final.

## 2.7 Propriedades físicas do material

As aplicações técnicas de polímeros são muitas vezes determinadas por suas propriedades térmicas. Para aumentar a condutividade dos materiais, muitas vezes são misturadas ao polímero cargas inorgânicas altamente condutivas. Uma das alternativas é a utilização de materiais poliméricos, que já são intrinsecamente melhores condutores de calor, tais como polímeros semicristalinos de grau elevado de cristalinidade. Os cristalitos dos polímeros são geralmente melhores condutores de calor do que as regiões amorfas tanto por causa de sua alta densidade, quanto a possibilidade de rápido transporte de calor (ROSSINSKY, 2009).

A condutibilidade térmica para a maioria dos polímeros está na ordem de  $0,3 \text{ W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ . Para esses materiais a transferência de energia é realizada pela vibração, translação e rotação das moléculas da cadeia (Zhan, 2010). A grandeza da condutibilidade térmica depende do grau de cristalinidade; um polímero com uma estrutura altamente cristalina e ordenada terá uma maior condutibilidade térmica do que material amorfo na mesma proporção. Isso é devido à vibração mais eficientemente coordenada das cadeias moleculares para o estado cristalino (Beysens, 2010).

Quando há um gradiente de temperatura dentro de uma substância, o calor é transferido através dele por contato molecular. No caso dos sólidos, é normalmente aceito que a energia molecular está associada a algum tipo de vibração das redes. Cada molécula vibra em uma posição fixa e pode trocar energia com os seus vizinhos. Se o calor é fornecido para uma parte do sólido, as moléculas vão vibrar mais rápido (Zhan, 2010).

Como eles vibram mais, as ligações entre as moléculas são mais agitadas. Estas moléculas agitadas passam a vibração para as moléculas seguintes e assim por diante. Assim, o calor se espalha através do sólido na direção da maior para a menor temperatura (ONOFRI, 2010) .

Existem três diferentes modos de transmissão de calor: condução, radiação e convecção. A condução e a radiação dependem simplesmente de uma diferença de temperatura, sendo que a segunda ocorre pela movimentação das ondas através do espaço. A convecção, além da transmissão de calor entre dois corpos, depende também do transporte mecânico de massa.

Um fluido nunca está parado em uma situação de transferência de calor. As diferenças de temperatura sempre criam diferenças de densidade que por sua vez provocam movimento do fluido. O movimento de uma massa do fluido entre regiões de diferentes temperaturas fornece um mecanismo adicional para o transporte de energia.

A condução é eficaz somente em curtas distâncias por causa da lentidão do calor pelo processo de difusão (BEYSENS, 2010).

A condutividade térmica representa a capacidade de um material conduzir uma maior ou menor quantidade de calor devido a uma diferença de temperatura. A relação básica para a transmissão de calor por condução foi proposta por Fourier, em 1822 (Incropera & DeWitt, 1998) (eq.1), estabelecendo que  $q$ , a transferência de calor, é igual ao produto das seguintes quantidades:  $k$  é a condutividade térmica,  $A$  é área perpendicular ao fluxo,  $dT/dx$  é o gradiente térmico.

$$q = -k \cdot A \cdot \frac{dT}{dx} \quad (\text{eq 1})$$

A equação 1 é válida somente para escoamento de calor em regime permanente, isto é, para situações nas quais o fluxo de calor não varia com o tempo. Também, o sinal negativo na expressão indica que o sentido de escoamento de calor é a partir da parte quente para a parte fria, ou descendo o gradiente de temperatura.

Durante a cinética de polimerização, as variações na taxa de calor produzido estão relacionadas com os monômeros do polímero. Como os monômeros são capazes de espalhar luz e calor, a polimerização depende da quantidade de calor na amostra, que varia de acordo com a intensidade de luz, o coeficiente de absorção óptica e a eficiência de conversão luz absorvida em calor pela amostra (Rognon, 2010).

Uma outra propriedade física importante para a caracterização e identificação e utilização do material é a densidade, se caracteriza pela razão da massa da amostra pelo volume que ele ocupa.

O calor específico é uma grandeza física que define a variação térmica de determinada substância ao receber determinada quantidade de calor. O calor específico se mantém constante para cada substância em cada estado físico, não variando com a massa da substância, diferente da condutividade térmica em que ocorre mudança de acordo com a massa do material. Pode-se dizer que o calor específico caracteriza uma substância em determinado estado físico. A unidade no Sistema Internacional de Unidades é  $J/(kg.K)$  (Joule por Quilograma Kelvin) (ONOFRI, 2010).

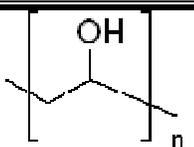
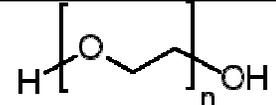
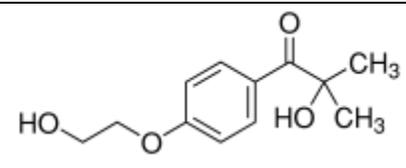
## CAPÍTULO 3 Materiais e Métodos

### 3.1 Preparação do polímero:

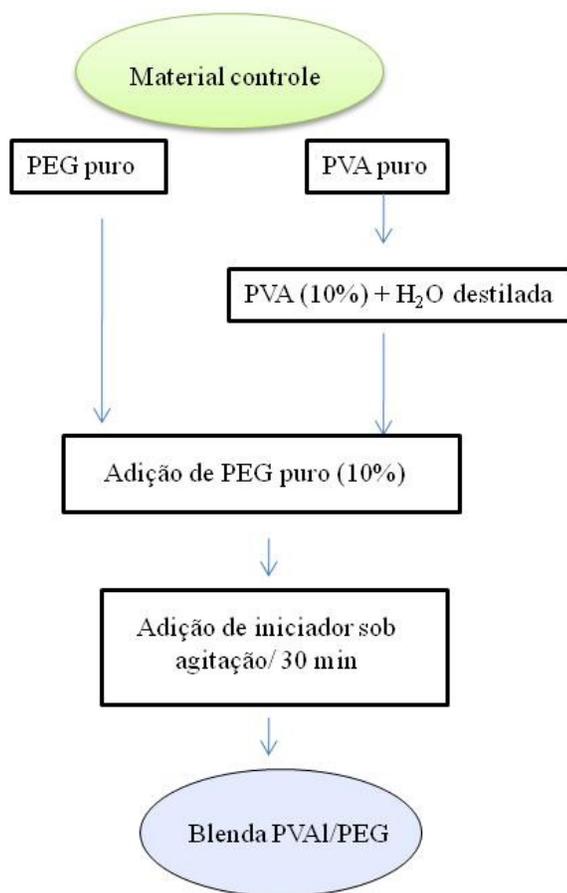
#### 3.1.1 Matéria prima:

As informações detalhadas sobre os polímeros utilizados neste estudo são mostradas na Tabela 1. Todos os dados foram retirados do fornecedor.

**Tabela 1 Propriedades do PVAI e PEG utilizados neste trabalho (Sigma-Aldrich)**

Nome comercial/ formula molecular	Massa Molar $M_w$ (g/mol)	Formula estrutural
Polivinil alcool 99+ hidrolisado/ [-CH <sub>2</sub> CHOH-] <sub>n</sub>	$M_w$ 89,000-98,000	
Polietileno Glicol/ H(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH	$M_w$ 200	
2-Hydroxy-4'-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone 98%/ HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	$M_w$ 224,25	

### 3.1.2 Preparação da solução:



**Figura 3 fluxograma da preparação da blenda**

A solução de PVAI foi preparada por completa dissolução de 10g de polímero em pó em 100mL de água destilada sob agitação magnética constante à temperatura  $85\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ . A solução foi resfriada até a temperatura ambiente.

A blenda de PVAI/PEG foi preparada pela mistura de 50 mL de solução aquosa de PVAI 10% com 5 mL de PEG e 1% de iniciador [2-hydroxy-4'-(2hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone] à temperatura ambiente sob agitação constante (Figura 3).

### 3.1.3 Preparação do hidrogel

As amostras foram preparadas na forma de filme via 3 diferentes métodos:

- Via laser de Itérbio (Yb) em comprimento de onda de infravermelho de 1070 nm na potência de 30W, em ciclos de 5 segundos para uma exposição total de 25 segundos.
- Via luz infravermelho de potencia de 125W em ciclos de 5 minutos até obter um tempo total de exposição de 30 minutos.
- Via tratamento térmico em forno na temperatura de 90 °C em ciclos de 5 minutos.

## 3.2 Parâmetros físicos da amostra para posterior processamento do material no laser

O trabalho apresentado aqui é apenas o início de um projeto que envolve futuras aplicações deste material em máquina de prototipagem rápida, para a fabricação de um implante personalizado de hidrogel para reparação de cartilagem articular. Primeiro foi acompanhado como ocorre a reação do sistema que envolve a formação do hidrogel e na segunda parte deste trabalho foram analisadas propriedades físicas do material que interferem nos parâmetros a serem utilizadas no laser presente na máquina de prototipagem rápida.

### 3.2.1 Condutividade térmica ( $\lambda$ )

Quando a transferência de calor depende apenas da variação de temperatura a condutividade térmica é igual a quantidade de calor Q transmitida através de uma espessura L na razão de uma direção à superfície de área A por uma variação de temperatura  $\Delta T$ , equação abaixo.

$$\lambda = -\frac{Q.L}{\Delta T.A} \quad (\text{Eq 2})$$

$Q$ = fluxo de calor Watt (W) = (J/s)

$\lambda$  = condutividade térmica [W/(m•K)]

$A$ = área (m<sup>2</sup>)

$\Delta T$ = diferença de temperaturas (K)

$L$ = espessura (m)

Os dados de fluxo de calor e variação de temperatura para a realização da condutividade térmica da amostra foram obtidos por DSC, utilizando como calibração de capacidade térmica uma amostra de safira. A espessura da amostra foi determinada pela altura do porta amostra de alumínio utilizado no DSC medida por paquímetro (0,001558 m). A área foi considerada a área do porta amostra de alumínio do DSC (formato cilíndrico) medido com paquímetro ( $2,4 \cdot 10^{-5}$  m<sup>2</sup>).

Por modelo matemático definido pelo laboratório (LOPCA) foi possível a utilização dos dados medidos por DSC para determinar o valor da condutividade térmica.

Calorimetria exploratória diferencial (DSC) para aplicação dos resultados na condutividade térmica:

As propriedades térmicas das amostras de PVAI/PEG estudadas foram determinadas utilizando o equipamento METTLER TOLEDO DSC 823e. As amostras em solução foram pesadas em um porta amostra de alumínio de formato cilíndrico e fechadas hermeticamente. A condição de ensaio para o método dinâmico foi uma varredura de temperatura na faixa de 25 °C a 250 °C com taxa de 10 °C/min sob fluxo de nitrogênio líquido a 45 mL/min

### **3.2.2 Densidade do material**

Para determinar a densidade da amostra foi utilizado um piquenômetro com volume de 25 mL. Após o preenchimento do piquenômetro com a amostra PVAI/PEG em temperatura ambiente, a densidade foi medida em triplicada pela balança analítica METTLER TOLEDO XP205.

### **3.2.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho próximo (NIR)**

Os espectros de absorção na região do infravermelho próximo foram registrados através de um espectrofotômetro da marca Perkin-Elmer modelo Lambda Series. As medidas das análises do material foram feitas em solução, para isso utilizou-se um porta amostra de polietileno (PE) como suporte. As análises do material foram feitas concomitantes com a subtração das bandas referentes ao porta amostra PE, para isso utilizou-se um porta amostra referência vazio.

A avaliação de bandas na região infravermelho próximo (NIR) (700 a 3000 nm, ou 14300 a 3300  $\text{cm}^{-1}$ ), para a avaliação deste material foram utilizadas uma varredura na região espectral de 1000 a 1200 nm.

## **3.3 Caracterização da formação do hidrogel**

### **3.3.1 Reologia**

As medidas reológicas do módulo de elasticidade,  $G'$ , e os módulo viscoso,  $G''$ , foram obtidos utilizando um reômetro de tensão constante (modelo Rheo Haake Stress RS6000) exposto ao comprimento de onda infra-vermelho. Estas medidas foram realizadas nas soluções de PVAI/PEG com iniciador usando jogo de placas paralelas de 25mm de diâmetro a distância entre as placas de 0,5 mm sob exposição de laser de infra-vermelho. O valor de  $G'$  foi medido em frequência de 1 Hz em um teste de estresse de varredura 1Pa. Este esforço foi realizado a fim de determinar o limite do regime viscoelástico.

### **3.3.2 Caracterização por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)**

A caracterização quanto às alterações estruturais da blenda PVAI/PEG em presença de iniciador em decorrência do processo de reticulação com luz infravermelho foram analisadas por

espectroscopia na região do infravermelho médio (4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ ) via FTIR. Foram obtidos espectros de transmissão das amostras em forma de filmes utilizando o espectrômetro THERMO SCIENTIFIC NOCOLET IR100.

### **3.3.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)**

As propriedades térmicas das amostras de PVAI/PEG estudadas foram determinadas utilizando o equipamento METTLER TOLEDO DSC 823e. As amostras em solução foram pesadas em um porta amostra de alumínio de formato cilíndrico e fechadas hermeticamente. A condição de ensaio para o método dinâmico foi:

- duas varreduras de temperatura na faixa de:
  - primeira varredura de 25  $^{\circ}\text{C}$  a 150  $^{\circ}\text{C}$  com taxa de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ;
  - segunda varredura de -20 a 250  $^{\circ}\text{C}$ , intercaladas por um resfriamento com taxa de 5  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  sob fluxo de nitrogênio líquido a 45 mL/min.

### **3.3.4 Microscopia óptica**

Foram obtidas imagens da superfície das amostras via o microscópio óptico modelo GX 51 – Inverted System Metallurgical Microscope da marca Olympus com sistema de aquisição de imagens via câmera modelo DSC –W35 Cyber-shot da marca Sony.

## **CAPÍTULO 4 Resultados e Discussão**

### **4.1 Parâmetros físicos da amostra para posterior processamento da blenda PVAI/PEG no laser para formação de hidrogel**

#### **4.1.1 Condutividade térmica**

As propriedades físicas, por exemplo, viscosidade, condutividade térmica de fluidos e densidade mudam com a temperatura.

A baixa condutividade térmica dos polímeros dificulta a transferência de calor na amostra. A condutividade térmica em uma diferença de temperatura também tem sido utilizada para a simulação do feixe de laser utilizado para reticulação do material na formação do hidrogel. O conhecimento desta propriedade do material permite saber a profundidade e o alcance lateral da condução do calor gerado pelo laser após a absorção da energia transmitida para a amostra pelo laser.

O campo de temperatura na aplicação do laser é simulado com algumas propriedades térmicas da amostra como a condutividade térmica.

Para análise de condutividade térmica, foi realizado um tratamento matemático adequado dos dados adquiridos no DSC (figura 4), que possibilita através de premissas e parâmetros, obter um valor aproximado da condutividade térmica do material.

Sabendo que, a condutividade térmica é expressa pela função determinada pela linha de tendência na figura 4, podemos considerar  $x$  como a espessura da amostra (0,001558 m), ou seja, a altura do porta amostra de alumínio utilizada para suporte da amostra no DSC e  $A$  como a área do porta amostra ( $2,4 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2$ ). Tendo como premissa que o porta amostra estava completamente ocupado pela amostra da blenda, que não há perda de calor durante o processo de realização do DSC e que a diferença de temperatura  $\Delta T$  é dada pela temperatura do porta amostra de referência menos a temperatura do porta amostra com a amostra. Temos assim valores para  $Q$ ,  $\Delta T$ ,  $x$ ,  $A$ .

Na figura 5 é apresentada a dependência entre condutividade térmica e temperatura de aquecimento para amostras de PVAI/PEG. Os resultados experimentais foram bem ajustados pela seguinte equação  $y = 0,000x^2 - 0,102x + 26,60$  tendo  $R^2 = 0,98$ .

Pela análise da figura 5, tem-se que com o aumento da temperatura a condutividade térmica diminui. Os valores encontrados de condutividade térmica diminuem com o aumento de temperatura e variaram de 1,63 a 6,03  $W.m^{-1}.K^{-1}$ .

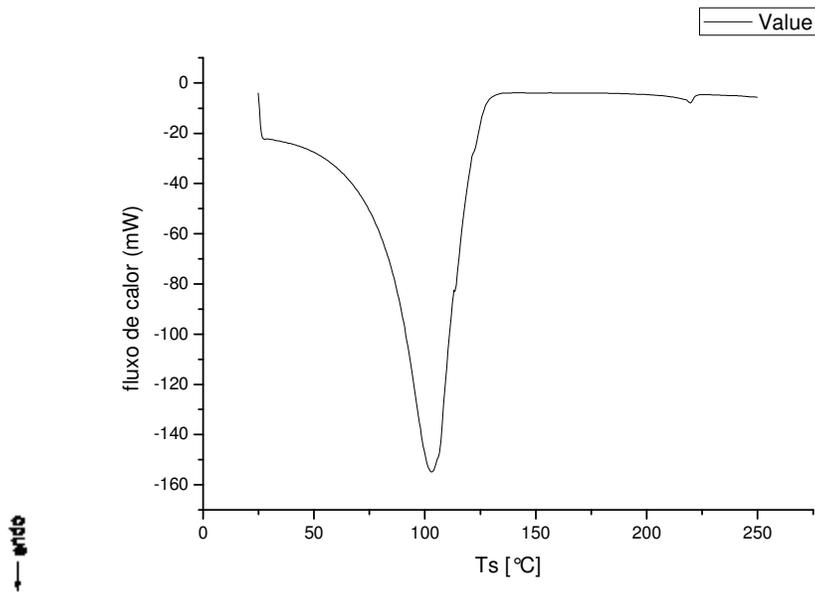
Quando a temperatura atinge valores próximos ao período referente à grafitação nota-se uma mudança de angulação na queda da condutividade térmica, indicando uma menor vibração das moléculas das cadeias poliméricas (NALAWADE, 2007).

Na Tabela 2, encontram-se os valores da condutividade térmica da amostra de PVAI/PEG para valores em temperatura ambiente, temperatura próxima a da grafitação e temperatura maior do que a da grafitação.

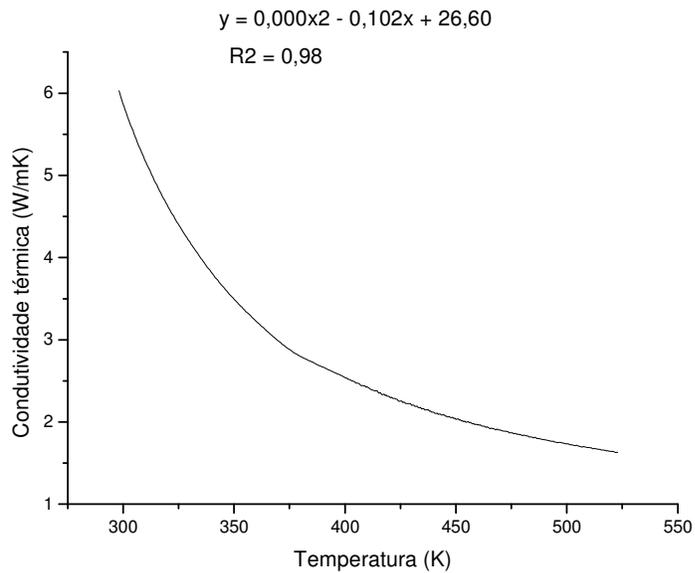
Em 90 °C a condutividade térmica diminui ao longo do grafitado. A condutividade térmica diminui à medida que a interação polímero-polímero aumenta.

A ligação entre polímero - polímero tem um papel importante na condutividade térmica dos grafitados resultantes (GERORGE, 2009). Com o aumento da temperatura, ocorre uma mudança na variação da condutividade térmica, a partir da temperatura considerada de reação de grafitação.

A função da condutividade térmica em uma diferença de temperatura também tem sido utilizada para a simulação do feixe de laser utilizado na reticulação do material.



**Figura 4 DSC da amostra PVAI/PEG para a utilização dos dados no cálculo da condutividade térmica.**



**Figura 5 Parâmetros da condutividade térmica da amostra apresentada por uma função**

**Tabela 2 Condutividade térmica da amostra PVAI/PEG nas temperaturas de 25, 90 e 200 °C.**

Condutividade térmica		
Temperatura K	Temperatura °C	Condutividade térmica
298,15	25	6,03
363,15	90	3,14
473,15	200	1,88

#### **4.1.2 Densidade**

A densidade do material foi calculada utilizando o equipamento METTLER TOLEDO XP205. Após a preparação da amostra PVAI/PEG a densidade relativa foi gerada pelo equipamento com o valor médio de  $1,05 \text{ g/cm}^3 \pm 10^{-4}$ . Com o valor da densidade, alguns programas de computadores realizam a conversão automática da variação da temperatura, que é diretamente proporcional a energia depositada pelo laser durante o processo de fabricação do hidrogel.

#### **4.1.3 Espectroscopia de infravermelho próximo (NIR)**

O NIR é um método de análise de vibrações das ligações químicas na região do infravermelho próximo. Com a realização da análise de infravermelho próximo é possível determinar o coeficiente de absorção de uma amostra no comprimento de onda do laser itérbio que será utilizado na obtenção do dispositivo via máquina de prototipagem rápida.

A energia depositada pelo feixe do laser durante o tempo de interação com a blenda durante a fabricação de hidrogel é absorvida pela amostra dentro de uma distância igual a profundidade de absorção, que foi determinada pela medida da transmitância da blenda no comprimento de onda de atuação do laser de itérbio (Yb).

Sabendo que na função dada pelo gráfico (figura 6),

$$y = 2E-09x^4 - 8E-06x^3 + 0,013x^2 - 9,360x + 2528$$

temos que o comprimento de onda de aplicação do laser igual a 1070nm, ou seja,  $x=1070$ , então a transmissão é igual a 0,20% .

O coeficiente de absorção óptico é dado pela equação:

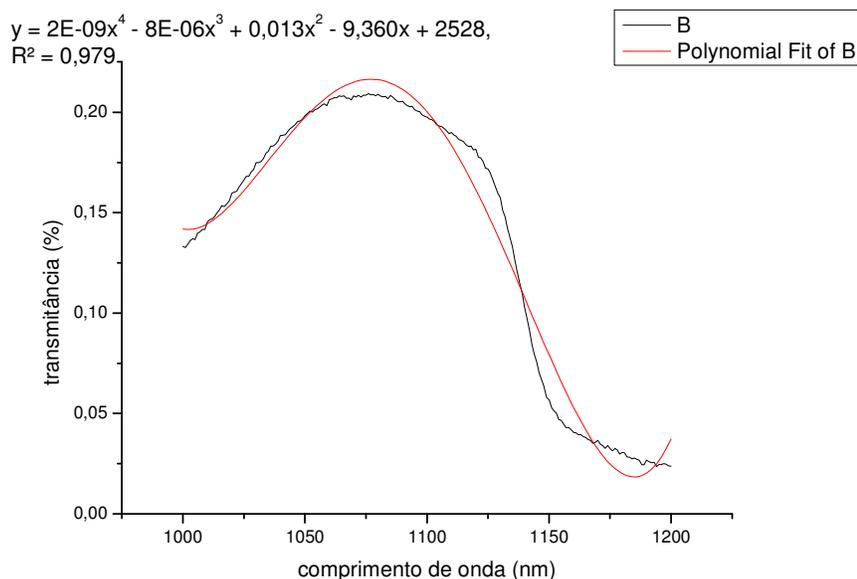
$$\alpha = \frac{-\ln(T)}{x}$$

Sendo T a transmitância e x a espessura do material (1000 $\mu\text{m}$ ). Assim o coeficiente de absorção é igual a  $1,61 \cdot 10^{-3}$ .

A profundidade de absorção óptica a ser utilizada como parâmetro para o laser é determinada por:

$$\delta = \frac{1}{\alpha}$$

Obtemos então que o valor da absorção óptica é 621  $\mu\text{m}$ .



**Figura 6 NIR referente a transmissão da amostra no comprimento de onda do laser de 1070nm.**

## 4.2 Caracterização da formação do hidrogel

### 4.2.1 Análise reológica

A figura 7 apresenta a evolução de  $G'$ ,  $G''$  e  $(\eta^*)$  em função da temperatura da blenda PVAI/PEG. A amostra de PVAI/PEG apresenta um módulo de armazenamento cerca de 10 vezes inferior ao módulo de perda, resultado indicativo de comportamento viscoso dominante e de uma baixa elasticidade (REZENDE, 2009) e confirmando que as características de um sólido elástico não são atingidas antes da região de gel (COSTA 2005).

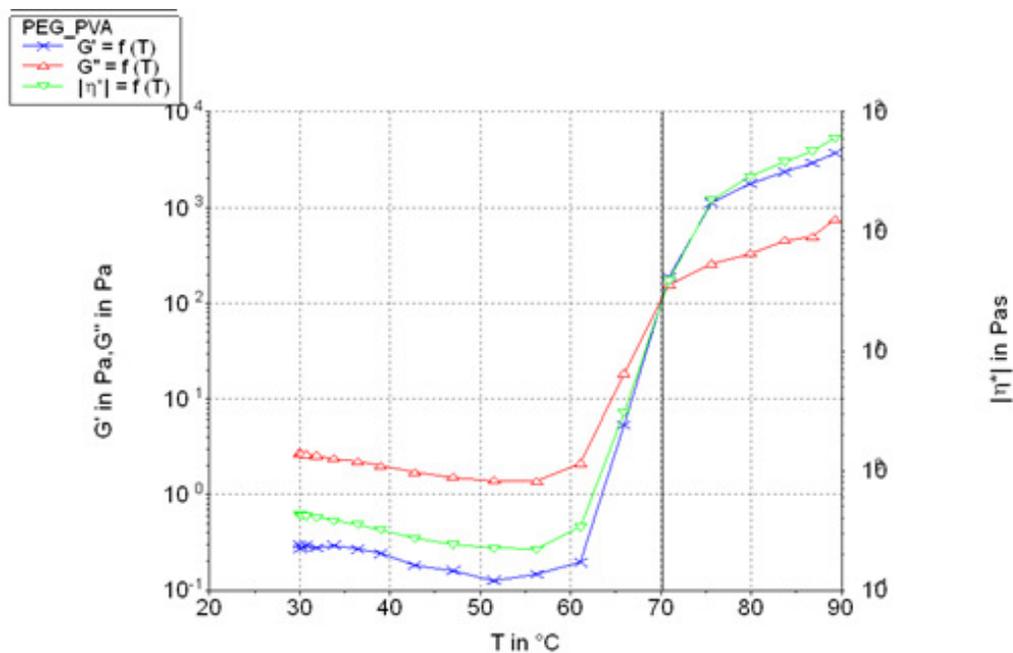
Com o aumento de temperatura, o material se comporta termoplasticamente e pode ser observada também uma leve diminuição do módulo de viscosidade dinâmica complexa  $(\eta^*)$ , até ser atingida uma temperatura aproximada de 60°C a partir da qual há o início do processo de reticulação do PVAI/PEG com a formação de uma rede tridimensional. Esta diminuição de viscosidade ocorre devido à destruição gradativa das forças de interação (van der Waals) existentes na amostra ainda não curada (WAN, 2010).

Os módulos mostram evidências reológicas claras da transição sol-gel na rede PVAI/PEG em função da temperatura. Abaixo da temperatura de gelificação  $t^* < 70^{\circ}\text{C}$ , a reologia é dominada pelo  $G''$ . Acima de  $t^*$ , o  $G'$  domina a baixa frequência. As propriedades mecânicas estão relacionadas a deformação a uma carga ou força aplicada, como exemplo temos o módulo elástico (CHEN, 2010).

Durante a análise verificou-se uma evolução significativa da  $|\eta^*|$  após a passagem pela região de mínimo de viscosidade, caracterizando um aumento contínuo da componente elástica, que ocorre devido ao aumento da massa molar provocada pelo início da reticulação na quebra das ligações químicas, pela formação de uma rede formada por partículas ou agregados interconectados por interações elásticas. Durante a cura, à medida que a reação ocorre, as cadeias do polímero crescem depois se ramificam e em função da densidade de ligações cruzadas, sua flexibilidade e mobilidade diminuem (COSTA, 2005).

A temperatura de gel foi obtida pelo método de cruzamento entre os módulos  $G'$  e  $G''$ , em que os componentes viscoso e elástica são iguais (CHEN, 2010).

Depois de  $G'=G''$ , observa-se que o armazenamento de energia é maior do que dissipado.

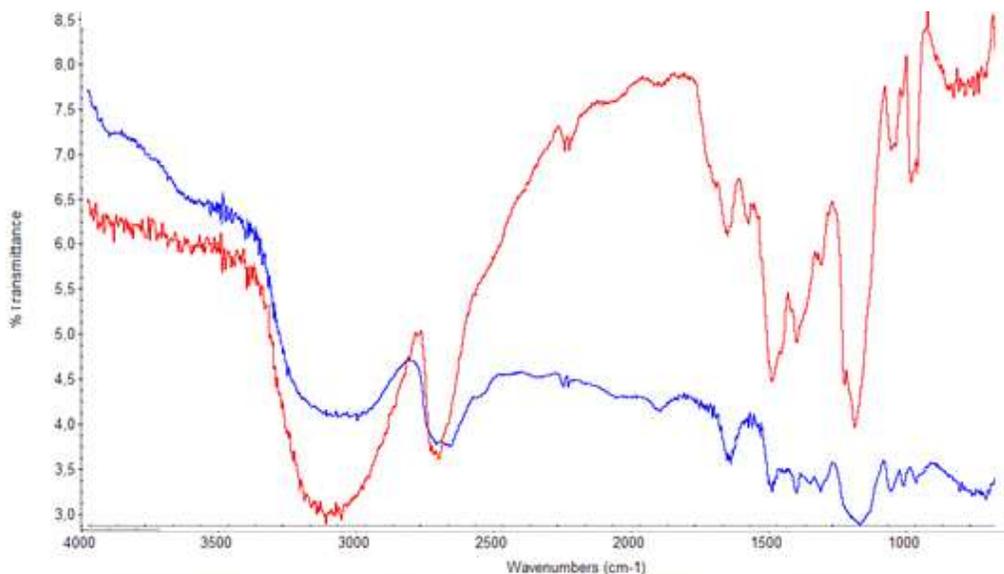


**Figura 7** Parâmetros reológicos durante o processo de cura do material. Pode-se observar o ponto de geleificação a  $70^{\circ}\text{C}$ .

#### 4.2.2 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Foram feitas análises de infravermelho para avaliar a eficiência da grafitação do PVAI com o PEG através do consumo dos grupos hidroxila e o aparecimento dos grupos éster. Os espectros de FTIR do PVAI/PEG apresentaram-se dentro da faixa  $4000-500\text{ cm}^{-1}$ , como mostrado nas Figuras 8-11.

A figura 8 Apresenta os espectros de infravermelho para o PVAI e PEG puro. A banda no comprimento de onda de  $3150\text{ cm}^{-1}$  é relativa ao grupo hidroxila ( $\nu\text{ OH}$ ) de ambos os polímeros (BURANACHAI, 2010; MANSUR, 2004; WANG, 2009) e em  $2750\text{ cm}^{-1}$  podemos observar a banda referente ao grupamento  $\text{CH}_2$  do PEG (WAN, 2010).



**Figura 8. Espectros de FTIR de PVA e PEG puro. O PVA está representado em vermelho e o PEG em azul.**

O pico em  $1090-1143\text{ cm}^{-1}$  está relacionado com estiramento  $\nu\text{CO}$ , este pico é atribuído à cristalinidade do PVAI (MANSUR, 2004). Também se verificou, com diferentes intensidades nos diferentes modos de grafitação, a presença de bandas em  $1444\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta\text{CH}_2$ ) e  $852\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CH}_2$ ) característicos do PVAI (MANSUR, 2004). O pico em  $1263\text{ cm}^{-1}$  é devido à vibração  $\nu\text{CH}$  do PVAI (MANSUR, 2004; ABD ALLA, 2004) e em  $1110\text{ cm}^{-1}$  esta vibração é referida ao PEG (SAWHNEY,1993).

A região do espectro do PVAI/PEG mostrado na Figura 9-11 espectro (a) indicou uma banda larga e intensa devido à presença de grupos hidroxila (OH) em  $3300-3700\text{ cm}^{-1}$ . O pico mais próximo a  $3700\text{ cm}^{-1}$  está relacionado ao OH do PVAI livre do radical álcool (MANSUR, 2004), enquanto o pico a  $3300\text{ cm}^{-1}$  está relacionado à formação de pontes de hidrogênio.

A análise dos espectros apresentados na figura 10 espectro (d) revela uma diminuição das bandas relativas aos grupos hidroxilas para os filmes da blenda PVAI/PEG grafitizados. A menor quantidade dos grupos hidroxilas foi observada para o filme feito na presença de laser (fig 9 espectro (a)).

Nas figuras 9-11 têm-se os espectros dos filmes de PVAI grafitizados com PEG. Foi observada uma diminuição na transmissão das bandas relativas aos grupos hidroxila com o aumento do tempo de exposição ao método de aquecimento.

O PVAI puro antes 99% hidrolisado e sem presença de grupamento acetato, começa a aparecer grupos acetato na cadeia polimérica durante o processo de grafitização que correspondem a uma banda no comprimento de onda de  $1780\text{ cm}^{-1}$ , relativa aos grupos carbonila (MANSUR, 2004; NUGENT, 2005), isso ocorre devido o início do processo da formação do hidrogel no qual o iniciador permite originar radicais livres na molécula de PVAI.

Com o decorrer do aumento do tempo de exposição aos métodos de reticulação, em todas as amostras, observa-se o aparecimento de bandas nos filmes grafitizados no comprimento de onda em de  $1600\text{ a }1800\text{ cm}^{-1}$ . Esse comprimento de onda é relativo aos grupos éster que são formados na reação de grafitização (Figura 8 espectro (e)) (Abd Alla, 2004).

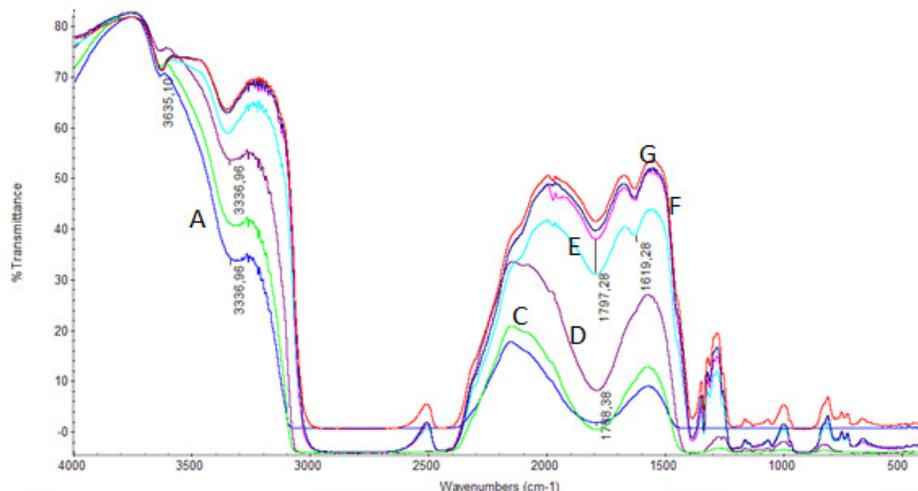
Com a ativação do iniciador, a banda larga de carbonila acetato foi deslocada, apresentando dois novos picos de  $1620\text{ cm}^{-1}$  e  $1800\text{ cm}^{-1}$ . O grupamento formado a  $1792\text{ cm}^{-1}$  está relacionado à vibração da banda larga do grupamento carbonila C=O do grupo éster, caracterizando o material como polar. A outra banda é a vibração referente ao oxigênio do grupamento éster.

A região deste comprimento de onda é relativo aos grupos carbonilas dos grupos éster. Supõe-se que o hidrogênio ligado a carbonila é uma indicação de uma interação entre o oxigênio e um grupo hidroxila ao longo de uma cadeia de PVAI (UALU, 2010) formando um grupo éster. Segundo pesquisadores, a intensidade das bandas em  $1800\text{ cm}^{-1}$  é típica do grupo éster, e a banda fica maior com o aumento da densidade de reticulação (SMITH, 2009). Podemos observar que o material grafitizado na presença de laser apresentou a maior banda neste comprimento de onda.

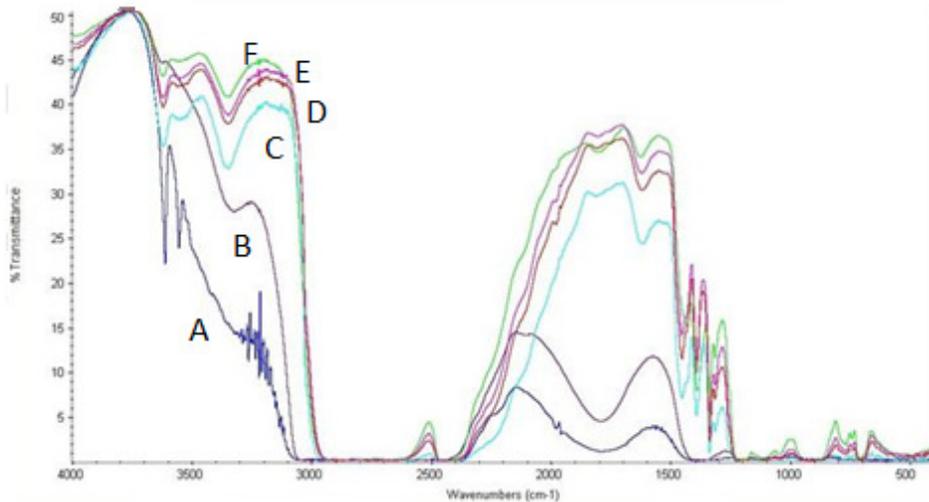
Em diversos materiais, a presença do grupo funcional éster sugere a existência de plasticidade, o que neste caso específico, confere os resultados vistos pela reologia da amostra. Logo, a presença de grupamento éster indica a existência de propriedade de maleabilidade da amostra (CHEN, 2010).

Quando os filmes são efetivamente grafitizados, a transmitância relativa aos grupos hidroxila depois do grafitizado permanece praticamente inalterada. Porém, para o método com laser houve uma maior diminuição na transmitância destes grupamentos do que quando comparado aos outros métodos de exposição. Isso está de acordo com os resultados dos testes de DSC.

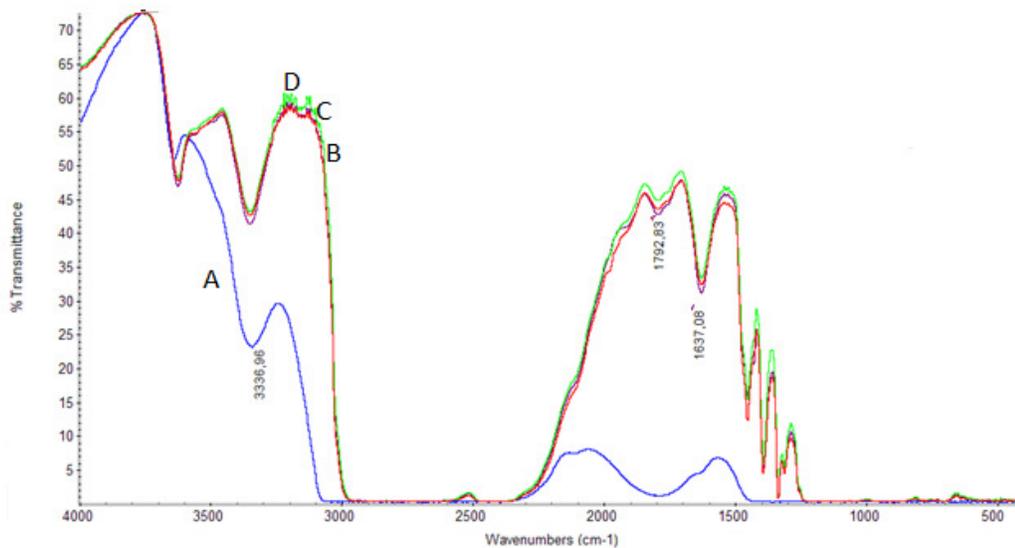
Os filmes grafitizados com luz infravermelha apresentaram leve coloração amarelada, porém pelos outros métodos, se apresentaram opticamente transparente (figura 12), evidências que segundo Praptowidodo (2005) isto tenha correlação com a estabilidade térmica, com o descoloramento indicando início de degradação.



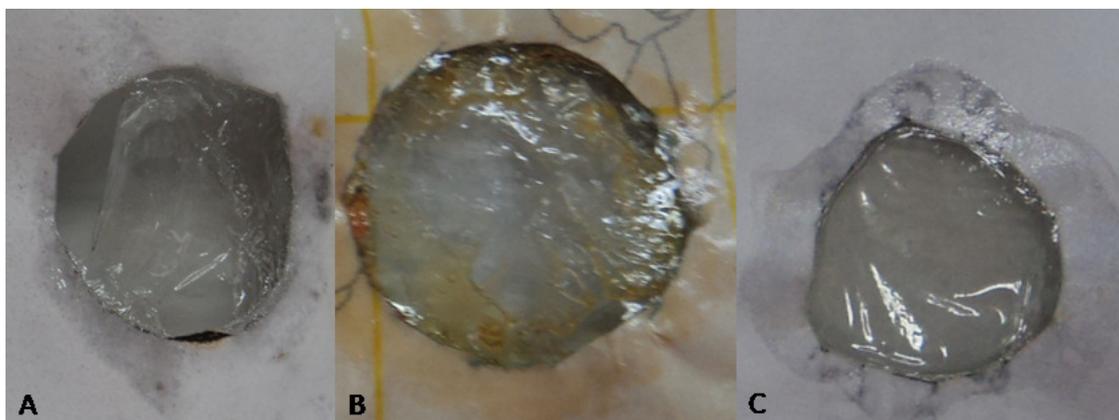
**Figura 9** Espectro de FTIR acompanhamento de cinética com laser da amostra da blenda PVA/PEG na presença de laser Yb. A-G refere-se aos espectros em ordem crescente de tempo exposto ao laser.



**Figura 10** Espectro de FTIR acompanhamento de cinética da amostra da blenda PVA/PEG na presença de luz infravermelho. A-F refere-se aos espectros em ordem crescente de tempo de exposição à luz.



**Figura 11** Espectro de FTIR acompanhamento de cinética da amostra da blenda PVA/PEG na presença de temperatura a 90°C. A-D refere-se aos espectros em ordem crescente de tempo de exposição à temperatura.



**Figura 12** Coloração das amostras grafitizadas a) por laser, b) luz infravermelho, c) temperatura.

#### **4.2.3 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)**

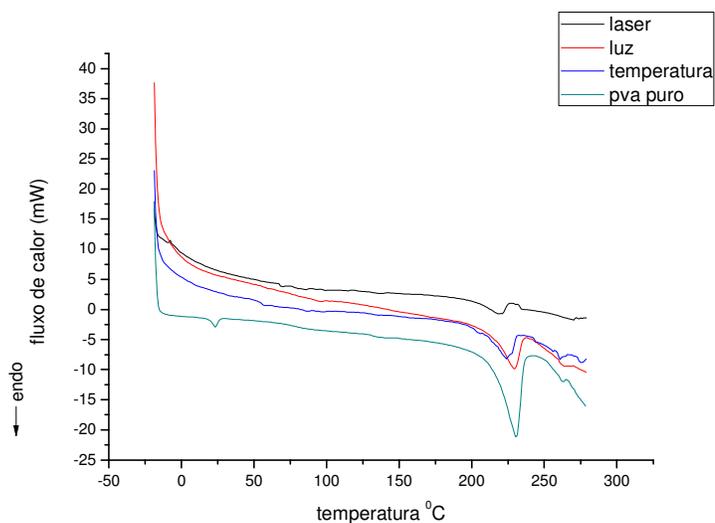
A técnica de DSC dos filmes de PVAI/PEG grafitizados e PVAI puro são mostrados na Figura 13.

Os filmes obtidos na presença de diferentes métodos mostraram uma curva endotérmica acentuada, no segundo aquecimento do DSC, com pico a 225 °C. Este pico indica que nas condições estudadas não houve reticulação do material, porém ocorreu a grafitização do PVA, pois o material reticulado é um termofixo e não apresenta fusão e um grafitizado é um termoplástico.

A incorporação do PEG não causa uma mudança significativa no valor da Temperatura de fusão ( $T_m$ ) como mostrado na figura. Isso indica que a adição do PEG não afeta a estrutura do cristal e eficientes ligações moleculares no polímero híbrido, provavelmente por ser um polímero com uma grande quantidade de estrutura amorfa (USLU, 2010; (Zhou, 2009).

Na amostra grafitizada pelo laser podemos observar uma diminuição do pico da  $T_m$ , indicando menor cristalização, logo uma grafitização com estruturas mais organizadas e homogêneas (USLU, 2010). Já na amostra formada na presença de luz infravermelho, podemos observar um pico maior da  $T_m$ , indicando uma grafitização com prováveis presença de domínios na amostra (MA, 2007). Tais resultados são consistentes quando observado na microscopia ótica

com a observação de um material com uma superfície lisa na amostra feita com laser. O material obtido com tratamento térmico indicado no gráfico como temperatura, obteve propriedades semelhantes ao material tratado com luz infravermelho.



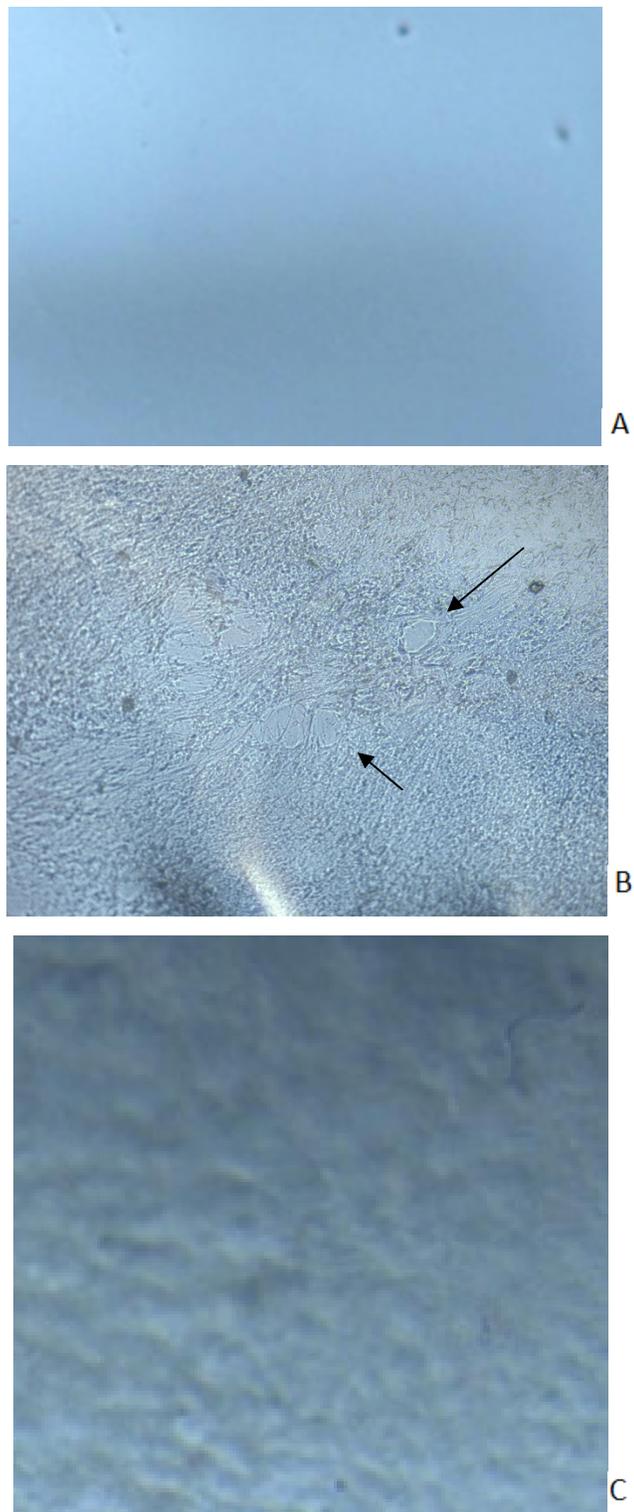
**Figura 13 DSC das amostras obtidas na presença de laser, luz e temperatura e a amostra de PVAI puro.**

#### 4.2.4 Microscopia óptica

Com a análise microscópica das amostras do hidrogel (Figura 14a-c) foi possível observar ampliações de estruturas pequenas e analisar homogeneidade na superfície do material.

Durante o processo de análise microscópica observou-se que a blenda polimérica apresentou alterações em sua estrutura conforme o método de produção do hidrogel, isto ocorreu principalmente pela grafitação do material. Os polímeros em geral apresentam em função da variação dos métodos de fabricação de hidrogel exposto ao material, graus de grafitação diferentes.

As Figuras mostram uma distribuição mais homogênea nos hidrogéis formados na presença de laser e temperatura a 90 °C (Figuras 14a e c). As amostras com exposição à luz infravermelho apresentaram domínios (Figura 14b). Estes domínios podem ser pontos na superfície capazes de reter água, indicando uma grafitação mais efetiva para a aplicação em reparo de cartilagem articular.



**Figura 14** Micrografias das membranas PVA/PEG expostas ao: A, laser. B, luz infravermelho e C temperatuta a 90°C.

## **CAPÍTULO 5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA PRÓXIMOS TRABALHOS**

A reticulação é um processo que utiliza um iniciador como catalisador para iniciar cisão nas cadeias poliméricas deixando estas ligações reativas. Após o início da reação ocorre uma interligação das moléculas do polietileno glicol com o polivinil álcool e transforma a massa originalmente líquida, primeiro em gel e depois em sólido. Com o aumento das interligações é reduzida a quantidade de vibração das moléculas até elas ficarem praticamente sem movimento.

A cinética de formação do hidrogel pôde ser acompanhada pelas interações químicas entre as moléculas dos polímeros no ensaio de FTIR.

A formação do hidrogel foi confirmada pela reometria de placas paralelas, através da mudança dos módulos de elasticidade e viscosidade na presença de cisalhamento a uma temperatura de 70 °C, indicando um material mais elástico do que viscoso, que é uma característica de um hidrogel.

Foi possível determinar as características físicas do material, como densidade, condutividade térmica e absorção óptica, que possibilitarão definir parâmetros otimizados do laser a serem utilizados para a fabricação do hidrogel via prototipagem rápida.

O material fabricado com a luz infravermelho apresentou domínios em sua estrutura, indicando um local provável para contenção de água.

A análise térmica das amostras indica que o material na presença do laser possui uma menor cristalização quando comparada aos outros métodos de exposição.

Foi concluído que a blenda PVA/PEG obtido nas condições aqui descritas - presença luz infravermelho, laser ou tratamento térmico em temperatura de 90°C - permite a obtenção de um hidrogel graftizado porém não reticulado.

Para a continuação deste trabalho será realizados os ensaios de simulação no programa ANSYS para determinar os parâmetros adequados do laser e a fabricação deste na máquina de prototipagem.

Algumas sugestões para próximos trabalhos são:

- avaliação da resistência mecânica do hidrogel formado.

- análise citotóxica do material.
- análise *in vivo* para saber a resposta do corpo ao hidrogel.
- estudar a conversão da grafitação, para saber quanto do material foi grafitado.
- estudar outras aplicações do material além da reconstrução da cartilagem, como por exemplo, curativo para queimadura.
- avaliar o método de formação do hidrogel, alterando o laser que atua na região do infravermelho, para o UV.
- otimizar o processo de fabricação do hidrogel, alterando a atmosfera.

## CAPÍTULO 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**ABD ALLA, SG. 2004.** *Journal of Applied Polymer Science*. 2004, pp. 167–176.

**ARANGUREN, MI. 1988.** Modulus of Polybutadiene Networks Made by Hydrosilation Cross-Linking. *Macromolecules*. 1988, pp. 2484-2491.

**BEYSENS, D. 2010.** Possibility of long-distance heat transport in weightlessness using supercritical fluids. *PHYSICAL REVIEW*. 2010, pp. 1-11.

**BRYANT, SJ. 2001.** The effects of scaffold thickness on tissue engineered cartilage in photocrosslinked poly(ethylene oxide) hydrogels. *Biomaterials*. 2001, pp. 619-626.

**BURDICK, JA. 2002.** Photoencapsulation of osteoblasts in injectable RGD-modified PEG hydrogels for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2002, pp. 4315–4323.

**BUTTERICK, LH. 2007.** Controlling hydrogelation kinetics by peptide design for three-dimensional encapsulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007, pp. 7791-7796.

**BYRNE, ME. 2008.** Molecular imprinting within hydrogels II: Progress and analysis of the field. *International Journal of Pharmaceutics. Review*. 2008, pp. 188-212.

**CHANDRA, R. 1998.** BIODEGRADABLE POLYMERS. *Prog. Polym. Sci.* 1998, pp. 1273–1335.

**CHEN, DTN. 2010.** Rheology of Carbon Nanotube Networks During Gelation. *Macromolecules*. 2010, pp. 2048–2053.

**COSTA, LC. 2005.** Estabelecimento do ciclo de cura de pr'e-impregnados aeronauticos. *Polimeros: ciência e tecnologia*. 2005, pp. 224-231.

**COSTA, ML. 1999.** Métodos de Estudo da Cinética de Cura de Resinas Epóxi. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. 1999, pp. 37-44.

**DING, M. 1998.** Mechanical properties of the normal human tibial cartilage-bone complex in relation to age. *Clin. Biomech.* . 1998, pp. 351–358.

**ELDER, BD. 2009.** Hydrostatic Pressure in Articular Cartilage Tissue Engineering: From Chondrocytes to Tissue Regeneration. *Tissue engineering: Part B* . 2009.

**ELIE, AG. 2010.** Electroconductive hydrogels: Synthesis, characterization and biomedical applications. *Biomaterials* . 2010, pp. 2701–2716.

**ELISSEFF, JK. 2002.** Biological Response of Chondrocytes to Hydrogels. *ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*. 2002, pp. 118–122.

**FEUSTEL, M. 2010.** Detailed analysis of curing reactions of polyurethane resins using the Rheonaut technology for simultaneous rheometry and FTIR. *Thermo Fisher Scientific Inc*. 2010, pp. V-247\_09.10.

**GOSAIN, AK. 1999.** Biomaterials in the face: benefits and risks. Review. . *J Craniofac Surg* . 1999, pp. 404-414.

**HAN, SK. 2010.** Mechanical loading of in situ chondrocytes in lapine retropatellar cartilage after anterior cruciate ligament transection. *J. R. Soc. Interface*. 2010, pp. 895–903.

**HARO-PEREZ, C. 2009.** Confinement-induced fluid-gel transition in polymeric solutions. *Langmuir*. 2009, pp. 8911–8914.

**HENCH, LL. 1993.** Introduction to bioceramics . *Singapore: Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd*. 1993, pp. 1-15.

**HEUSSINGER, C. 2007.** Nonaffine rubber elasticity for stiff polymer networks. *Physical review*. 2007, pp. 1-12.

**HUTMACHER, DW. 2007.** State of the art and future directions of scaffolds-bases bone engineering from a biomaterials perspective. *J. Tissue Eng Regen Med* . 2007, pp. 245-260.

**Kim, SR. 2009.** Novel photocrosslinkable polymeric electrolyte system based on poly(ethylene glycol) and trimethylolpropane triacrylate for dye-sensitized long-term. *Electrochimica Acta*. 2009, pp. 6306–6311.

**KIZILEL, S. 2004.** Photopolymerization of Poly(Ethylene Glycol) Diacrylate on Eosin-Functionalized Surfaces . *Langmuir* . 2004, pp. 8652-8658.

**KLOUDA, L. 2008.** Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications . *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008, pp. 34-45.

**KODERA, Y. 1998.** Pegylation of proteins and bioactive substances for medical and technical applications . *Prog Polym Sci*. 1998, pp. 1233-1271.

**KRZEMINSKI, M. 2010.** Calorimetric Characterization of the Heterogeneities Produced by the Radiation-Induced Cross-Linking Polymerization of Aromatic Diacrylates. *Macromolecules*. 2010, pp. 3757–3763.

**KUETTNER, KE. 2005.** Cartilage degeneration in different human joints. *OsteoArthritis and Cartilage* . 2005, pp. 93-103.

**LAURENCIN, C. 2006.** Bone graft substitutes . *Expert Rev Med Devices*. . Review. 2006, pp. 49-57.

**LEBOURG, M. 2008.** Biodegradable polycaprolactone scaffold with controlled porosity obtained by modified particle-leaching technique. . *Mater Sci: Mater Med*. . 2008, pp. 2047-2053.

**LI, J. 2003.** Injectable drug-delivery systems based on supramolecular hydrogels formed by poly(ethylene oxide)s and alpha- cyclodextrin . *Wiley Periodicals, Inc*. 2003, p. 196.

**LUO, J. 2007.** Preparation, Characterization, and Application of Poly(vinyl alcohol)-graft-Poly(ethylene glycol) Resins: Novel Polymer Matrices for Solid-Phase Synthesis. *J. Comb. Chem*. 2007, pp. 582-591.

**MA, Z. 2007.** Surface modification and property analysis of biomedical polymers used for tissue engineering. *Colloid and Surfaces B: Biointerfaces*. 2007, pp. 137-157.

**MOW, VC. 1993.** Biomechanics of diarthrodial joints: a review of twenty years of progress. . *J. Biomech. Eng.* . 1993, pp. 460–467.

**NAGARAJAN, S. 1998.** Poly(ethylene glycol) block copolymers by redox process: kinetics, synthesis and characterization. *Pure & Appl. Chem*. 1998, pp. 1245-1248.

**NALAWADE, SP. 2007.** Batch production of micron size particles from poly(ethylene glycol) using supercritical CO<sub>2</sub> as a processing solvent. *Chemical Engineering Science*. 2007, pp. 1712 – 1720.

**OCHS, bg. 2010.** Remodeling of Articular Cartilage and Subchondral Bone After Bone Grafting and Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation for Osteochondritis Dissecans of the Knee. *The American Journal of Sports Medicine*. December de 2010, pp. 1-10.

**ONOFRI, M. 2010.** Effects of Anisotropic Thermal Conductivity in Magnetohydrodynamics Simulations of a Reversed-Field Pinch. *Physical review letters*. 2010, pp. 1-4.

**ORAL, E. 2004.** Responsive and recognitive hydrogels using star polymers . *Wiley Periodicals, Inc.* 2004, p. 439.

**PRAPTOWIDODO, VS. 2005.** Influence of Swelling on Water Transport Through PVA-Based Membrane. *Molecular Structure.* 2005, pp. 207-212.

**RALAUFFS, B. 2008.** Distinct horizontal patterns in the spatial organization of superficial zone chondrocytes of human joints. *J Struct Biol.* May de 2008, pp. 335–344.

**REZENDE, RA. 2009.** Rheological Behavior of Alginate Solutions for Biomanufacturing. *Journal of Applied Polymer Science .* 2009, pp. 3866–3871 .

**REZWAN, K. 2006.** Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2006, pp. 3413-3431.

**RILEY, SL. 2001.** Formulation of PEG-based hydrogels affects tissue-engineered cartilage construct characteristics . *Journal of materials science: materials in medicine.* 2001, pp. 983-990.

**Rognon, p. 2010.** Thermal Transients and Convective Particle Motion in Dense Granular Materials. *Physical review letters.* 2010, pp. 1-4.

**SANCHEZ. 2006.** Evaluation of mechanical properties os polyamides used in rapid prototyping and manufacturing. *Congresso 17º CBECIMat 2006.* 15 A 19 de novembro de 2006.

**SANTOS, LA. 2002.** Desenvolvimento de cimento de fosfato de cálcio reforçado por fibras para uso na área médico- odontológica. *Tese de doutorado. Universidade estadual de campinas- SP, Brasil.* 2002.

**SHIN, H. 2003.** Biomimetic materials for tissue engineering. *Biomaterials.* 2003, pp. 4353-4364.

**SKARDAL, A. 2010.** Bioprintingvessel-likeconstructs using hyaluronan hydrogels crosslinked with tetrahedral polyethyleneglycol tetracrylates. *biomaterials.* 2010, pp. 6173-6181.

**SMITH, TJ. 2009.** The rheological and thermal characteristics of freeze- hawed hydrogels containing hydrogen peroxide for potential wound healing applications. *J ournal of the mechanical behavior of biomedical materials.* 2009, p. 2 6 4 ± 2 7 1.

**STAMMEN, JA. 2001.** Mechanical properties of a novel PVA hydrogel in shear and uncon"ned compression . *Biomaterials .* 2001, pp. 799-806.

**STEMAN, PAM. 2004.** Polymerization and Network Formation of UV-Curable Systems Monitored by Hyphenated Real-Time Dynamic Mechanical Analysis and Near-Infrared Spectroscopy. *Macromolecules*. 2004, pp. 7001-7007.

**SUI, Y. 2009.** Mechanical Injury Potentiates Proteoglycan Catabolism Induced by Interleukin-6 With Soluble Interleukin-6 Receptor and Tumor Necrosis Factor in Immature Bovine and Adult Human Articular Cartilage. *Arthritis & Rheumatism*. October de 2009, pp. 2985–2996.

**TEMENOFF, SJ. 2000.** Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering . *Biomaterials*. 2000, pp. 2405-2412.

**URBAN, MW. 1989.** On the Sensitivity of Photoacoustic Fourier Transform Infrared Spectroscopy to Cross-Linking Reactions. *Macromolecules* . 1989, pp. 1486-1487.

**VANDERHOOF, JL. 2009.** Rheological Properties of Cross-Linked Hyaluronan–Gelatin Hydrogels for Tissue Engineering. *Macromol. Biosci*. 2009, pp. 20-28.

**WAN, LQ. 2010.** Matrix Deposition Modulates the Viscoelastic Shear Properties of Hydrogel-Based Cartilage Grafts. 2010, pp. -36.

**WENG, LH. 2010.** Control of Dkk-1 Ameliorates Chondrocyte Apoptosis, Cartilage Destruction, and Subchondral Bone Deterioration in Osteoarthritic Knees. *Arthritis & Rheumatism*. May de 2010, pp. 1393–1402.

**WILLIAMS, DF. 2009.** On the nature of biomaterials. *Biomaterials* . 2009, pp. 5897–5909.

**WU, Q. 2010.**  $\beta$ -catenin, cartilage, and osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci*. March de 2010, pp. 344–350.

**YU, H. 2008.** Effect of porosity and pore size on microstructures and mechanical properties of poly- $\epsilon$ -caprolactone-hydroxyapatite composites. *J. Biomed. Mat. Res. Part B: applied biomaterials*. 2008, pp. 541-547.

**ZHAN, JM. 2010.** Three-dimensional double-diffusive Marangoni convection in a cubic cavity with horizontal temperature and concentration gradients. *Physical review*. 2010, pp. 1-14.

**ZHOU, XM. 2009.** Preparation and Characterization of PEG/MDI/PVA Copolymer as Solid–Solid Phase Change Heat Storage Material. *Journal of Applied Polymer Science*. 2009, pp. 2041–2045.

**ZIM, S. 2004.** Skeletal volume enhancement: implants and osteomies . *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004, pp. 349-356.

**ZUSTIAK, SP. 2010.** Influence of cell-adhesive peptide ligands on poly(ethylene glycol) hydrogel physical, mechanical and transport properties. *Acta Biomaterialia* . 2010, pp. 3404–3414.