

Estudo sobre a utilização de polianidrido como abordagem terapêutica para o tratamento de lesões no tecido ósseo

Study on the use of polyanhydride as a therapeutic approach for the treatment of bone tissue injuries

Estudio sobre el uso de polianhídrido como enfoque terapéutico para el tratamiento de lesiones del tejido óseo

Recebido: 23/03/2021 | Revisado: 02/04/2021 | Aceito: 05/04/2021 | Publicado: 16/04/2021

Jairo dos Santos Trindade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3068-6985>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: jairotrindade170@gmail.com

Hitalo de Jesus Bezerra da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6008-3600>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: hitalo.ufpi@gmail.com

Domingos Rodrigues da Silva Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0031-4950>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: domingosbrownm9@gmail.com

Marcel Leiner de Sá

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9383-3586>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: marcel-pi@hotmail.com

Humberto Denys de Almeida Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3144-7070>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: hdas0912@hotmail.com

Raiany Sena de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4623-8156>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: raianysena-oliveira@hotmail.com

José Milton Elias de Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3476-399X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: jmematos@ufpi.edu.br

Resumo

O polianidrido (PA) é um polímero sintético, biodegradável, que possui um mecanismo de erosão que se torna bem útil na aplicação de regeneração do tecido ósseo. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a evolução das publicações científicas relacionadas aos polianidridos biodegradáveis com a sua aplicação em regeneração do tecido ósseo. Foram realizadas buscas nas bases de periódicos *Web of Science* e *Scopus* a partir da combinação de palavras-chave, e os resultados reportados nas bases foram tabulados. Verificou-se que o número de publicações se deu no horizonte temporal de 1993 a 2019, com maior número de publicações pertencente aos Estados Unidos. Constatou-se também que farmacologia, toxicologia e farmacêutica (18%), imunologia e microbiologia (13%) e engenharia química (13%) foram as áreas de maior destaque, sendo que 46% das publicações são referentes a artigos originais e 39% a artigos de revisão. O alto impacto das publicações nessa área foi evidenciado pelo número crescente de citações, reforçando a produtividade e notoriedade da temática diante dos pesquisadores. Pode-se concluir, portanto, que essa é uma área de pesquisa que vem obtendo notório crescimento, evidenciando seu caráter promissor.

Palavras-chave: Osso; Polianidrido; Regeneração.

Abstract

Polyanhydride (PA) is a synthetic, biodegradable polymer that has an erosion mechanism that is very useful in the application of bone tissue regeneration. This study aimed to evaluate the evolution of scientific publications related to biodegradable polyanhydrides with their application in bone tissue regeneration. Searches were carried out in the journals databases of *Web of Science* and *Scopus* through the combination of keywords, and the results reported in the databases were tabulated. It was found that the number of publications occurred in the time frame from 1993 to 2019, with the largest number of publications belonging to the United States. It was also found that pharmacology,

toxicology and pharmaceuticals (18%), immunology and microbiology (13%) and chemical engineering (13%) were the most prominent areas, with 46% of publications referring to original articles and 39% review articles. The high impact of publications in this area was evidenced by the increasing number of citations, reinforcing the productivity and notoriety of the theme before researchers. It can be concluded, therefore, that this is an area of research that has been experiencing notable growth, showing its promising character.

Keywords: Bone; Polyanhydride; Regeneration.

Resumen

El polianhídrido (PA) es un polímero sintético biodegradable que tiene un mecanismo de erosión que se vuelve muy útil en la aplicación de la regeneración del tejido óseo. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la evolución de las publicaciones científicas relacionadas con los polianhídridos biodegradables con su aplicación en la regeneración del tejido óseo. Se realizaron búsquedas en las bases de datos de las revistas *Web of Science* y *Scopus* mediante la combinación de palabras clave y se tabularon los resultados reportados en las bases de datos. Se encontró que la cantidad de publicaciones ocurrió en el período de tiempo de 1993 a 2019, siendo la mayor cantidad de publicaciones pertenecientes a Estados Unidos. También se encontró que la farmacología, toxicología y productos farmacéuticos (18%), inmunología y microbiología (13%) e ingeniería química (13%) fueron las áreas más destacadas, siendo el 46% de las publicaciones referencias a artículos originales y el 39% artículos de revisión. El alto impacto de las publicaciones en esta área se evidenció en el creciente número de citas, reforzando la productividad y notoriedad del tema ante los investigadores. Se puede concluir, por tanto, que se trata de un área de investigación que viene experimentando un notable crecimiento, mostrando su carácter prometedor.

Palabras clave: Hueso; Polianhídrido; Regeneración.

1. Introdução

Os polímeros são amplamente utilizados pela engenharia de tecidos, pois possuem uma versatilidade para adequação de suas propriedades às aplicações específicas, como para suporte físico no processo de regeneração do tecido ósseo, haja vista que os tecidos biológicos possuem uma composição celular, propriedades químicas e mecânicas complexas e bem características (Asikainen & Seppälä, 2020; Ogueri, Jafari, Escobar Ivirico, & Laurencin, 2019; Ratheesh et al., 2017). O osso é um tecido conjuntivo altamente especializado que consiste em uma estrutura de uma matriz mineralizada e uma população de células heterogêneas, e é caracterizado por sua rigidez e dureza (Ogueri et al., 2019). Portanto, os polímeros utilizados como *scaffolds* são feitos para que possam atender os requisitos desejados para o processo de regeneração do tecido ósseo (Ogueri et al., 2019). Esses polímeros do tipo *scaffolds* são classificados em duas categorias, naturais e sintéticos (Peng et al., 2020). Os polímeros sintéticos são sintetizados com propriedades desejáveis, tais como, resistência mecânica, porosidade, tempo de degradação e biodegradabilidade, e, por conta disso, esses polímeros são bastante utilizados pela engenharia de tecidos (Peng et al., 2020).

Os polímeros naturais demonstraram uma potencial vantagem de apoiar a função celular e adesão, contudo existem algumas limitações e preocupações quanto ao seu uso (Hogan & Mikos, 2020; Song et al., 2018). Controlar suas propriedades mecânicas e taxas de degradação se torna difícil, e existe o potencial de um polímero natural causar uma resposta imune ou transportar vírus ou micróbios (Song et al., 2018). Vários estudos estão sendo realizados com polímeros sintéticos para evitar os efeitos potenciais de longo prazo associados aos polímeros não degradáveis, como cicatrizes, inflamação e além disso esses estudos estão sendo bastantes direcionados na área de engenharia de tecido para aplicação na regeneração do tecido ósseo sem qualquer complicação, fazendo-se necessário o uso de um polímero sintético, pois provém o crescimento e a proliferação de células ósseas, é biocompatível, tem que foi sintetizado com materiais bioativos que imitam as células ósseas para uma melhor adesão ao tecido lesionado, podendo atuar no processo de regeneração do tecido ósseo, ainda ser reabsorvido e substituído pelo tecido recém-formado (Bharadwaz & Jayasuriya, 2020; George, Sanjay, Srisuk, Parameswaranpillai, & Siengchin, 2020; Santos et al., 2020). Os polímeros biodegradáveis são uma classe de polímero que vem crescendo bastante, pois sua degradação resulta da ação de micro-organismos de ocorrência natural, essa decomposição pode ocorrer em semanas ou até meses sob condições favoráveis para a ocorrência da decomposição (Filho, Luna, Siqueira, Araújo, & Wellen, 2020).

Para o tratamento de defeito ósseo faz-se o uso de dois procedimentos, o autoenxerto e o aloenxerto. Eles são amplamente utilizados, e encontrou-se sua atividade biológica em duas funções primárias, a osteoindução e a osteocondução (Ogueri et al., 2019; Peng et al., 2020). A osteoindução acontece pelo uso de proteínas derivadas do enxerto que são as proteínas morfogenéticas ósseas. No meio de vários enxertos ósseos utilizados, o autoenxerto ainda é considerado o padrão e tem sido usado em diversas situações clínicas, como fratura de pseudoartrose e revisão de artroplastia total (Ogueri et al., 2019). Porém ambos os procedimentos possuem algumas desvantagens, o enxerto autógeno apresenta várias complicações, como morbidade do local doador e disponibilidade limitada para colheita (Ogueri et al., 2019), como também uma nova cirurgia, complicações cirúrgicas, infecções, sangramento, dor crônica, inflamação, etc. (Moskow et al., 2019; Peng et al., 2020).

Tendo o conhecimento dessas limitações, iniciou-se a busca por novas alternativas que levaram ao desenvolvimento de substitutos do enxerto ósseo sintético, em geral os substitutos ósseos são matérias naturais, sintéticos ou compostos usados para preencher defeitos ósseos para a promoção da consolidação do osso (Ogueri et al., 2019). A engenharia de tecidos necessita de uma síntese de novas substâncias que possuem propriedades que vão agir como um regenerador de tecido e como um dispositivo de liberação controlada de fármaco, o uso desse tipo de biomaterial deve possuir biocompatibilidade para aplicação ortopédica, mas para isso tem que possuir uma estrutura porosa para promover o crescimento celular e reparar, restaurar ou regenerar o tecido ósseo danificado (Braga, Flauzino Junior, González, & Queiroz, 2019; Brown & Laurencin, 2019).

Os polianidridos (PA's) biodegradáveis são uma classe de polímeros sintéticos que possuem qualidades intrínsecas. Na sua estrutura química, as ligações anidridas são consideradas uma das ligações químicas menos estáveis hidroliticamente para a conexão de monômeros, pois o PA é projetado dessa maneira devido ao seu mecanismo de erosão que pode ser adequado para a aplicação de regeneração do tecido ósseo, por conta da sua biodegradação, biocompatibilidade, sua fácil excreção e não toxicidade (Hacker, Krieghoff, & Mikos, 2019; Heyder, Sunbul, Almuqbil, Fines, & da Rocha, 2021; Ku et al., 2017; Wafa, Geary, Goodman, Narasimhan, & Salem, 2017). A biocompatibilidade é a capacidade de um material atuar com uma resposta adequada do hospedeiro em uma aplicação específica (Song et al., 2018). Os anidridos são compostos orgânicos que podem ser facilmente obtidas a partir de duas reações, a reação de haleto de acila e por reação de desidratação de ácidos carboxílicos, podendo ser classificados da seguinte maneira: alifáticos, cíclicos, simétricos e assimétricos, enquanto os monômeros são unidades que se repetem e se interligam dentro de uma cadeia polimérica, os monômeros são variações de pequenas estruturas químicas, que podem influenciar nas suas propriedades de acordo com a sua natureza (Ashter, 2016; Chesterman, Zhang, Ortiz, Goyal, & Kohn, 2020; Trindade, Guimarães, & Matos, 2020).

O PA é um biomaterial bastante utilizado e amplamente conhecido na engenharia de tecidos como um dispositivo de entrega controlada de drogas por conta do seu processo de erosão da superfície (Hacker et al., 2019; Ku et al., 2017; Leśniak-Ziółkowska et al., 2020). A degradação das ligações anidrido ocorre por hidrólises catalisadas por bases e a degradação depende do pH, sendo que a estabilidade é superior em condições ácidas e mais acentuada em condições básicas, portanto esse processo de clivagem da cadeia polimérica, que é a degradação, pode ser dividido em mecanismos de erosão de superfície e de massa (Asikainen & Seppälä, 2020). A erosão em massa ocorre quando o peso molecular está diminuindo em todo o polímero e a extensão do dispositivo permanece constante até a fragmentação rápida em contrapartida na erosão de superfície o material é perdido na superfície externa e o tamanho do dispositivo diminui continuamente (Asikainen & Seppälä, 2020).

A copolimerização e a lixiviação são utilizadas para modificar a taxa de degradação dos polímeros, ao se alterar quimicamente o polímero para se tornar mais hidrofóbico, a taxa de degradação hidrolítica é menor, à medida que aumentando a hidrofobicidade, sua taxa de degradação é mais rápida, além do que a funcionalização do polímero com ligações hidroliticamente lábeis aumenta a taxa de degradação (Asikainen & Seppälä, 2020).

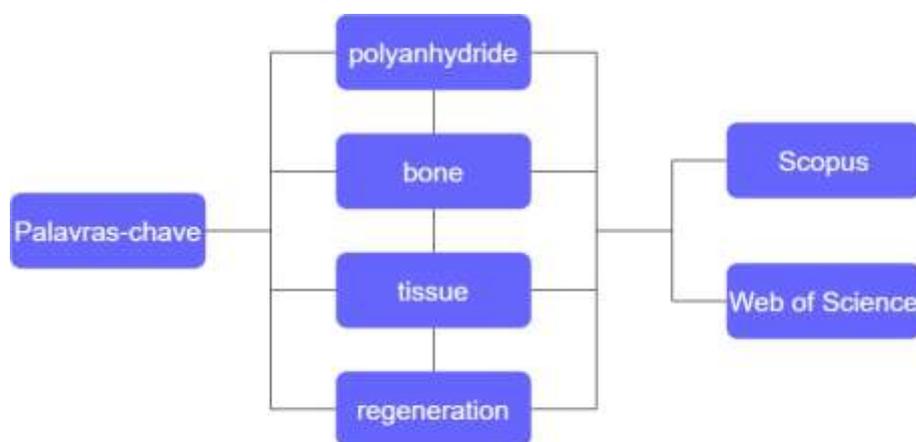
Os copolímeros são cadeias poliméricas que vão possuir duas ou mais unidades monoméricas, podendo ser classificados em: alternados, aleatórios, em blocos, de enxertos e etc., podendo ser ajustados de acordo com a sua aplicação, como é o caso dos copolímeros de anidridos, que são utilizados para aperfeiçoar suas propriedades mecânicas, sendo que os polianidridos se degradam muito rapidamente e, para manter o controle da taxa de degradação, os componentes hidrofílicos e hidrofóbicos sofrem alteração (Cimatu, Premadasa, Ambagaspitiya, Adhikari, & Jang, 2020; Poetz & Shipp, 2016). Eles têm sido utilizados como transportadores para a distribuição controlada de medicamentos. Os copolímeros são fáceis e baratos de sintetizar, além disso os copolímeros de polianidridos apresentam uma vida útil curta por causa da clivagem hidrolítica, possuem química anfifílica, sofrem erosão superficial, produtos de degradação menos ácidos e as trocas de anidrido que diminuem seus pesos moleculares durante o armazenamento (Basu & Domb, 2018; Liu et al., 2020; Poetz & Shipp, 2016). Copolímeros alternados, com vida útil prolongada, foram descobertos em estudos recentes. Outras áreas que vêm se destacando incluem suas aplicações em eletrônica, biomedicina, encapsulamento de proteínas, entrega de vacinas e sistemas de entrega de nanopartículas/micropartículas (Basu & Domb, 2018; Liu et al., 2020).

O presente trabalho teve como principal objetivo verificar a evolução das competências científicas em relação ao panorama de publicações de artigos relacionados aos polianidridos biodegradáveis com a sua aplicação em regeneração do tecido ósseo, no sentido de apontar a trajetória do conhecimento científico derivado das publicações nessa área.

2. Metodologia

Pode-se considerar, conforme preconiza Pereira, Shitsuka, Parreira e Shitsuka (2018) que pesquisa é um mecanismo capaz de proporcionar novos conhecimentos e saberes para a sociedade. Nesse sentido, o presente estudo tem caráter exploratório e descritivo, na medida que propõe uma investigação sistemática, de natureza quantitativa, acerca da temática proposta. Nesse sentido, realizou-se uma prospecção científica a partir do levantamento de artigos científicos publicados, referente ao polímero sintético PA com sua aplicação voltada para a regeneração do tecido ósseo. Foram utilizadas para a busca dos documentos científicos as bases de periódicos *Web of Science* e *Scopus*. O levantamento foi realizado em setembro de 2020 com a inserção das palavras-chave “polyanhydride”, “bone”, “tissue” e “regeneration”, nos campos de título e/ou resumo. Não foram utilizados critérios de exclusão, e os resultados reportados pelas bases foram coletados e analisados com o auxílio do programa *Microsoft Excel* versão 2016. O diagrama que relaciona a combinação de palavras-chave está representado na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama de palavras-chave e bases periódicas consultadas.



Fonte: Autores (2020).

3. Resultados e Discussão

A palavra-chave “polyanhydride” apresentou um número interessante de resultados referentes a publicações ao fazer a busca nas bases de dados científicos *Scopus* e *Web of Science*, sendo os números dos resultados obtidos nas duas bases, 891 e 462, respectivamente. Foram associados outros termos à busca, de modo a definir a melhor combinação de palavras-chave que reportasse os resultados mais coerentes com a pesquisa.

A melhor associação de palavras-chave está representada na Tabela 1, na qual mostra o número de artigos encontrados nas bases de pesquisa utilizadas, respeitando a combinação entre os termos.

Tabela 1 - Relação entre o número de artigos encontrados nas bases de artigos utilizados e as palavras-chave.

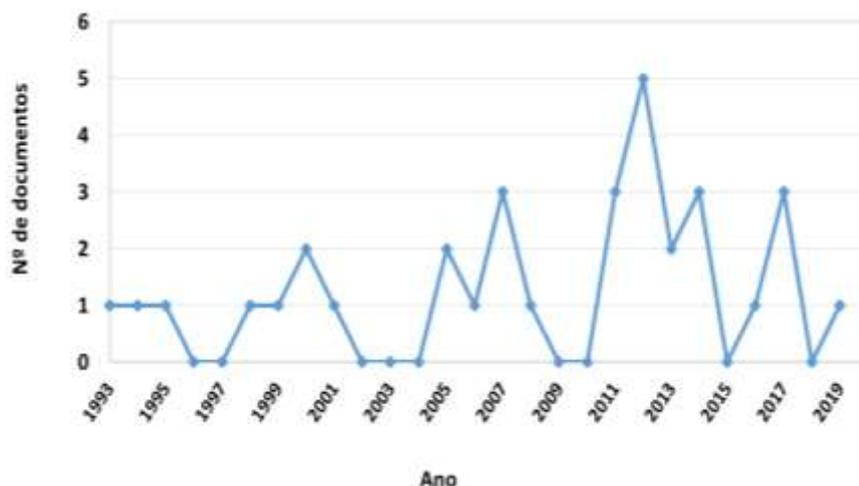
Palavras-chave	Scopus	Web of Science
Polyanhydride	891	462
polyanhydride and bone	96	31
polyanhydride and bone and tissue	67	12
polyanhydride and bone and tissue and regeneration	29	4

Fonte: Autores (2020).

Ao avaliar a Tabela 1 é possível observar que à medida que se faz o refinamento das palavras-chave o número de publicações diminui. As palavras-chave polyanhydride/bone/tissue/regeneration tem um número bem reduzido de resultados, por ser a combinação que compreende o maior número de termos. Desse modo, levando em consideração a combinação entre os termos polyanhydride/bone/tissue/regeneration, que foi a que melhor relacionou os termos da busca ao escopo da presente pesquisa, apresentando um total de 33 artigos reportados pelas bases, optando-se por defini-la como base para a construção deste estudo.

A Figura 2 apresenta o número de documentos publicados por ano, onde é possível observar que desde a primeira publicação em 1993 até 2019, houve várias oscilações no volume de publicações. Nota-se que nos últimos 10 anos foram encontradas 18 publicações, o que corresponde a mais de 50% da produção neste período. Em 1993 foi publicado o primeiro artigo sobre a utilização de polianidridos para a regeneração do tecido ósseo, intitulado “*Osteoblast-like cell (MC3T3-E1) proliferation on bioerodible polymers: an approach towards the development of a bone-bioerodible polymer composite material*”, publicado pela revista científica *Biomaterials*, da autoria de Hoda M. Elgendy, Maria E. Norman, Altorous R. Keaton e Cato T. Laurencin, que desenvolveram este trabalho utilizando polímeros como compósitos para proliferação de células. (Oguer et al., 2019) publicaram um artigo intitulado “*Polymeric Biomaterials for Scaffold-Based Bone Regenerative Engineering*” que fala sobre a utilização de polímeros em *scaffolds* para a aplicação de regeneração do tecido ósseo.

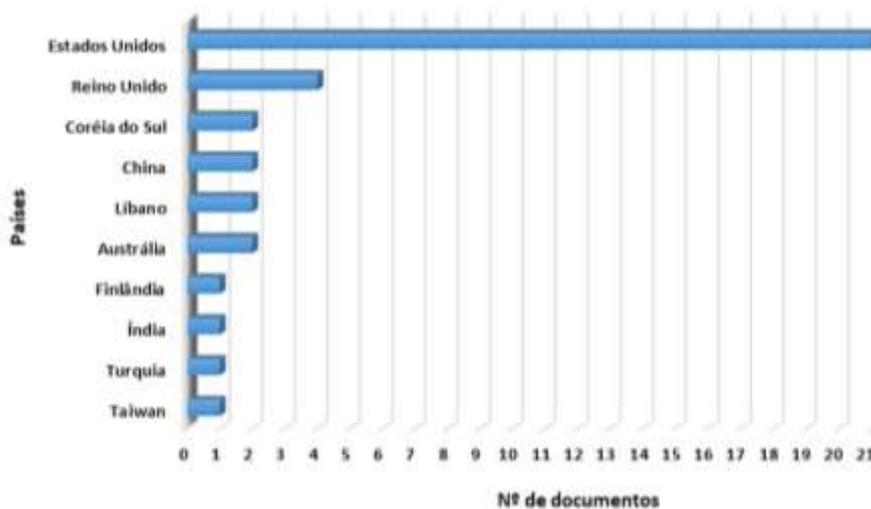
Figura 2 - Número de documentos publicados ao longo dos anos.



Fonte: Autores (2020).

Ao investigar as publicações de artigos referentes aos países, observa-se que os Estados Unidos possuem 21 publicações, enquanto que o Reino Unido possui 4 publicações, sendo os países que lideram o ranking (Figura 3).

Figura 3 - Relação de países com o número de publicações de documentos.



Fonte: Autores (2020).

Como visto, os Estados Unidos lideram pesquisas relacionadas a técnicas de regeneração óssea, desenvolvendo trabalhos em colaboração com pesquisadores de outros países, sendo comum a comercialização de matrizes ósseas para aplicações terapêuticas. Nesse sentido, observa-se o interesse crescente dos pesquisadores nas publicações científicas referentes ao polianidrido com aplicação em regeneração óssea. O Brasil, por sua vez, se encontra de fora desse ranking.

Ao analisar a Figura 4, pode-se observar as principais áreas de publicação relacionadas à utilização de polianidrido aplicado à regeneração do tecido ósseo. As áreas que mais se destacam são farmacologia, toxicologia e farmacêutica (18%), imunologia e microbiologia (13%) e engenharia química (13%), tendo demonstrado um grande interesse na utilização do PA para a aplicação em estudo. Outrossim, muitos polímeros vêm tendo enfoque por conta de suas propriedades e aplicações no campo biomédico, com destaque para os polianidridos, sendo compostos formados por unidades repetidas de ligação anidrido,

sintetizados pela reação de polimerização de condensação entre unidades monoméricas de ácido dicarboxílico e adição de anidrido acético sob condições de vácuo e temperatura elevada (Amani, Kazerooni, Hassanpoor, Akbarzadeh, & Pazoki-Toroudi, 2019; George et al., 2020; Poetz & Shipp, 2016).

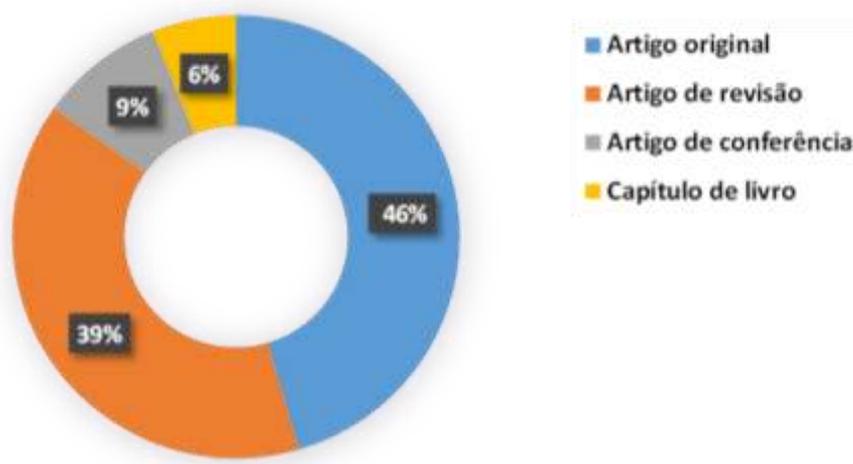
Figura 4 - Relação entre as áreas com o número de publicações de documentos.



Fonte: Autores (2020).

Na Figura 5 é possível ver uma distinção entre os tipos de publicações, no qual os artigos originais apresentam maior número (46%), evidenciando o interesse pela pesquisa experimental e o desenvolvimento e aplicação tecnológica desses materiais, e 39% do volume de publicações é relativo a artigos de revisão. Como esta é uma área que ainda está em crescimento, então há muitas vertentes a serem exploradas, o que irá refletir no aumento do número de publicações nos próximos anos, evidenciando o caráter promissor da área.

Figura 5 - Relação entre os tipos de documentos com o número de publicações.



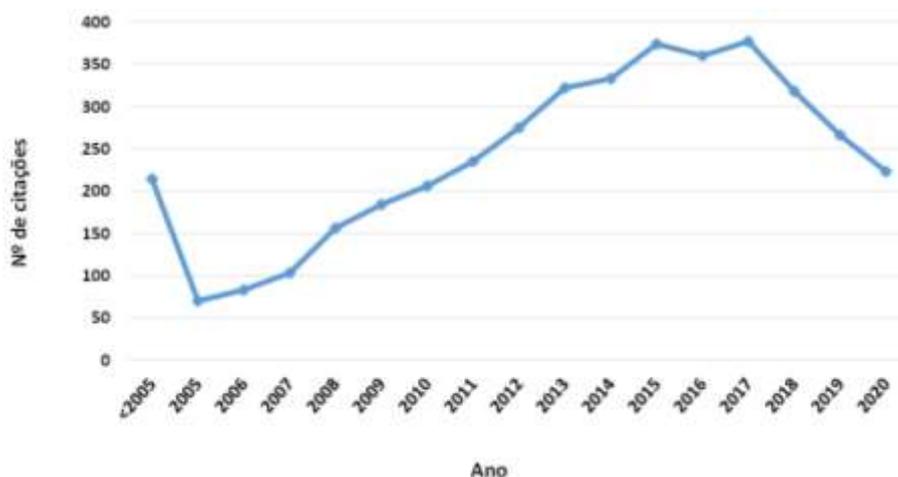
Fonte: Autores (2020).

Podemos notar que ao longo dos anos o número de citações foi crescente. Em 2005 o número de citações caiu drasticamente, de 214 a 70 citações, porém os números começaram a crescer de 2006 a 2015 constantemente, até que em 2017 começou a decair.

A Figura 6 apresenta o número de citações por ano, de modo que podemos observar que no período anterior ao ano de 2005 os artigos publicados sobre a temática contavam em torno de 214 citações, decrescendo até chegar a apenas 70 citações em 2005. Não obstante, nos anos que se seguiram percebeu-se um aumento considerável em relação ao número de citações, de modo que em 2017 foram contadas 377 citações, sendo este o maior valor retornado pela busca. Nos últimos 3 anos pode-se

verificar o caimento da curva em relação ao número absoluto de citações, que até o momento da pesquisa, apresentou um valor de 223 citações para o ano de 2020. Contudo, ainda é possível destacar o alto impacto das publicações sobre a temática pela produtividade e o alto impacto das publicações, evidenciando sua qualidade e notoriedade.

Figura 6 - Relação do número de citações por ano.



Fonte: Autores (2020).

Verifica-se, portanto, que há bastante espaço para que as pesquisas avancem ainda mais em relação aos polianidridos biodegradáveis, bem como em relação ao uso em regeneração do tecido ósseo, no entanto, é necessário investimentos e políticas de apoio para a produção de propriedade intelectual, para que assim sejam feitas mais aplicações com o uso de polímeros.

4. Considerações Finais

A partir deste estudo pode-se observar que houve um crescimento referente ao desenvolvimento de pesquisas relacionadas aos polianidridos biodegradáveis, porém, de acordo com a pesquisa realizada, há poucos registros de aplicações no que se trata de regeneração do tecido ósseo. Este fato foi demonstrado quando se realizou as buscas nas bases de artigos científicos. A maioria dos artigos publicados são voltados para a área de farmacologia, toxicologia e farmacêutica, imunologia e microbiologia e engenharia química, ressaltando que o Brasil não aparece no *ranking* de países com publicações sobre tal estudo. Dessa forma, conclui-se que o campo de pesquisa está em aberto para exploração, necessitando de uma maior investigação acerca do uso do polianidrido biodegradável, com aplicação na regeneração do tecido ósseo.

Para trabalhos futuros, sugere-se que seja realizada, atrelada ao monitoramento de artigos científicos, uma prospecção tecnológica nas bases de patentes, no sentido de mapear as tecnologias já desenvolvidas sobre a utilização de polianidridos aplicados ao tratamento de lesões no tecido ósseo, e, dessa forma, entender de que maneira se deu o desenvolvimento tecnológico e quais as possíveis contribuições futuras dessa área para o progresso científico.

Referências

- Amani, H., Kazerooni, H., Hassanpoor, H., Akbarzadeh, A., & Pazoki-Toroudi, H. (2019). Tailoring synthetic polymeric biomaterials towards nerve tissue engineering: a review. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47(1), 3524–3539. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1639723>.
- Ashter, S. A. (2016). Mechanisms of Polymer Degradation. *Introduction to Bioplastics Engineering*, 31–59. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39396-6.00003-8>.
- Asikainen, S., & Seppälä, J. (2020). Photo-crosslinked anhydride-modified polyester and –ethers for pH-sensitive drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 150, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.02.015>

- Basu, A., & Domb, A. J. (2018). Recent Advances in Polyanhydride Based Biomaterials. *Advanced Materials*, 30(41), 1–10. <https://doi.org/10.1002/adma.201706815>.
- Bharadwaz, A., & Jayasuriya, A. C. (2020). Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue regeneration. *Materials Science and Engineering C*, 110(January), 110698. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110698>.
- Braga, L. A. S., Flauzino Junior, A., González, M. E. L., & Queiroz, A. A. A. de. (2019). Membranas termossensíveis baseadas em redes poliméricas semi-interpenetrantes de Quitosana e Poli(N-isopropilacrilamida). *Research, Society and Development*, 8(3), e3883748. <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i3.748>.
- Brown, J. L., & Laurencin, C. T. (2019). 2.6.6 – Bone Tissue Engineering. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine* (Fourth Ed.). Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00085-4>.
- Chesterman, J., Zhang, Z., Ortiz, O., Goyal, R., & Kohn, J. (2020). *Biodegradable polymers. Principles of Tissue Engineering* (50th ed.). INC. <https://doi.org/10.1201/9781420041187.sec2>.
- Cimatu, K. L. A., Premadasa, U. I., Ambagaspitiya, T. D., Adhikari, N. M., & Jang, J. H. (2020). Evident phase separation and surface segregation of hydrophobic moieties at the copolymer surface using atomic force microscopy and SFG spectroscopy. *Journal of Colloid and Interface Science*, 580, 645–659. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.07.066>.
- Filho, E. A. dos S., Luna, C. B. B., Siqueira, D. D., Araújo, E. M., & Wellen, R. M. R. (2020). Efeito do recozimento nas propriedades mecânicas, térmicas e termomecânicas da PCL. *Research, Society and Development*, 9(12), e13191210764. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i12.10764>.
- George, A., Sanjay, M. R., Srisuk, R., Parameswaranpillai, J., & Siengchin, S. (2020). A comprehensive review on chemical properties and applications of biopolymers and their composites. *International Journal of Biological Macromolecules*, 154, 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.120>.
- Hacker, M. C., Krieghoff, J., & Mikos, A. G. (2019). Synthetic polymers. *Journal of Chromatography Library* (Vol. 51). <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809880-6.00033-3>.
- Heyder, R. S., Sunbul, F. S., Almuqbil, R. M., Fines, C. B., & da Rocha, S. R. P. (2021). Poly(anhydride-ester) gemcitabine: Synthesis and particle engineering of a high payload hydrolysable polymeric drug for cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 330(October 2020), 1178–1190. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.025>.
- Hogan, K. J., & Mikos, A. G. (2020). Biodegradable thermoresponsive polymers: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Polymer*, 211(June), 123063. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.123063>.
- Ku, K. L., Grøndahl, L., Dao, H., Du, K., Puttick, S., Lai, P. L., Peng, H., et al. (2017). *In vitro* degradation study of polyanhydride copolymers / surface grafted hydroxyapatite composites for bone tissue application. *Polymer Degradation and Stability*, 140, 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.polydegradstab.2017.04.021>.
- Leśniak-Ziółkowska, K., Śmigaj-Matuszowicz, M., Blacha-Grzechnik, A., Student, S., Brzywczy-Włoch, M., Krok-Borkowicz, M., Pamuła, E., et al. (2020). Antibacterial and cytocompatible coatings based on poly(adipic anhydride) for a Ti alloy surface. *Bioactive Materials*, 5(3), 709–720. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.020>.
- Liu, L., Kshirsagar, P., Christiansen, J., Gautam, S. K., Aithal, A., Gulati, M., Kumar, S., et al. (2020). Polyanhydride nanoparticles stabilize pancreatic cancer antigen MUC4β. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, (July 2020), 893–902. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37080>.
- Moskow, J., Ferrigno, B., Mistry, N., Jaiswal, D., Bulsara, K., Rudraiah, S., & Kumbar, S. G. (2019). Review: Bioengineering approach for the repair and regeneration of peripheral nerve. *Bioactive Materials*, 4(1), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.09.001>.
- Ogueri, K. S., Jafari, T., Escobar Ivirico, J. L., & Laurencin, C. T. (2019). Polymeric Biomaterials for Scaffold-Based Bone Regenerative Engineering. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 5(2), 128–154. <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0072-0>.
- Peng, Z., Zhao, T., Zhou, Y., Li, S., Li, J., & Leblanc, R. M. (2020). Bone Tissue Engineering via Carbon-Based Nanomaterials. *Advanced Healthcare Materials*, 9(5), 1–30. <https://doi.org/10.1002/adhm.201901495>.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Método Qualitativo, Quantitativo ou Quali-Quantitativo. Metodologia da Pesquisa Científica*, 1, 1-119.
- Poetz, K. L., & Shipp, D. A. (2016). Polyanhydrides: Synthesis, Properties, and Applications. *Australian Journal of Chemistry*. <http://dx.doi.org/10.1071/CH16144>.
- Ratheesh, G., Venugopal, J. R., Chinappan, A., Ezhilarasu, H., Sadiq, A., & Ramakrishna, S. (2017). 3D Fabrication of Polymeric Scaffolds for Regenerative Therapy. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 3(7), 1175–1194. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.6b00370>.
- Santos, D. A. dos, de Guzzi Plepis, A. M., da Conceição Amaro Martins, V., Cardoso, G. B. C., Santos, A. R., Iatecola, A., Andrade, T. N., et al. (2020). Effects of the combination of low-level laser therapy and anionic polymer membranes on bone repair. *Lasers in Medical Science*, 35(4), 813–821. *Lasers in Medical Science*. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02864-8>.
- Song, R., Murphy, M., Li, C., Ting, K., Soo, C., & Zheng, Z. (2018). Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 3117–3145. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S165440>.
- Trindade, J. dos S., Guimarães, V. K. F. dos S., & Matos, J. M. E. de. (2020). Métodos de Síntese e a Classificação dos Polianidridos Biodegradáveis. *A Química nas Áreas Natural, Tecnológica e Sustentável* (pp. 197–208). Atena Editora. <https://doi.org/10.22533/at.ed.85920170918>.
- Wafa, E. I., Geary, S. M., Goodman, J. T., Narasimhan, B., & Salem, A. K. (2017). The effect of polyanhydride chemistry in particle-based cancer vaccines on the magnitude of the anti-tumor immune response. *Acta Biomaterialia*, 50, 417–427. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.005>.