

Estudo inicial da degradação “*in vitro*” de poli (L-co-DL ácido láctico) sintetizado em laboratório

Motta, A.C.^I; DUEK, E.A.R.^{II}

^I Fac. Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, C.P. 6122, 13081-970, Campinas (SP), Brasil

e-mail: motta@fem.unicamp.br

^{II} Laboratório de Biomateriais, CCMB - Pontifícia Universidade Católica de São Paulo - PUCSP, Praça Dr. José Ermírio de Moraes, 290, 18030-230, Sorocaba, SP, Brasil.

e-mail: eliduek@pucsp.br

RESUMO

O copolímero poli (L-co-DL ácido láctico), PLDLA, tem se destacado no campo das próteses temporárias, porque o seu tempo de degradação é bastante compatível com aquele requerido no caso de fraturas ósseas. Neste trabalho, estudou-se a degradação “*in vitro*” de dispositivos processados na forma de placas do copolímero PLDLA sintetizado em laboratório. As placas do PLDLA foram imersas numa solução tampão fosfato (pH = 7,4) em um banho termostaticado a 37 °C ± 1°C, durante especificados períodos (0, 2, 4, 8, 16, e 30 semanas), e avaliadas pelas seguintes técnicas: cromatografia de permeação em gel (GPC), calorimetria diferencial de varredura (DSC), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e ensaios de flexão por três pontos. Foi observado, através do estudo “*in vitro*”, que o processo de degradação afeta a massa molecular desde a segunda semana de estudo. As análises das curvas de DSC demonstram que o material, inicialmente amorfo, apresenta vestígios de cristalinidade durante o processo de degradação, enquanto que as análises de TGA demonstram que a estabilidade térmica do copolímero só é afetada após 16 semanas de estudo. A análise por meio de MEV mostrou que o dispositivo passa de denso para poroso após 18 semanas de estudo “*in vitro*”. O ensaio de resistência à flexão mostrou que o copolímero consegue reter mais de 80 % de sua resistência após período de 4 meses de imersão, um resultado bastante compatível com aquele requerido para consolidação óssea.

Palavras-chaves: Síntese, PLDLA, degradação *in vitro*.

In vitro initial study degradation of poly (L-co-DL lactide acid) synthesized in laboratory

ABSTRACT

The poly (L-co-DL lactic acid) copolymer, PLDLA, has achieved outstanding position in the temporary prostheses because its degradation life is up to good extent compatible with the requirement for the bone fracture repair. In vitro degradation of the in-Lab synthesized PLDLA was studied. The PLDLA plates were immersed in a phosphate buffer solution with pH = 7,4 at 37°C ± 1°C provided by a thermostat controlled bath for specified test times (2, 4, 8, 16 and 30 weeks) and evaluated by using the following techniques: gel permeation chromatography (GPC), differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM), and three point flexural strength test. From in vitro test, it was found that change in the PLDLA molecular weight due to its degradation is already noticeable since the second test-week. The initially amorphous PLDLA presented traces of crystalline signs according to DSC curves, while the thermal stability of the copolymer is affected only after 16 test-weeks as shown by TGA results. The change of PLDLA pieces from dense to porous took 18 in-vitro test-weeks as revealed by SEM. After four test months, PLDLA was capable of retaining more than 80% of its original three-point flexural strength, which is up to good extent compatible with the requirements for bone consolidation.

Keywords: synthesis, PLDLA, *in vitro* degradation.

1 INTRODUÇÃO

O emprego de polímeros biorreabsorvíveis na área médica vem crescendo a cada ano, em decorrência das inúmeras vantagens apresentadas por essa classe de polímeros, sendo a principal delas o fato deste tipo de material degradar no ambiente em que se encontra, por meio de uma simples reação de hidrólise [1]. Essa característica representa uma imensa vantagem frente às próteses permanentes, já que não existe, no caso das próteses a base de polímeros biorreabsorvíveis, a necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica para retirada do dispositivo, após a recuperação do tecido lesado.

A família dos poli (∞ - hidroxí ácidos), como os poli (ácido láctico) englobam os materiais de maior destaque nesta área de polímeros. O poli (ácido láctico) existe em duas formas químicas específicas: Poli (L-ácido láctico), PLLA, que tem como características ser altamente cristalino, possuir propriedades mecânicas iniciais elevadas, mas requerer um longo tempo para sua completa degradação. Isto tem contribuído para o questionamento de alguns pesquisadores em relação à biocompatibilidade deste material, já que fragmentos do PLLA podem ser encontrados em pacientes, mesmo depois de transcorrido um período de 5 anos da data do implante, gerando nesse período fragmentos altamente cristalinos, que podem provocar reações [2]. Outra forma química do poli (ácido láctico) é o poli (DL ácido láctico), que é completamente amorfo, portanto possui uma taxa de degradação maior do que o PLLA, apesar de possuir propriedades mecânicas aquém deste.

Essas duas formas (L ou DL) são passíveis de combinação, resultando na formação de um copolímero com propriedades diferentes daquelas exibidas por cada um desses homopolímeros isolados. Trata-se do copolímero Poli (L-co-DL ácido láctico), PLDLA, que consegue aliar as boas propriedades mecânicas do L- ácido láctico com tempo de degradação mais adequado ao requerido pelas fraturas ósseas e mesmo na liberação controlada de fármacos, portanto preferível em muitas aplicações cirúrgicas.

O copolímero Poli (L-co-D,L ácido láctico), na proporção 70: 30 (L/DL, respectivamente), foi sintetizado em laboratório [3], sendo processado via injeção, e obtidos dispositivos na forma de placas, sendo essas empregadas para o estudo “*in vitro*” deste trabalho. O copolímero PLDLA 70:30 já encontra um vasto campo de aplicação sendo utilizado em: reparos ósseos na região craniomaxilofacial, devido a traumas sofrido ou mesmo a presença de alguma síndrome, por meio da estabilização dos ossos da mandíbula [4]; fraturas na região abaixo dos olhos [5]; cirurgias que envolvam reparos na região craniofacial em pediatria, entre outras [6].

Dispositivos que tenham aplicação na área de fixação de fraturas devem possuir propriedades mecânicas compatíveis com a carga a que estarão sujeitos durante o período de consolidação óssea, portanto é importante acompanhar o decaimento das propriedades mecânicas “*in vitro*” para que se tenha idéia qual será a resposta desse material durante seu processo de degradação.

O objetivo deste trabalho foi o estudo da degradação “*in vitro*” de dispositivos de PLDLA, avaliando mudanças na massa molar, propriedades térmicas e propriedades mecânicas no transcorrer do processo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Degradação e caracterização “*in vitro*” do copolímero PLDLA

É sabido que a massa molecular, a polidispersividade, a morfologia, a história térmica e a estrutura química dos polímeros são fatores que influenciam consideravelmente a taxa de degradação desta classe de polímeros [7].

No estudo “*in vitro*”, foram empregadas placas provenientes do copolímero PLDLA ($M_w = 282700$ g/mol) sintetizado em laboratório, obtidas via processo de injeção. Para cada tempo de estudo, foram utilizadas 9 placas que foram imersas em tubos de vidro contendo solução salina tampão de fosfato (PBS, pH 7,4), em um banho termostático a $37,0^\circ\text{C} \pm 1$. Após períodos específicos (0, 2, 4, 8, 16, e 30 semanas) as placas foram retiradas, lavadas em água destilada, secas em estufa a vácuo a 50°C por 8 h e caracterizadas pelas seguintes técnicas:

2.2 Caracterização

2.2.1 Cromatografia de permeação a Gel (GPC)

As massas molares médias em número (M_n), em massa (M_w) e o índice de polidispersão (IP) foram obtidos em um cromatógrafo líquido CLWA-1, utilizando colunas ultrastyrigel e detector de índice de refração Waters 410. Foram utilizados padrões de poliestireno para a calibração e THF (tetrahidrofurano) como fase móvel.

2.2.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Aproximadamente 10 mg do polímero foram aquecidas de 25 a 200°C a 10°C/min, mantidas a 200°C por 5 min, resfriadas até - 50°C a 30 °C/min, mantidas a - 50 °C por 5 min e a seguir aquecidas novamente até 200 °C a 10°C/min, sob purga de N₂. Essas etapas foram seguidas para todas as amostras em um equipamento TA modelo MDSC2910.

2.2.3 Análise termogravimétrica (TGA)

As curvas termogravimétricas foram obtidas com equipamento TA Instruments. Amostras pesando aproximadamente 10 mg submetidas ao aquecimento na faixa de 25-4000C, a 10oC/min sob atmosfera de hélio (He). Por meio dessa técnica foi possível avaliar a estabilidade térmica dos copolímeros sintetizados.

2.2.4 Ensaio de flexão

As placas foram submetidas a ensaios de flexão pelo método de três pontas, segundo a norma ASTM D 790-95a, em uma MTS TestStar II, utilizando uma célula de carga de 100 kgf (com fundo de escala de 20kgf), a uma velocidade de 1,2 mm/min. A distância entre as duas extremidades era de aproximadamente 20 mm.

2.2.5 Microscopia eletrônica de varredura (SEM)

Foram feitas micrografias de superfície e de superfície de fratura, nos períodos determinados nas placas, sendo que as amostras de superfície de membranas e fraturas (obtidas em nitrogênio líquido) foram metalizadas com ouro (Sputter Coater BAL-TEC SCD 050) e analisadas em um microscópio eletrônico de varredura (JEOL JXA 860) operado a 10kV.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o processo de degradação dos polímeros bioreabsorvíveis, as ligações ésteres sofrem hidrólise, originando cadeias menores (oligômeros até monômeros) com terminações ácidas, conforme a Figura 1:

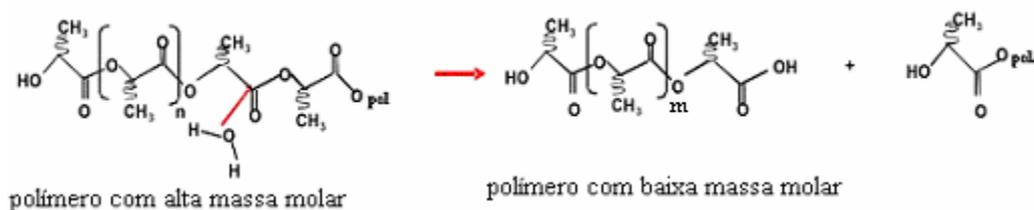


Figura 1: Representação de quebra da cadeia polimérica em função do processo de hidrólise, onde $m < n$.

Tabela 1: Variação das massas molares (M_w e M_n) e índice de polidispersão (IP) do dispositivo durante a degradação o estudo da degradação “*in vitro*”.

PLDLA	M_w g/mol	M_n g/mol	IP (M_w/M_n)
0 semanas	198000	110000	1,8
2 semanas	168241	99290	1,7
4 semanas	150492	87304	1,7
8 semanas	97830	55591	1,8
16 semanas	66358	34823	1,9
18 semanas	41457	25241	1,6
20 semanas	38973	26552	1,5
26 semanas	2439	1824	1,3

Um dos parâmetros fundamentais quando se quer estudar a degradação de um material polimérico é a determinação da massa molar do material, tendo em vista que a perda da massa molar afeta diretamente as propriedades mecânicas do material [8]. A Tabela 1 mostra os dados obtidos a partir da análise por GPC em função do tempo de degradação.

Analisando os resultados da Tabela 1, pode-se afirmar que o processo de degradação “*in vitro*” influencia a perda de massa molar do dispositivo da seguinte forma: nas 2 primeiras semanas de estudo já é possível notar uma discreta diminuição no valor da massa molar; transcorridas 8 semanas ocorre uma queda superior a 50 % da massa molar inicial, e com 16 semanas o valor cai de maneira expressiva. As Figuras 2 a e 2 b mostram, respectivamente, a variação de M_w e M_n em função do tempo de degradação e a porcentagem de M_w inicial durante a degradação “*in vitro*” do dispositivo.

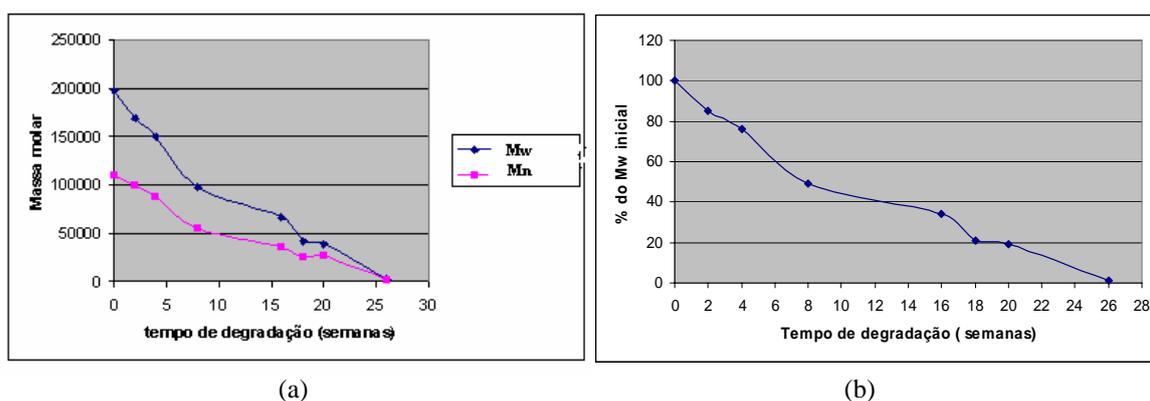


Figura 2: (a) Variação de M_w e M_n em função do tempo de degradação para dispositivo PLDLA e (b) Porcentagem de M_w inicial em função do tempo de degradação do dispositivo PLDLA.

De maneira geral, tanto a massa molar ponderal média (M_w) como a massa molar numérica (M_n) são os parâmetros mais sensíveis para o estudo da degradação “*in vitro*” dessa classe de polímeros bioreabsorvíveis [9]. A queda do tamanho das cadeias (M_w) é acompanhada pela queda no número de cadeias (M_n) ao longo do processo de degradação. O perfil de queda de massa molar apresentado pelo copolímero PLDLA foi compatível com um estudo realizado por Lemmouchi *et al.* [9], em que foi verificado o comportamento de queda de massa molar em função do tempo de degradação para vários materiais poliméricos. Leenslag *et al.* [10] relacionam a queda inicial da massa molar, no processo de hidrólise dos poliésteres alifáticos, à degradação preferencial que as regiões amorfas apresentam durante a entrada das moléculas de água nas cadeias do polímero, sendo verificado ainda por Lemmouchi *et al.* [9] que a queda da massa molar de um copolímero da família dos poliésteres alifáticos se mostra mais intensa quanto maior for a concentração de partes amorfas DL-lactide em sua seqüência.

Como a queda na massa molar de dispositivos é precedida de queda de propriedades mecânicas [11], torna-se extremamente importante que haja um perfil de queda compatível com o período de consolidação óssea. No caso deste estudo foi verificada, nas duas primeiras semanas, uma queda de massa molar do copolímero de 15%. Já num estudo desenvolvido por Duek *et al.* [12], em que a degradação “*in vitro*” de pinos de PLLA foi avaliada, a porcentagem de queda da massa molar do homopolímero semicristalino foi de 45% nas 2 primeiras semanas de estudo, o que provocou uma queda significativa das propriedades mecânicas desses dispositivos neste curto período, tornando-os impróprios para determinadas aplicações na fixação de fraturas.

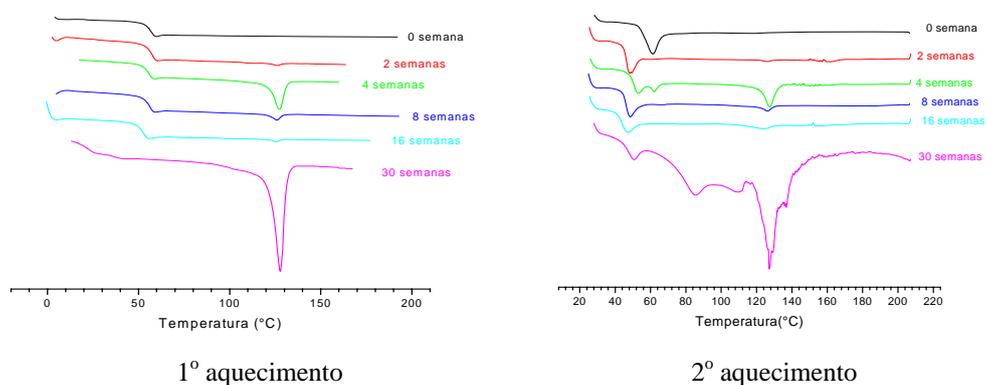
A Tabela 2 mostra os dados obtidos a partir das análises de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) antes e após a degradação das placas PLDLA “*in vitro*”.

Os termogramas avaliados (Figura 3) mostram que o surgimento de vestígios de cristalinidade ocorre praticamente quando transcorridas 30 semanas de estudo. Esse comportamento está de acordo com o relatado na literatura [13], que afirma que a degradação do PLDLA não gera fragmentos altamente cristalinos, como pode ser verificado pelos baixos valores de ΔH_m associado aos cristalitos do PLDLA.

Provavelmente o surgimento desse vestígio de cristalinidade para o PLDLA, no decorrer do processo de degradação, esteja associado à diminuição de tamanho das cadeias, o que gera uma maior liberdade para seus segmentos, permitindo, assim, que cristalizem sob as condições de degradação (37 ° C, meio aquoso) [14].

Tabela 2: Variação da T_g , T_m e ΔH_m das amostras de PLDLA em função do tempo de degradação.

PLDLA	T_g (°C)	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)
0 semana	57	---	---
2 semanas	57	---	---
4 semanas	56	127	7
8 semanas	56	126	2
16 semanas	53	---	---
30 semanas	35	126	19

**Figura 3:** Termogramas de DSC do 1º e 2º aquecimento do PLDLA em função do tempo de degradação.

A queda apresentada pela T_g do copolímero, em função do tempo de degradação, no período de 0 a 16 semanas de estudo (de 57 °C com 0 semanas para 53 °C em 16 semanas) é pequena, só ocorrendo de forma significativa num período onde o processo de degradação mostrava-se intenso (30 semanas). Por uma questão de comparação é interessante mencionar que, no caso da degradação do homopolímero PLLA, são gerados cristais com altos valores de energia associada ΔH_m (aproximadamente 48 J/g), como verificado num estudo envolvendo a degradação de membranas “*in vitro*”, realizado por Motta e Duek [15].

A ausência de fragmentos altamente cristalinos, durante o processo de degradação do copolímero, contribui para que as reações no tecido circunjacente ao implante do copolímero sejam muito mais leves do que no homopolímero [4, 6, 16].

A queda apresentada pela T_g do copolímero, em função do tempo de degradação, no período de 0 a 16 semanas de estudo (57 °C com 0 semanas para 53 °C em 16 semanas) é pequena, só ocorrendo de forma significativa num período onde o processo de degradação mostrava-se intenso (30 semanas).

A Figura 4 mostra a queda da T_g durante o processo de degradação, sendo possível verificar que a T_g só é significativamente afetada quando a degradação já é intensa (30 semanas).

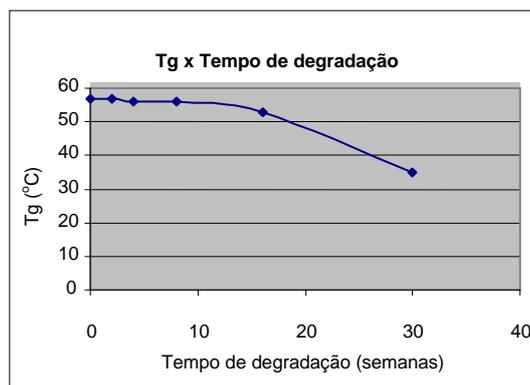


Figura 4: Variação da T_g em função do tempo de degradação.

Tabela 3: Dados de Temperatura de início de perda de massa para o dispositivo de PLDLA durante os vários tempos de estudo “*in vitro*”.

Tempo de degradação (semanas)	Temperatura início degradação (°C)
0	331
2	344
4	331
8	333
16	322
30	205

As placas de PLDLA foram analisadas por TGA (análise termogravimétrica) para avaliar a temperatura de início de degradação em função do tempo de estudo “*in vitro*”. A Tabela 3 ilustra os dados obtidos por TGA em função do tempo de degradação onde constam Tonset (temperatura de início de perda de massa) com os respectivos tempos de estudo. Verifica-se um decréscimo significativo na temperatura de perda de massa somente após 30 semanas de estudo.

Tabela 4: Variação da σ (MPa) e módulo de elasticidade (GPa) para o dispositivo PLDLA em função do tempo de degradação em tampão fosfato.

Período (semanas)	σ máx (MPa)	Módulo de elasticidade (GPa)
0	63,8	2,09
2	56,5	1,46
4	56,5	1,46
8	55,6	1,54
16	52,9	1,59

Na avaliação da redução das propriedades mecânicas em função do tempo de degradação, foram realizados ensaios de flexão pelo método de três pontos, segundo a norma ASTM D 790-95^a. A Tabela 4 representa a variação da σ (MPa) e módulo de elasticidade (GPa) para o dispositivo PLDLA em função do tempo de degradação em tampão fosfato

A Figura 5 é referente à retenção do módulo de elasticidade em função do tempo de degradação.

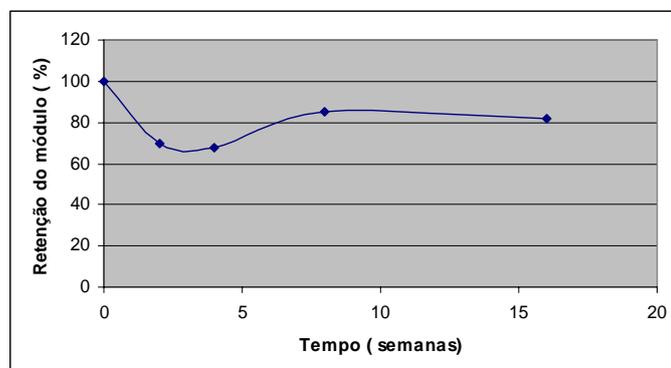


Figura 5: Porcentagem de retenção do módulo em função do tempo de degradação.

Pode-se verificar que o dispositivo de PLDLA sintetizado neste trabalho consegue reter praticamente 80 % de seu módulo num período de 4 meses, bastante compatível, portanto, com o tempo requerido para uma consolidação óssea, que segundo Tatum *et al* [17] leva aproximadamente 3 meses. Esse padrão de perda de massa está de acordo com a literatura, que relata que, para dispositivos na forma de placas e parafusos de PLDLA, ocorre uma perda de resistência do material por volta de 3 a 4 meses [18].

A degradação visual do dispositivo de PLDLA na forma de placas pode ser acompanhada pela Figura 6.

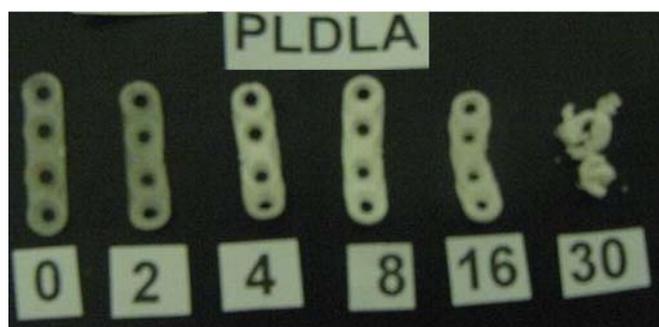


Figura 6: Acompanhamento visual do processo de degradação (em semanas) do dispositivo PLDLA.

Na Figura 6, observa-se que a placa inicialmente transparente torna-se opaca com o início do processo de degradação. É nítido o esbranquiçamento do dispositivo já a partir de 4 semanas de estudo, o que vem a ser um indício da influência do processo de degradação, em função da organização das cadeias poliméricas. No decorrer do processo, pode ser notada a deformação do material, sendo que em 16 semanas, além de estar completamente branco (sinal de sua fragilização), tem suas dimensões diminuídas.

Na análise por microscopia eletrônica de varredura, a morfologia do dispositivo de PLDLA foi acompanhada durante o período de imersão em tampão fosfato (37 °C). A Figura 7 mostra a micrografia de superfície do PLDLA antes de ser iniciado o estudo da degradação e ao longo do tempo de estudo.

Durante o processo de degradação em tampão fosfato, o dispositivo de PLDLA mostrou-se morfologicamente estável até 8 semanas de degradação “*in vitro*”, mantendo uma morfologia densa. A morfologia inicialmente densa, apresentada pelo dispositivo, é a requerida em aplicações destinadas à fixação de fraturas.

Ao longo do processo de degradação o aspecto morfológico do dispositivo muda para poroso, como pode ser verificado na (Figura 7 E), que mostra também a presença de fendas na superfície, indicando a intensa ação do processo de degradação sobre o material. A Figura 7 F, referente a 20 semanas de degradação, permite a visualização desse aspecto poroso, interligado por fendas, que a superfície apresenta.

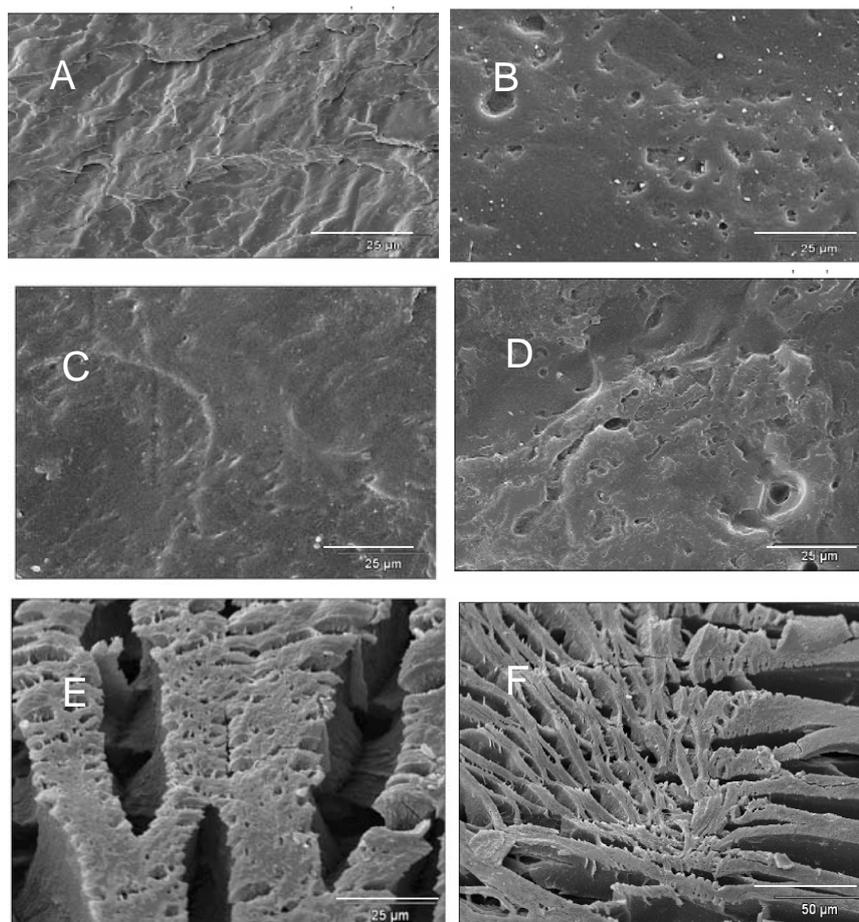


Figura 7: Microscopia eletrônica de varredura da superfície do dispositivo de PLDLA sendo “A” antes de degradação “B” após 2 semanas; “C” após 4 semanas; “D” após 8 semanas; “E” após 18 semanas e “F” após 20 semanas.

É válido mencionar que o copolímero PLDLA sintetizado neste estudo já vem sendo utilizado em outros estudos do grupo de Biomateriais (Unicamp e PUC/SP), como por exemplo, num estudo que envolve o PLDLA como prótese para regeneração nervosa periférica na forma de tubos [19], cujos resultados mostraram que o material é promissor na regeneração nervosa periférica. Outro estudo ainda envolvendo o PLDLA sintetizado em laboratório [20] se refere a uma blenda de PLDLA/ PCL-Triol para ser empregada em aplicações biomédicas.

4 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo “*in vitro*” mostraram que o processo de degradação afetou a massa molar do dispositivo de PLDLA logo a partir da segunda semana de estudo, devido à cisão de cadeias poliméricas. As análises das curvas de DSC demonstram que o material, inicialmente amorfo, apresenta no decorrer do processo de degradação uma discreta cristalinidade. O ensaio mecânico de flexão mostrou que o copolímero estudado, PLDLA, que representa um material de elevada massa molar, conseguiu reter mais de 80 % de sua resistência num período de 4 meses, bastante compatível com o requerido para a consolidação óssea. A análise por meio de MEV mostrou que o dispositivo passa de denso para poroso ao longo do processo de degradação, o que ocorre por volta de 18 semanas de estudo “*in vitro*”. A análise visual do dispositivo está de acordo com os resultados verificados por outras técnicas estudadas como, por exemplo, DSC, podendo ser atribuído o esbranquiçamento do material, ao longo do processo de degradação, à presença de pequenos cristais que se formam em função da organização das cadeias do copolímero. Este estudo mostrou que o copolímero PLDLA mostra um perfil de degradação bastante satisfatório, especialmente quanto à retenção de propriedades mecânicas num período que se mostra adequado em aplicações envolvendo fixação de fraturas.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AMBROSE, C.G, Clanton, T.O., “Bioabsorbable implants: Review of clinical experience in orthopedic surgery”, *Ann Biomed Eng*, v. 32, pp. 171–177, 2004.
- [2] WALTON, M., COTTON, N., “Long-term *in vivo* degradation of poly-L-(Lactide) PLLA in bone”, *Journal of Biomaterials Applications*, v. 21, pp. 395, 2007.
- [3] MOTTA, A.C., DUEK, E.A.R., “Síntese e caracterização do copolímero poli (L-co –DL ácido láctico)”, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 17, n. 2, pp. 123-129, 2007.
- [4] LANDES, C.A., KRIENER, S, MENZER, M., KOVACS, A.F., “Resorbable plate osteosynthesis of dislocated or pathological mandibular fractures: a prospective clinical trial of two amorphous L-/DL-lactide copolymer 2mm miniplate system”, *Plastic Reconstruction Surgery*, v. 111, n. 2, pp. 601-610, 2003.
- [5] PUNJA, K.D., MORRISON, V., G.K., “Reconstruction of complex orbitocranial deformities using bioresorbable mesh, sterilized orbital models and *in situ* contouring”, *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 22, n. 1, pp. 20-24, 2006.
- [6] COHEN, S. R, HOLMES, R.E, AMIS, P., FITCHNER, H., SHUSTERMAN, E.M., „Technical strategies tacks: a new technique for craniofacial fixation”, *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 12, pp. 596-602, 2001.
- [7] DUMITRIU, S., “Polymeric Biomaterials”, Marcel Dekker, New York, 1996.
- [8] GOGOLEWSKI, S, PINEDA, L, BU, C.M., “Bone regeneration in segmental defects with resorbable polymeric membranes: IV Does the polymer chemical composition affect the healing process?” *Biomaterials*, v. 21, pp. 2513–2520, 2000.
- [9] LEMMOUCHI, Y., SCHACHT, E., KAGERUKA, P., DE DEKEN, R., DIARRA, B., DIALL, O., GEERTS, S., “Biodegradable polyesters for controlled release of trypanocidal drugs: *In vitro* and *in vivo* studies”, *Biomaterials*, v. 19, pp. 1827-1837, 1998.
- [10] LEENSLAG, J.W, PENNING, A.J, BOS, R.R.M, ROZEMA, F.R., BOERING, G., “Resorbable materials of poly(L-lactide) VIII. *In vivo* and *in vitro* degradation”, *Biomaterials*, v. 8, pp. 311–314, 1987.
- [11] PIETRZAK, W.S., VERSTYNNEN, B.S., SARVER, D.R., “Bioabsorbable fixation devices: status for craniomaxillofacial surgeon”, *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 2, pp. 92-96, 1997.
- [12] DUEK, E.A.R., ZAVAGLIA, C.A.C., BELANGERO, W., “*In vitro* study of poly(lactic acid) pin degradation”, *Polymer*, v. 40, pp. 6465–6473, 1999.
- [13] LEIGGNER, C.S., CURTIS, R., MULLER, A.A., PFLUGER, D., GOGOLEWSKI, S., RAHAN, B.A., “Influence of copolymer composition of polylactide implants on cranial bone regeneration”, *Biomaterials*, v. 27, n. 2, pp. 202-207, 2006.
- [14] Li, S., GARREU, H. VERT, M., “Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly (α -hydroxy acids) in aqueous media. Part 3: influence of morphology of poly (L-lactic acid)”, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 1, pp. 198-206, 1990a.
- [15] MOTTA, A.C., DUEK, E.A.R., “Síntese, caracterização e degradação “*in vitro*” do poli (L-ácido láctico)”, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 16, n. 1, pp. 26-32, 2006.
- [16] REHM, K.E, Helling, H.J., Gatzka, C., “Neue entwicklungen beim einsatz resorbierbarer implantate”, *Orthopa*, v. 26, pp. 489–497, 1997.
- [17] TATUM, S.A., KELLMAN, R. M., FREIJE, J.E., “Maxillofacial fixation with absorbable miniplates: computed tomographic follow-up”, *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 8, pp. 135–140, 1997.

- [18] TURVEY, T., BELL, B., "The use of self-reinforced biodegradable bone plates and screws in orthognathic surgery", *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, v. 60, n. 1, pp. 59-65, 2002.
- [19] DUEK, E.A.R., DUARTE, M.A.T., OLIVEIRA, A., PIERUCCI, A., BARAÚNA, G., "Estudo da degradação in vivo de poli(L-co-D-L ácido láctico) aplicado como prótese para regeneração nervosa periférica", *Revista Matéria*, v. 12, n. 2, pp. 298-306, 2007.
- [20] DUARTE, M.A.T., DUEK, E.A.R., "Estudo das blendas de PLDLA/PCL triol para aplicações biomédicas", In: *Anais do 17º CBECIMAT*, pp. 8004-8014, Foz do Iguaçu, 2006.