

Polímeros como biomateriais para o tecido cartilaginoso

Polymers as biomaterials for cartilaginous tissue

George Gonçalves dos Santos¹, Sônia Maria Oliveira Cavalcanti Marinho², Fúlvio Borges Miguel³

¹Bacharel em Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia,

²Doutora em Nutrição, Professora Adjunto do Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia,

³Doutor em Patologia Humana, Professor Adjunto, Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Resumo

Lesões traumáticas ou degenerativas do tecido cartilaginoso, na maioria das vezes, acarretam na perda tecidual com comprometimento funcional e, às vezes, estético. Tendo em vista que este tecido apresenta baixa capacidade regenerativa, sua reparação é finalizada com formação de tecido conjuntivo fibroso. Na tentativa de superar estes problemas, os pesquisadores da área da bioengenharia tecidual têm desenvolvido e aperfeiçoado diferentes técnicas regenerativas e biomateriais com a finalidade de regenerar este tecido e, desta forma, reabilitar os indivíduos acometidos. Assim sendo, os polímeros têm sido amplamente utilizados, pois apresentam vantagens como biocompatibilidade, flexibilidade, processabilidade, biodegradação, e baixo custo de fabricação em relação aos demais biomateriais. Ainda, podem ser fabricados em uma variedade de formatos e formas de apresentação como arcabouços, filmes, fibras, blendas, géis, dentre outros. Por isto, estes biomateriais têm sido avaliados em diferentes experimentos *in vitro* e *in vivo* e demonstrado resultados promissores para a aplicação clínica. Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar os principais resultados das pesquisas com a utilização dos polímeros como biomateriais para a regeneração do tecido cartilaginoso.

Palavras chave: Materiais biocompatíveis. Engenharia tecidual. Polímeros. Cartilagem.

Abstract

Traumatic and degenerative injuries of cartilaginous tissue, most times, causes tissue loss with functional and, sometimes, aesthetic impairment. In view that this tissue has poor regenerative capacity, its reparation is finalized with connective fibrous tissue formation. In an attempt to overcome these problems, the tissue engineering researchers have developed different regenerative techniques and biomaterials to regenerate this tissue and, thus, rehabilitate the affected individuals. Therefore, the polymers have been widely used, because they present advantages such as biocompatibility, flexibility, processability, biodegradation, and low cost of fabrication in relation to the other biomaterials. However, they can be produced in a variety of formats and presentation forms as scaffolds, films, fibers, blends, gels, among others. For this reason, these materials have been evaluated in different experiments *in vitro* and *in vivo* and they have shown promising results for clinic application. In this context, the objective of the present work is to present the main research findings with the use of polymers as biomaterials for regeneration of cartilaginous tissue.

Keywords: Biocompatible materials. Tissue Engineering. Polymer. Cartilage.

INTRODUÇÃO

A regeneração tecidual tem sido o objetivo de diferentes procedimentos cirúrgicos reparadores desde a antiguidade até os dias atuais (AMBROSIO, 2006). Contudo, em alguns casos, a estrutura biológica de um determinado órgão e/ou tecido pode não ter capacidade regenerativa ou apresentar limitações neste mecanismo, como, por exemplo, o tecido cartilaginoso (TCa). Nestes casos, a alternativa mais viável para o restabelecimento funcional e/ou estético é estimular a regeneração tecidual ou substituir o tecido e/ou órgão por biomateriais (AMBROSIO, 2006).

Estes, são substâncias ou materiais projetados para interagir com os tecidos vivos e, assim, estimular as

funções corporais para as quais foram projetados (MARTIN, 2000). Para tanto, necessitam ser biocompatíveis para não induzir a uma resposta inflamatória exacerbada (MARTIN, 2000), evitando, desta forma, a rejeição pelo organismo (ANDERSON et al., 2008). Ainda, podem ser utilizados como dispositivos odontológicos e médicos-hospitalar (MARTIN, 2000), como, por exemplo, braquetes ortodônticos, sondas nasogástricas, balão intragástrico, dentre outros.

Vale ressaltar que, a implantação desses materiais nos tecidos vivos é sempre seguida por uma inflamação, devido às rupturas vasculares e teciduais ocorridas durante o procedimento cirúrgico (ROSA et al., 2003; ANDERSON et al., 2008). O tipo, intensidade e duração desta resposta inflamatória dependem das características físico-químicas de cada biomaterial. Esta reação, de um modo geral, é do tipo crônica, com a presença de células gigantes do tipo corpo estranho, circunja-centes ao biomaterial (ANDERSON et al., 2008).

Correspondência / Correspondence: George Gonçalves dos Santos.
Local: Loteamento Parque Tamarineiro, rua C, nº 120, São Benedito,
Santo Antônio de Jesus, CEP – 445701-011, Bahia, Brasil. Fone:
(75)81620075 E-mail: geo.ccs@gmail.com

Nota-se, assim, que a biocompatibilidade é um dos principais fatores correlacionados com o sucesso da aplicação clínica dos biomateriais e, desta forma, um dos pontos desafiadores no desenvolvimento destes produtos (SCHNEIDER et al., 2011). Em algumas aplicações, a biodegradação do biomaterial, também, influencia a resposta tecidual.

Os biomateriais podem ser produzidos a partir de diferentes matérias-primas como metais, cerâmicas e polímeros (MARTIN, 2000); e disponibilizados em diferentes formatos e formas de apresentação, tais como adesivos, géis, cilindros, discos, microesferas, grânulos, filmes, membranas, pós, plásticos, blendas, borrachas, fibras, espumas, dentre outros (MARTIN, 2000; Koutsos, 2009).

Os metais são os principais materiais utilizados na confecção de implantes que serão submetidos a grandes forças mecânicas, como, por exemplo, haste femoral, bandeja tibial (GOMES, 2010) e implantes dentários. Os cerâmicos são empregados em aplicações para promover a regeneração óssea por, geralmente, conterem minerais em sua composição. Dentre estes pode-se citar a hidroxiapatita, natural ou sintética, o Bio-Oss® e o Bioglass®.

Já os polímeros, por apresentarem boa biocompatibilidade; flexibilidade; biodegradação, que gera produtos atóxicos que podem ser eliminados por vias metabólicas normais; processabilidade; e baixo custo, são os mais versáteis (YOUNG; LOVELL, 1991; KOUTSOS, 2009; ALMEIDA, 2010). Isto ocorre devido à ampla variedade de arranjos estruturais tridimensionais (3D) e composições químicas que diferenciam cada polímero. Assim, estes materiais podem ser usados nos diferentes tecidos ou sistemas, nas mais diversas aplicações, como ceratopróteses córneas (TOCCE et al., 2012), fibras musculares de polímeros condutores, tubos guias para nervos, dentre outros.

Quanto à sua origem, os polímeros podem ser classificados em naturais, de origem vegetal (amido e alginatos) ou animal (colágeno, ácido hialurônico e quitina); naturais geneticamente modificados (polihidroxibutirato [PHB], polihidroxivalerato [PHV]); e sintéticos (poli(butileno succinato)[PBSu], policaprolactona [PCL], polietileno [PE], poli(ácido láctico) [PLA], poli(vinil álcool) [PVOH]), produzidos pelo ser humano por meio da reação de polimerização de moléculas simples (YOUNG ; LOVELL, 1991; ALMEIDA, 2010).

Em aplicações biomédicas, de acordo com seu comportamento após implantação in vivo, os biomateriais poliméricos podem ser classificados como biodegradáveis e não biodegradáveis (TAVARES, 2011). Os biodegradáveis possuem heteroátomos na sua cadeia principal, o que lhes confere degradação (ALMEIDA, 2010). Estes podem ser naturais (quitosana, celulose e outros), naturais modificados geneticamente (PHB, PHV) ou sintéticos (PCL, PLA, PVOH e PBSu) (ALMEIDA, 2010).

Já os polímeros não biodegradáveis apresentam

ligações do tipo carbono-carbono (C-C) em sua cadeia principal e, assim, resistem à degradação (TAVARES, 2011). Estes podem ser naturais – derivados de celulose – (etilcelulose [EC], carboximetilcelulose [CMC]) (OLIVEIRA; LIMA, 2006) ou sintéticos (poliestireno, poli(acrilamida), poli(óxido de etileno) [PEO] e polietilenoglicol [PEG]) (SEVERINO et al., 2011).

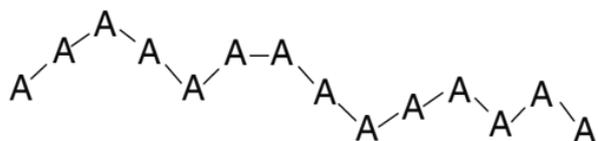
Os avanços científicos e tecnológicos ocorridos nos últimos anos têm favorecido um aumento considerável nas pesquisas na Área de Bioengenharia Tecidual, bem como na utilização dos biomateriais, seja na reconstrução de tecidos e órgãos e/ou na estimulação à regeneração tecidual. Estes avanços são de extrema importância para a saúde humana, tendo em vista que o aumento da expectativa de vida da população, de um modo geral, tem causado importantes transformações no padrão de vida dos indivíduos inseridos neste novo contexto socioeconômico e urbano. Tais mudanças têm deixado os indivíduos mais propícios ao desenvolvimento de doenças degenerativas e expostos a acidentes envolvendo veículos automotores, principalmente motocicletas, carros e ônibus. Isto resulta no aumento da incidência e prevalência de sequelas e mutilações que, na grande maioria dos casos, acarretam na perda tecidual funcional e/ou estética, as quais acometem, significativamente, o TCa.

Tendo em vista que este tecido possui baixa capacidade regenerativa (SCHNEIDER et al., 2011), torna-se premente, portanto, o desenvolvimento de biomateriais que auxiliem na regeneração e/ou possibilitem a substituição das estruturas lesionadas, promovendo, assim, a reabilitação motora dos indivíduos acometidos. Deste modo, o objetivo desta revisão de literatura é destacar os principais resultados das pesquisas com a utilização dos polímeros como biomateriais para a regeneração do tecido cartilaginoso.

POLÍMEROS

Polímeros são macromoléculas, naturais ou sintéticas, formadas por monômeros, unidades menores, ligadas covalentemente entre si (YOUNG ; LOVELL, 1991; KOUTSOS, 2009) (Figura 1).

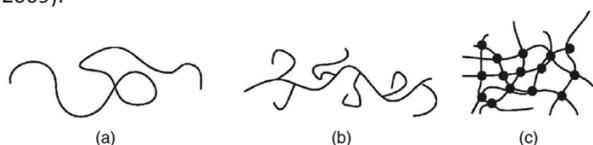
Figura 1. Representação de (A) monômeros ligados covalentemente (Koutsos, 2009).



A estrutura, em cadeia, destes materiais é responsável pelas suas propriedades físico-químicas (YOUNG ; LOVELL, 1991; KOUTSOS, 2009) e pode ser linear, que consiste de uma cadeia longa de monômeros (Figura 2a); ramificada, que apresenta ramificações ligadas de forma covalente à cadeia principal (Figura 2b); e

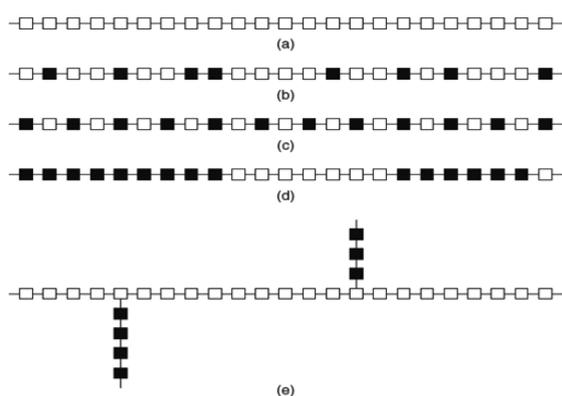
reticulada, que tem uma cadeia de monômeros ligados, covalentemente, aos monômeros de outra cadeia, formando uma rede 3D onde o todo é uma macromolécula gigante (YOUNG ; LOVELL, 1991; KOUTSOS, 2009) (Figura 2c). Ainda, temos os elastômeros, redes cruzadas livremente; e os termofixos, redes densamente reticuladas (YOUNG ; LOVELL, 1991; KOUTSOS, 2009).

Figura 2. Representação dos tipos de estrutura molecular dos polímeros: (a) linear; (b) ramificada; (c) reticulada (KOUTSOS, 2009).



Além disto, os polímeros podem ser classificados quanto à composição química dos monômeros: homopolímeros, formados por monômeros do mesmo tipo (Figura 3a); e copolímeros, possuem diferentes tipos de monômeros na unidade de repetição (YOUNG ; LOVELL, 1991; KOUTSOS, 2009). Ademais, de acordo com o arranjo dos tipos de monômeros na cadeia polimérica, os copolímeros podem ser classificados em: aleatórios, com duas ou mais unidades de repetição diferentes, distribuídas de forma casual (Figura 3b); alternados, formados por sequências alternadas de diferentes monômeros (Figura 3c); em bloco, que apresentam sequências longas de um monômero seguidas por sequências longas de outro monômero (Figura 3d); e de enxerto, constituídos por uma cadeia principal, formada por um único tipo de monômero, que apresenta ramificações de outro tipo de monômero (Figura 3e) (YOUNG ; LOVELL, 1991; KOUTSOS, 2009).

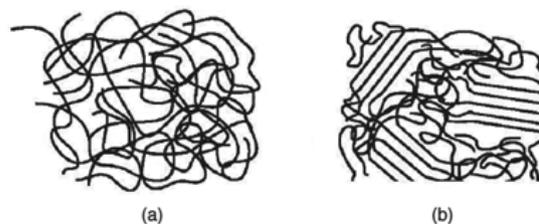
Figura 3. Representação dos polímeros quanto à química dos monômeros: (a) homopolímero; (b) copolímero aleatório; (c) copolímero alternado; (d) copolímero em bloco; (e) copolímero de enxerto (KOUTSOS, 2009).



As propriedades físicas e mecânicas dos materiais poliméricos dependem do seu arranjo molecular microscópico, que pode ser em estrutura amorfa, onde as moléculas estão desordenadas e dispostas de maneira

aleatória (Figura 4a); e/ou semicristalina, constituída por moléculas parcialmente organizadas em estruturas cristalinas ordenadas (Figura 4b) (KOUTSOS, 2009).

Figura 4. (a) Polímero amorfo e (b) polímero semicristalino. Note que a estrutura semicristalina apresenta regiões organizadas (KOUTSOS, 2009).



A estrutura química com presença de heteroátomos, susceptíveis à quebra hidrolítica, como os ésteres e amidas; a cristalinidade e a sua massa molar, permitem que determinados polímeros sejam facilmente degradados. Assim, os polímeros hidrofílicos, amorfos e de menor massa molar são biodegradáveis (ALMEIDA, 2010). Estes, podem ser classificados como bioabsorvíveis ou reabsorvíveis, os quais, após um tempo, são degradados, solubilizados e/ou fagocitados no organismo. Dentre estes pode-se citar a quitosana e a celulose (naturais); o PHB e o PHV (naturais geneticamente modificados); o PBSu, o PCL, o PLA, o PLGA e o PVOH (sintéticos) (ALMEIDA, 2010; Gomes, 2010).

Em contrapartida, os polímeros não biodegradáveis, em sua maioria são hidrofóbicos e apresentam estrutura altamente cristalina. Além disso, possuem ligação do tipo carbono-carbono (C-C) em sua cadeia principal e resistem à degradação, como por exemplo, o polimetacrilato, o PEO e o PEG (TAVARES, 2011).

BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS

Os materiais poliméricos vêm sendo amplamente utilizados na área biomédica devido à versatilidade de biomateriais produzidos e, também, em função do baixo custo de produção em relação aos outros tipos (Almeida, 2010). Desta forma, são promissores em diferentes aplicações como, por exemplo, na preparação de cosméticos; em sistemas de liberação controlada de droga (Vilanova et al., 2010); em adesivos médicos têxteis (HURLER; ŠKALKO-BASNET, 2012); e na regeneração e/ou substituição dos seguintes tecidos: cartilaginoso (Erggele et al., 2007); córneo (Tocce, et al., 2012); hepático (Kazemnejad, 2009); muscular (Takashima, et al., 2012); nervoso (Wang e Cai, 2010); ósseo (Liu e Ma, 2004); tegumentar (Hwang et al., 2012); e vascular sanguíneo (Rajalakshmi et al., 2012). Em função das diferentes possibilidades de aplicação, formatos e formas de apresentação, a utilização destes polímeros depende de cada sítio e/ou aplicação clínica.

BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS PARA O TECIDO CARTILAGINOSO

O TCa é um tecido conjuntivo especializado, altamente hidratado, composto por células condrogênicas, condroblastos e condrócitos, dispostas em uma matriz extracelular (MEC) rica em fibras de colágeno tipo II, glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos e glicoproteínas multiadesivas (GORSLINE et al., 2010; IWASAKI et al., 2011; ROSS; PAWLINA, 2011), como pode ser observado na cartilagem hialina. Se esta MEC apresentar fibras elásticas forma-se a cartilagem elástica. Quando de permeio a esta MEC for observado a presença abundante de fibras de colágeno tipo I caracteriza-se a fibrocartilagem (ROSS; PAWLINA, 2011).

Este tecido exibe baixa capacidade regenerativa, decorrente da ausência de vasos sanguíneos e sistemas linfáticos em sua MEC (SCHNEIDER et al., 2011; Hannik et al., 2012; JUNG et al., 2012). Deste modo, na maioria das vezes, as lesões traumáticas são reparadas com a formação de tecido conjuntivo fibroso, que compromete as funções articulares (BARNEWITZ et al., 2007; ERGGELE et al., 2007). Desta forma, a solução destes problemas depende de técnicas regenerativas e/ou biomateriais que estimulem a regeneração tecidual (DENG et al., 2003; KISIDAY et al., 2004).

Assim sendo, os pesquisadores da Área da Bioengenharia Tecidual têm desenvolvido novos biomateriais poliméricos e/ou aperfeiçoado os existentes, mediante modificações nas suas características físico-químicas, por meio de diferentes técnicas de fabricação, como o electrospinning (BRAGHIROLI, 2010; GORSLINE et al., 2010; IWASAKI et al., 2011, SCHNEIDER et al., 2011). Além disto, as pesquisas têm sido direcionadas para o desenvolvimento e/ou aperfeiçoamento de técnicas regenerativas, tais como abrasão, perfuração, utilização de enxertos, microfratura e implante de condrócitos em arcabouços 3D (FRENKEL et al., 1997; BARNEWITZ et al., 2007; GORSLINE et al., 2010; SCHNEIDER et al., 2011, HANNIK et al., 2012; JANG et al., 2013).

Todavia, faz-se necessário saber que, o sucesso da regeneração do TCa com o uso arcabouços poliméricos está correlacionado diretamente com as interações destes materiais com as células circunjacentes no sítio de implantação (WELSING et al., 2008), as quais definirão o tipo de resposta tecidual apresentada após a implantação. Nota-se, assim, que a formação de um novo TCa depende da biocompatibilidade dos polímeros e dos seus subprodutos; das características físico-químicas do arcabouço pós-implantação (SCHNEIDER et al., 2011); e da velocidade de degradação do material (LIU; MA, 2004), a qual deve ser compatível com sua função no organismo. Todavia, vale salientar que a implantação de biomateriais, *in vivo*, é acompanhada pela presença de células gigantes do tipo multinucleadas, características da inflamação crônica (ADERSON et al., 2008), o que não impede sua utilização clínica.

É sabido que alguns componentes específicos da

MEC cartilaginosa, tais como colágeno tipo II e GAGs desempenham papel crítico na regulação da expressão fenotípica das células condrogênicas e, conseqüentemente, influenciam a condrogênese *in vitro* e *in vivo* (DASH et al., 2011; IWASAKI et al., 2011). Neste sentido, alguns polímeros naturais como ácido hialurônico (AH) e colágeno (tipo I e II) podem ser promissores na regeneração do TCa (YAN et al., 2010; IWASAKI et al., 2011; Kim et al., 2012; JANG et al., 2013), tendo em vista que são componentes naturais da MEC cartilaginosa.

Estudos, *in vitro* e *in vivo*, têm demonstrado que condrócitos semeados em arcabouços poliméricos naturais de alginato, de colágeno tipo II e de quitosana são capazes de sintetizar colágeno tipo II e GAGs, evidenciando, deste modo, que a atividade condrogênica destas células foi mantida (FRENKEL et al., 1997; Yan et al., 2010). Estes resultados também foram encontrados em estudos que avaliaram polímeros híbridos, compostos pela associação de colágeno com AH (KIM et al., 2012); colágeno com quitosana (YAN et al., 2010), AH com quitosana (IWASAKI et al., 2011) e colágeno com fibrina (QU et al., 2008). A análise destes resultados possibilita inferir que o uso destes arcabouços poliméricos naturais pode contribuir para a manutenção da atividade celular condrogênica no sítio implantado e, assim, favorecer a regeneração do TCa.

A associação destes polímeros naturais com materiais poliméricos sintéticos também é uma alternativa interessante no que se refere à regeneração do TCa, tendo em vista que a adição de AH em arcabouços de ácido poliglicólico (PGA) (ERGGELE et al., 2007) e de fibrina em ácido polilático-co-glicólico (PLGA) (SHA'BAN et al., 2008; WANG et al., 2010) favorece a síntese de nova MEC *in vitro* (SHA'BAN et al., 2008) e a neoformação cartilaginosa *in vivo* (ERGGELE et al., 2007; WANG et al., 2010). Destaca-se, porém, que alguns materiais sintéticos têm biodegradação pouco conhecida e apresentam susceptibilidade a infecções (CAO et al., 1997). Por isto, deve-se dar atenção aos métodos de esterilização destes materiais antes da implantação *in vivo*, devido ao fato de que as técnicas comumente utilizadas, em outros materiais, mostram-se inadequadas para os biomateriais poliméricos, acarretando em mudanças nas suas propriedades físicas e mecânicas (BRAGHIROLI, 2010).

Em contrapartida, estes materiais sintéticos exibem vantagens como distribuição homogênea das células no interior de sua estrutura 3D, grande disponibilidade, biocompatibilidade, alguns tem sua taxa de degradação controlável, e a possibilidade de fabricá-los em variadas formas de apresentação e formatos (CAO et al., 1997). Desta forma, a utilização destes materiais, na forma de arcabouços, fibras ou filmes em associação com células condrogênicas tem demonstrado *in vitro* (GORSLINE et al., 2010; SCHNEIDER et al., 2011) e *in vivo* (CAO et al., 1997; BARNEWITZ et al., 2007) promissores resultados para a aplicação na regeneração do

TCa. Isto foi notado no estudo realizado por Barnewitz et al. (2007) que utilizaram condrócitos semeados em arcabouços poliméricos de poliglactina e polidioxanona e observaram neoformação cartilaginosa em lesões na cartilagem articular de cavalos, com integração entre os biomateriais e tecido hospedeiro. Arcabouços de PGA semeados com condrócitos promoveu a neoformação tecidual cartilaginosa *in vivo*, mesmo quando implantados em sítio ectópico (CAO et al., 1997).

Microfibras e filmes de PCL (GORSLINE et al., 2010; SCHNEIDER et al., 2011), filmes de poli (p-dioxanona) (PDDO) (SCHNEIDER et al., 2011) e arcabouços de polihidroxibutirato (PHB) (DENG et al., 2003) também viabilizaram um ambiente celular adequado, pois foi possível observar síntese de colágeno tipo II e GAGs pelos condrócitos semeados nestes materiais, *in vitro*. Estes resultados também foram observados, em experimentos *in vitro*, por Martin et al. (2001) e Gorsline et al. (2010), e em estudo *in vivo* por Jung et al. (2012) quando utilizaram PCL, PGA e PLGA associados com proteína óssea morfogenética. Os resultados destes estudos demonstram a promissora aplicabilidade destes polímeros em técnicas regenerativas que associam arcabouços a células. Contudo, é importante salientar que a sobrevivência dos condrócitos depende da densidade celular no arcabouço, a qual deve fornecer espaço adequado entre as células para viabilizar a atividade sintética (SCHNEIDER et al., 2011; HANNIK et al., 2012). Ainda, o tamanho dos poros, a composição físico-química e o diâmetro das fibras, também, são importantes para adesão, proliferação, migração e manutenção do fenótipo condrogênico das células (FRENKEL et al., 1997; GORSLINE et al., 2010; SCHNEIDER et al., 2011).

Alguns materiais também podem servir como arcabouço mesmo quando utilizados sem células semeadas. A formação de TCa com influxo de células, em sincronia com a degradação do biomaterial, foi observada em arcabouços de PCL (MARTINEZ-DIAZ et al., 2010) e PLGA (CHANG et al., 2012) na cartilagem articular de coelhos; e em arcabouços de poliuretano à base de policaprolactona (PCLPU), em lesões do menisco de cães (WELSING et al., 2008) e coelhos (HANNIK et al., 2012), com a presença de algumas células gigantes multinucleadas ao longo da superfície dos poros, o que não inviabiliza a utilização destes materiais, pois este tipo de resposta tecidual é inerente à implantação dos biomateriais nos tecidos vivos (ANDERSON et al., 2008).

De um modo geral, a implantação dos biomateriais provoca lesões teciduais inerentes a qualquer técnica cirúrgica invasiva. Assim, fica evidente que o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos tem se tornado interessante nos últimos anos, pois possibilitam a inserção do biomaterial e neoformação tecidual com a máxima preservação da anatomia e com a mínima agressão ao organismo. Neste sentido, a utilização de biomateriais poliméricos em forma de géis, por exemplo, pode evitar estas consequências.

Estudos demonstraram que condrócitos quando implantados em géis de polímeros naturais, como quitosana, alginato e agarose, produzem matriz cartilaginosa *in vitro* (KISIDAY et al., 2004; HOEMANN et al., 2005; YAMAOKA et al., 2006; DOBRATZ et al., 2009) e *in vivo* (HOEMANN et al., 2005; Yamaoka et al., 2006; Dobratz et al., 2009). Porém, quando implantados sem células, o alginato e a agarose, não induziram a síntese de cartilagem *in vivo* (HOEMANN et al., 2005), o que reforça a importância da técnica de semeadura celular em géis, assim como em arcabouços. Vale salientar que, estudos *in vitro* são considerados limitados, pois são realizados sob condições completamente controladas e, deste modo, não estão sujeitos às mudanças observadas nos organismos vivos. Entretanto, fornecem informações que direcionam o uso destes novos materiais e técnicas regenerativas em modelos *in vivo*, haja visto que possibilitam avaliar com confiabilidade a citotoxicidade do biomaterial e a adesão celular.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados de diferentes estudos demonstram que a utilização de polímeros é uma alternativa consoante à demanda atual por parte dos pesquisadores da área da Bioengenharia Tecidual e em diferentes setores da saúde. Isto porque estes materiais apresentam de um modo geral, biocompatibilidade, biodegradabilidade, processabilidade, flexibilidade e baixo custo de fabricação em relação aos demais biomateriais.

Além disto, estes materiais exibem uma variedade de formatos e formas de apresentação como arcabouços, filmes, fibras, blendas, géis, dentre outros. Desta forma, têm sido utilizados em diferentes tipos de aplicações, associados ou não à terapia celular, de modo a viabilizar a atividade condrogênica, *in vitro* e *in vivo*, tornando-se uma importante e promissora via de tratamento para lesões do TCa.

Todavia, mesmo com os resultados até então obtidos, para sanar as dificuldades ainda existentes, faz-se necessário novos estudos que visem aprimorar o desempenho e características dos polímeros como biomateriais. Assim, os avanços futuros deverão se basear na melhoria das propriedades físico-químicas dos biomateriais poliméricos, para determinadas aplicações, onde novas combinações resultarão numa variedade de biomateriais, ainda mais versáteis e promissores para a recuperação funcional e/ou estética do TCa.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.S. **Obtenção e caracterização de nanocompósitos de poli(l-lactídeo) e nanopartículas de argila sódica, argilas organofílicas e óxidos de sílica**. 2010. 132f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) - Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

AMBROSIO, L. **Biomaterials for tissue regeneration. Medical device manufacturing & technology**. 2006. Disponível em: <<http://www.toucbriefings.com/pdf/2079/Ambrosio.pdf>>

- ANDERSON, J.M; RODRIGUEZ, A.; CHANG, D.T. Foreign body reaction to biomaterials. **Semin. Immunol.** Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 86-100, 2008.
- BARNEWITZ, D. et al. Treatment of articular cartilage defects in horses with polymer-based cartilage tissue engineering grafts. **Biomaterials.** v. 27, n. 14, p. 2882-89, 2006.
- BRAGHIROLLI, D.I. **Efeito de diferentes métodos de esterilização sobre nanofibras de PLGA produzidas por Electrospinning.** 2010. 37f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
- CAO, Y. et al. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. **Plast. Reconstr. Surg.**, Baltimore, v. 100, n. 2, p. 297-302, 1997.
- CHANG, N.J. et al. The combined effects of continuous passive motion treatment and acellular PLGA implants on osteochondral regeneration in the rabbit. **Biomaterials.**, Guilford, v. 33, n. 11, p. 3153-63, 2012.
- DASH, M. et al. Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Prog. Polym. Sci.**, Amsterdam, v. 36, n. 8, p. 981-1014, 2011.
- DENG, Y. et al. Poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyhexanoate) promoted production of extracellular matrix of articular cartilage chondrocytes in vitro. **Biomaterials.**, Guildford, v. 24, n. 23, p. 4273-81, 2003.
- DOBRAZ, E.J. et al. Injectable cartilage using alginate and human chondrocytes. **Arch. Facial Plast. Surg.**, Chicago, v. 11, n. 1, 40-7, 2009.
- ERGEGE, C. et al. Regeneration of ovine articular cartilage defects by cell-free polymer-based implants. **Biomaterials.**, Guildford, v. 28, n. 36, p. 5570-80, 2007.
- FRENKEL, S.R. Chondrocyte transplantation using a collagen bilayer matrix for cartilage repair. **J. Bone Joint. Surg. Part B.**, London, v. 79, n. 5, p. 831-36, 1997.
- GOMES, L.S. **Biomateriais em artroplastia de quadril: Propriedades, estrutura e composição.** In: GOMES LSM et al. editors. O quadril. São Paulo: Atheneu. p. 121-43, 2010.
- GORSLINE, R.T. et al. Accelerated chondrogenesis in nanofiber polymeric scaffolds embedded with BMP-2 genetically engineered chondrocytes. **J. Biomed. Sci. Eng.** v. 3, n. 3, p. 908-16, 2010.
- HANNIK, G. et al. Effect of load on the repair of osteochondral defects using a porous polymer scaffold. **J. Biomed. Mat. Res. Part B.** v. 100, n. 8, p. 2082-89, 2012.
- HOEMANN, C.D. et al. Tissue engineering of cartilage using an injectable and adhesive chitosan-based cell-delivery vehicle. **Osteoarthr. Cartil.**, Londres, v. 13, n. 4, p. 318-29, 2005.
- HURLER, J.; ŠKALKO-BASNET, N. Potentials of Chitosan-Based Delivery Systems in Wound Therapy: Bioadhesion Study. **J. Funct. Biomater.** Basel, v. 3, n. 1, p. 37-48, 2012.
- HWANG, Y.K. et al. Synthetic polymer membranes as a proxy of skins in permeation studies of biologically active compounds. **Macromol. Res.**, Seoul, v. 20, n. 4, p. 379-84, 2012.
- IWASAKI N, KASAHARA Y. et al. Chitosan-based hyaluronic acid hybrid polymer fibers as a scaffold biomaterial for cartilage tissue engineering. **Polymers.**, Guildford, v. 3, n. 1, p. 100-13, 2011.
- JANG, J.D. et al. Novel repair technique for articular cartilage defect using a fibrin and hyaluronic acid mixture. **J. Tissue Eng. Regen. Med.**, Chichester, v. 10, n. 1, p.1-9, 2013.
- JUNG, M. R. et al. Local BMP-7 release from a PLGA scaffolding-matrix for the repair of osteochondral defects in rabbits. **J. Control. Release.**, Amsterdam, v. 162, n. 3, p. 485-91, 2012.
- KAZEMNEJAD, S. Hepatic tissue engineering using scaffolds: State of the art. **Avicenna J Med Biotechnol.**, Tehran, v. 1, n. 3, p. 135-45, 2009.
- KIM, H.J. et al. Hybrid scaffolds composed of hyaluronic Acid and Collagen for Cartilage Regeneration. **J. Tissue Eng. Regen. Med.**, Chichester, v. 9, n. 2, p. 57-62, 2012.
- KISIDAY, J.D. Effects of dynamic compressive loading on chondrocyte biosynthesis in self-assembling peptide scaffolds. **J. Biomech.**, New York, v. 37, n. 5, p. 595-604, 2004.
- KOUTSOS, V. Polymeric materials: an introduction. In: Forde M, Telford T. **ICE Manual of construction materials.** London. p. 571-77, 2009.
- LIU, X.; MA, P.X. Polymeric scaffolds for bone tissue engineering. **Ann. Biomed. Eng.**, New York, v. 32, n. 3, p. 477-86, 2004.
- MARTIN, I. et al. Enhanced cartilage tissue engineering by sequential exposure of chondrocytes to FGF-2 during 2D expansion and BMP-2 during 3D cultivation. **J. Cell. Biochem.**, New York, v. 83, n. 1, p. 121-28, 2001.
- MARTIN, R.B. **Biomaterials.** In: Dorf RC. editor. The Engineering Handbook. Boca Raton: CRC Press LLC, 2000.
- MARTINEZ-DIAZ, S. et al. In vivo evaluation of 3-dimensional polycaprolactone scaffolds for cartilage repair in rabbits. **Am. J. Sports Med.**, Baltimore, v. 38, n. 3, p. 509-19, 2010.
- OLIVEIRA, R.B.; LIMA, E.M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **R.E.F.**, Goiania, v. 3, n. 1, p. 29-35, 2006.
- QU, F.J; LIU, Y; ZHU, D.L. Construction of Tissue-engineered Cartilage with BMP7 Gene-transfected Chondrocytes. **J. Int. Med. Res.**, Northampton, v. 36, n. 4, p. 837-47, 2008.
- RAJALAKSHMI, M; SARAVANAN, S; ANAND, T.P. Biomaterials in vascular graft-a review. **Indian J. Innovations Dev.**, Adyar, v. 1, n. 8, p. 174-76, 2012.
- ROSA, F.P. et al. Tissue response to polyanionic collagen: elastin matrices implanted in rat calvaria. **Biomaterials.**, Guildford, v. 24, n. 2, p. 207-12, 2003.
- ROSS, M.H.; PAWLINA, W. **Cartilagem.** In: Histologia: Texto e atlas. 6ªEd. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. 987 p.
- SCHNEIDER, T. et al. Viability, adhesion and differentiated phenotype of articular chondrocytes on degradable polymers and electro-spun structures thereof. **Macromol. Symp.** v. 309/310, p. 28-39, 2011.
- SEVERINO, P. et al. Polímeros sintéticos biodegradáveis: matérias-primas e métodos de produção de micropartículas para uso em drug delivery e liberação controlada. **Polímeros**, São Carlos, v. 21, n. 4, p. 286-92, 2011.
- SHA'BAN, M. et al. Fibrin and poly(lactic-co-glycolic acid) hybrid scaffold promotes early chondrogenesis of articular chondrocytes: an in vitro study. **J. Orthop. Surg. Res.**, Londres, v. 3, n. 17, p. 1-10, 2008.
- TAKASHIMA, K. et al. Curved type pneumatic artificial rubber muscle using shape-memory polymer. **J. Robot. Mechatron.**, Tokyo, v. 24, n. 3, p. 472-79, 2012.
- TAVARES, V. A. C. D. B. **Matrizes de policaprolactona e quitosano para aplicação em engenharia de tecidos.** 2011. 59f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, 2011.

- TOCCE, E.J. et al. Functionalization of reactive polymer multilayers with RGD and an anti-fouling motif: RGD density provides control over human corneal epithelial cell-substrate interactions. **J. Biomed. Mater. Res. A.**, Hoboken, v. 100, n. 1, p. 84–93, 2012.
- VILLANOVA, J.C.O; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros**, São Carlos, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.
- WANG, S.F.; CAI, L. Polymers for fabricating nerve conduits. **Int. J. Polym. Sci.**, Knoxville, v. 2010, p. 1-20, 2010.
- WANG, W. et al. The restoration of full-thickness cartilage defects with BMSCs and TGF-beta 1 loaded PLGA/fibrin gel constructs. **Biomaterials.**, Guildford, v. 31, n. 34, p. 8964-73, 2010.
- WELSING, R.T.C. Effect on tissue differentiation and articular cartilage degradation of a polymer meniscus implant. **Am. J. Sports Med.**, Baltimore, v. 36, n. 1, p. 1978-89, 2008.
- YAMAOKA, H. et al. Cartilage tissue engineering using human auricular chondrocytes embedded in different hydrogel materials. **J. Biomed. Mater. Res. A.**, Hoboken, v. 78, n. 1, p. 1-11, 2006.
- YAN, L.-P. et al. Genipin-cross-linked collagen/chitosan biomimetic scaffolds for articular cartilage tissue engineering applications. **J. Biomed. Mater. Res. A.**, Hoboken, v. 95, n. 2, p. 465-75, 2010.
- YOUNG, R.J.; LOVELL, P.A. **Introduction to polymers**. 2nd ed. New York: Chapman & Hal, 1991, 443p.

Submetido em 02.06.2013;
Aceito em 24.09.2013.