

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA SAÚDE

DESENVOLVIMENTO DE *SCAFFOLDS* POR IMPRESSÃO 3D DE POLI(L-CO-D,L-  
ÁCIDO LÁCTICO) COM CITRATO DE TRIETILA PARA POTENCIAL APLICAÇÃO  
EM PRÓTESE DE MENISCO

KAIQUE GOMES HERGESEL

Sorocaba /SP

2025

KAIQUE GOMES HERGESEL

DESENVOLVIMENTO DE *SCAFFOLDS* POR IMPRESSÃO 3D DE POLI(L-CO-D,L-  
ÁCIDO LÁCTICO) COM CITRATO DE TRIETILA PARA POTENCIAL APLICAÇÃO  
EM PRÓTESE DE MENISCO

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Biomateriais e Medicina Regenerativa, sob orientação da Profa. Dra. Moema de Alencar Hausen e coorientação da Profa. Dra. Eliana Aparecida de Rezende Duek

Sorocaba /SP

2025

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho de pesquisa não teria sido possível sem o apoio e a contribuição de muitas pessoas.

Gostaria de agradecer a minha orientadora, professora doutora Moema de Alencar Hausen, por sua orientação ao longo de todo o processo.

Meus sinceros agradecimentos aos membros da banca examinadora por sua dedicação em avaliar e fornecer feedbacks construtivos sobre este trabalho.

Agradeço também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro que tornou esta pesquisa viável.

Aos meus colegas e amigos do programa, obrigado pelas discussões inspiradoras e pelo companheirismo que tornaram essa jornada mais leve e enriquecedora.

Por fim, um agradecimento especial à minha família, cujo apoio incondicional, amor e compreensão foram a minha maior fonte de motivação.

*“Quero começar, mas não sei por onde.  
Onde será que o começo se esconde?”*

*- Tiquequê*

## RESUMO

O menisco é uma estrutura fibrocartilaginosa fundamental para a estabilidade e, absorção da força mecânica articular, distribuição de cargas e a propriocepção do joelho. As lesões no menisco são de alta prevalência, podendo resultar em traumas agudos (geralmente em atletas), ou por degeneração (comum em indivíduos acima de 60 anos ou em pessoas que realizam atividades com movimentos repetitivos). Apesar dos avanços terapêuticos, como meniscectomias, suturas e transplantes, a taxa de insucesso é alta, o que resulta em dor crônica e perda de mobilidade. Nesse contexto, a engenharia de tecidos tem surgido como uma solução promissora. Essa abordagem usa biomateriais para mimetizar o ambiente natural do menisco e estimular a regeneração tecidual. Entre os polímeros mais utilizados, destaca-se o poli(L-co-D,L-ácido láctico) (PLDLA) por serem biodegradáveis e biocompatíveis. A incorporação do plastificante citrato de trietila (TEC) ao PLDLA se justifica como uma proposta para otimizar a impressão das estruturas, reduzir a acidez do material e aumentar a adesão das células, facilitando a integração do implante ao tecido. Associada a essas propriedades, impressão 3D é uma tecnologia crucial nessa área, pois permite criar implantes personalizados sob medida de acordo com a área a ser implantada, que pode ser parcial ou total, além de levar em consideração, variações anatômicas individuais, com estruturas porosas que favorecem a dinâmica de fluidos e o remodelamento tecidual. O presente trabalho tem como objetivo desenvolver e *scaffolds* de PLDLA com diferentes concentrações de TEC (1% e 2%) para aplicação como prótese de menisco. Foram produzidas três apresentações amostrais: PLDLA puro, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2%, submetidas a caracterizações por espectroscopia no infravermelho por transformada de fourier (FTIR), termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), potencial zeta, ângulo de contato e ensaio mecânico de compressão. Etapas subsequentes incluirão análises de degradação hidrolítica, citocompatibilidade e análise morfológica DAPI/Faloidina/Vinculina. Os resultados preliminares confirmaram a incorporação do TEC por meio de FTIR, DSC e TG, sem modificar de forma significativa o comportamento térmico do PLDLA. Observou-se que a carga de superfície dos materiais foi levemente modificada ao adicionar TEC, tornando a superfície mais negativa e mantendo comportamento hidrofílico, bem como redução da rigidez mecânica dos *scaffolds* após a adição do plastificante. Os resultados prévios sugerem que a incorporação do TEC no PLDLA é promissora e representa uma estratégia em medicina regenerativa direcionada à aplicação dispositivo 3D de PLDLA-TEC como prótese de menisco.

**Palavras-chave:** poli(L-co-D,L-ácido láctico), citrato de trietila, menisco, prótese.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Anatomia da articulação do joelho: vista anterior. ....	13
<b>Figura 2</b> - Anatomia do menisco: vista superior do planalto tibial. ....	15
<b>Figura 3</b> – Anatomia vascular do menisco. ....	17
<b>Figura 4</b> - Estereoisômeros do ácido láctico (L e D).....	24
<b>Figura 5</b> – Estrutura química do poli(L-co-D,L-ácido láctico) (PLDLA).....	25
<b>Figura 6</b> – Estrutura química do trietil citrato. ....	28
<b>Figura 7</b> - Modelagem computacional realizada dos <i>scaffolds</i> . Cada impressão produziu quatro arcabouços. ....	32
<b>Figura 8</b> – Análise de FTIR do PLDLA, TEC, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%. Espectros por transmitância (A) e por deconvolução dos espectros em absorbância (B).....	36
<b>Figura 9</b> – Análise termogravimétrica de PLDLA, TEC e PLDLA/TEC. Curvas de (A) TG e (B) DTG das amostras PLDLA (vermelho), TEC (azul), PLDLA/TEC1% (roxo) e PLDLA/TEC2% (verde).....	38
<b>Figura 10</b> – Curvas de DSC das amostras de PLDLA (vermelho), TEC (azul), PLDLA/TEC1% (roxo) e PLDLA/TEC2% (verde).....	41
<b>Figura 11</b> – Análise da carga superficial, potencial Zeta, das amostras PLDLA, TEC, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% em função do pH.....	42
<b>Figura 12</b> – Análise da molhabilidade, ângulo de contato, das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%.....	43
<b>Figura 13</b> – Massa das amostras de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% no período de degradação de 90 dias. ....	44
<b>Figura 14</b> – Microscopia eletrônica de varredura das superfícies dos <i>scaffolds</i> de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% ao longo do tempo de degradação com ampliação de 20x. ....	46
<b>Figura 15</b> – Microscopia eletrônica de varredura das superfícies dos <i>scaffolds</i> de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% ao longo do tempo de degradação com ampliação de 100x. ....	47

<b>Figura 16</b> – Análise termogravimétrica das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%. Curvas de (A, C e E) TG e (B, D e F) DTG das amostras submetidas a degradação por 90 dias. 0 dias (vermelho), 30 dias (amarelo), 60 dias (verde) e 90 dias (azul). .....	48
<b>Figura 17</b> - Análise de DSC das amostras PLDLA (A), PLDLA/TEC1% (B) e PLDLA/TEC2% (C) submetidas a degradação por 90 dias. 0 dias (vermelho), 30 dias (amarelo), 60 dias (verde) e 90 dias (azul)......	51
<b>Figura 18</b> – Compressão mecânica do <i>scaffolds</i> de PLDLA (laranja), PLDLA/TEC1% (verde) e PLDLA/TEC2% (roxo) apresentada em tensão por deformação. ....	54
<b>Figura 19</b> – Compressão mecânica do <i>scaffolds</i> de PLDLA (laranja), PLDLA/TEC1% (verde) e PLDLA/TEC2% (roxo). Módulo de Young (A) e Tensão à compressão (B). ....	54

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG nas amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%.....	39
<b>Tabela 2</b> – Massas molares médias dos <i>scaffolds</i> de PLDLA. $M_n$ – Massa molar numérica média. $M_w$ – Massa molar ponderal média. PDI – Índice de polidispersão. ....	45
<b>Tabela 3</b> - Massas molares médias dos <i>scaffolds</i> de PLDLA/TEC1%. $M_n$ – Massa molar numérica média. $M_w$ – Massa molar ponderal média. PDI – Índice de polidispersão. ....	45
<b>Tabela 4</b> - Massas molares médias dos <i>scaffolds</i> de PLDLA/TEC2%. $M_n$ – Massa molar numérica média. $M_w$ – Massa molar ponderal média. PDI – Índice de polidispersão. ....	45
<b>Tabela 5</b> - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG nas amostras PLDLA durante o período de degradação de 90 dias.....	49
<b>Tabela 6</b> - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG nas amostras PLDLA/TEC1% durante o período de degradação de 90 dias.....	49
<b>Tabela 7</b> - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG nas amostras PLDLA/TEC2% durante o período de degradação de 90 dias.....	49
<b>Tabela 8</b> - Propriedades térmicas determinadas por DSC nas amostras PLDLA durante o período de degradação de 90 dias. $T_g$ – Temperatura de transição vítrea; $T_m$ – Temperatura de fusão endotérmica; $T_c$ – Temperatura de cristalização exotérmica. ....	52
<b>Tabela 9</b> - Propriedades térmicas determinadas por DSC nas amostras PLDLA/TEC1% durante o período de degradação de 90 dias. $T_g$ – Temperatura de transição vítrea; $T_m$ – Temperatura de fusão endotérmica; $T_c$ – Temperatura de cristalização exotérmica. ....	52
<b>Tabela 10</b> - Propriedades térmicas determinadas por DSC nas amostras PLDLA/TEC2% durante o período de degradação de 90 dias. $T_g$ – Temperatura de transição vítrea; $T_m$ – Temperatura de fusão endotérmica; $T_c$ – Temperatura de cristalização exotérmica. ....	52



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 O joelho e sua anatomia,.....	13
2.2 Os meniscos e sua anatomia .....	14
2.2.1 Composição celular e da matriz extracelular dos meniscos.....	15
2.2.2 Vascularização e inervação dos meniscos.....	16
2.2.3 Propriedades funcionais e biomecânicas dos meniscos .....	17
2.2.4 Lesões meniscais e suas implicações .....	19
2.2.5 Terapêutica atual para lesões meniscais.....	21
2.3 Biomateriais direcionados a regeneração meniscal .....	22
2.3.1 Biomateriais poliméricos .....	23
2.3.1.1 Poli(ácido láctico).....	23
2.3.1.1.1 Poli(L-co-D,L-ácido láctico) .....	25
2.3.2 Ésteres do ácido cítrico .....	27
2.3.2.1 Trietil Citrato.....	27
2.4 Manufatura de aditiva de biomateriais.....	28
3. OBJETIVOS.....	30
3.1 Objetivo geral .....	30
3.2 Objetivos específicos .....	30
4. METODOLOGIA.....	31
4.1 Síntese do material.....	31
4.2 Impressão do biomaterial de PLDLA e PLDLA-TEC.....	31
4.3. Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) .....	32
4.4 Análise termogravimétrica (TG).....	32
4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	33

4.6 Potencial Zeta .....	33
4.7 Molhabilidade .....	33
4.8 Ensaio mecânico de compressão.....	34
4.9 Degradação hidrolítica.....	34
4.10 Cromatografia de permeação em gel .....	34
4.11 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) .....	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	36
5.1 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) .....	36
5.2 Análise termogravimétrica (TG).....	38
5.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	41
5.4 Potencial Zeta .....	42
5.5 Molhabilidade .....	43
5.6 Degradação hidrolítica.....	44
5.6.1 Aferimento de massa.....	44
5.6.2 Massa molar .....	45
5.6.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	46
5.6.4 Análise termogravimétrica (TG).....	48
5.6.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	51
5.7 Compressão.....	54
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	56
7. CRONOGRAMA .....	57
8. REFERÊNCIAS .....	58

## 1. INTRODUÇÃO

A articulação do joelho é a maior e mais exigida do corpo humano, composta por três ossos – fêmur, tíbia e patela – organizados em duas articulações sinoviais: tibiofemoral e patelofemoral. Sua anatomia permite a função de dobradiça com rotação limitada, sendo estabilizada por complexos ligamentares, como os ligamentos cruzados e colaterais. A cartilagem hialina reveste as superfícies articulares, promovendo absorção de impactos e reduzindo o atrito. Como estruturas cruciais para a biomecânica do joelho, os meniscos – medial e lateral – estão interpostos entre os côndilos femorais e o platô tibial. Embora antes considerados remanescentes embrionários, os meniscos hoje são reconhecidos por sua participação na estabilidade articular, absorção de impactos, lubrificação e nutrição articular. O menisco medial possui menor mobilidade, sendo fixado ao ligamento colateral medial, enquanto o lateral é mais móvel, facilitando a adaptação às forças articulares (Mameri *et al.*, 2022; Renström; Johnson, 1990).

No contexto estrutural, a composição meniscal envolve predominantemente água (65–72%), colágeno (20–25%, principalmente tipo I) e traços de proteoglicanos. Os fibrocondrócitos, células híbridas entre fibroblastos e condrócitos, adaptam-se ao ambiente hipóxico com perfil anaeróbico. A organização estrutural da matriz extracelular varia em profundidade: fibras radiais na superfície reduzem o atrito; fibras circunferenciais profundas conferem resistência às tensões. Já os proteoglicanos, embora em pequena quantidade, desempenham funções biomecânicas essenciais na retenção de água e na dissipação de carga. A vascularização é limitada à periferia distal do menisco que determina zonas distintas com organização vascular maior (zona vermelho-vermelho), menor (zona vermelho-branco) ou ausente (zona branco-branco). Essa arquitetura influencia diretamente a capacidade de reparo, tornando lesões internas menos propensas à cicatrização espontânea. Os meniscos também atuam como amortecedores, absorvendo cerca de 20% da energia durante a marcha, além de contribuírem na redistribuição da carga e estabilização dinâmica do joelho (Havıtçioğlu; Özmanevra; Karakaşlı, 2016).

Do ponto de vista funcional, os meniscos diferenciam-se na transmissão de cargas: o medial transmite de 40–50% da carga em extensão, enquanto o lateral absorve até 90% em flexão. A incongruência anatômica do compartimento lateral exige maior mobilidade meniscal, fornecida pelo menisco lateral mais frouxo. Em contraste, o compartimento medial é mais congruente e estruturalmente estável, o qual embora aumente sua capacidade de estabilização, também o torna mais suscetível a lesões (Kim *et al.*, 2025).

Lesões meniscais são altamente prevalentes e classificadas em diversos padrões morfológicos com prognósticos distintos: Rupturas horizontais: degenerativas, preservam parcialmente a biomecânica. Tratadas com meniscectomia parcial, que pode, entretanto, agravar a sobrecarga articular. Rupturas longitudinais: geralmente traumáticas e periféricas, com bom potencial de cicatrização, especialmente se tratadas precocemente. Rupturas radiais: comprometem a continuidade das fibras circunferenciais e reduzem drasticamente a função meniscal. Avulsões de raiz meniscal: levam à extrusão meniscal e perda completa de função biomecânica, acelerando processos degenerativos. Lesões de rampa: afetam a junção meniscocapsular posteromedial e são difíceis de diagnosticar, exigindo avaliação artroscópica específica (Jung *et al.*, 2012; LaPrade *et al.*, 2014).

O tratamento das lesões varia de acordo com sua natureza e localização. A sutura meniscal (reparo *inside-out*) é preferida para lesões suturáveis, embora apresente riscos como ruptura residual ou irritação local. Já o tratamento conservador – baseado em fisioterapia, crioterapia e anti-inflamatórios – é indicado para lesões menores ou pacientes com contraindicações cirúrgicas. Em exames de imagem de alta resolução as lesões são classificadas em grau de 0 a III, sendo as de grau III, lesões extensas e irreparáveis, sendo a via cirurgia a única alternativa, embora seus efeitos deletérios sobre a função articular e risco de osteoartrite precoce exijam alternativas mais preservadoras (Villarreal-Espinosa *et al.*, 2024).

Diante das limitações das abordagens tradicionais, a medicina regenerativa propõe soluções inovadoras, como o transplante alogênico e os substitutos meniscais bioengenheirados. O avanço em biomateriais, particularmente na engenharia de tecidos, permite o desenvolvimento de implantes personalizados com propriedades semelhantes ao tecido nativo.

Os polímeros são os principais componentes desses biomateriais, classificados em naturais (colágeno, quitosana, fibroína de seda) e sintéticos (PLA, PGA, PLGA). Entre os sintéticos, o poli(ácido láctico) (PLA) e seus derivados PLLA e PDLA destacam-se por sua biodegradabilidade e resistência mecânica. A cristalização e a conformação helicoidal das cadeias de PLLA, por exemplo, conferem-lhe resistência mecânica, sendo amplamente explorado em dispositivos ortopédicos (Rui *et al.*, 2024).

Entre as abordagens recentes, o poli(L-co-D,L-ácido láctico) (PLDLA) representa um copolímero com propriedades intermediárias, ajustáveis em termos de taxa de degradação e flexibilidade, por meio da proporção de seus isômeros. Isso o torna apropriado para implantes reabsorvíveis e *scaffolds* em engenharia de tecidos. Suas aplicações incluem desde substrato

para crescimento celular até dispositivos para liberação controlada de fármacos (Coimbra; Elias; Coelho, 2008).

Além dos polímeros estruturais, outros componentes desempenham funções complementares como o trietil citrato (TEC), frequentemente utilizados como plastificantes. Derivado do ácido cítrico, o TEC é biodegradável, de baixa toxicidade, e melhora as propriedades mecânicas dos materiais poliméricos. É empregado na indústria alimentícia e farmacêutica, e recentemente, em *scaffolds* biomédicos, otimizando sua flexibilidade e liberação de compostos ativos (Maiza, Mounira; Benaniba, 2015). Mais recentemente, o avanço da manufatura aditiva tem ampliado essas potencialidades, sobretudo a impressão 3D, que vem revolucionando a produção de implantes personalizados. A impressão por extrusão via pistão permite controle de deposição camada a camada, com elevada precisão e adaptabilidade a geometrias complexas. Essa tecnologia tem potencial de fabricar meniscos artificiais sob medida, integrando biomateriais como PLDLA com agentes plastificantes como o TEC, conforme necessidades clínicas específicas. Apesar dos avanços, ainda existem desafios técnicos, como compatibilidade material, resolução e tempo de produção. O futuro da biofabricação aponta para a integração entre novos materiais, otimização de parâmetros de processamento e consolidação da manufatura aditiva como ferramenta terapêutica na ortopedia regenerativa. (Stocco *et al.*, 2022).

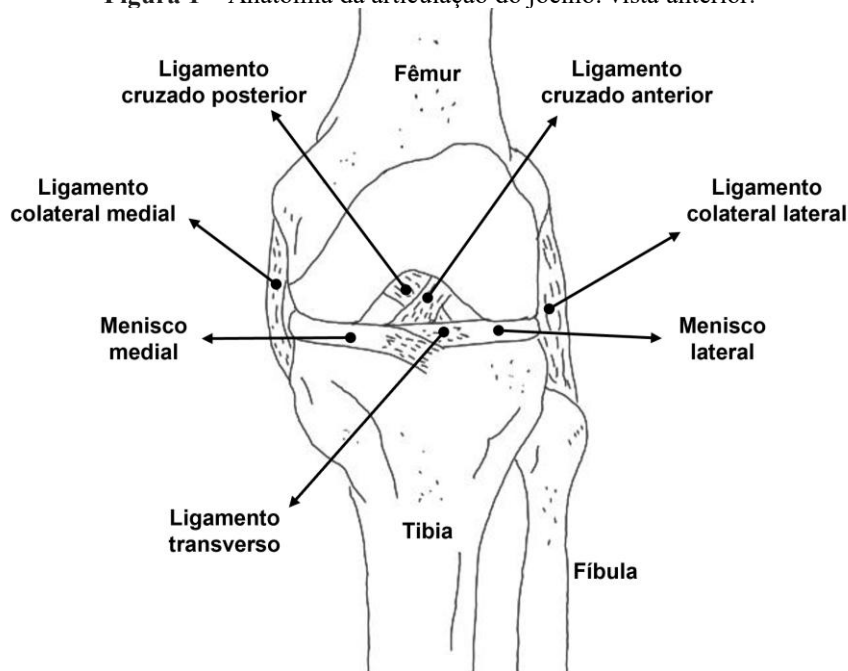
## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 O joelho e sua anatomia,

O joelho é a maior e uma das articulações mais exigidas do corpo humano. Trata-se uma articulação sinovial complexa que conecta três ossos: o fêmur, tíbia e a patela. Sua estrutura funciona como uma dobradiça sofisticada, com duas articulações: a tibiofemoral (entre fêmur e tíbia) e a patelofemoral (entre o fêmur e a patela) (Saavedra *et al.*, 2012).

A disposição anatômica dos ossos nas articulações tibiofemoral e patelofemoral serve como ponto de apoio para os músculos extensores e flexores. Os ligamentos que cruzam a articulação atuam como estabilizadores, distribuindo as cargas biomecânicas. Por ser uma articulação do tipo dobradiça, o movimento ocorre principalmente em um eixo, com rotação medial e lateral limitada (Reyes Leiva; Gato; Olmedo, 2023; Saavedra *et al.*, 2012). A figura 1 ilustra a anatomia do joelho, destacando os ligamentos, ossos e estruturas adjacentes.

Figura 1 – Anatomia da articulação do joelho: vista anterior.



Fonte: Adaptado de Makris *et al.* 2011.

O joelho constitui-se como uma articulação complexa formada por três componentes ósseos principais: Fêmur, denominado como o osso da coxa, apresenta em sua extremidade distal dois côndilos (medial e lateral), os quais se articulam com a tíbia. Tais estruturas são revestidas por cartilagem articular hialina, tecido especializado que confere propriedades de

absorção de impactos e redução de atrito durante a movimentação articular (Fotaki *et al.*, 2021; Reyes Leiva; Gato; Olmedo, 2023). Tíbia, osso de carga do membro inferior, caracteriza-se por apresentar em sua extremidade proximal uma superfície articular planiforme denominado platô tibial. Esta estrutura, subdividida em porções medial e lateral, estabelece interface articular com os côndilos femorais e assume a função primordial de suporte ponderal do corpo (Reyes Leiva; Gato; Olmedo, 2023). Patela, osso sesamoide de localização anterior à articulação femorotibial, vulgarmente conhecido como rótula. Desempenha dupla função biomecânica: proteção articular contra traumas diretos e otimização de braço de momento do mecanismo extensor através do aumento da alavanca tendinosa (Fotaki *et al.*, 2021).

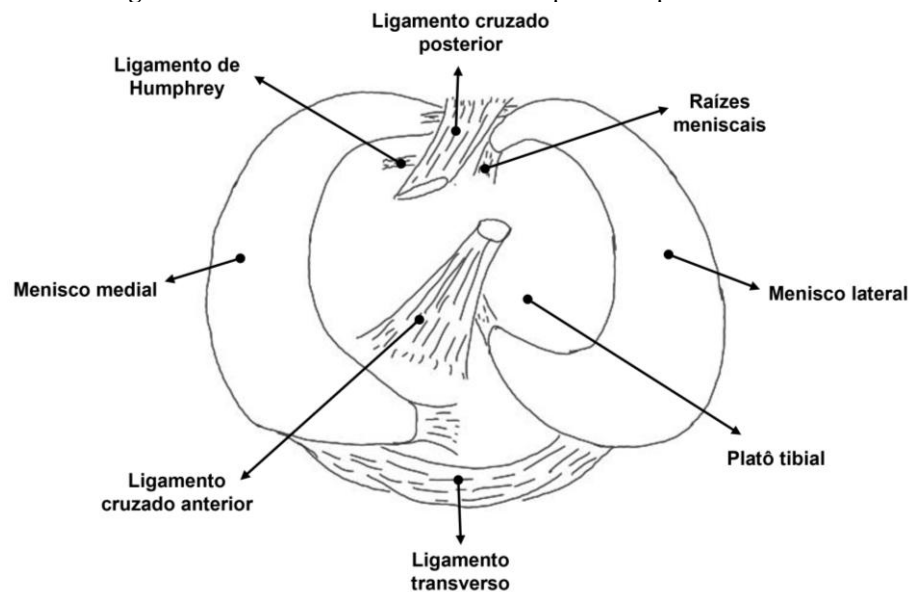
Os ligamentos do joelho são estruturas fibrosas que conectam os ossos e proporcionam estabilidade. Os principais ligamentos incluem: O Ligamento Cruzado Anterior (LCA), que impede o deslocamento anterior da tíbia em relação ao fêmur. O Ligamento Cruzado Posterior (LCP), evita o deslocamento posterior da tíbia em relação ao fêmur. O Ligamento Colateral Medial (LCM), estabiliza o joelho contra forças que empurram a perna para fora. O Ligamento Colateral Lateral (LCL), estabiliza o joelho contra forças que empurram a perna para dentro (Aweid; Osmani; Melton, 2019; Fotaki *et al.*, 2021).

## **2.2 Os meniscos e sua anatomia**

Anteriormente consideradas estruturas embrionárias remanescentes e sem função, os meniscos são hoje conhecidos como essenciais para o funcionamento e a saúde de diversas articulações do corpo, principalmente a do joelho. Eles desempenham funções cruciais, como estabilidade articular, distribuição de carga axial, absorção de impactos, além de contribuir para lubrificação e nutrição das articulações do joelho (Bryceland; Powell; Nunn, 2017; Fox; Bedi; Rodeo, 2012).

Cada joelho possui dois meniscos, o menisco medial e o menisco lateral, localizados entre o côndilo femoral e o platô tibial.

**Figura 2** - Anatomia do menisco: vista superior do planalto tibial.



**Fonte:** Adaptado de Makris *et al.* 2011.

O menisco medial tem formato semicircular, com 40 a 45 mm de comprimento e aproximadamente 27 mm de largura, cobrindo 50 a 60% da superfície articular medial. Sua mobilidade é limitada devido a força de fixação ao ligamento colateral medial. Já o menisco lateral é o mais curto, medindo 32 a 35 mm de comprimento, e cobre 70 a 80% da superfície articular tibial lateral. Diferentemente do menisco medial, ele não possui fixação direta ao ligamento colateral, apresentando apenas uma fixação periférica frouxa à capsula articular, interrompida pelo tendão poplíteo no hiato poplíteo. Essa característica confere ao menisco lateral maior mobilidade em comparação ao menisco medial (Bryceland; Powell; Nunn, 2017; Gee; Posner, 2021).

### **2.2.1 Composição celular e da matriz extracelular dos meniscos**

O menisco apresenta uma composição bioquímica característica, sendo constituído principalmente por água (65 a 72%), colágeno (20 a 25%) e uma pequena quantidade de proteoglicanos (<1%). Esses componentes formam uma densa matriz extracelular (ECM - *extracellular matrix*), na qual se encontram distribuídas células meniscais (Gee; Posner, 2021; Heo *et al.*, 2016).

Os fibrocondrócitos são células especializadas que apresentam características híbridas, possuem morfologia semelhante aos condrócitos, mas sintetizam predominantemente colágeno tipo I, típico de fibroblastos. Essas células exibem um perfil metabólico anaeróbico, evidenciado pela escassez de mitocôndrias e abundância de retículo endoplasmático rugoso e



complexos de Golgi – uma adaptação que viabiliza sua sobrevivência no ambiente hipóxico do menisco. A morfologia dos fibrocondrócitos varia conforme sua localização e condições ambientais. As camadas superficiais apresentam células com formato fusiforme (aspecto fibroblástico). As camadas mais profundas possuem células arredondadas (aspecto condrocítico). Na região periférica, as células são organizadas em fileiras paralelas às fibras de colágeno, otimizadas para resistir às forças de tração. Nas bordas internas as células apresentam morfologia fibroblástica, adaptadas às forças compressivas predominantes nesta região (Bryceland; Powell; Nunn, 2017; Furumatsu *et al.*, 2012; Heo *et al.*, 2016).

A matriz extracelular meniscal apresenta um elevado conteúdo hídrico (65 a 72% de sua composição). Estudos sugerem que esta água desempenha um papel crucial, gerando forças de arrasto durante a aplicação de cargas compressivas. Esse mecanismo contribui para a dissipação de energia, reduzindo significativamente as tensões compressivas sobre o tecido meniscal, e consequentemente, minimizando o risco de lesões (Markes; Hodax; Ma, 2020).

A matriz extracelular do menisco apresenta uma composição colagenosa diversificada, sendo o colágeno tipo I o principal componente, acompanhado por quantidades variáveis dos tipos II, III, V e VI. A organização estrutural dessas fibras colágenas varia conforme a profundidade. Na camada superficial as fibras colágenas possuem orientação radial, formando uma interface lisa que reduz o atrito durante o movimento articular. Na camada profunda as fibras colágenas são organizadas circunferencialmente, padrão que confere resistência às forças de tensão (Fox; Bedi; Rodeo, 2012).

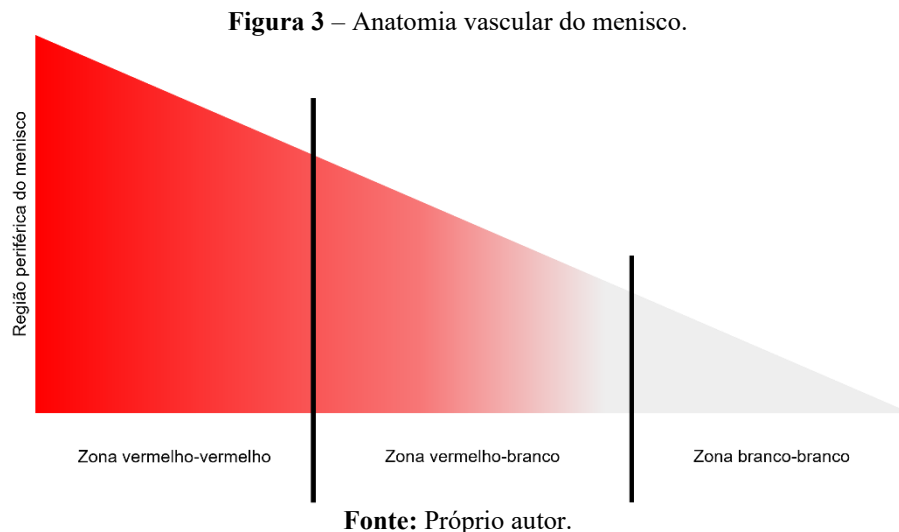
Os proteoglicanos, embora representem menos de 1% da composição da matriz extracelular, exercem funções estruturais e biomecânicas fundamentais no tecido meniscal. Essas macromoléculas são caracterizadas por uma estrutura molecular composta por um núcleo proteico central ao que se ligam uma ou mais cadeias de glicosaminoglicanos (GAGs). Do ponto de vista funcional, os proteoglicanos atuam principalmente por meio de capacidade hidrofílica, atraindo e retendo moléculas de água; dinâmica de fluido tissular, facilitando a transmissão de forças hidrostáticas; e proteção mecânica, reduzindo a tensão compressiva e minimizando riscos de lesão tecidual. (Aagaard; Verdonk, 1999; Fox; Bedi; Rodeo, 2012; Markes; Hodax; Ma, 2020).

### **2.2.2 Vascularização e inervação dos meniscos**

A vascularização dos meniscos tem sua origem nas artérias geniculares lateral e medial, tanto nas porções inferiores e superiores, as quais formam um plexo copilar perimeniscal

responsável pela irrigação sanguínea. Durante o processo de desenvolvimento e envelhecimento, ocorre uma progressiva redução da vascularização meniscal, resultando em tecidos adultos com apenas 10 a 25% de sua área total efetivamente perfundida (Bryceland; Powell; Nunn, 2017).

Quanto à distribuição vascular, observa-se três regiões anatomicamente distintas. A região periférica, denominada zona vermelha-vermelha, apresenta relativa vascularização. Em contraste, a zona interna, conhecida como zona branco-branco, caracteriza-se por ser completamente avascular. Entre essas duas áreas, encontra-se uma zona de transição denominada vermelho-branco, que representa a interface gradual entre o tecido vascularizado e o avascular, como demonstrado na figura 3. Esta organização vascular apresenta importantes implicações clínicas, uma vez que existe uma correlação direta entre a densidade vascular e a capacidade de reparo tecidual. Consequentemente, a zona branco-branco, apresenta maior suscetibilidade a lesões pós-traumáticas e degenerativas e caráter permanente, com reduzida capacidade de cicatrização espontânea. Por outro lado, as regiões com maior aporte vascular demonstram melhor potencial regenerativo frente a injúrias (Bryceland; Powell; Nunn, 2017; Makris; Hadidi; Athanasiou, 2011).



### 2.2.3 Propriedades funcionais e biomecânicas dos meniscos

Os meniscos desempenham um papel na proteção da cartilagem articular tibiofemoral através de três mecanismos biomecânicos principais. Em primeiro lugar, atuam na modificação da transmissão de cargas, redistribuindo as forças compressivas de maneira mais uniforme pela superfície articular. Em segundo lugar, funcionam como amortecedores de impacto, absorvendo

e dissipando a energia gerada durante atividades de carga. Por fim, contribuem para a estabilização articular, aumentando a congruência entre côndilos femorais e o platô tibial, o que reduz os movimentos anormais e potencialmente lesivos.

A conformação anatômica da articulação do joelho apresenta características geométricas distintas entre seus componentes: os côndilos femorais exibem uma superfície convexa, enquanto o platô tibial apresenta uma ligeira concavidade e o lateral mantém uma convexidade (Gee; Posner, 2021). Do ponto de vista funcional, os meniscos desempenham um papel crucial na transmissão de carga durante diferentes graus de flexão articular. Com o joelho em extensão completa, o menisco medial é responsável pela transmissão de 40 a 50% da carga aplicada à articulação, enquanto o menisco lateral assume uma parcela maior, correspondendo a 65 a 70% da carga total. Durante a flexão articular, ocorre um aumento progressivo na participação dos meniscos na transmissão de carga, atingindo níveis particularmente elevados no compartimento lateral, onde o menisco lateral pode chegar a absorver até 90% das forças aplicadas (Fox *et al.*, 2015).

Durante a marcha, as forças vibratórias decorrentes do impacto com o solo propagam-se axialmente através da articulação do joelho, gerando cargas dinâmicas. Nesse processo biomecânico, os meniscos desempenham uma função crucial como elementos dissipadores de energia, sendo capazes de absorver cerca de 20% das forças de impacto em condições articulares normais. Esse mecanismo de atenuação energética é possibilitado por duas características fundamentais do tecido meniscal: suas propriedades viscoelásticas intrínsecas e o fenômeno de fluxo intersticial (Voloshin; Wosk, 1983).

As propriedades viscoelásticas conferem aos meniscos a capacidade de sofrer deformações graduais e controladas quando submetidos a cargas, convertendo energia mecânica em calor através de processos de histerese. Paralelamente, o fluxo intersticial permite a redistribuição do líquido tissular através da matriz extracelular densa, gerando forças dissipativas por meio de efeitos de arrasto viscoso. Esse sistema combinado de amortecimento passivo atua de forma contínua durante o ciclo de marcha, protegendo as superfícies articulares contra os efeitos deletérios das cargas cíclicas repetitivas (Gee; Posner, 2021; Voloshin; Wosk, 1983).

A análise biomecânica revela diferenças na mobilidade entre os meniscos medial e lateral, decorrentes de suas características anatômicas distintas. O menisco lateral apresenta consideravelmente maior liberdade de movimento em comparação ao seu homólogo medial, variação esta que pode ser atribuída a diferenças estruturais fundamentais. O menisco medial, com suas inserções capsulares mais extensas e firmes, estabelece uma conexão direta com o

ligamento colateral medial, resultando em mobilidade naturalmente limitada e conferindo-lhe a função adicional de estabilizador secundário da articulação (Fox *et al.*, 2015).

Em contraste, o menisco lateral caracteriza-se por apresentar fixações periféricas menos numerosas e ausência de aderência ao ligamento colateral lateral, características que permitem maior amplitude de movimento e capacidade de adaptação dinâmica aos complexos movimentos femorais durante a articulação. Estas diferenças funcionais refletem a distinta anatomia articular dos compartimentos medial e lateral. No aspecto lateral, a convexidade do côndilo femoral em contraste com a planicidade do platô tibial lateral cria uma incongruência articular, exigindo maior mobilidade meniscal para manter a congruência articular durante os movimentos de translação anteroposterior (Allen *et al.*, 2000).

Por outro lado, o compartimento medial apresenta um sistema articular mais estável devido à melhor congruência entre as superfícies articulares e às fixações meniscais mais rígidas. Esta configuração resulta em um mecanismo menos adaptável, porém estruturalmente mais estável, que limita a mobilidade do menisco medial, mas proporciona maior suporte estático à articulação (Gee; Posner, 2021).

#### **2.2.4 Lesões meniscais e suas implicações**

As lesões meniscais constituem uma das patologias mais prevalentes do joelho, acometendo a saúde articular e a capacidade funcional de uma ampla população. Estas lesões apresentam uma complexa variedade de padrões de ruptura, os quais podem ser classificados segundo diferentes critérios morfológicos e etiológicos, cada qual com implicações terapêuticas específicas e distintos perfis prognósticos.

As rupturas horizontais do menisco caracterizam-se por apresentar um padrão de fissuração paralelo tanto à orientação das fibras circunferenciais quanto à superfície do platô tibial. Essas lesões, de natureza tipicamente degenerativa, mantendo a capacidade de resistir às tensões do arco meniscal, preservando a função biomecânica do tecido. Do ponto de vista terapêutico, a meniscectomia parcial tem sido considerada o tratamento padrão para este tipo de lesão. Contudo, evidências científicas recentes demonstram que tal procedimento pode resultar em alterações significativas na distribuição de pressões intra-articulares, com aumento das cargas compartimentais pós-operatórias, o que potencialmente pode acelerar processos degenerativos articulares. (Ina *et al.*, 2025; Pearsall *et al.*, 2025).

As rupturas longitudinais representam um padrão específico de lesão meniscal que acomete as fibras superficiais do tecido. Este tipo de ruptura apresenta uma etiologia traumática,

associada a mecanismos de lesão semelhantes aos que causam rupturas do ligamento cruzado anterior. Anatomicamente, essas lesões localizam-se na região periférica do menisco, em proximidade com a rede capilar perimeniscal, característica que confere a essas rupturas um potencial intrínseco de cicatrização melhorado quando comparado a outros padrões de lesão. Rupturas com duração superior a três meses, classificadas como crônicas, apresentam probabilidade reduzida de cicatrização espontânea. Entre as manifestações mais graves deste tipo de lesão, destaca-se a ruptura em alça de balde, caracterizada por uma extensa fissura longitudinal com deslocamento do fragmento meniscal (Arner *et al.*, 2022; Baratz; Fu; Mengato, 1986; Ina *et al.*, 2025; Masoudi *et al.*, 2015).

As rupturas radiais constituem um padrão específico de lesão meniscal caracterizado por fissuras verticais de clivagem que se desenvolvem perpendicularmente à orientação das fibras circunferenciais. Essas lesões se originam na região avascular branco-branco, propagando-se em direção à periferia do menisco. Quando completas, as rupturas radiais apresentam consequências funcionais particularmente graves, o que pode precipitar um processo acelerado de degeneração articular caso não seja instituído tratamento adequado. O manejo cirúrgico das rupturas radiais enfrenta desafios técnicos, particularmente no que concerne ao período pós-operatório. A aplicação de carga de peso gera forças de tensão ao longo do arco meniscal que tendem a distrair as margens da reparação, criando um ambiente desfavorável ao processo de cicatrização tecidual. Este fenômeno representa um dos principais fatores limitantes para o sucesso do reparo meniscal neste tipo específico de lesão (Arner *et al.*, 2022; Bhatia *et al.*, 2016; Nakanishi *et al.*, 2020).

As avulsões da raiz meniscal, caracterizadas pelo desprendimento completo da inserção óssea, representam uma condição patológica grave devido à perda integral da capacidade de resistência às tensões do arco meniscal. Esta lesão está associada ao fenômeno de extrusão meniscal, que compromete as funções biomecânicas essenciais do menisco, sua capacidade de absorção e distribuição de carga na articulação do joelho. Estudos demonstram que as rupturas da raiz meniscal resultam em um aumento das forças de contato tibiofemoral, criando um padrão anormal de distribuição de pressões articulares. Na ausência de intervenção cirúrgica, essa alteração articular pode evoluir para um processo degenerativo acelerado, com desenvolvimento precoce de alterações osteoartriticas (Ina *et al.*, 2025; Krych *et al.*, 2017).

As lesões de rampa correspondem a um padrão específico de lesão meniscocapsular que envolve a separação estrutural na região posteromedial do menisco, afetando tanto a junção meniscocapsular posterior quanto o ligamento meniscotibial. Do ponto de vista prognóstico, estas lesões apresentam um potencial de cicatrização melhorado quando comparadas a outros

padrões de ruptura meniscal, vantagem esta atribuível à sua localização periférica, onde o suprimento sanguíneo é mais abundante e eficiente (Brophy *et al.*, 2022).

O aspecto mais crítico no manejo das lesões de rampa reside no diagnóstico, uma vez que essas lesões passam despercebidas durante a avaliação convencional. A identificação adequada exige uma avaliação artroscópica minuciosa, com atenção especial ao compartimento posteromedial. A técnica de visualização *trans-notch* tem se mostrado uma avaliação completa dessas lesões, permitindo a inspeção adequada da região posteromedial do joelho e a detecção de lesões que poderiam permanecer não diagnosticadas. Esta abordagem diagnóstica meticulosa é fundamental para orientar a estratégia terapêutica mais adequada e garantir os melhores resultados funcionais (Ina *et al.*, 2025; Sonnery-Cottet *et al.*, 2020).

### **2.2.5 Terapêutica atual para lesões meniscais**

O reparo por sutura constitui uma abordagem terapêutica convencional e amplamente difundida na prática ortopédica contemporânea, sendo indicado para lesões meniscais de pequena extensão e com potencial de cicatrização. Dentre as diversas técnicas disponíveis, o reparo *inside-out* destaca-se como padrão-ouro atual, por sua capacidade de restauração anatômica sem a necessidade de implantes que possam modificar a conformação meniscal ou lesar a cartilagem articular adjacente. Contudo, esta técnica apresenta limitações que devem ser consideradas no planejamento terapêutico. Os principais riscos associados ao reparo *inside-out* incluem: maior probabilidade de ruptura ou extensão da lesão original, potencial para dano condral durante o procedimento e ocorrência de irritação tecidual local no pós-operatório. (Bansal *et al.*, 2021).

O tratamento conservador representa uma alternativa terapêutica amplamente empregada na prática clínica, sendo indicado para pacientes com lesões meniscais de menor magnitude ou que apresentam contraindicações para intervenção cirúrgica. Esta modalidade de tratamento tem como objetivos principais o alívio sintomático da dor, a redução do processo inflamatório e a recuperação progressiva da função articular. Caracterizada por sua natureza multidisciplinar, a abordagem conservadora integra diversas estratégias terapêuticas, incluindo protocolos de fisioterapia especializada, farmacoterapia anti-inflamatória, períodos programados de repouso relativo e medidas de autocuidado como a aplicação de crioterapia (compressas de gelo) (Luo *et al.*, 2024; Smeets *et al.*, 2024).

Nas situações de lesões meniscais extensas e irreparáveis, a menissectomia total surge como opção terapêutica para alívio imediato da dor e melhora da função articular. Este

procedimento, que consiste na remoção completa do tecido meniscal danificado, apresenta, contudo, implicações a longo prazo para a biomecânica do joelho. A ausência do menisco altera a distribuição de cargas na articulação, resultando em aumento da pressão de contato sobre a cartilagem articular e redução da área efetiva de suporte de carga. Estas alterações predispõem ao desenvolvimento precoce de osteoartrite, instabilidade articular, dor crônica e comprometimento funcional progressivo, evidenciando a importância de se considerar alternativas de preservação meniscal sempre que possível (de Roy *et al.*, 2021; Doral *et al.*, 2015).

Diante das consequências adversas associadas à meniscectomia total, a medicina tem desenvolvido alternativas inovadoras para preservar ou substituir o tecido meniscal. Dentre as abordagens mais promissoras destacam-se o transplante meniscal alogênico e o uso de substitutos sintéticos ou biológicos. O transplante de menisco, tem como objetivo principal restaurar a biomecânica articular e a adequada distribuição de cargas no joelho. Os avanços em engenharia tecidual têm permitido o desenvolvimento de substitutos meniscais inovadores, com destaque para a tecnologia de impressão 3D de meniscos artificiais personalizados. Estas abordagens buscam reproduzir com maior fidelidade a estrutura e função do menisco nativo, oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento de lesões meniscais irreparáveis. Os materiais utilizados variam entre polímeros sintéticos e matrizes biológicas, cada um com características específicas de biocompatibilidade e resistência mecânica (Bedrin *et al.*, 2021; Dianat *et al.*, 2021; Wang, Bin *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2019).

### **2.3 Biomateriais direcionados a regeneração meniscal**

Os biomateriais assumem papel no manejo terapêutico das lesões meniscais, oferecendo alternativas para preservação, reparo ou substituição do tecido danificado. A seleção do biomaterial adequado requer consideração criteriosa de múltiplos fatores, incluindo tanto características intrínsecas ao paciente quanto parâmetros técnicos, tais como a natureza da lesão, as propriedades físico-químicas do material e os requisitos funcionais necessários para promover a regeneração tecidual ou a adequada substituição. Esta decisão clínica deve equilibrar aspectos biológicos, mecânicos e funcionais para garantir os melhores resultados terapêuticos.

### 2.3.1 Biomateriais poliméricos

Os polímeros desempenham função essencial na regeneração e substituição tecidual do menisco, atuando tanto como arcabouços (*scaffolds*) para proliferação celular quanto como veículos para liberação controlada de fármacos, potencializando os processos regenerativos. A complexidade estrutural e os requisitos de biocompatibilidade do tecido meniscal natural representam desafios significativos no desenvolvimento de materiais artificiais adequados. Na prática da engenharia de tecidos, diversos sistemas poliméricos têm sido investigados como substitutos meniscais, apresentando perfis distintos de propriedades mecânicas, biodegradabilidade e interação celular, com características específicas que devem ser ponderadas conforme a aplicação clínica pretendida. (Li, Hao *et al.*, 2021; Pillai *et al.*, 2018).

Os polímeros utilizados em aplicações biomédicas podem ser categorizados em naturais e sintéticos, cada grupo apresentando características distintas adequadas a diferentes finalidades terapêuticas. Entre os polímeros naturais, destacam-se o colágeno, reconhecido por sua excelente capacidade de promover adesão e proliferação celular (Sousa; Ruben; Viana, 2024); a quitosana, que combina biocompatibilidade, biodegradabilidade e propriedades antibacterianas; e a fibroína de seda, material versátil que alia resistência mecânica à biocompatibilidade e baixa imunogenicidade (DeFoor *et al.*, 2024).

No âmbito dos polímeros sintéticos, o poli(ácido láctico) (PLA) se destaca por sua resistência mecânica e propriedades biodegradáveis, enquanto o poli(ácido glicólico) (PGA) apresenta elevada cristalinidade e taxa de degradação controlada, sendo particularmente adequado para estruturas de suporte temporário. (Wang, Wentao *et al.*, 2022). O copolímero poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) emerge como sistema versátil, combinando as vantagens do PLA e PGA com capacidade de modular tanto a degradação quanto a liberação de fármacos, tornando-se particularmente útil em estratégias combinadas de engenharia tecidual e terapia medicamentosa. (DeFoor *et al.*, 2024; Sousa; Ruben; Viana, 2024; Wang, Wentao *et al.*, 2022).

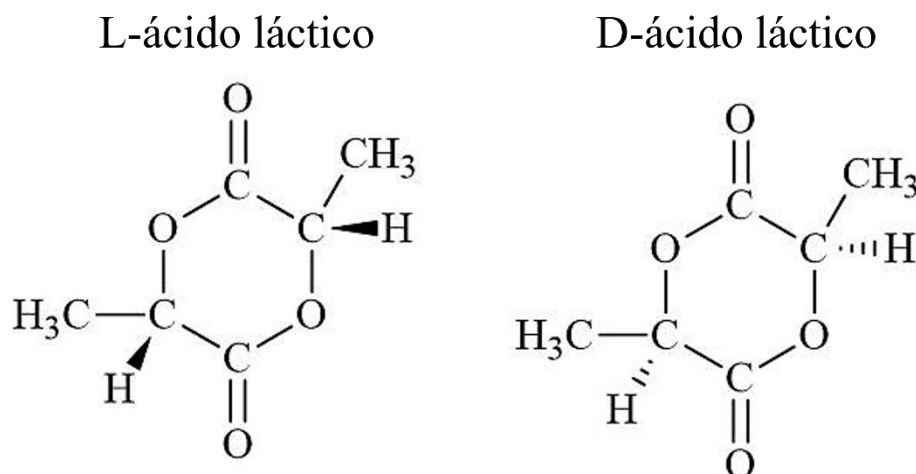
#### 2.3.1.1 Poli(ácido láctico)

O poli(ácido láctico) (PLA) constitui um poliéster alifático obtido a partir de fontes renováveis mediante processo fermentativo de polissacarídeos (Murariu; Dubois, 2016). Este polímero apresenta dois estereoisômeros principais (D e L), cuja configuração molecular resulta diretamente do processo de fermentação (Figura 4). A síntese do PLA ocorre através de policondensação do ácido láctico, formando um diéster cíclico que pode gerar quatro



configurações estereoisoméricas distintas: LLA, DLA, MLA e DLLA. O processo de polimerização por abertura de anel desses dímeros cíclicos permite a produção de macromoléculas com elevada massa molar, destacando-se como produtos principais o poli(L-ácido láctico) (PLLA) e o poli(D-ácido láctico) (PDLA), cada qual apresentando características físico-químicas e propriedades mecânicas específicas. (Khoury *et al.*, 2024).

**Figura 4** - Estereoisômeros do ácido láctico (L e D)



**Fonte:** Próprio autor.

O poli(L-ácido láctico) (PLLA) apresenta características físico-químicas notáveis, destacando-se por sua elevada cristalinidade (30-40%) e excelentes propriedades mecânicas, incluindo resistência à tração e força de retenção, combinadas com destacada biocompatibilidade. (Sangroniz *et al.*, 2018). Este polímero é sintetizado a partir do dímero cíclico LL-lactídeo e pode apresentar quatro formas polimórficas distintas ( $\alpha$ ,  $\alpha'$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ). Entre estas, a forma  $\alpha$  se destaca como a mais termodinamicamente estável, devido à sua organização molecular em célula unitária pseudo-ortorrômbica, onde as cadeias poliméricas adotam uma conformação helicoidal característica. Esta estrutura molecular particular confere ao PLLA suas propriedades mecânicas superiores e estabilidade dimensional, características fundamentais para suas aplicações biomédicas. (Capuana *et al.*, 2022; Tashiro *et al.*, 2017).

Em contraste com o PLLA, o poli(D-ácido láctico) (PDLA) apresenta características cristalinas distintas e propriedades mecânicas menos pronunciadas, particularmente no que diz respeito à tensão e módulo de elasticidade. Como polímero quiral constituído por monômeros de D-ácido láctico ligados por ésteres, o PDLA exibe atividade óptica devido à presença de carbonos quirais em sua unidade de repetição estrutural (Chong *et al.*, 2023). Sua organização cristalina demonstra sensibilidade a diversos parâmetros, incluindo peso molecular, grau de

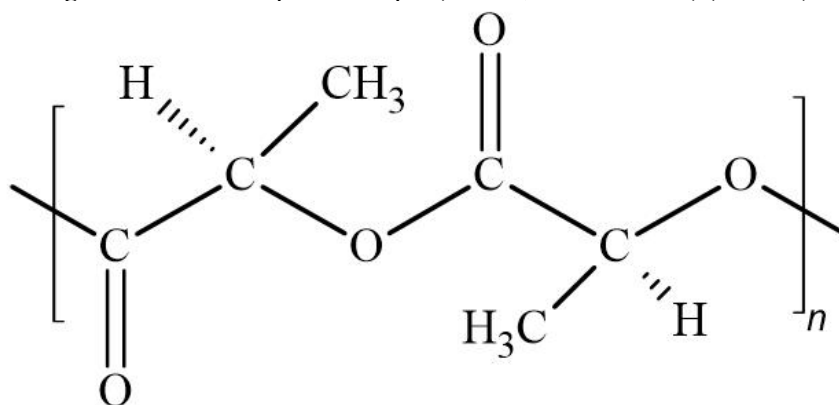
pureza óptica e condições específicas de processamento, fatores que coletivamente determinam suas propriedades físico-químicas finais e comportamento mecânico. (Wang, Liying *et al.*, 2018).

#### 2.3.1.1.1 Poli(L-co-D,L-ácido láctico)

Visando aprimorar as propriedades dos polímeros individuais, desenvolveu-se o copolímero poli(L-co-D,L-ácido láctico) (PLDLA), que combina os isômeros L e D,L do ácido láctico. Este material tem atraído significativo interesse científico para aplicações biomédicas devido à sua capacidade única de oferecer biodegradabilidade controlada aliada a excelente biocompatibilidade.

Copolímeros consistem em macromoléculas constituídas por dois ou mais tipos de unidades monoméricas distintas, cujas propriedades físico-químicas são determinadas pela composição e arranjo espacial desses meros ao longo da cadeia polimérica. Esses parâmetros estruturais - concentração relativa dos monômeros e padrão de distribuição molecular – influenciam o comportamento do material, permitindo a obtenção de uma ampla variedade de características através do processo de copolimerização (Motta, Adriana C.; Duck, 2007). Dentre os copolímeros com aplicação biomédica, o poli(L-co-D,L-ácido láctico) (PLDLA) destaca-se como um material bioabsorvível e biocompatível, sintetizado pela polimerização dos isômeros ópticos L e D,L do ácido láctico, a estrutura química está representada na figura 5 (Leal *et al.*, 2019). Esta combinação molecular confere ao PLDLA propriedades intermediárias entre o PLLA e PDLA, possibilitando o ajuste fino de características como taxa de degradação e propriedades mecânicas para aplicações específicas em medicina regenerativa.

**Figura 5** – Estrutura química do poli(L-co-D,L-ácido láctico) (PLDLA).



Fonte: Próprio autor

O PLDLA apresenta três características que o tornam adequado para aplicações biomédicas: biodegradabilidade controlada, biocompatibilidade e flexibilidade ajustável. Sua biodegradabilidade permite a decomposição gradual em subprodutos não tóxicos no organismo, sendo a taxa de degradação modulável através da variação da proporção entre os isômeros L e D,L do ácido láctico (Chong *et al.*, 2023; Leal *et al.*, 2019). A biocompatibilidade intrínseca do material garante a ausência de reações adversas quando em contato com tecidos vivos, requisito para implantes e dispositivos médicos. A flexibilidade do PLDLA resulta da presença combinada dos isômeros D e L, que promovem a desorganização da estrutura cristalina das cadeias poliméricas. Esta propriedade é valiosa em aplicações que demandam materiais com maior maleabilidade e capacidade de adaptação mecânica (Chong *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2023). A possibilidade de ajustar essas propriedades através da composição isomérica torna o PLDLA um material versátil para diversas aplicações na engenharia tecidual e medicina regenerativa.

O PLDLA tem se destacado como material promissor para diversas aplicações em medicina regenerativa, atendendo a requisitos tanto mecânicos quanto biológicos. Suas propriedades o tornam adequado para três principais aplicações: (1) como substrato para engenharia tecidual, (2) como sistema de liberação controlada de fármacos, e (3) como material base para implantes meniscais e substitutos dérmicos. Essa versatilidade decorre da capacidade do PLDLA em combinar características de biodegradabilidade controlada com propriedades mecânicas ajustáveis, permitindo sua adaptação a diferentes necessidades clínicas (Jeong *et al.*, 1997; Kenar; Köse; Hasirci, 2006; Komatsu *et al.*, 2019; Sheikhi; Nemayandeh; Shirangi, 2024).

O PLDLA tem se mostrado um material versátil para aplicações em engenharia tecidual, particularmente na fabricação de *scaffolds* tridimensionais destinados ao crescimento de células ósseas e cartilaginosas. Estudos demonstram que a microarquitetura desses *scaffolds* - especialmente sua porosidade e organização estrutural - exerce influência direta nos processos de adesão, proliferação e diferenciação celular (Esposito *et al.*, 2013). Paralelamente, o PLDLA tem ganhado destaque na manufatura aditiva, onde sua processabilidade permite a produção de dispositivos personalizados com geometrias complexas. Esta característica possibilita a criação de implantes com alta precisão dimensional, adaptados às necessidades anatômicas específicas de cada paciente (Crapnell *et al.*, 2023; Pedrini *et al.*, 2024). A combinação dessas propriedades posiciona o PLDLA como um material estratégico para o desenvolvimento de soluções personalizadas em medicina regenerativa.

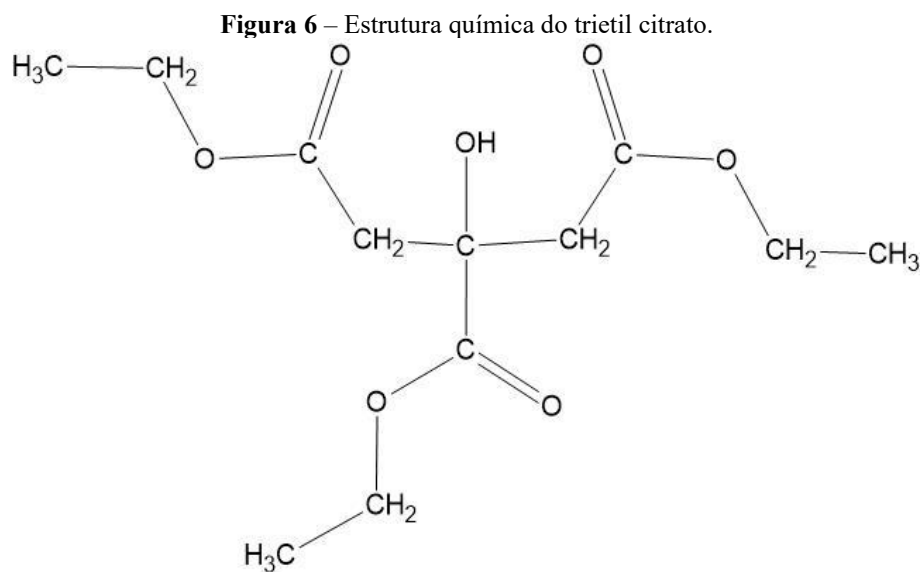
### 2.3.2 Ésteres do ácido cítrico

Os ésteres derivados do ácido cítrico são obtidos através de reações de esterificação, nas quais um ou mais de seus três grupos carboxílicos reagem com grupos hidroxila de álcoois, formando ligações éster e liberando moléculas de água como subproduto (Haseeb *et al.*, 2023). Essa capacidade de reação multifuncional permite a formação de três classes distintas de ésteres - monoésteres, diésteres e triésteres - conforme o número de grupos carboxílicos que participam da reação (Alvarez *et al.*, 2023). A versatilidade química do ácido cítrico, decorrente de sua estrutura molecular com três sítios reativos, torna-o particularmente adequado para a síntese de diversos compostos com propriedades físico-químicas ajustáveis.

Os ésteres derivados do ácido cítrico apresentam ampla utilização em diversos setores industriais devido às suas propriedades físico-químicas singulares. Na indústria alimentícia e de embalagens, o tributil citrato (TB) é empregado como plastificante para o poli(ácido láctico), melhorando significativamente suas características térmicas e mecânicas (Fiume *et al.*, 2014; Malbos *et al.*, 2024). Paralelamente, os mono e diglicerídeos (CITREM) atuam como eficientes agentes emulsificantes, contribuindo para a estabilização e texturização de produtos alimentícios (Gaupp; Adams, 2004). Esses compostos também encontram aplicações relevantes nas indústrias farmacêutica e cosmética, onde são valorizados por sua biocompatibilidade e versatilidade funcional (Fiume *et al.*, 2014).

#### 2.3.2.1 Trietil Citrato

O citrato de trietila (TEC), também denominado de trietil citrato, é um éster orgânico obtido por meio da esterificação completa dos três grupos carboxílicos do ácido cítrico com moléculas de etanol. Caracterizado pela fórmula molecular  $C_{12}H_{20}O_7$  e pela estrutura química ilustrada na figura 6, esse composto apresenta propriedades físico-químicas específicas que o tornam relevante para aplicações industriais e biomédicas. Destaca-se como um plastificante de baixa toxicidade, exibindo compatibilidade com diversos polímeros. Sua principal vantagem reside na capacidade de modificar propriedades mecânicas e térmicas dos materiais, sem comprometer a segurança do produto final (Malbos *et al.*, 2024).



O citrato de trietila (TEC) é um composto líquido incolor, inodoro e de aspecto oleoso em condições ambientais. Apresenta solubilidade tanto em água quanto em solventes orgânicos (Lee *et al.*, 2020), característica que amplia sua aplicabilidade. Por ser derivado do ácido cítrico, o TEC demonstra propriedades biodegradáveis (Malbos *et al.*, 2024). Do ponto de vista térmico, exibe boa estabilidade, suportando taxas de aquecimento sem sofrer degradação significativa (Shi *et al.*, 2022). Adicionalmente, sua baixa toxicidade o torna um ingrediente seguro, amplamente utilizado em setores alimentícios e farmacêuticos (Jennings *et al.*, 2017).

O TEC desempenha a função de plastificante, conferindo maior flexibilidade e promovendo uma melhor dispersibilidade em matrizes poliméricas (Lee *et al.*, 2020; Rabek *et al.*, 2014). Na indústria farmacêutica, seu emprego é amplamente difundido, contribuindo para a estabilização e a liberação controlada de princípios ativos (Jennings *et al.*, 2017). Recentemente, sua aplicação tem se expandido para a área de engenharia de tecidos, onde o TEC é utilizado para otimizar as propriedades físico-químicas de *scaffolds*, aumentando sua eficácia em aplicações biomédicas (Demirbilek, 2015).

## 2.4 Manufatura de aditiva de biomateriais

A manufatura aditiva, comumente denominada impressão 3D, consiste em um processo de fabricação que constrói objetos tridimensionais por meio da deposição sequencial de material, possibilitando a produção de geometrias complexas e designs personalizados com elevado grau de precisão. Essa tecnologia fundamenta-se no uso de sistemas de design auxiliado por computador (CAD) para a modelagem e preparação dos arquivos digitais necessários à

impressão (Zahidin *et al.*, 2023). Caracteriza-se por seu caráter digital e inteligente, com um fluxo de trabalho que envolve duas etapas principais: o processamento de dados e a construção por deposição camada por camada (Li, Zeyuan *et al.*, 2025).

A manufatura aditiva de polímeros emprega diversas técnicas de processamento, entre as quais se destaca a impressão por extrusão via pistão. Nesse método, o material termoplástico é aquecido e extrudado através de um bico extrusor, sendo subsequentemente depositado camada por camada para formar a peça tridimensional. O sistema incorpora um mecanismo de pistão que exerce pressão controlada sobre o material fundido, garantindo sua extrusão precisa através do bico. Essa configuração proporciona maior controle do fluxo de material durante o processo de deposição, resultando em maior precisão dimensional e qualidade de impressão quando comparado a sistemas convencionais de extrusão por gravidade (Patel; Taufik, 2024).

Apesar dos notáveis progressos alcançados, a manufatura aditiva de biomateriais poliméricos ainda se depara com desafios consideráveis, incluindo questões relacionadas à compatibilidade de materiais, limitações na resolução de impressão e restrições quanto à velocidade de produção (Zhu *et al.*, 2025). Pesquisas recentes sugerem que os esforços futuros nessa área deverão concentrar-se em três eixos principais: o desenvolvimento de novos biomateriais com propriedades otimizadas, a aprimoramento dos parâmetros de processamento e a expansão das aplicações clínicas (Bose *et al.*, 2018; Pesode; and Barve, 2023). A convergência entre a síntese de materiais inovadores e o refinamento das técnicas de fabricação aditiva posiciona a impressão 3D como uma tecnologia disruptiva com potencial para revolucionar a prática médica e promover avanços significativos na qualidade de vida de pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Este estudo propõe o desenvolvimento de um dispositivo protético por impressão 3D utilizando poli(L-co-D,L-ácido láctico) com trietil citrato (PLDLA/TEC) em diferentes concentrações, visando sua aplicação como substituto artificial para reposição meniscal. A abordagem busca combinar as propriedades biomecânicas adequadas e a biocompatibilidade necessária para mimetizar a função do menisco natural, oferecendo uma alternativa terapêutica inovadora para lesões irreparáveis.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Produzir PLDLA puro e PLDLA-TEC nas concentrações de 1% e 2% (PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2%);
- Desenvolver modelos computacionais e imprimir *scaffolds* de PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2%;
- Avaliar propriedades químicas dos *scaffolds* nas diferentes concentrações;
- Avaliar comportamento térmico dos *scaffolds* impressos;
- Avaliar características mecânicas compressivas dos materiais impressos;
- Avaliar a degradabilidade dos *scaffolds* impressos por 90 dias;
- Avaliar a citocompatibilidade dos *scaffolds* nas diferentes concentrações definidas;
- Avaliar a viabilidade e organização fenotípica por identificação da organização do citoesqueleto e do complexo focal de célula aderidas aos *scaffolds* impressos.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Síntese do material

Para a síntese dos materiais, empregou-se 4 g do polímero poli(L-co-D,L-ácido láctico) (PLDLA) e o éster vegetal trietil-citrato (TEC) (Sigma-Aldrich) em concentrações de 1% e 2% em relação à massa do PLDLA, correspondendo a 0,04 g e 0,08 g de TEC, respectivamente. Estas concentrações foram selecionadas com base em referências prévias da literatura especializada (Maiza, Mounira; Hamam, 2022; Martín-Illana *et al.*, 2022; Ramos *et al.*, 2024; Zuber; Rusli; Ismail, 2019).

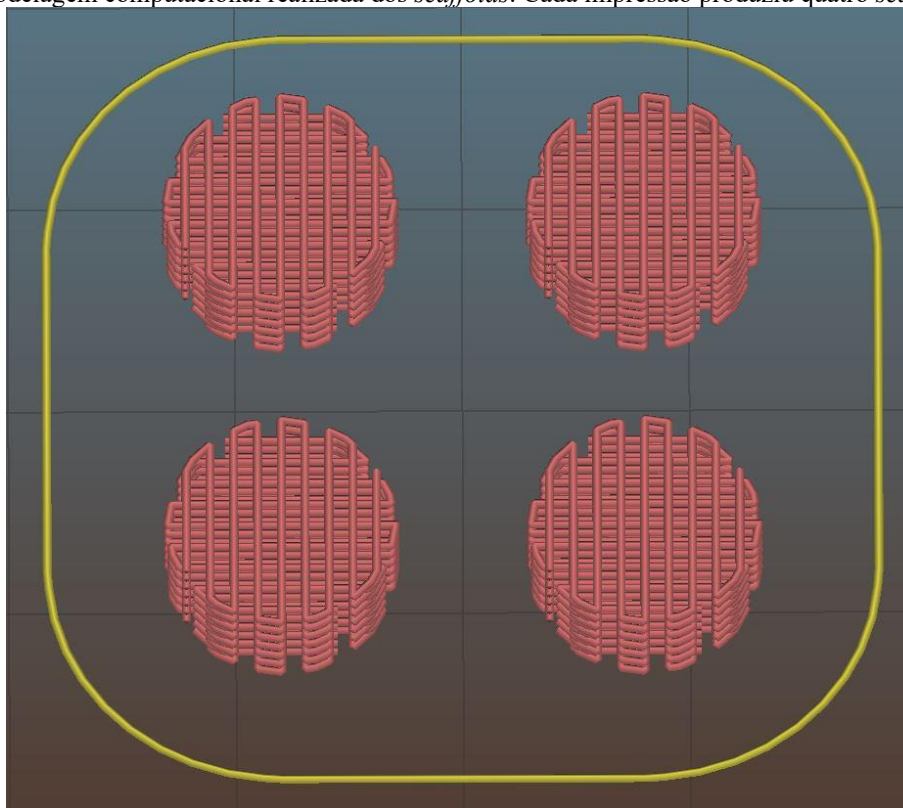
O PLDLA e o TEC foram dissolvidos em clorofórmio P.A. (Synth) na proporção de 1:10 (1 g de material para 10 mL de solvente), mantendo-se a solução sob agitação constante por 2 horas ou até completa dissolução. A solução homogênea foi então vertida em placas de vidro (16,5 × 6,5 cm) e submetida a secagem em ambiente controlado, saturado com vapores de clorofórmio, para obtenção de membranas uniformes e isentas de bolhas. Este procedimento resultou na produção de três tipos de amostras: PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2%.

### 4.2 Impressão do biomaterial de PLDLA e PLDLA-TEC

A fabricação dos *scaffolds* foi realizada mediante bioimpressão 3D por extrusão via pistão, utilizando-se a impressora Octopus™ da 3D Biotechnology Solutions. Para tanto, empregou-se como matérias-primas o PLDLA puro e suas formulações modificadas com TEC (PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2%). O desenho geométrico dos *scaffolds* foi elaborado no software Slic3r™ (v1.3.0), que permitiu a definição dos parâmetros de impressão e das características dimensionais dos espécimes, estabelecendo-se diâmetros de aproximadamente 10 mm e espessuras de 5 mm, conforme observado na modelagem computacional da figura 7. O processo de impressão foi conduzido à temperatura ambiente, sem aquecimento da mesa de impressão, com velocidades de extrusão de 4 e 8 mm/s e espaçamento entre camadas de 0,4 mm. Esta configuração possibilitou a obtenção de estruturas tridimensionais com geometria controlada e características adequadas para as subsequentes análises.



**Figura 7** - Modelagem computacional realizada dos *scaffolds*. Cada impressão produziu quatro *scaffolds*.



#### **4.3. Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)**

A caracterização química dos materiais PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2% foi realizada por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) utilizando o espectrômetro FTIR-ATR Spectrum 65 da Perkin Elmer. As análises foram conduzidas no modo de reflectância total atenuada (ATR), com 32 varreduras acumuladas para cada amostra, abrangendo a faixa espectral de 4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Esta técnica permitiu a identificação dos grupos funcionais característicos e a verificação das possíveis interações químicas entre o PLDLA e o plastificante TEC nas diferentes formulações.

#### **4.4 Análise termogravimétrica (TG)**

A avaliação da estabilidade térmica dos materiais PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2% foi realizada por termogravimetria (TGA) utilizando o equipamento TA Instruments, modelo TGA 55. As amostras foram submetidas a um gradiente de temperatura de 25 a 500  $^{\circ}\text{C}$  em atmosfera controlada de nitrogênio gasoso, com fluxo constante de 40 mL/min e taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . Esta metodologia permitiu a caracterização do comportamento

térmico dos materiais, incluindo etapas de decomposição e perda de massa em função da temperatura.

#### **4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

A caracterização térmica dos materiais PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2% foi realizada por calorimetria exploratória diferencial (DSC) com o objetivo de determinar as temperaturas de transição vítrea ( $T_g$ ) e de fusão ( $T_m$ ). Amostras com massas entre 5 e 10 mg foram acondicionadas em cadinhos hermeticamente fechados e submetidas ao seguinte ciclo térmico: aquecimento inicial de 20°C a 200°C, resfriamento até -100°C e novo aquecimento até 200°C, mantendo-se em taxa constante de 10°C/min em todas as etapas. Este protocolo permitiu a obtenção dos parâmetros termodinâmicos relevantes, eliminando possíveis efeitos do histórico térmico prévio dos materiais.

#### **4.6 Potencial Zeta**

A caracterização das propriedades eletrostáticas superficiais dos materiais foi realizada utilizando um analisador eletrocinético SurPASS (Anton Paar GmbH, Áustria). As medidas do potencial zeta foram conduzidas em faixa de pH variável entre 3 e 9, com ajustes pontuais realizados mediante adição de soluções de HCl 0,05 M (para acidificação) e NaOH 0,05 M (para alcalinização). Este procedimento permitiu a avaliação quantitativa da magnitude e comportamento das interações eletrostáticas superficiais em função do pH, fornecendo dados essenciais sobre a estabilidade coloidal e propriedades de superfície dos materiais estudados.

#### **4.7 Molhabilidade**

As membranas impressas de PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2%, com dimensões padronizadas de 2 cm (comprimento)  $\times$  1 cm (largura), foram submetidas à análise do ângulo de contato utilizando um goniômetro Rammé-Hart 100-00 acoplado ao software DROPimage Standard. Para cada amostra, depositaram-se aproximadamente 20  $\mu$ L de água deionizada (líquido padrão polar) sobre a superfície das membranas, utilizando um sistema de dosagem automatizado controlado por software. As medições foram realizadas em triplicata, sendo os valores finais do ângulo de contato determinados pela média de vinte medidas independentes para cada réplica, garantindo assim a reprodutibilidade dos resultados.

#### **4.8 Ensaio mecânico de compressão**

O ensaio mecânico de compressão foi realizado seguindo as diretrizes preconizadas pela norma ASTM D575-91. A análise foi realizada em quintuplicata usando a máquina universal de ensaios INSTRON EMIC 23-30 a temperatura ambiente com taxa de deslocamento do travessão de 12 mm/min. Os *scaffolds* impressos apresentaram diâmetros de aproximadamente 10 mm e espessuras de 5 mm.

#### **4.9 Degradação hidrolítica**

O estudo da degradação hidrolítica dos materiais PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2% foi conduzido seguindo os parâmetros estabelecidos pela norma ISO 10993-13:2010. As amostras foram imersas em solução tampão fosfato salino (PBS) mantida a 37°C, utilizando uma proporção mássica de 1 g de material para cada 10 mL de solução. O período total de avaliação correspondeu a 180 dias, durante os quais o volume do meio foi mantido constante através da reposição periódica de PBS para compensar eventuais perdas por evaporação. A caracterização do processo degradativo foi realizada através de análises termogravimétricas (TG), calorimetria diferencial de varredura (DSC), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), cromatografia por exclusão de tamanho (GPC) e medidas de massa, realizadas nos intervalos de 30, 60, 90 e 180 dias.

#### **4.10 Cromatografia de permeação em gel**

Como complemento ao estudo de degradação hidrolítica, realizou-se a caracterização do peso molecular e do índice de polidispersividade das amostras PLDLA, PLDLA-TEC1% e PLDLA-TEC2% por cromatografia de permeação em gel (GPC). Utilizou-se um sistema GPC da Waters (EUA) equipado com duas colunas e detector de índice de refração. O tetraidrofurano (THF) foi empregado como fase móvel em fluxo constante de 1 mL/min. Esta análise permitiu o monitoramento quantitativo das alterações na distribuição de massa molar dos materiais ao longo do processo degradativo.

#### **4.11 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

As análises morfológicas dos *scaffolds* de PLDLA, PLDLA-TEC 1% e PLDLA-TEC 2% foram realizadas em microscópio eletrônico de varredura de alta resolução (JEOL JSM-7100F), equipado com canhão de emissão por campo (Field Emission Gun – FEG), o que

confere elevada estabilidade do feixe, alta corrente e excelente resolução espacial, viabilizando electrónmicrografias com riqueza de detalhes ultraestruturas.

As amostras foram previamente preparadas por remoção da umidade em ambiente fechado contendo sílica gel e, em seguida, submetidas à metalização sob vácuo por pulverização catódica (*sputtering*) com paládio, utilizando o equipamento Denton Vacuum Desk V. O processo foi conduzido sob corrente de 40 mA durante 4 min, resultando em um revestimento homogêneo com espessura entre 20 e 30 nm, de modo a favorecer a interação do feixe de elétrons com a superfície e garantir a obtenção de imagens de alta qualidade, conforme metodologias amplamente estabelecidas para microscopia eletrônica de varredura (Goldstein *et al.*, 1992)

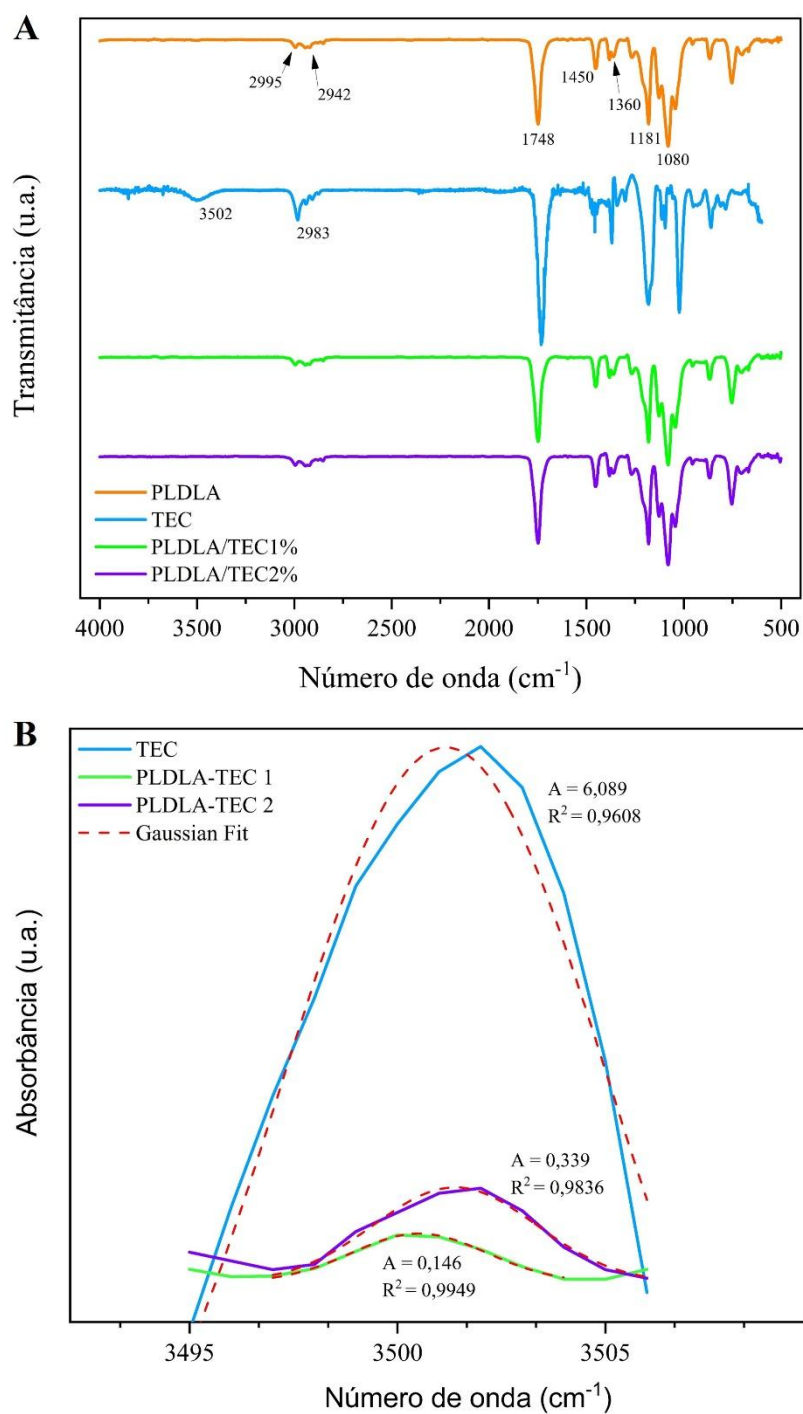
As observações foram realizadas sob tensão de aceleração de 1 kV, com distância de trabalho entre 12 e 15 mm e ampliações de 20× e 100×, utilizando elétrons secundários. Essas condições experimentais permitiram a caracterização detalhada da microarquitetura dos *scaffolds* minimizando degradação por carregamento de elétrons.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

Os espectros obtidos pela análise de FTIR para as amostras de PLDLA, TEC, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% são apresentados na figura 8A.

**Figura 8** – Análise de FTIR do PLDLA, TEC, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%. Espectros por transmitância (A) e por deconvolução dos espectros em absorbância (B).

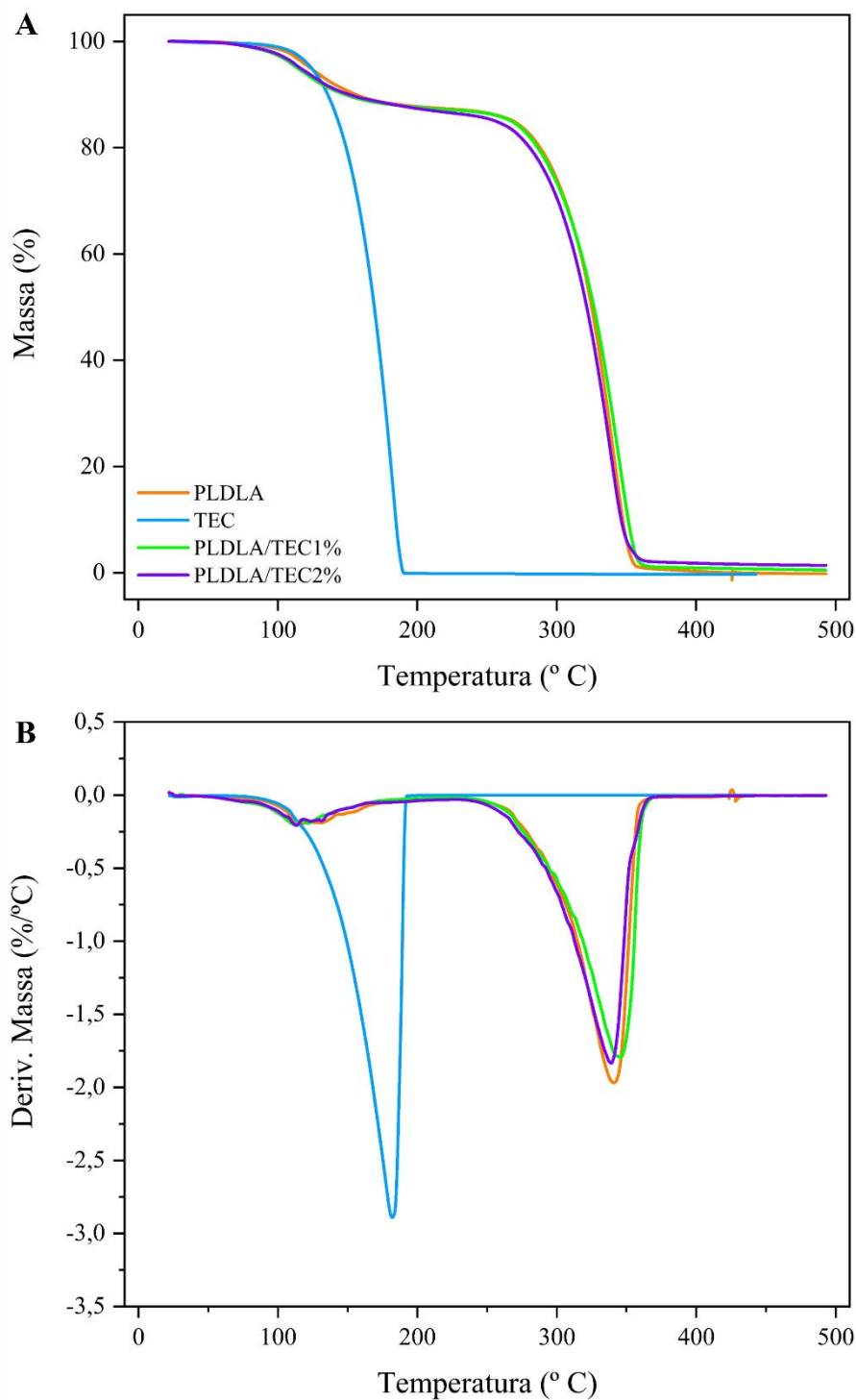


O espectro em transmitância, evidencia o PLDLA (figura 8A) em picos em 2995 e 2942  $\text{cm}^{-1}$ , que são atribuídos à deformação axial simétrica e assimétrica dos grupos C-H do CH<sub>3</sub> e C-H da cadeia do poliéster. O pico em 1748  $\text{cm}^{-1}$  é atribuído à deformação axial do grupo carbonila C=O dos poliésteres. Os picos 1450 e 1360  $\text{cm}^{-1}$  são associados à deformação angular dos hidrocarbonetos presentes no grupo CH<sub>2</sub>, enquanto em 1181  $\text{cm}^{-1}$  é atribuído ao estiramento axial e simétrico de C-C. O pico em 1080  $\text{cm}^{-1}$  está associado aos grupos C-O presentes no polilactídeo (Pedrini *et al.*, 2024; Pinto *et al.*, 2024). O espectro do TEC (figura 8A) exibiu picos em 3502 e 2983  $\text{cm}^{-1}$  que estão relacionado à vibração de alongamento O-H e C-H (Teixeira *et al.*, 2021). A escolha do pico estreito para apresentação por deconvolução em absorbância na Figura 8B está atrelada ao direcionamento do pico resolvido para o O-H do TEC observado na Figura 8A a fim de certificar a acurácia para identificação da incorporação de TEC ao PLDLA. Deste modo, a confirmação da presença de TEC nas diferentes formulações foi realizada através de deconvolução espectral na região de 3495-3506  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 7B), com posterior cálculo das áreas das curvas obtidas. O ajuste Gaussiano e os valores R<sup>2</sup> sendo todos superiores a 0,96 reforçam a validade da análise. Os resultados demonstraram que o TEC puro apresentou área de 6,089 e coeficiente de determinação (R<sup>2</sup>) de 0,9608. Para as formulações com PLDLA, observou-se área de 0,146 (R<sup>2</sup>=0,9949) no PLDLA/TEC1% e 0,339 (R<sup>2</sup>=0,9836) no PLDLA/TEC2%, indicando a efetiva incorporação do plastificante na matriz polimérica. A análise revelou ainda uma relação direta entre a concentração de TEC e o aumento da área espectral, confirmando a proporcionalidade esperada entre a quantidade de plastificante adicionado e a banda detectado.

## 5.2 Análise termogravimétrica (TG)

A avaliação da estabilidade térmica das amostras de PLDLA, TEC e suas formulações (PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%) foi realizada através das análises TG e DTG, conforme é demonstrado na figura 9.

**Figura 9** – Análise termogravimétrica de PLDLA, TEC e PLDLA/TEC. Curvas de (A) TG e (B) DTG das amostras PLDLA (vermelho), TEC (azul), PLDLA/TEC1% (roxo) e PLDLA/TEC2% (verde).



O PLDLA exibiu dois eventos térmicos distintos: o primeiro compreendido entre 102°C e 154°C ( $T_{\text{onset}}$  e  $T_{\text{endset}}$ , respectivamente), e o segundo entre 290°C e 352°C, com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{\text{máx}}$ ) em 340°C correspondendo a 86% de perda de massa (Figura 9B) e essa perda é associada à degradação do material (Pinto *et al.*, 2024). O TEC apresentou um único evento térmico entre 130°C e 188°C, com  $T_{\text{máx}}$  em 182°C e perda de massa total (100%), já no trabalho de Teixeira *et al.* (2021), dois eventos térmicos foram identificados em diversas molaridades de filmes de TEC com acetato de celulose no qual a perda de massa associada a volatilização total foi observada entre 138 a 328°C. A degradação térmica de filmes de PLA conforme observado por Maiza *et al.* (2015) apresentou efeitos de perda de massa semelhantes aos aqui apresentados.

Todos os parâmetros térmicos relevantes encontram-se detalhados na Tabela 1, evidenciando as alterações nas propriedades térmicas decorrentes da adição do plastificante TEC ao polímero PLDLA.

**Tabela 1** - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG nas amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%.

Amostra	Evento	$T_{\text{onset}}$ (°C)	$T_{\text{endset}}$ (°C)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	Perda de massa (%)
PLDLA	1	102	154	120	12
	2	290	352	340	86
TEC	1	130	188	182	100
PLDLA/TEC1%	1	98	144	120	11
	2	288	356	346	86
PLDLA/TEC2%	1	92	138	113	10
	2	290	350	339	84

As formulações PLDLA/TEC demonstraram comportamento térmico similar aos componentes individuais, porém com variações significativas nos parâmetros térmicos. Para PLDLA/TEC1%, observou-se o primeiro evento entre 98°C e 144°C, e o segundo entre 288°C e 356°C, com  $T_{\text{máx}}$  em 346°C (86% de perda de massa). A formulação PLDLA/TEC2% apresentou o primeiro evento entre 92°C e 138°C, e o segundo entre 290°C e 350°C, com  $T_{\text{máx}}$  em 339°C (84% de perda de massa). No primeiro evento térmico, observou-se uma redução na temperatura do PLDLA/TEC1% em comparação com o PLDLA/TEC2%. Esse comportamento sugere uma maior distância entre as cadeias poliméricas na amostra com menor concentração de TEC, o que pode levar a uma maior mobilidade da água, conforme descrito em filmes de

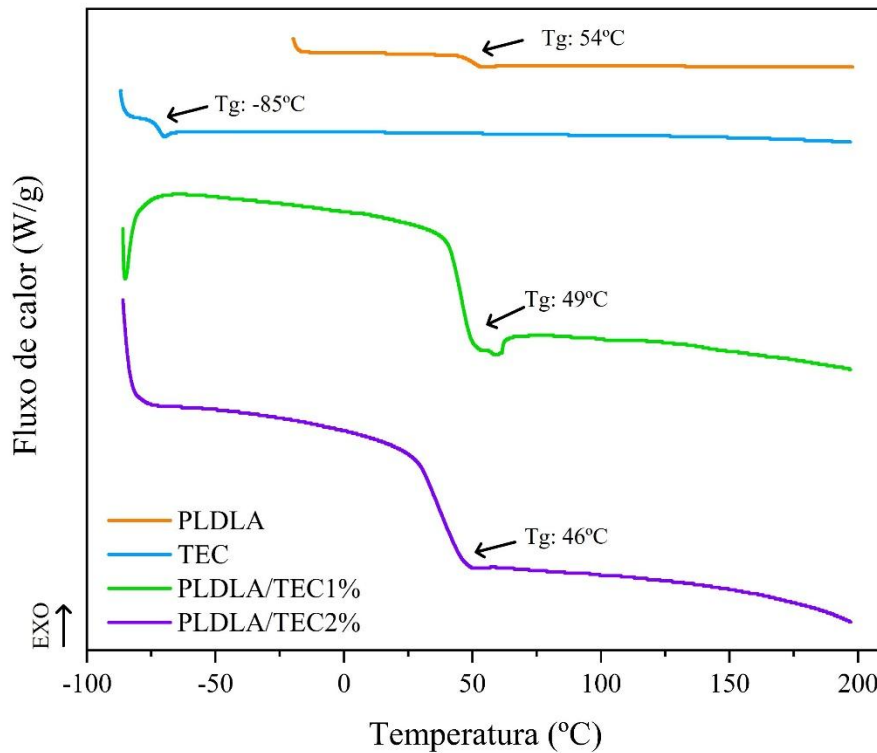


TEC por Teixeira *et al.* (2021). Além disso, a análise revelou que o aumento na concentração de TEC resultou em uma diminuição da  $T_{\text{máx}}$  para as amostras PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%. Esse efeito é atribuído à volatilização do plastificante TEC, indicando que, em baixas concentrações, o TEC não promoveu um aumento na resistência térmica do PLDLA (Maiza *et al.*, 2015).

### 5.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

O comportamento térmico dos *scaffolds* de PLDLA, TEC, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% foi analisado por DSC, conforme mostra a figura 10.

**Figura 10** – Curvas de DSC das amostras de PLDLA (vermelho), TEC (azul), PLDLA/TEC1% (roxo) e PLDLA/TEC2% (verde).

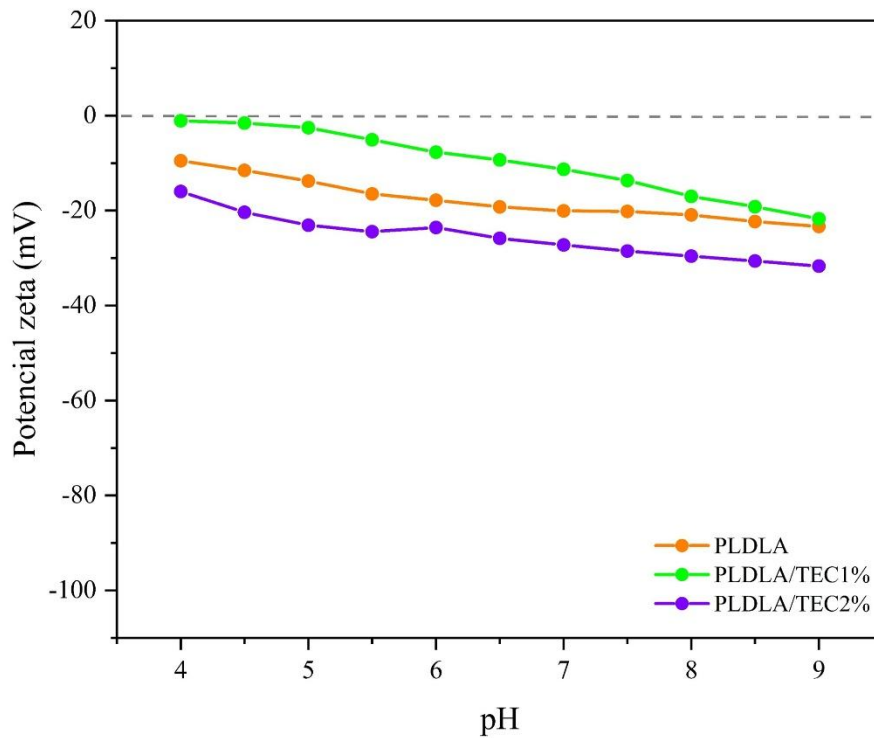


Os resultados de DSC revelaram que todas as amostras - PLDLA, TEC, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% - apresentaram exclusivamente temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>), confirmando sua natureza amorfa. O PLDLA exibiu uma T<sub>g</sub> em 54°C (Pinto *et al.*, 2024), enquanto o TEC apresentou valor menor em -85°C, como demonstrado na literatura (Safandowska; Rozanski; Galeski, 2020). Nas formulações com TEC, observou-se um efeito plastificante caracterizado pela redução progressiva da T<sub>g</sub> em função da concentração do TEC: a formulação PLDLA/TEC1% demonstrou T<sub>g</sub> de 49°C (redução de 5°C em relação ao PLDLA), enquanto a PLDLA/TEC2% apresentou T<sub>g</sub> de 46°C (redução de 8°C). Foi demonstrando porque o TEC reduz a temperatura da T<sub>g</sub> do material a base de poli(ácido láctico), essa redução é atribuída ao fato do TEC agir como um plastificante ao PLDLA.

#### 5.4 Potencial Zeta

A carga superficial das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% foi realizada por potencial zeta, conforme demonstrado na figura 11.

**Figura 11** – Análise da carga superficial, potencial Zeta, das amostras PLDLA, TEC, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% em função do pH.



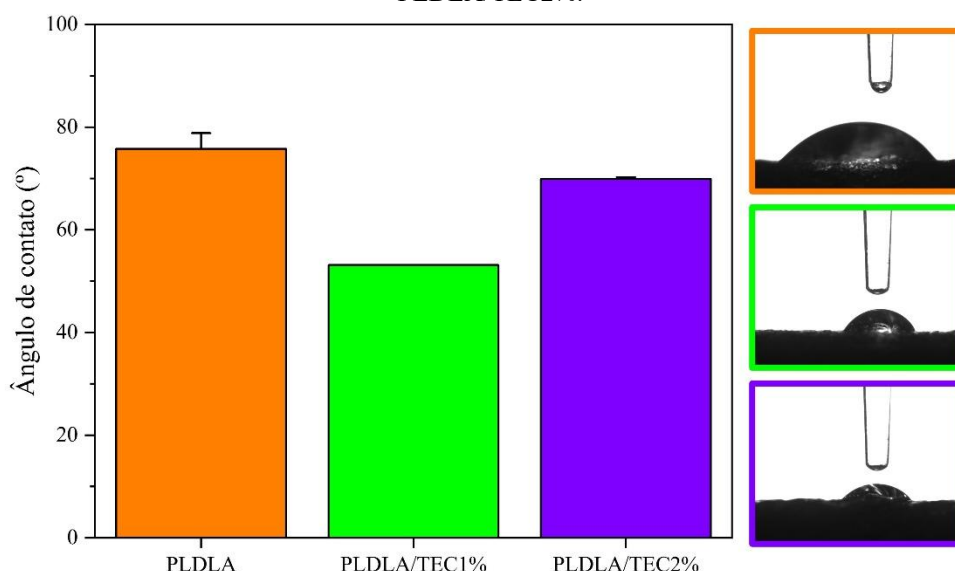
Os resultados do potencial zeta revelaram um comportamento dependente do pH para todas as amostras analisadas. O PLDLA apresentou aumento progressivo na carga superficial negativa com a elevação do pH, atingindo -23 mV no pH de 9 (Pinto *et al.*, 2024). A formulação de PLDLA/TEC1% exibiu tendência semelhante, porém com valores menos negativos em toda a faixa de pH, alcançando -22 mV em pH 9. Em contraste, a amostra PLDLA/TEC2% demonstrou maior negatividade superficial comparada ao PLDLA, registrando -31 mV no mesmo pH (9,0).

O aumento da concentração de TEC nas diferentes amostras apresentou potencial zeta mais negativo e isso se deve ao fato da ocorrência da desprotonação de grupos funcionais -COOH de derivados do ácido cítrico. Isso ocorre devido ao aumento do pH do meio onde os grupos funcionais são desprotonados de -COOH para -COO<sup>-</sup>, assim tornando a superfície das amostras altamente carregadas negativamente (Liu; Dai; Hu, 2018).

## 5.5 Molhabilidade

A molhabilidade das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% foi realizada pela técnica de ângulo de contato, conforme demonstrado na figura 12.

**Figura 12** – Análise da molhabilidade, ângulo de contato, das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%.



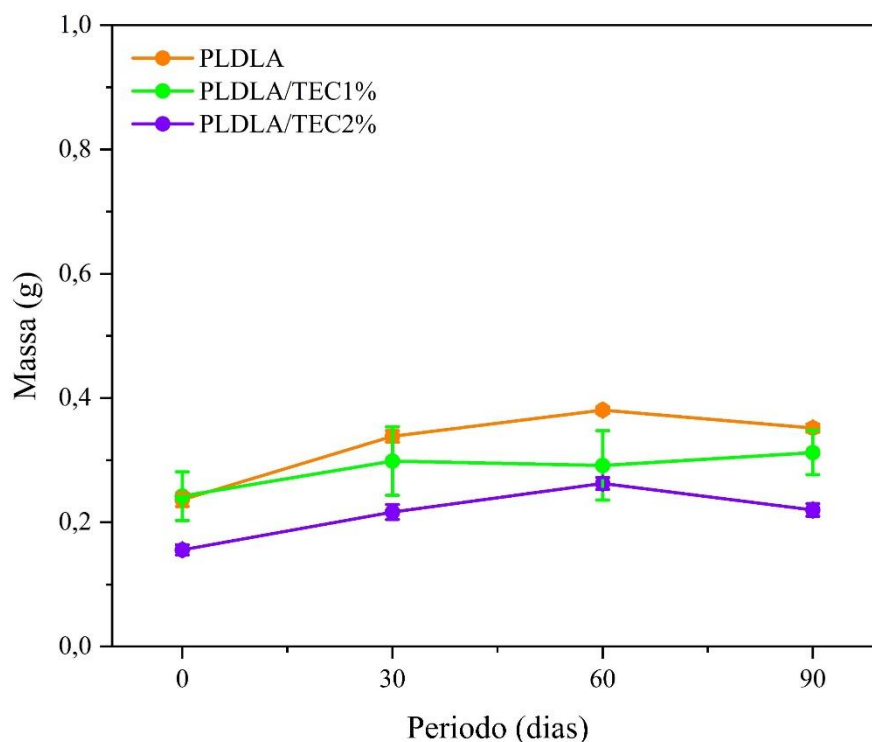
Os resultados do ângulo de contato, figura 12, evidenciaram o efeito da adição do plastificante TEC nas propriedades de superfície dos materiais. O PLDLA apresentou ângulo médio de  $75,75^\circ (\pm 3,11)$ , enquanto as amostras PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% registraram valores de  $53,13^\circ (\pm 0,05)$  e  $69,91^\circ (\pm 0,36)$ , respectivamente. Todos os materiais demonstraram comportamento hidrofílico (ângulos de contato  $< 90^\circ$ ), com variação no grau de molhabilidade conforme a concentração de TEC. O PLDLA exibiu a maior hidrofiliicidade intrínseca, seguido pelo PLDLA/TEC2%, sendo o PLDLA/TEC1% o menos hidrofílico entre as amostras testadas. Estes resultados sugerem que a concentração do plastificante influencia diretamente as propriedades de superfície do material, modificando sua interação com meio aquoso, tornando-o mais hidrofílico conforme aumenta a concentração de plastificante (Malbos *et al.*, 2024).

## 5.6 Degradação hidrolítica

### 5.6.1 Aferimento de massa

A massa das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% foi aferida em balança analítica digital nos períodos de 0, 30, 60 e 90 dias, conforme demonstrado na figura 13.

**Figura 13** – Massa das amostras de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% no período de degradação de 90 dias.



A incorporação de TEC ao PLDLA resultou em uma redução da massa do material em comparação à amostra de PLDLA puro, sendo essa diminuição mais evidente com o aumento da concentração de TEC. A amostra de PLDLA puro apresentou intumescimento de massa até 60 dias de degradação, seguido por uma leve perda de massa aos 90 dias. Já a amostra de PLDLA/TEC1% demonstrou maior estabilidade, com variações mínimas ao longo do período de análise, caracterizando-se por uma tendência quase linear, com discreta perda de massa aos 60 dias. Por sua vez, a amostra de PLDLA/TEC2% exibiu intumescimento até os 60 dias, apresentando redução de massa apenas aos 90 dias. Esses resultados indicam uma boa estabilidade de degradação das amostras quando avaliada a variação de massa ao longo do tempo. Com isso, mesmo havendo redução de massa molar, como descrito no item 5.6.2, nota-

se que não houve perda de massa significativa dos *scaffolds* submetidos à degradação durante o período todo de 90 dias (Komatsu *et al.*, 2024).

### 5.6.2 Massa molar

A massa molar das amostras PLDLA (tabela 2), PLDLA/TEC1% (tabela 3) e PLDLA/TEC2% (tabela 4) foi aferida por cromatografia de permeação em gel (GPC) nos períodos de 0, 30, 60 e 90 dias.

**Tabela 2** – Massas molares médias dos *scaffolds* de PLDLA.  $M_n$  – Massa molar numérica média.  $M_w$  – Massa molar ponderal média. PDI – Índice de polidispersão.

PLDLA			
Período	$M_n$ (kg/mol <sup>-1</sup> )	$M_w$ (kg/mol <sup>-1</sup> )	PDI
0 dia	51285	94432	1,84
30 dias	25447	52738	2,07
60 dias	18313	35861	1,95
90 dias	7904	11801	1,49

**Tabela 3** - Massas molares médias dos *scaffolds* de PLDLA/TEC1%.  $M_n$  – Massa molar numérica média.  $M_w$  – Massa molar ponderal média. PDI – Índice de polidispersão.

PLDLA/TEC1%			
Período	$M_n$ (kg/mol <sup>-1</sup> )	$M_w$ (kg/mol <sup>-1</sup> )	PDI
0 dia	44998	85759	1,90
30 dias	19257	31598	1,64
60 dias	11749	22409	1,90
90 dias	8122	12114	1,49

**Tabela 4** - Massas molares médias dos *scaffolds* de PLDLA/TEC2%.  $M_n$  – Massa molar numérica média.  $M_w$  – Massa molar ponderal média. PDI – Índice de polidispersão.

PLDLA/TEC2%			
Período	$M_n$ (kg/mol <sup>-1</sup> )	$M_w$ (kg/mol <sup>-1</sup> )	PDI
0 dia	32733	68364	2,08
30 dias	15040	26926	1,79
60 dias	12616	19417	1,53
90 dias	6636	8391	1,26

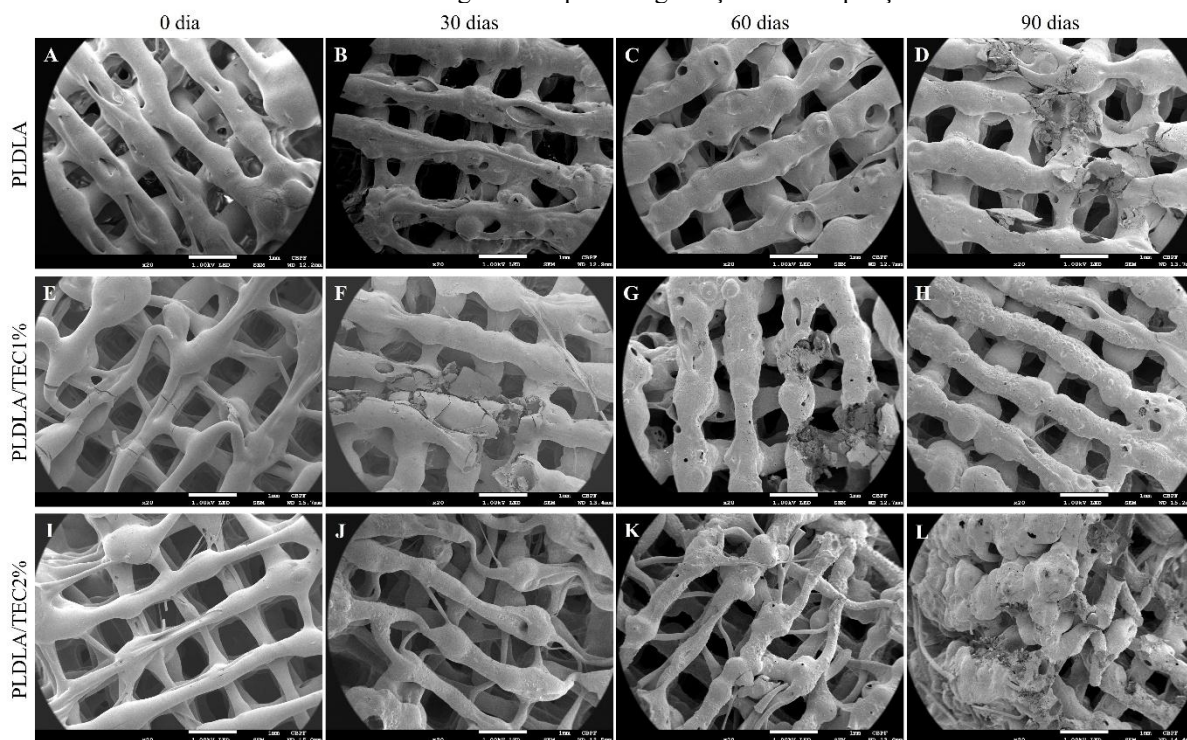
As amostras de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% apresentaram comportamentos de degradação similares ao longo dos períodos analisados. Observou-se que o aumento na concentração de TEC esteve associado à redução da massa molar das amostras, sendo que o PLDLA/TEC2% apresentou o menor valor de massa molar inicial (0 dia) entre as amostras. Ao comparar os valores obtidos nos tempos de 0 e 90 dias, verificou-se uma perda

expressiva da massa molar em todas as amostras, sendo 85% para o PLDLA puro, 82% para o PLDLA/TEC1% e 80% para o PLDLA/TEC2%. Assim, a amostra com maior concentração de TEC (PLDLA/TEC2%) apresentou a menor perda de massa molar ao longo do período de degradação. Ao analisar o índice de polidispersividade (PDI) notou-se que as amostras apresentaram cadeias heterogêneas, devido aos resultados de PDI ficaram acima de 1,00. Estudos afirmam que o comportamento de queda da massa molar, no processo de hidrólise dos poliésteres alifáticos, ocorre devido a entrada de moléculas de água nas cadeias amorfas do polímero, a queda da massa molar se mostra mais intensa quando há maior concentração de partes amorfas DL-lactídeo em sua sequência (Motta; Duek, 2008).

### 5.6.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

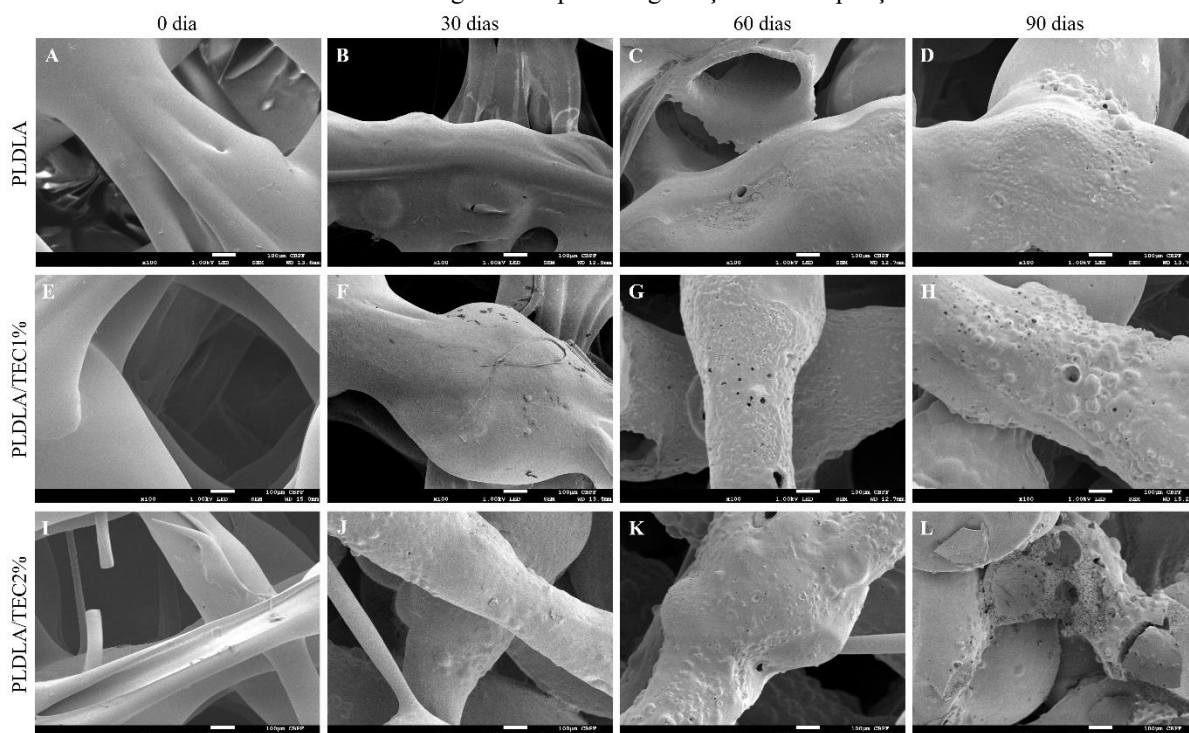
A estrutura microscópica das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% foi observada por microscopia eletrônica de varredura nas aplicações de 20 e 100x, conforme figuras 14 e 15, respectivamente.

**Figura 14** – Microscopia eletrônica de varredura das superfícies dos *scaffolds* de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% ao longo do tempo de degradação com ampliação de 20x.





**Figura 15** – Microscopia eletrônica de varredura das superfícies dos *scaffolds* de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% ao longo do tempo de degradação com ampliação de 100x.



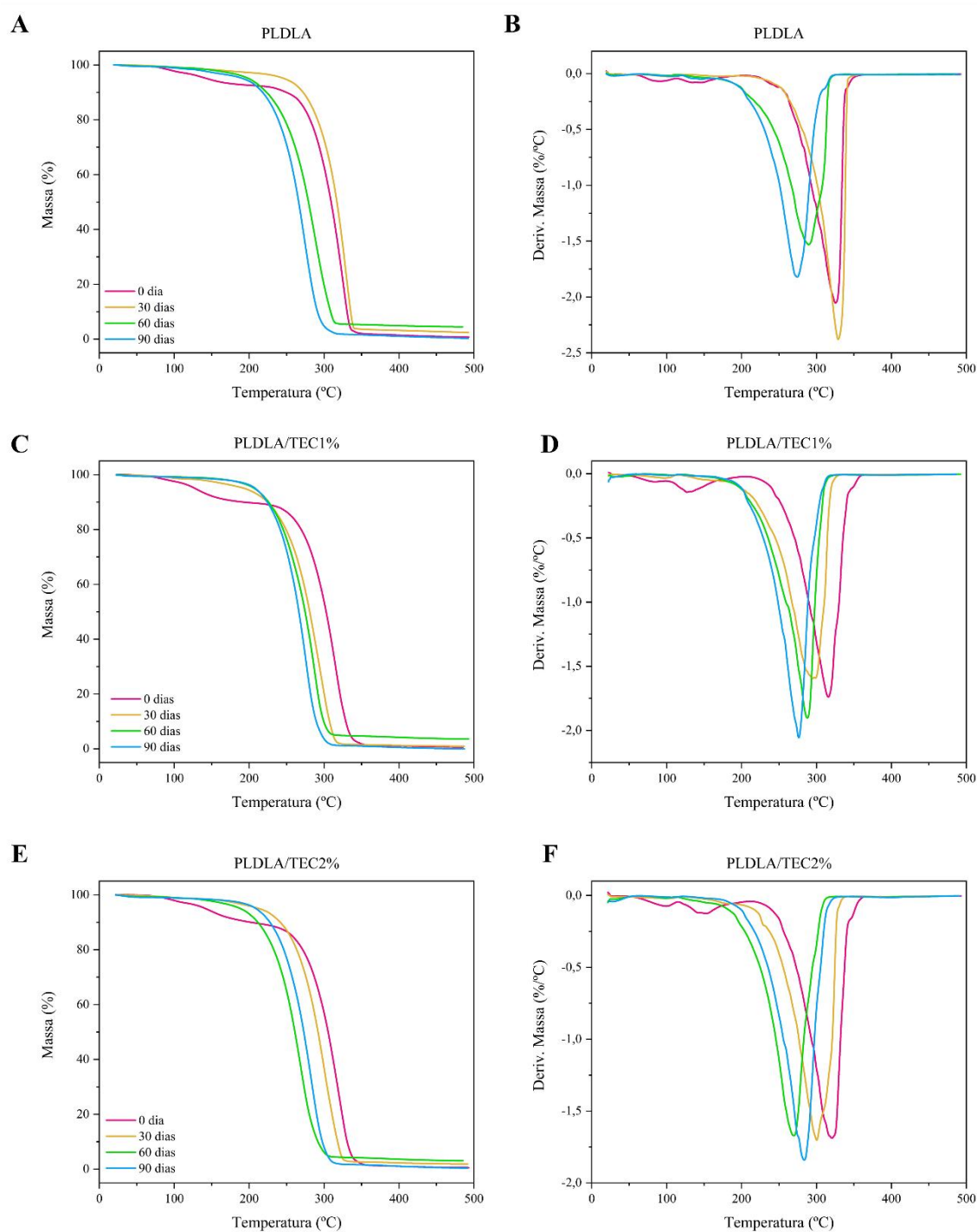
Todas as amostras analisadas apresentaram evidências de degradação ao longo dos períodos avaliados. Observou-se que os filamentos da amostra de PLDLA são mais espessos, enquanto aqueles das amostras contendo TEC apresentam-se mais finos. Na amostra de PLDLA, verificou-se a formação de poros a partir de 30 dias (Figura 14B). Após 90 dias, parte da estrutura encontrava-se degradada (Figura 14D), com poros mais evidentes (Figura 15D). Na amostra PLDLA/TEC1%, observou-se que, aos 30 dias, há presença de pequenos poros, embora a superfície ainda mantenha aspecto liso e homogêneo (Figura 15F). Entretanto, nos tempos subsequentes (60 e 90 dias), verificou-se aumento na quantidade de poros (Figura 15G) e o surgimento de protuberâncias semelhantes a bolhas (Figura 15H). Além disso, a partir de 30 dias, a estrutura da amostra iniciou processo de desintegração (Figura 14F). Por sua vez, a amostra PLDLA/TEC2% apresentou degradação mais acentuada. Aos 30 dias, os filamentos já demonstravam desorganização estrutural (Figura 14J), culminando em colapso total da estrutura aos 90 dias (Figura 14L). Também foi possível observar maior ocorrência de poros e de protuberâncias em formato de bolhas nos tempos de 60 (Figura 15K) e 90 dias (Figura 15L), sendo que, neste último, os poros se apresentaram mais amplos e numerosos. As erosões observadas é característica da degradação em polímeros bioabsorvíveis, devido à hidrólise de ligações éster inerentes à estrutura química do PLDLA (Komatsu *et al.*, 2024; Motta *et al.*, 2018).



### 5.6.4 Análise termogravimétrica (TG)

A avaliação da estabilidade térmica das amostras de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% foi realizada através das análises TG e DTG, conforme é demonstrado na figura 16.

**Figura 16** – Análise termogravimétrica das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%. Curvas de (A, C e E) TG e (B, D e F) DTG das amostras submetidas a degradação por 90 dias. 0 dias (vermelho), 30 dias (amarelo), 60 dias (verde) e 90 dias (azul).



**Tabela 5** - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG nas amostras PLDLA durante o período de degradação de 90 dias.

<b>PLDLA</b>					
<b>Período</b>	<b>Evento</b>	<b>T<sub>onset</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>endset</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (°C)</b>	<b>Perda de massa (%)</b>
<b>0 dia</b>	1	102	154	120	12
	2	290	352	340	86
<b>30 dias</b>	1	282	338	328	97
<b>60 dias</b>	1	253	316	297	95
<b>90 dias</b>	1	232	295	273	99

**Tabela 6** - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG nas amostras PLDLA/TEC1% durante o período de degradação de 90 dias.

<b>PLDLA/TEC1%</b>					
<b>Período</b>	<b>Evento</b>	<b>T<sub>onset</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>endset</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (°C)</b>	<b>Perda de massa (%)</b>
<b>0 dia</b>	1	76	142	134	9
	2	281	339	323	90
<b>30 dias</b>	1	258	317	299	99
<b>60 dias</b>	1	237	299	287	96
<b>90 dias</b>	1	237	296	281	100

**Tabela 7** - Propriedades térmicas determinadas por TG e DTG nas amostras PLDLA/TEC2% durante o período de degradação de 90 dias.

<b>PLDLA/TEC2%</b>					
<b>Período</b>	<b>Evento</b>	<b>T<sub>onset</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>endset</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>máx</sub> (°C)</b>	<b>Perda de massa (%)</b>
<b>0 dia</b>	1	75	156	141	8
	2	269	334	320	91
<b>30 dias</b>	1	260	322	301	98
<b>60 dias</b>	1	234	296	277	96
<b>90 dias</b>	1	241	300	284	99

A amostra PLDLA no 0 dia exibiu dois eventos térmicos distintos: o primeiro compreendido entre 102°C e 154°C (T<sub>onset</sub> e T<sub>endset</sub>, respectivamente), e o segundo entre 290°C e 352°C, com temperatura de máxima perda de massa (T<sub>máx</sub>) em 340°C correspondendo a 86% de perda de massa (tabela 5). O PLDLA nos 30 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 282°C (T<sub>onset</sub>) e 338°C (T<sub>endset</sub>) com temperatura de máxima perda de massa (T<sub>máx</sub>) em 328°C correspondendo a 97% de perda de massa (tabela 5). O PLDLA nos 60 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 253°C (T<sub>onset</sub>) e 316°C (T<sub>endset</sub>) com temperatura de máxima perda de massa (T<sub>máx</sub>) em 297°C correspondendo a 95% de perda

de massa (tabela 5). O PLDLA nos 90 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 232°C ( $T_{onset}$ ) e 295°C ( $T_{endset}$ ) com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 295°C correspondendo a 99% de perda de massa (tabela 5).

A amostra PLDLA/TEC1% no 0 dia exibiu dois eventos térmicos distintos: o primeiro compreendido entre 76°C e 142°C ( $T_{onset}$  e  $T_{endset}$ , respectivamente), e o segundo entre 281°C e 339°C, com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 323°C correspondendo a 90% de perda de massa (tabela 6). O PLDLA/TEC1% nos 30 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 258°C ( $T_{onset}$ ) e 317°C ( $T_{endset}$ ) com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 299°C correspondendo a 99% de perda de massa (tabela 6). O PLDLA/TEC1% nos 60 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 237°C ( $T_{onset}$ ) e 299°C ( $T_{endset}$ ) com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 287°C correspondendo a 96% de perda de massa (tabela 6). O PLDLA/TEC1% nos 90 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 237°C ( $T_{onset}$ ) e 296°C ( $T_{endset}$ ) com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 281°C correspondendo a 100% de perda de massa (tabela 6).

A amostra PLDLA/TEC2% no 0 dia exibiu dois eventos térmicos distintos: o primeiro compreendido entre 75°C e 156°C ( $T_{onset}$  e  $T_{endset}$ , respectivamente), e o segundo entre 269°C e 334°C, com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 320°C correspondendo a 91% de perda de massa (tabela 7). O PLDLA/TEC2% nos 30 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 260°C ( $T_{onset}$ ) e 322°C ( $T_{endset}$ ) com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 301°C correspondendo a 98% de perda de massa (tabela 7). O PLDLA/TEC2% nos 60 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 234°C ( $T_{onset}$ ) e 296°C ( $T_{endset}$ ) com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 277°C correspondendo a 96% de perda de massa (tabela 7). O PLDLA/TEC2% nos 90 dias de degradação exibiu um evento térmico compreendido entre 241°C ( $T_{onset}$ ) e 300°C ( $T_{endset}$ ) com temperatura de máxima perda de massa ( $T_{máx}$ ) em 284°C correspondendo a 99% de perda de massa (tabela 7).

Nota-se que houve uma diminuição nas temperaturas de  $T_{onset}$ ,  $T_{endset}$  e  $T_{máx}$  conforme os dias de degradação foram passando para todas as mostras, demonstrando que há degradação dos materiais nos dias analisados. Observa-se que entre as amostras, as menores temperaturas foram registradas para as amostras com maior concentração de TEC (PLDLA/TEC2%).

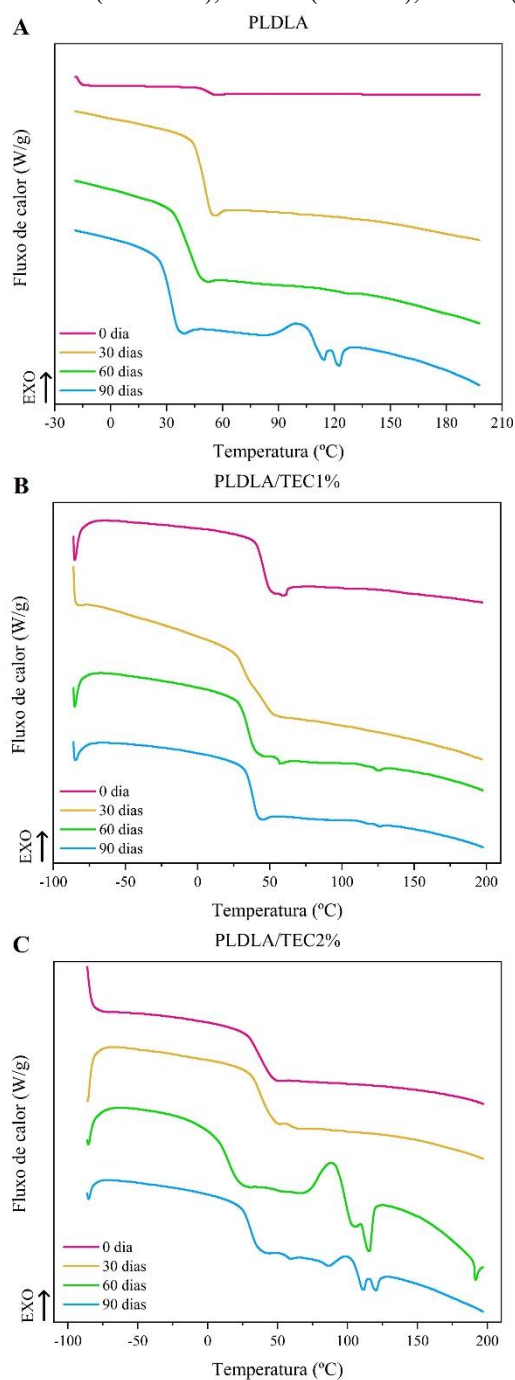
Contudo, quando se analisa as amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%, observa-se um ligeiro aumento no  $T_{onset}$ , isso pode ter ocorrido devido ao efeito do plastificante

exercido pela água sobre o TEC durante a degradação, conforme demonstrado por trabalhos anteriores (Motta *et al.*, 2018).

### 5.6.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

O comportamento térmico dos *scaffolds* de PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% foi analisado por DSC, conforme mostra a figura 17.

**Figura 17** - Análise de DSC das amostras PLDLA (A), PLDLA/TEC1% (B) e PLDLA/TEC2% (C) submetidas a degradação por 90 dias. 0 dias (vermelho), 30 dias (amarelo), 60 dias (verde) e 90 dias (azul).



**Tabela 8** - Propriedades térmicas determinadas por DSC nas amostras PLDLA durante o período de degradação de 90 dias.  $T_g$  – Temperatura de transição vítrea;  $T_m$  – Temperatura de fusão endotérmica;  $T_c$  – Temperatura de cristalização exotérmica.

PLDLA/TEC2%			
Período	$T_g$ (°C)	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)
0 dia	54	-	-
30 dias	54	-	-
60 dias	48	-	-
90 dias	36	113 121	100

**Tabela 9** - Propriedades térmicas determinadas por DSC nas amostras PLDLA/TEC1% durante o período de degradação de 90 dias.  $T_g$  – Temperatura de transição vítrea;  $T_m$  – Temperatura de fusão endotérmica;  $T_c$  – Temperatura de cristalização exotérmica.

PLDLA/TEC2%			
Período	$T_g$ (°C)	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)
0 dia	49	-	-
30 dias	49	-	-
60 dias	38	-	-
90 dias	41	-	-

**Tabela 10** - Propriedades térmicas determinadas por DSC nas amostras PLDLA/TEC2% durante o período de degradação de 90 dias.  $T_g$  – Temperatura de transição vítrea;  $T_m$  – Temperatura de fusão endotérmica;  $T_c$  – Temperatura de cristalização exotérmica.

PLDLA/TEC2%			
Período	$T_g$ (°C)	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)
0 dia	46	-	-
30 dias	44	-	-
60 dias	22	103 105	89
90 dias	35	111 120	100

Os resultados de calorimetria exploratória diferencial (DSC) revelaram que todas as amostras — PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% — apresentaram temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) nos diferentes tempos de degradação (0, 30, 60 e 90 dias), confirmando a natureza amorfa dos materiais analisados.

A amostra de PLDLA apresentou valores de  $T_g$  de 54°C no tempo inicial (0 dia) e 54°C após 30 dias de degradação. Aos 60 dias, observou-se redução da  $T_g$  para 48°C, e após 90 dias, a  $T_g$  atingiu 36°C, evidenciando uma tendência de diminuição progressiva da  $T_g$  com o avanço do processo de degradação. Para a amostra PLDLA/TEC1%, a  $T_g$  foi de 49°C no tempo inicial e permaneceu em 49°C aos 30 dias. Aos 60 dias, a  $T_g$  reduziu para 38°C, e aos 90 dias apresentou leve aumento para 41°C. Já a amostra PLDLA/TEC2% apresentou  $T_g$  de 46°C no tempo inicial, 44°C aos 30 dias, 22°C aos 60 dias e 35°C após 90 dias de degradação, indicando maior variação térmica ao longo do tempo, possivelmente associada à presença e à concentração mais elevada do plastificante TEC. Essa queda na temperatura da  $T_g$  é consistente com a

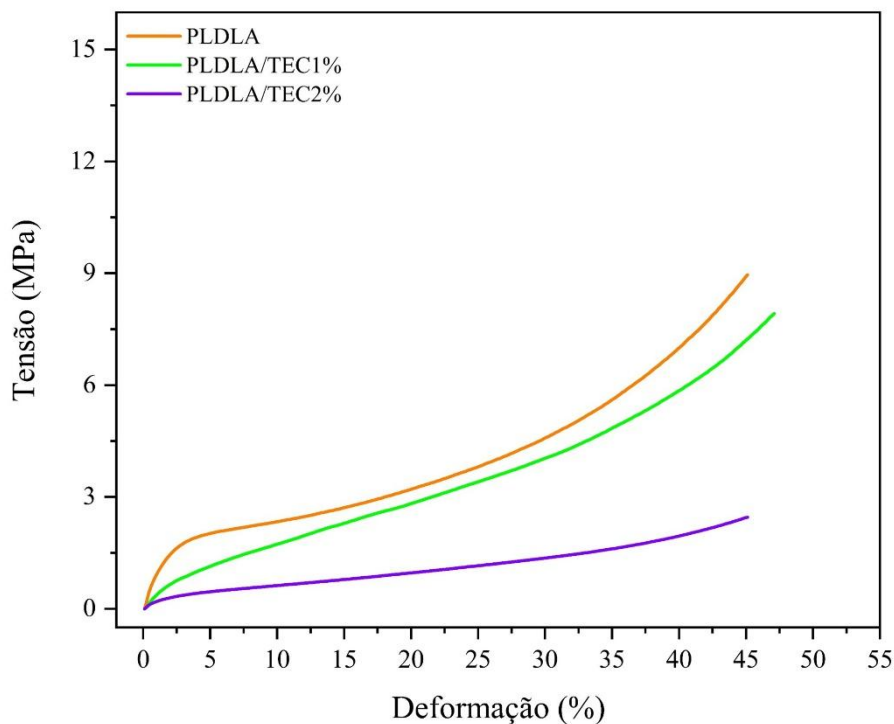
diminuição substancial no peso molecular identificada na análise de GPC (tabela 2, 3 e 4), conforme demonstrado em outros trabalhos (Komatsu *et al.*, 2024).

Além disso, a amostra de PLDLA aos 90 dias de degradação apresentou um pico exotérmico correspondente à temperatura de cristalização ( $T_c$ ) em 100°C e dois picos endotérmicos de fusão ( $T_m$ ) em 113°C e 121°C, sugerindo o início de processos de reorganização cristalina durante a degradação. De forma semelhante, a amostra PLDLA/TEC2% apresentou um pico exotérmico ( $T_c$ ) em 89°C após 60 dias de degradação, acompanhado de dois picos endotérmicos ( $T_m$ ) em 103°C e 105°C. Após 90 dias, observou-se novamente um pico exotérmico ( $T_c$ ) em 100°C, e dois picos endotérmicos ( $T_m$ ) em 111°C e 120°C, indicando a ocorrência simultânea de processos de cristalização e fusão nas fases avançadas de degradação. Este processo é explicado por Duek *et al* (1999) como sendo devido à hidrólise de ligações éster ocorrendo nas regiões amorfas do polímero, com consequente clivagem das ligações éster, o que explicaria o aumento da cristalinidade observada ao longo do processo de degradação.

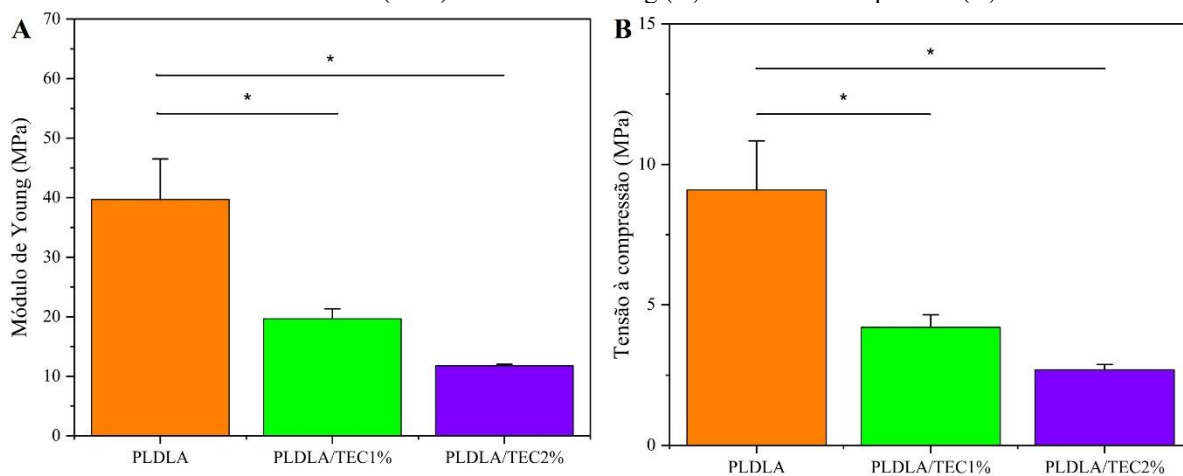
## 5.7 Compressão

As propriedades mecânicas das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% foi realizada por ensaio de compressão, conforme demonstrado na figura 17. O módulo de Young e a tensão à compressão são demonstrados na figura 18 A e B, respectivamente.

**Figura 18** – Compressão mecânica do *scaffolds* de PLDLA (laranja), PLDLA/TEC1% (verde) e PLDLA/TEC2% (roxo) apresentada em tensão por deformação.



**Figura 19** – Compressão mecânica do *scaffolds* de PLDLA (laranja), PLDLA/TEC1% (verde) e PLDLA/TEC2% (roxo). Módulo de Young (A) e Tensão à compressão (B).



A figura 18 apresenta a típica curva de tensão por deformação resultante do ensaio de compressão das amostras PLDLA, PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2%. A adição de TEC afetou o comportamento mecânico do PLDLA. Todas as amostras atingiram uma porcentagem de deformação de 45%, no entanto, para o PLDLA/TEC2% foi necessária uma tensão menor para atingir esse valor. Ao calcular o módulo de Young, figura 19A, foi constatada que a influência do TEC diminuiu a rigidez dos *scaffolds*, sendo que as amostras PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% apresentaram uma diferença estatística significativa em relação ao PLDLA (\* $p < 0,05$ ), no entanto, a amostra PLDLA/TEC2% apresentou um valor de módulo de Young menor em comparação as outras amostras. Quando analisado a tensão à compressão, figura 19B, o comportamento das amostras foi parecido com o módulo de Young, sendo que as amostras PLDLA/TEC1% e PLDLA/TEC2% apresentaram uma diferença estatística significativa em relação ao PLDLA (\* $p < 0,05$ ), contudo, a amostra PLDLA/TEC2% apresentou a menor tensão à compressão entre os materiais (MPa). Conforme relatado na literatura a ação de plastificantes na estrutura PLDLA ajuda na diminuição da rigidez conforme aumenta-se a concentração do plastificante, isso ocorre, pois os ésteres de citrato penetra nas cadeias macromoleculares do polímero e causa uma diminuição nas forças intermoleculares cumulativas ao longo delas (Safandowska; Rozanski; Galeski, 2020).



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incorporação do TEC ao PLDLA foi confirmada por espectroscopia no infravermelho (FTIR) e pela deconvolução da banda na faixa espectral, indicando que o aumento da concentração de TEC resulta em maior área correspondente à sua presença. A análise termogravimétrica (TG) demonstrou que a adição do TEC não promoveu aumento na resistência térmica do PLDLA. Por outro lado, a calorimetria exploratória diferencial (DSC) evidenciou que o plastificante reduziu a temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) do polímero à base de poli(ácido láctico). Com base nos ensaios físico-químicos, verifica-se que o TEC não compromete as propriedades do PLDLA, configurando-se, portanto, como um aditivo viável para o desenvolvimento de um protótipo de prótese de menisco.

A análise de potencial zeta revelou que o aumento da concentração de TEC nas diferentes amostras resultou em valores mais negativos de potencial, enquanto o ensaio de molhabilidade demonstrou que a presença do plastificante influencia diretamente as propriedades de superfície do material. Esses resultados indicam que a adição de TEC promoveu modificações superficiais benéficas, favorecendo um ambiente biocompatível para a adesão celular.

Os ensaios de degradação hidrolítica evidenciaram que os *scaffolds* iniciam o processo de degradação em meio simulado a partir de 60 dias, com formação de estruturas cristalinas e aumento da porosidade, características favoráveis à regeneração tecidual do menisco.

O ensaio mecânico de compressão demonstrou que a incorporação de TEC reduziu a rigidez dos *scaffolds*, exigindo menor tensão para atingir 45% de deformação conforme aumentou a concentração de plastificante. Essa redução de rigidez confere maior flexibilidade ao material, característica desejável para sua aplicação como prótese de menisco.

Por fim, as propriedades biológicas das amostras serão posteriormente avaliadas por meio de ensaios de viabilidade celular e microscopia confocal, a fim de compreender a morfologia e o comportamento das células no contexto *in vitro*.

## 7. CRONOGRAMA

Na figura 20 é representado todas as atividades que já foram realizadas e as atividades que serão realizadas no período restante no mestrado.

**Figura 20** – Cronograma das atividades realizadas e das atividades que irão ser realizadas durante o mestrado. Atividades realizadas (cinza). Atividades a serem realizadas (azul).

Atividades	Períodos															
	2º semestre 2024				1º semestre 2025				2º semestre 2025				1º semestre 2026			
Produzir PLDLA puro e PLDLA-TEC nas concentrações de 1% e 2%																
Desenvolver modelos computacionais e imprimir <i>scaffolds</i>																
Avaliar propriedades químicas dos <i>scaffolds</i> nas diferentes concentrações																
Avaliar comportamento térmico dos <i>scaffolds</i> impressos																
Avaliar a degradabilidade dos <i>scaffolds</i> impressos por 90 dias																
Avaliar a citocompatibilidade dos <i>scaffolds</i> nas diferentes concentrações definidas																
Avaliar a viabilidade e organização fenotípica																
Escrita de artigo																
Escrita da dissertação																
Desejo do mestrado																

Realizado  
A realizar

## 8. REFERÊNCIAS

- AAGAARD, H.; VERDONK, R. Function of the normal meniscus and consequences of meniscal resection. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 134–140, 1999. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.1999.tb00443.x>.
- ALLEN, C. R.; WONG, E. K.; LIVESAY, G. A.; SAKANE, M.; FU, F. H.; WOO, S. L.-Y. Importance of the medial meniscus in the anterior cruciate ligament-deficient knee. **Journal of Orthopaedic Research**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 109–115, 2000. <https://doi.org/10.1002/jor.1100180116>.
- ALVAREZ, L. X.; RINCÓN, O. T. de; ESCRIBANO, J.; TROCONIS, B. C. R. Organic compounds as corrosion inhibitors for reinforced concrete: a review. **Corrosion Reviews**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 617–634, 1 dez. 2023. <https://doi.org/10.1515/corrrev-2023-0017>.
- ARNER, J. W.; RUZBARSKY, J. J.; VIDAL, A. F.; FRANK, R. M. Meniscus Repair Part 1: Biology, Function, Tear Morphology, and Special Considerations. **JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, [s. l.], v. 30, n. 12, p. e852, 15 jun. 2022. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-21-00993>.
- AWEID, O.; OSMANI, H.; MELTON, J. Biomechanics of the knee. **Orthopaedics and Trauma**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 224–230, 1 ago. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2019.05.004>.
- BANSAL, S.; FLOYD, E. R.; A KOWALSKI, M.; AIKMAN, E.; ELROD, P.; BURKEY, K.; CHAHLA, J.; LAPRADE, R. F.; MAHER, S. A.; ROBINSON, J. L.; PATEL, J. M. Meniscal repair: The current state and recent advances in augmentation. **Journal of Orthopaedic Research**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. 1368–1382, jul. 2021. <https://doi.org/10.1002/jor.25021>.
- BARATZ, M. E.; FU, F. H.; MENGATO, R. Meniscal tears: The effect of meniscectomy and of repair on intraarticular contact areas and stress in the human knee: A preliminary report. **The American Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 270–275, 1 jul. 1986. <https://doi.org/10.1177/036354658601400405>.
- BEDRIN, M. D.; KARTALIAS, K.; YOW, B. G.; DICKENS, J. F. Degenerative Joint Disease After Meniscectomy. **Sports Medicine and Arthroscopy Review**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. e44, set. 2021. <https://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000301>.
- BHATIA, S.; CIVITARESE, D. M.; TURNBULL, T. L.; LAPRADE, C. M.; NITRI, M.; WIJDICKS, C. A.; LAPRADE, R. F. A Novel Repair Method for Radial Tears of the Medial Meniscus: Biomechanical Comparison of Transtibial 2-Tunnel and Double Horizontal Mattress Suture Techniques Under Cyclic Loading. **The American Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 639–645, 1 mar. 2016. <https://doi.org/10.1177/0363546515615565>.
- BOSE, S.; KE, D.; SAHASRABUDHE, H.; BANDYOPADHYAY, A. Additive manufacturing of biomaterials. **Progress in Materials Science**, [s. l.], v. 93, p. 45–111, 1 abr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2017.08.003>.
- BROPHY, R. H.; STEINMETZ, R. G.; SMITH, M. V.; MATAVA, M. J. Meniscal Ramp Lesions: Anatomy, Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, [s. l.], v. 30, n. 6, p. 255, 15 mar. 2022. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-21-00091>.

BRYCELAND, J. K.; POWELL, A. J.; NUNN, T. Knee Menisci: Structure, Function, and Management of Pathology. **CARTILAGE**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 99–104, 1 abr. 2017. <https://doi.org/10.1177/1947603516654945>.

CAPUANA, E.; LOPRESTI, F.; CERAULO, M.; LA CARRUBBA, V. Poly-l-Lactic Acid (PLLA)-Based Biomaterials for Regenerative Medicine: A Review on Processing and Applications. **Polymers**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1153, jan. 2022. <https://doi.org/10.3390/polym14061153>.

CHONG, W. J.; SHEN, S.; LI, Y.; TRINCHI, A.; PEJAK SIMUNEC, D.; KYRATZIS, I. (Louis); SOLA, A.; WEN, C. Biodegradable PLA-ZnO nanocomposite biomaterials with antibacterial properties, tissue engineering viability, and enhanced biocompatibility. **Smart Materials in Manufacturing**, [s. l.], v. 1, p. 100004, 1 jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.smmf.2022.100004>.

COIMBRA, M. E. R.; ELIAS, C. N.; COELHO, P. G. In vitro degradation of poly-l-d-lactic acid (PLDLA) pellets and powder used as synthetic alloplasts for bone grafting. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 3227–3234, 1 out. 2008. <https://doi.org/10.1007/s10856-008-3425-2>.

CRAPNELL, R. D.; KALINKE, C.; SILVA, L. R. G.; STEFANO, J. S.; WILLIAMS, R. J.; ABARZA MUNOZ, R. A.; BONACIN, J. A.; JANEGITZ, B. C.; BANKS, C. E. Additive manufacturing electrochemistry: An overview of producing bespoke conductive additive manufacturing filaments. **Materials Today**, [s. l.], v. 71, p. 73–90, 1 dez. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2023.11.002>.

DE ROY, L.; WARNECKE, D.; HACKER, S. P.; SIMON, U.; DÜRSELEN, L.; IGNATIUS, A.; SEITZ, A. M. Meniscus Injury and its Surgical Treatment Does not Increase Initial Whole Knee Joint Friction. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 9, 10 dez. 2021. DOI 10.3389/fbioe.2021.779946. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2021.779946/full>. Acesso em: 13 maio 2025.

DEFOOR, M. T.; COGNETTI, D. J.; YUAN, T. T.; SHEEAN, A. J. Treatment of Tendon Injuries in the Servicemember Population across the Spectrum of Pathology: From Exosomes to Bioinductive Scaffolds. **Bioengineering**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 158, fev. 2024. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11020158>.

DEMIRBILEK, M. Effect of tributyl citrate on chitosan scaffold: chemical, physical properties, pro/anti inflammation cytokines. **Journal of Porous Materials**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 395–402, 1 abr. 2015. <https://doi.org/10.1007/s10934-015-9908-x>.

DIANAT, S.; SMALL, K. M.; SHAH, N.; LATTERMANN, C.; MANDELL, J. C. Imaging of meniscal allograft transplantation: what the radiologist needs to know. **Skeletal Radiology**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 615–627, 1 abr. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03631-5>.

DORAL, M. N.; HURI, G.; BÜYÜKDOĞAN, K.; ATAY, Ö. A.; BAYRAMOĞLU, A.; TURHAN, E. Meniscectomy. In: DORAL, M. N.; KARLSSON, J. (org.). **Sports Injuries: Prevention, Diagnosis, Treatment and Rehabilitation**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015. p. 1199–1209. DOI 10.1007/978-3-642-36569-0\_71. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-36569-0\\_71](https://doi.org/10.1007/978-3-642-36569-0_71). Acesso em: 13 maio 2025.

DUEK, E. A. R.; ZAVAGLIA, C. A. C.; BELANGERO, W. D. In vitro study of poly(lactic acid) pin degradation. **Polymer**, [s. l.], v. 40, n. 23, p. 6465–6473, 1 nov. 1999. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(98\)00846-5](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(98)00846-5).

ESPOSITO, A. R.; MODA, M.; CATTANI, S. M. de M.; DE SANTANA, G. M.; BARBIERI, J. A.; MUNHOZ, M. M.; CARDOSO, T. P.; BARBO, M. L. P.; RUSSO, T.; D'AMORA, U.; GLORIA, A.; AMBROSIO, L.; DUEK, E. A. de R. PLDLA/PCL-T Scaffold for Meniscus Tissue Engineering. **BioResearch Open Access**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 138–147, abr. 2013. <https://doi.org/10.1089/biores.2012.0293>.

FIUME, M. M.; HELDRETH, B. A.; BERGFELD, W. F.; BELSITO, D. V.; HILL, R. A.; KLAASSEN, C. D.; LIEBLER, D. C.; MARKSJR, J. G.; SHANK, R. C.; SLAGA, T. J.; SNYDER, P. W.; ANDERSEN, F. A. Safety Assessment of Citric Acid, Inorganic Citrate Salts, and Alkyl Citrate Esters as Used in Cosmetics. **International Journal of Toxicology**, [s. l.], v. 33, n. 2\_suppl, p. 16S–46S, 1 maio 2014. <https://doi.org/10.1177/1091581814526891>.

FOTAKI, A.; Triantafyllou ,Athanasios; Papagiannis ,Georgios; Stasi ,Sophia; Georgios ,Papathanasiou; Olga ,Savvidou; Tsolakis ,Charilaos K.; AND KOULOUVARIS, P. The science of biomechanics can promote dancers' injury prevention strategies. **Physical Therapy Reviews**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 94–101, 4 mar. 2021. <https://doi.org/10.1080/10833196.2020.1832707>.

FOX, A. J. S.; BEDI, A.; RODEO, S. A. The Basic Science of Human Knee Menisci: Structure, Composition, and Function. **Sports Health**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 340–351, 1 jul. 2012. <https://doi.org/10.1177/1941738111429419>.

FOX, A. J. S.; WANIVENHAUS, F.; BURGE, A. J.; WARREN, R. F.; RODEO, S. A. The human meniscus: A review of anatomy, function, injury, and advances in treatment. **Clinical Anatomy**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 269–287, 2015. <https://doi.org/10.1002/ca.22456>.

FURUMATSU, T.; KANAZAWA, T.; MIYAKE, Y.; KUBOTA, S.; TAKIGAWA, M.; OZAKI, T. Mechanical stretch increases Smad3-dependent CCN2 expression in inner meniscus cells. **Journal of Orthopaedic Research**, [s. l.], v. 30, n. 11, p. 1738–1745, 2012. <https://doi.org/10.1002/jor.22142>.

GAUPP, R.; ADAMS, W. Acid Esters of Mono- and Diglycerides. **Emulsifiers in Food Technology**. [S. l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. p. 59–85. DOI 10.1002/9780470995747.ch3. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470995747.ch3>. Acesso em: 29 maio 2025.

GEE, S. M.; POSNER, M. Meniscus Anatomy and Basic Science. **Sports Medicine and Arthroscopy Review**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. e18, set. 2021. <https://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000327>.

GOLDSTEIN, J. I.; NEWBURY, D. E.; ECHLIN, P.; JOY, D. C.; ROMIG, A. D.; LYMAN, C. E.; FIORI, C.; LIFSHIN, E. **Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis: A Text for Biologists, Materials Scientists, and Geologists**. Boston, MA: Springer US, 1992. DOI 10.1007/978-1-4613-0491-3. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-0491-3>. Acesso em: 14 out. 2025.

HASEEB, M. E.; Nasser ,Rabab M.; Nassar ,Amal M.; AND AHMED, N. S. Citric Acid-Based Esters as Potential Synthetic Lubricants: A Study of Their Synthesis, Rheological Properties and Thermal Stability. **Tribology Transactions**, [s. l.], v. 66, n. 6, p. 1095–1104, 2 nov. 2023. <https://doi.org/10.1080/10402004.2023.2269242>.

HAVITÇIOĞLU, H.; ÖZMANEVRA, R.; KARAKAŞLI, A. A Fibroelastic Cartilage: Meniscus. In: KORKUSUZ, F. (org.). **Musculoskeletal Research and Basic Science**. Cham: Springer International Publishing, 2016. p. 429–441. DOI 10.1007/978-3-319-20777-3\_25. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20777-3\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20777-3_25). Acesso em: 1 out. 2025.

HEO, J.; KOH, R. H.; SHIM, W.; KIM, H. D.; YIM, H.-G.; HWANG, N. S. Riboflavin-induced photo-crosslinking of collagen hydrogel and its application in meniscus tissue engineering. **Drug Delivery and Translational Research**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 148–158, 1 abr. 2016. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0224-4>.

INA, J.; NELSON, G.; STRONY, J. T.; TAGLIERO, A.; CALCEI, J.; KRYCH, A. J.; VOOS, J. Biomechanics of Meniscus Tears and Repair Techniques. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, [s. l.], 5 mar. 2025. DOI 10.1007/s12178-025-09958-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12178-025-09958-7>. Acesso em: 29 abr. 2025.

JENNINGS, C. L.; Perry ,Ellis K.; Dziubla ,Thomas D.; AND PULEO, D. A. Sequential release of multiple drugs from flexible drug delivery films. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, [s. l.], v. 66, n. 11, p. 569–576, 24 jul. 2017. <https://doi.org/10.1080/00914037.2016.1252352>.

JEONG, B.; BAE, Y. H.; LEE, D. S.; KIM, S. W. Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. **Nature**, [s. l.], v. 388, n. 6645, p. 860–862, ago. 1997. <https://doi.org/10.1038/42218>.

JUNG, J.-Y.; JEE, W.-H.; PARK, M. Y.; LEE, S.-Y.; KIM, J.-M.; JUNG, J.-Y.; JEE, W.-H.; PARK, M. Y.; LEE, S.-Y.; KIM, J.-M. Meniscal Tear Configurations: Categorization With 3D Isotropic Turbo Spin-Echo MRI Compared With Conventional MRI at 3 T. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], 23 nov. 2012. DOI 10.2214/AJR.11.6979. Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.11.6979>. Acesso em: 1 out. 2025.

KENAR, H.; KÖSE, G. T.; HASIRCI, V. Tissue engineering of bone on micropatterned biodegradable polyester films. **Biomaterials**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 885–895, 1 fev. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.07.001>.

KHOURI, N. G.; BAHÚ, J. O.; BLANCO-LLAMERO, C.; SEVERINO, P.; CONCHA, V. O. C.; SOUTO, E. B. Polylactic acid (PLA): Properties, synthesis, and biomedical applications – A review of the literature. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1309, p. 138243, 5 ago. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138243>.

KIM, M. S.; IN, Y.; KIM, H.; JEONG, J.; SOHN, S. Why Hoop Tension Matters: A Biomechanical Perspective on Medial Meniscus Posterior Root Tears—A Narrative Review. **Bioengineering**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 638, jun. 2025. <https://doi.org/10.3390/bioengineering12060638>.

KOMATSU, D.; CABRERA, A. R. E.; QUEVEDO, B. V.; ASAMI, J.; CRISTINA MOTTA, A.; DE MORAES, S. C.; DUARTE, M. A. T.; HAUSEN, M. de A.; APARECIDA DE REZENDE DUEK, E. Meniscal repair with additive manufacture of bioresorbable polymer:

From physicochemical characterization to implantation of 3D printed poly (L-co-D, L lactide-co-trimethylene carbonate) with autologous stem cells in rabbits. **Journal of Biomaterials Applications**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 66–79, 1 jul. 2024. <https://doi.org/10.1177/08853282241248517>.

KOMATSU, D.; HAUSEN, M. A.; ERI, R. Y.; LEAL, V.; PEDRINI, F.; YAKSIC, C.; ALVES, T. F. R.; CHAUD, M. V.; FANELLI, C.; NORONHA, I.; DUEK, E. A. R. Alternative Cutaneous Substitutes Based on Poly(l-co-d,l-lactic acid-co-trimethylene carbonate) with Schinus terebinthifolius Raddi Extract Designed for Skin Healing. **ACS Omega**, [s. l.], v. 4, n. 19, p. 18317–18326, 5 nov. 2019. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02427>.

KRYCH, A. J.; REARDON, P. J.; JOHNSON, N. R.; MOHAN, R.; PETER, L.; LEVY, B. A.; STUART, M. J. Non-operative management of medial meniscus posterior horn root tears is associated with worsening arthritis and poor clinical outcome at 5-year follow-up. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 383–389, 1 fev. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4359-8>.

LAPRADE, R. F.; PADALECKI, J. R.; JANSSON, K.; SMITH, S.; DORNAN, G.; PIERCE, C.; WIJICKS, C. A. Biomechanical Consequences of a Complete Radial Tear Adjacent to the Medial Meniscus Posterior Root Attachment Site. **Orthopaedic Journal of Sports Medicine**, [s. l.], 1 mar. 2014. DOI 10.1177/2325967114S00004. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2325967114S00004>. Acesso em: 1 out. 2025.

LEAL, C. V.; DOS SANTOS ALMEIDA, R.; DÁVILA, J. L.; DOMINGUES, J. A.; HAUSEN, M. A.; DUEK, E. A. R.; D'ÁVILA, M. A. Characterization and in vitro evaluation of electrospun aligned-fiber membranes of poly(L-co-D,L-lactic acid). **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 136, n. 24, p. 47657, 2019. <https://doi.org/10.1002/app.47657>.

LEE, M.; JUNG, B. N.; KIM, G. H.; KANG, D.; PARK, H. J.; SHIM, J. K.; HWANG, S. W. The effect of triethyl citrate on the dispersibility and water vapor sorption behavior of polylactic acid/zeolite composites. **Polymer Testing**, [s. l.], v. 89, p. 106571, 1 set. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2020.106571>.

LI, H.; LI, P.; YANG, Z.; GAO, C.; FU, L.; LIAO, Z.; ZHAO, T.; CAO, F.; CHEN, W.; PENG, Y.; YUAN, Z.; SUI, X.; LIU, S.; GUO, Q. Meniscal Regenerative Scaffolds Based on Biopolymers and Polymers: Recent Status and Applications. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, [s. l.], v. 9, 13 jul. 2021. DOI 10.3389/fcell.2021.661802. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.661802/full>. Acesso em: 27 maio 2025.

LI, Z.; RUAN, H.; LI, M.; YU, C.; JIA, Q.; WANG, J.; CHEN, L. Additive Manufacturing: Prospects and Diverse Applications. **Metals**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 158, fev. 2025. <https://doi.org/10.3390/met15020158>.

LIU, J.; DAI, C.; HU, Y. Aqueous aggregation behavior of citric acid coated magnetite nanoparticles: Effects of pH, cations, anions, and humic acid. **Environmental Research**, [s. l.], v. 161, p. 49–60, 1 fev. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.045>.

LUO, A.; GOU, S.; TONG, N.; LIU, B.; JIAO, L.; XU, H.; WANG, Y.; DING, T. Visual interpretable MRI fine grading of meniscus injury for intelligent assisted diagnosis and

treatment. **npj Digital Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–22, 15 abr. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01082-z>.

MAIZA, M.; AND HAMAM, A. Toughened Poly (lactic acid)/Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) blend with triethyl citrate (TEC) and polyethylene glycol (PEG3). **Polymer-Plastics Technology and Materials**, [s. l.], v. 61, n. 3, p. 276–282, 11 fev. 2022. <https://doi.org/10.1080/25740881.2021.1982967>.

MAIZA, M. B. Biobased additive plasticizing Polylactic acid (PLA). **Biobased additive plasticizing Polylactic acid (PLA)**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 581–590, 18 dez. 2015. .

MAIZA, M.; BENANIBA, M. T.; QUINTARD, G.; MASSARDIER-NAGEOTTE, V. Biobased additive plasticizing Polylactic acid (PLA). **Polímeros**, [s. l.], v. 25, p. 581–590, dez. 2015. <https://doi.org/10.1590/0104-1428.1986>.

MAKRIS, E. A.; HADIDI, P.; ATHANASIOU, K. A. The knee meniscus: Structure–function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. **Biomaterials**, [s. l.], v. 32, n. 30, p. 7411–7431, 1 out. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.037>.

MALBOS, L. B.; IGLESIAS-MONTES, M. L.; SEOANE, I. T.; CYRAS, V. P.; MANFREDI, L. B. Biobased ternary composites for food packaging: influence of natural plasticizers and starch on polylactic acid performance. **Journal of Materials Science**, [s. l.], v. 59, n. 43, p. 20304–20324, 1 nov. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10853-024-10375-3>.

MAMERI, E. S.; DASARI, S. P.; FORTIER, L. M.; VERDEJO, F. G.; GURSOY, S.; YANKE, A. B.; CHAHLA, J. Review of Meniscus Anatomy and Biomechanics. **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 323–335, 1 out. 2022. <https://doi.org/10.1007/s12178-022-09768-1>.

MARKES, A. R.; HODAX, J. D.; MA, C. B. Meniscus Form and Function. **Clinics in Sports Medicine**, Meniscus Injuries. [s. l.], v. 39, n. 1, p. 1–12, 1 jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2019.08.007>.

MARTÍN-ILLANA, A.; CAZORLA-LUNA, R.; NOTARIO-PÉREZ, F.; RUBIO, J.; RUIZ-CARO, R.; TAMAYO, A.; VEIGA, M. D. Eudragit® L100/chitosan composite thin bilayer films for intravaginal pH-responsive release of Tenofovir. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 616, p. 121554, 25 mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121554>.

MASOUDI, A.; BEAMER, B. S.; HARLOW, E. R.; MANOUKIAN, O. S.; WALLEY, K. C.; HERTZ, B.; HAEUSSLER, C.; OLSON, J. J.; ZURAKOWSKI, D.; NAZARIAN, A.; RAMAPPA, A. J.; DEANGELIS, J. P. Biomechanical Evaluation of an All-Inside Suture-Based Device for Repairing Longitudinal Meniscal Tears. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 428–434, 1 mar. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.08.027>.

MOTTA, A. C.; DUEK, E. a. R. Estudo inicial da degradação “in vitro” de poli (L-co-DL ácido láctico) sintetizado em laboratório. **Matéria (Rio de Janeiro)**, [s. l.], v. 13, p. 429–438, 2008. <https://doi.org/10.1590/S1517-70762008000300003>.

MOTTA, Adriana C.; DE MIRANDA FEDRIZZI, V.; BARBO, M. L. P.; DUEK, E. A. R. In vitro and in vivo studies on devices of poly(l-co-d,l lactic acid)-co-TMC for bone repair.



**Polymer Bulletin**, [s. l.], v. 75, n. 10, p. 4515–4529, 1 out. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00289-018-2283-4>.

MOTTA, Adriana C.; DUEK, E. A. R. Síntese e caracterização do copolímero poli (L-co-D,L Ácido Láctico). **Polímeros**, [s. l.], v. 17, p. 123–129, jun. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0104-14282007000200011>.

MURARIU, M.; DUBOIS, P. PLA composites: From production to properties. **Advanced Drug Delivery Reviews**, PLA biodegradable polymers. [s. l.], v. 107, p. 17–46, 15 dez. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.003>.

NAKANISHI, Y.; HOSHINO, Y.; NAGAMUNE, K.; YAMAMOTO, T.; NAGAI, K.; ARAKI, D.; KANZAKI, N.; MATSUSHITA, T.; KURODA, R. Radial Meniscal Tears Are Best Repaired by a Modified “Cross” Tie-Grip Suture Based on a Biomechanical Comparison of 4 Repair Techniques in a Porcine Model. **Orthopaedic Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 7, p. 2325967120935810, 1 jul. 2020. <https://doi.org/10.1177/2325967120935810>.

PATEL, A.; TAUFIK, M. Extrusion-Based Technology in Additive Manufacturing: A Comprehensive Review. **Arabian Journal for Science and Engineering**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 1309–1342, 1 fev. 2024. <https://doi.org/10.1007/s13369-022-07539-1>.

PEARSALL, C. A.; DESAI, S. S.; ATHANASIAN, C.; PIASECKI, D. P.; SALTZMAN, B. M.; SWINDELL, H.; TROFA, D. P. Biomechanical Properties of Meniscal Repair Versus Meniscectomy for Horizontal Meniscal Tears: A Systematic Review. **The American Journal of Sports Medicine**, [s. l.], , p. 03635465241279844, 12 jan. 2025. <https://doi.org/10.1177/03635465241279844>.

PEDRINI, F.; GOMES, R. C.; MORAES, A. S.; ANTUNES, B. S. L.; MOTTA, A. C.; DÁVILA, J. L.; HAUSEN, M. A.; KOMATSU, D.; DUEK, E. A. R. Poly(L-co-D,L-lactic acid-co-trimethylene carbonate) for extrusion-based 3D printing: Comprehensive characterization and cytocompatibility assessment. **Polymer**, [s. l.], v. 290, p. 126585, 5 jan. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2023.126585>.

PESODE, P.; AND BARVE, S. Additive manufacturing of metallic biomaterials: sustainability aspect, opportunity, and challenges. **Journal of Industrial and Production Engineering**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 464–505, 18 ago. 2023. <https://doi.org/10.1080/21681015.2023.2229341>.

PILLAI, M. M.; GOPINATHAN, J.; SELVAKUMAR, R.; BHATTACHARYYA, A. Human Knee Meniscus Regeneration Strategies: a Review on Recent Advances. **Current Osteoporosis Reports**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 224–235, 1 jun. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0436-x>.

PINTO, M. F.; V. QUEVEDO, B.; KOMATSU, D.; DE MORAES, S. C.; DUARTE, M. A. T.; DUEK, E. A. de R. Development of co-electrospun membrane composed poly(l-co-d,l-lactic acid) and natural rubber with potential application in dermal dressing. **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 141, n. 26, p. e55573, 2024. <https://doi.org/10.1002/app.55573>.

RABEK, C. L.; STELLE, R. V.; DZIUBLA, T. D.; PULEO, D. A. The effect of plasticizers on the erosion and mechanical properties of polymeric films. **Journal of Biomaterials Applications**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 779–789, 1 jan. 2014. <https://doi.org/10.1177/0885328213480979>.

RAMOS, F.; WILLART, J.-F.; NEUT, C.; AGOSSA, K.; SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. *In-situ* forming PLGA implants: Towards less toxic solvents. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 657, p. 124121, 25 maio 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124121>.

RENSTRÖM, P.; JOHNSON, R. J. Anatomy and Biomechanics of the Menisci. **Clinics in Sports Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 523–538, 1 jul. 1990. [https://doi.org/10.1016/S0278-5919\(20\)30704-3](https://doi.org/10.1016/S0278-5919(20)30704-3).

REYES LEIVA, K. M.; GATO, M. Á. C.; OLMEDO, J. J. S. Estimation of Spatio-Temporal Parameters of Gait and Posture of Visually Impaired People Using Wearable Sensors. **Sensors**, [s. l.], v. 23, n. 12, p. 5564, jan. 2023. <https://doi.org/10.3390/s23125564>.

RUI, J.; ZHU, S.; XU, X.; WANG, Y.; LIU, Z.; CHENG, G.; LONG, D.; CHENG, L.; DAI, F. High-performance silk/polylactic acid composite scaffold material with immunomodulation and osteogenesis function. **Materials Today Bio**, [s. l.], v. 29, p. 101316, 1 dez. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101316>.

SAAVEDRA, M. Á.; NAVARRO-ZARZA, J. E.; VILLASEÑOR-OVIES, P.; CANOSO, J. J.; VARGAS, A.; CHIAPAS-GASCA, K.; HERNÁNDEZ-DÍAZ, C.; KALISH, R. A. Clinical Anatomy of the Knee. **Reumatología Clínica**, [s. l.], v. 8, p. 39–45, 1 dez. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.10.002>.

SAFANDOWSKA, M.; ROZANSKI, A.; GALESKI, A. Plasticization of Polylactide after Solidification: An Effectiveness and Utilization for Correct Interpretation of Thermal Properties. **Polymers**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 561, mar. 2020. <https://doi.org/10.3390/polym12030561>.

SANGRONIZ, A.; CHAOS, A.; IRIARTE, M.; DEL RÍO, J.; SARASUA, J.-R.; ETXEBERRIA, A. Influence of the Rigid Amorphous Fraction and Crystallinity on Polylactide Transport Properties. **Macromolecules**, [s. l.], v. 51, n. 11, p. 3923–3931, 12 jun. 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.8b00833>.

SHEIKHI, M.; NEMAYANDEH, N.; SHIRANGI, M. Peptide Acylation in Aliphatic Polyesters: a Review of Mechanisms and Inhibition Strategies. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 765–778, 1 abr. 2024. <https://doi.org/10.1007/s11095-024-03682-6>.

SHI, Y.; YAO, Y.; LU, S.; CHEN, L.; CHEN, S.; HE, H.; MA, M.; WANG, X. Synergistic Effect of Two Plasticizers on Thermal Stability, Transparency, and Migration Resistance of Zinc Arginine Stabilized PVC. **Polymers**, [s. l.], v. 14, n. 21, p. 4560, jan. 2022. <https://doi.org/10.3390/polym14214560>.

SMEETS, A.; GHAFELZADEH AHWAZ, F.; BOGAERTS, S.; BERGER, P.; PEERS, K. Comparison of immediate versus optional delayed surgical repair for treatment of acute anterior cruciate ligament injury through a parallel, multicentric, pragmatic randomized controlled trial – IODA trial. **BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 22, 18 jan. 2024. <https://doi.org/10.1186/s13102-024-00816-6>.

SONNERY-COTTET, B.; SERRA CRUZ, R.; VIEIRA, T. D.; GOES, R. A.; SAITHNA, A. Ramp Lesions: An Unrecognized Posteromedial Instability? **Clinics in Sports Medicine, Meniscus Injuries**. [s. l.], v. 39, n. 1, p. 69–81, 1 jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2019.08.010>.

SOUSA, H. C.; RUBEN, R. B.; VIANA, J. C. On the Fused Deposition Modelling of Personalised Bio-Scaffolds: Materials, Design, and Manufacturing Aspects. **Bioengineering**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 769, ago. 2024. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11080769>.

STOCCO, E.; PORZIONATO, A.; ROSE, E. D.; BARBON, S.; CARO, R. D.; MACCHI, V. Meniscus regeneration by 3D printing technologies: Current advances and future perspectives. **Journal of Tissue Engineering**, [s. l.], 25 jan. 2022. DOI 10.1177/20417314211065860. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20417314211065860>. Acesso em: 1 out. 2025.

TASHIRO, K.; KOUNO, N.; WANG, H.; TSUJI, H. Crystal Structure of Poly(lactic acid) Stereocomplex: Random Packing Model of PDLA and PLLA Chains As Studied by X-ray Diffraction Analysis. **Macromolecules**, [s. l.], v. 50, n. 20, p. 8048–8065, 24 out. 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.7b01468>.

TEIXEIRA, S. C.; SILVA, R. R. A.; DE OLIVEIRA, T. V.; STRINGHETA, P. C.; PINTO, M. R. M. R.; SOARES, N. de F. F. Glycerol and triethyl citrate plasticizer effects on molecular, thermal, mechanical, and barrier properties of cellulose acetate films. **Food Bioscience**, [s. l.], v. 42, p. 101202, 1 ago. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101202>.

VILLARREAL-ESPINOSA, J. B.; BERRETA, R. S.; PALLONE, L.; RUBIN, J.; ALLENDE, F.; GÓMEZ-VERDEJO, F.; KHAN, Z. A.; CARPENTER, M.; ALLAHABADI, S.; CHAHLA, J. Failure and complication rates following meniscal all-inside and inside-out repairs: A systematic review and meta-analysis. [s. l.], [s. d.]. DOI 10.1002/ksa.12485. Disponível em: <https://esskajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ksa.12485>. Acesso em: 1 out. 2025.

VOLOSHIN, A. S.; WOSK, J. Shock absorption of meniscectomized and painful knees: A comparative *in vivo* study. **Journal of Biomedical Engineering**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 157–161, 1 abr. 1983. [https://doi.org/10.1016/0141-5425\(83\)90036-5](https://doi.org/10.1016/0141-5425(83)90036-5).

WANG, B.; BARCELÓ, X.; VON EUW, S.; KELLY, D. J. 3D printing of mechanically functional meniscal tissue equivalents using high concentration extracellular matrix inks. **Materials Today Bio**, [s. l.], v. 20, p. 100624, 1 jun. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100624>.

WANG, L.; FENG, C.; ZHOU, D.; SHAO, J.; HOU, H.; LI, G. The crystallization and phase transition behaviors of asymmetric PLLA/PDLA blends: From the amorphous state. **POLYMER CRYSTALLIZATION**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. e10006, 2018. <https://doi.org/10.1002/pcr2.10006>.

WANG, W.; LIANG, X.; ZHENG, K.; GE, G.; CHEN, X.; XU, Y.; BAI, J.; PAN, G.; GENG, D. Horizon of exosome-mediated bone tissue regeneration: The all-rounder role in biomaterial engineering. **Materials Today Bio**, [s. l.], v. 16, p. 100355, 1 dez. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100355>.

YANG, H.; PARK, S.-Y.; PARK, S. B.; PARK, J.; HWANG, S. Y. Flexible Poly(Lactic acid) suitable for deep freeze packaging synthesized using lactic acid-based ester precursors. **Polymer Testing**, [s. l.], v. 127, p. 108197, 1 out. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2023.108197>.

ZAHIDIN, M. R.; YUSOF, F.; ABDUL RASHID, S. H.; MANSOR, S.; RAJA, S.; JAMALUDIN, M. F.; MANURUNG, Y. HP.; ADENAN, M. S.; SYAHRIAH HUSSEIN, N.

I. Research challenges, quality control and monitoring strategy for Wire Arc Additive Manufacturing. **Journal of Materials Research and Technology**, [s. l.], v. 24, p. 2769–2794, 1 maio 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2023.03.200>.

ZHANG, Z.; WU, Q.; ZENG, L.; WANG, S. Modeling-Based Assessment of 3D Printing-Enabled Meniscus Transplantation. **Healthcare**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 69, jun. 2019. <https://doi.org/10.3390/healthcare7020069>.

ZHU, Y.; GUO, S.; RAVICHANDRAN, D.; RAMANATHAN, A.; SOBCZAK, M. T.; SACCO, A. F.; PATIL, D.; THUMMALAPALLI, S. V.; PULIDO, T. V.; LANCASTER, J. N.; YI, J.; CORNELLA, J. L.; LOTT, D. G.; CHEN, X.; MEI, X.; ZHANG, Y. S.; WANG, L.; WANG, X.; ZHAO, Y.; HASSAN, M. K.; CHAMBERS, L. B.; THEOBALD, T. G.; YANG, S.; LIANG, L.; SONG, K. 3D-Printed Polymeric Biomaterials for Health Applications. **Advanced Healthcare Materials**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 2402571, 2025. <https://doi.org/10.1002/adhm.202402571>.

ZUBER, S. A. N. A.; RUSLI, A.; ISMAIL, H. Effectiveness of triacetin and triethyl citrate as plasticizer in polyvinyl alcohol. **Materials Today: Proceedings**, 6th International Conference on Recent Advances in Materials, Minerals & Environment (RAMM) 2018, RAMM 2018, 27 - 29 November 2018, Penang, Malaysia. [s. l.], v. 17, p. 560–567, 1 jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.06.335>.