

# Análise da resposta tecidual ao redor de hidrogéis injetáveis no tecido subcutâneo de ratos Wistar

*Analysis of tissue response around injectable hydrogels in the subcutaneous tissue of Wistar rats*

Yuri Gurfinkel<sup>1</sup> , Khatharine Suheyhuky Aoki<sup>1</sup> , Daniel Vinícius Mistura<sup>1</sup> ,  
Newton Maciel Oliveira<sup>1</sup> , Eliana Aparecida de Rezende Duek<sup>1</sup> 

## RESUMO

**Objetivo:** O estudo buscou analisar a aplicação do hidrogel de Poli (NIPAAm-co-AAc-co-HEMAPLDDLA-co-TMC) *in vivo*, acompanhando as reações teciduais desencadeadas ao redor. **Métodos:** Os implantes desse polímero foram realizados por via injetável no tecido subcutâneo do dorso posterior de 21 ratos *Wistar*. Após o período de cinco, sete, dez, 15, 21 e 30 dias ocorreu o sacrifício dos animais e posterior análise histológica. **Resultados:** Ausência de inflamação no local do implante e presença de espaçamentos deixados em decorrência do implante (que foi removido em razão do processamento). A ausência de resposta inflamatória significativa inviabilizou a realização de uma análise estatística dela. **Conclusão:** O hidrogel Poli (NIPAAm-co-AAc-co-HEMAPLDDLA-co-TMC) apresenta biocompatibilidade e potencial como material de preenchimento, sendo necessários maiores estudos para que se possa entender a sua termosensibilidade e localizá-lo sem a presença de corante. **Palavras-chave:** hidrogéis; inflamação; teste de materiais; histocompatibilidade; ratos *Wistar*.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of the present study was to analyze the application of the Poly hydrogel (NIPAAm-co-AAc-co-HEMAPLDDLA-co-TMC) *in vivo*, following the surrounding tissue reactions. **Methods:** Implants of this polymer were injected into the subcutaneous tissue of the posterior dorsum of 21 *Wistar* rats. After a period of 5, 7, 10, 15, 21 and 30 days the animals were sacrificed and later histologically analyzed. **Results:** Absence of inflammatory reaction was verified at the implant sites, in addition to the presence of gaps in the tissue, left due to the present of the implant (which was removed due to the processing). The absence of a significant inflammatory response made it impossible to perform a statistical analysis. **Conclusion:** Poly hydrogel (NIPAAm-co-AAc-co-HEMAPLDDLA-co-TMC) has biocompatibility and potential as a filling material; However, further studies are needed in order to understand its thermosensitivity and locate it without addition of a dye ink. **Keywords:** hydrogels; inflammation; materials testing; histocompatibility; rats, *Wistar*.

## INTRODUÇÃO

A engenharia de tecidos tem mostrado grande desenvolvimento na área da pesquisa científica, principalmente pela busca de substitutos de tecidos e órgãos lesados por doença ou trauma.<sup>1</sup> Assim, o desenvolvimento de materiais que possam ser usados como substitutos teciduais tem se elevado, com o objetivo principal de ser uma alternativa ao uso dos enxertos autógenos e transplantes.<sup>2</sup> Nesse cenário, os biomateriais têm adquirido importância e destaque. Tratam-se de materiais artificiais usados na área biomédica com o intuito de substituir os tecidos vivos que deixaram de apresentar função.<sup>3</sup>

Entre os materiais pesquisados, o uso dos polímeros como biomateriais tem aumentado, principalmente como suportes para regeneração e substituição de tecidos.<sup>4</sup> Diante desse cenário, destacam-se os hidrogéis, que intumescem e mantêm sua forma após entrarem em contato com a água, em razão da absorção e da retenção dela.<sup>5</sup>

Os hidrogéis podem ser convertidos a diversas formas e tamanhos<sup>6</sup> — na forma líquida, têm a capacidade de formar géis, quando aquecidos ou resfriados.<sup>7</sup> Tal versatilidade permite que inúmeros produtos possam ser derivados desse polímero, além de o hidrogel ter utilidade como arcabouço

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Sorocaba (SP), Brasil.  
Autor correspondente: Yuri Gurfinkel – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Departamento de Medicina – Rua Joubert Wey, 290 – CEP: 18030-070 – Sorocaba (SP), Brasil – E-mail: yuri\_gurfinkel@hotmail.com  
Recebido em 12/08/2017 – Aceito para publicação em 30/07/2018.

biológico, podendo estar associado a células-tronco, fatores de crescimento ou fármacos.<sup>6</sup>

Quando na forma líquida, o hidrogel pode ser implantado de modo injetável.<sup>8</sup> Os hidrogéis injetáveis podem ser formados por meio de métodos químicos ou físicos.<sup>5</sup> No entanto, uma vez que a produção química deles envolve a adição de compostos químicos, os hidrogéis físicos aparecem como melhor alternativa. Entre eles, os termorreversíveis são extremamente atraentes, por apresentarem um processo de gelificação espontâneo quando em contato com a temperatura corpórea e por evitarem qualquer tipo de reação *in vivo*.<sup>9</sup>

Nos casos da administração de drogas e da engenharia tecidual, é fundamental que os hidrogéis apresentem baixa viscosidade antes da injeção subcutânea. Além disso, eles devem gelificar rapidamente quando injetados no corpo humano (em que se espera que ocorra a última etapa de sua degradação). O funcionamento consiste na associação de soluções poliméricas aquosas com drogas, células ou proteínas, em temperaturas específicas, seguida de injeções dela em regiões próprias do organismo. Uma vez formados, os hidrogéis passam a funcionar como matrizes de liberação de drogas ou depósitos de crescimento celular.<sup>5</sup>

Diante da grande versatilidade no uso dos hidrogéis e em razão de a característica injetável ser uma alternativa pouco invasiva — o que exclui a necessidade de intervenções cirúrgicas e outros procedimentos invasivos —, o presente trabalho teve por finalidade estudar o hidrogel de Poli (NIPAAm-co-AAc-co-HEMA PLDLA-co-TMC) *in vivo*, com a aplicação do material no tecido subcutâneo do dorso posterior de ratos *Wistar*, analisando-se posteriormente as reações teciduais das áreas adjacentes ao implante.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo quantitativo na forma de investigação experimental em laboratório, envolvendo a utilização de um grupo controle para efeitos de comparação. A manutenção e o cuidado aos animais foram feitos de acordo com as diretrizes da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (FCMS/PUC-SP), para o uso de animais em pesquisa.

Os hidrogéis foram sintetizados por meio da polimerização via radical livre, com concentração de macrômero de 10% (m/m), conforme preconizado na literatura.<sup>10</sup>

Foram utilizados 21 ratos *Wistar* de ambos os sexos, com idade aproximada de dois meses e pesando entre 250 e 300 g. Os ratos foram obtidos no biotério da FCMS/PUCSP, após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de Animais da instituição, e divididos aleatoriamente em grupo controle e quanto ao tempo de implante (cinco, sete, dez, 15, 21 e 30 dias). Eles permaneceram em gaiolas contendo no máximo cinco animais, recebendo ração comercial e água *ad libitum*, mantidos em regime de claro-escuro correspondente a 12 horas e temperatura controlada de cerca de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , com exaustão do ar. Os animais foram anestesiados, com posterior tricotomia. O implante ocorreu no dorso

posterior dos animais, próximo à região da base da cauda, via injetável. Após o procedimento cirúrgico, os animais foram mantidos em gaiolas até que o efeito da anestesia terminasse e todos os animais apresentassem adequada recuperação.<sup>11</sup>

Para o procedimento cirúrgico, os animais foram pesados e submetidos a anestesia geral administrada via intramuscular com uma solução de cloridrato de cetamina 10% (40 mg/kg) mais cloridrato de xilazina 2% (5 mg/kg) por peso corporal.<sup>11</sup> A fim de se evitar complicações na administração do anestésico, os animais foram colocados em jejum de 6 horas antes do procedimento cirúrgico. O tempo foi determinado de acordo com o horário de funcionamento e o acesso ao biotério, bem como o horário previsto para a realização do experimento.

Uma vez anestesiados, os animais permaneceram em decúbito ventral, prosseguindo-se com a tricotomia na região do dorso posterior, seguida pela implantação via injetável de 2 mL do hidrogel de Poli (NIPAAm-co-AAc-co-HEMA PLDLA-co-TMC) (12% m/v).

A recuperação dos animais foi monitorada periodicamente pelo período de uma semana, na qual possíveis alterações clínicas e relacionadas ao local do implante foram registradas para posterior avaliação biológica do potencial de uso do material.

Após cinco, sete, dez, 15, 21 e 30 dias de implante os ratos foram sacrificados em sistema fechado, por overdose de Halotano embebido em algodão,<sup>12</sup> bem como os animais do grupo controle. O material foi removido da região do implante (dorso posterior) e, com os segmentos de tecido abrangendo toda a região do implante, fixado em formol 10% por um período de 24 horas, a  $4^\circ\text{C}$ .

As amostras foram preparadas para análise histológica de acordo com as técnicas utilizadas para Microscopia de Luz, utilizando-se parafina como meio de inclusão. Assim, elas foram colocadas em uma sequência de três cubas, contendo etanol 80, 90 e 100%, em que permaneceram por 30 minutos em cada cuba para o processo de desidratação. Em seguida, foram transferidas para o xilol I e II, em que ocorreu a clarificação do material durante 30 minutos em cada solução. Finalizando o processamento, os materiais foram banhados (impregnação) em parafina histológica granulada da Petrobras (Êxodo científica®) a  $60^\circ\text{C}$  I e II pelo período de 30 minutos. Em seguida, foram emblocados em formas cúbicas medindo aproximadamente  $2,5\text{ cm}^3$  com parafina líquida a  $60^\circ\text{C}$ . Depois de gelados e devidamente identificados, os blocos foram colocados em micrótomo (Leica RM 2245) regulado, para efetuação de cortes de espessura de  $4\ \mu\text{m}$ . As fitas obtidas foram introduzidas no banho histológico e retiradas com uma lâmina de vidro. As lâminas, a seguir, foram introduzidas em estufa, à temperatura de  $60^\circ\text{C}$ , para retirada do excesso de parafina contida nos cortes histológicos. Por fim, as lâminas foram coradas com hematoxilina e eosina (H.E.).

Os cortes histológicos foram obtidos em micrótomo Leica® RM2245 com espessura de  $3\ \mu\text{m}$ , prosseguindo-se com a técnica de coloração das lâminas por H.E. As lâminas foram fotografadas em um microscópio óptico (NIKON® — E 800).

A região de cada implante foi objeto de análise histológica. Para esse fim, as regiões implantadas foram divididas em seis seções seguindo o plano sagital e cobrindo o comprimento

da região implantada. Com o auxílio de um microscópio óptico, foram realizadas observações da reação tecidual — pela presença e pela quantificação de células inflamatórias.

## RESULTADOS

Após um dia de cirurgia, já foi possível verificar redução do intumescimento observado no local de aplicação do hidrogel (Figura 1). Além disso, os primeiros sacrifícios fei-



Figura 1. Local da aplicação do hidrogel após um dia do procedimento.

tos — nos períodos de cinco, dez e 15 dias de implantação — não evidenciaram macroscopicamente a presença do hidrogel implantado, resquícios dele ou respostas teciduais (Figura 2).

A diminuição do volume pós-implante impossibilitou a realização de uma análise da degradação do material, não havendo a possibilidade de quantificar a perda de massa do material e a localização dele. Já a ausência de resposta inflamatória significativa inviabilizou a realização de uma análise estatística dela.

Optou-se, então, por implantar o hidrogel associado a um corante nanquim, a fim de se tentar localizar o material implantado e o comportamento dele após a injeção (Figura 3).

Após as novas implantações, observou-se evidências do nanquim no local da aplicação mesmo após a redução do intumescimento no local (Figura 3B). Nas retiradas de material com nanquim foi visto que o hidrogel atingia regiões mais profundas, muitas vezes alcançando o tecido muscular subjacente (Figura 3C), além do tecido subcutâneo do animal — local onde foi feito o implante. Dessa forma, foi evidenciado que o material de fato se dissipava do local de aplicação após o hidrogel ser injetado no tecido subcutâneo, confirmando que o hidrogel não estava se solidificando após ser injetado.

Posteriormente, os outros implantes também ocorreram com o corante nanquim, nos tempos de cinco, sete, dez, 15, 21 e 30 dias, com a finalidade de confirmar a localização do hidrogel e verificar se houve resposta inflamatória decorrente do material. Os resultados obtidos foram:

- Implante de cinco dias: houve ausência de processo inflamatório significativo, mas com a presença de grande quantidade de eritrócitos na região onde foi realizada a perfuração da agulha de injeção do gel. Nessa região em questão, foi notado o rompimento da epiderme e de fibras da derme subjacente. Em algumas regiões foram vistos remanescentes do hidrogel (Figura 4);

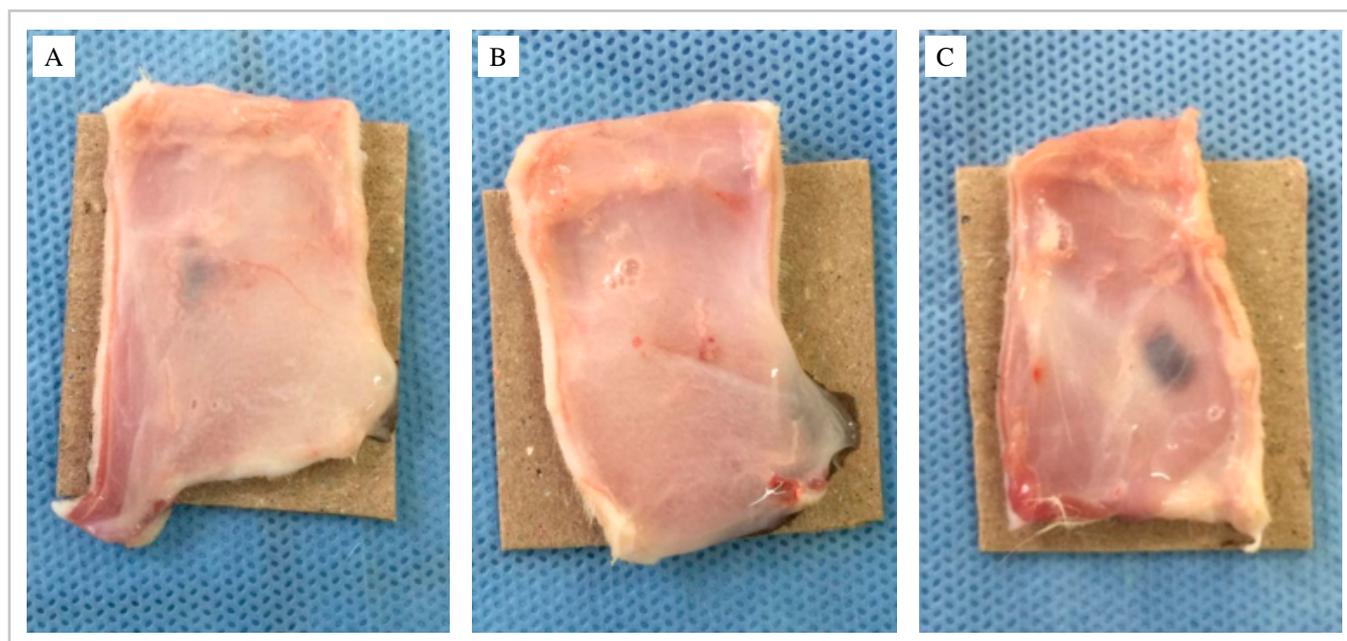


Figura 2. Tecido retirado do local do implante do hidrogel: (A) após cinco dias; (B) após dez dias; (C) após 15 dias, evidenciando trauma causado pela agulha durante o processo de implante.

- Implante de sete dias: a presença do hidrogel tornou-se cada vez mais escassa, em razão do processamento histológico, mas ficou evidenciada sua presença anterior em razão do espaço que ele deixou entre as fibras colágenas do tecido conjuntivo;
- Implantes de dez e 15 dias: apresentaram resultados semelhantes. A biocompatibilidade do hidrogel foi notada em razão da permanente ausência de processos inflamatórios. Notou-se também deposição do hidrogel nos amplos espaços entre as fibras na região da hipoderme. Em algumas dessas regiões, restos de hidrogel estavam ao redor das fibras;
- Implante de 21 dias: na região da fáscia muscular, entre a hipoderme e o tecido muscular, notou-se a presença do hidrogel carregado com nanquim, entre as fibras colágenas no tecido conjuntivo. Novamente, percebeu-se ausência de resposta inflamatória no local avaliado (Figura 5);
- Implante de 30 dias: no maior período de implantação do experimento, ficaram evidentes os espaços ocupados pelo hidrogel antes do processamento histológico. Notavelmente, pôde-se ver o corante, que estava junto com o hidrogel, entre os amplos espaços na hipoderme.

## DISCUSSÃO

Entre os polímeros responsivos, isto é, que exibem variação no grau de inchamento, ou, ainda, nas propriedades de transição de fases que variam conforme estímulos externos, os mais estudados são os termossensíveis. Um

hidrogel termossensível é aquele que é capaz de exibir comportamento de expansão e/ou contração, como função da variação da temperatura.<sup>13</sup>

O polímero poli(N-isopropil acrilamida), PNIPAAm, é um polímero termossensível, apresentando transição hidrofílica-hidrofóbica a temperaturas próximas de 32°C.<sup>14</sup> No entanto, PNIPAAm não é biodegradável e nem facilmente

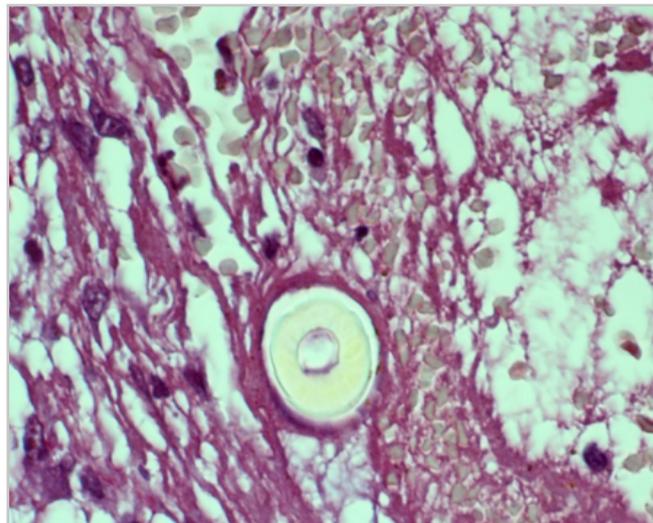


Figura 4. Presença de hidrogel encapsulado por fibras colágenas (cabeça de seta), mas sem sinais de células inflamatórias. Na vizinhança, grande quantidade de eritrócitos, mostrando a presença de hemorragia. Aumento de 100x. Cinco dias.

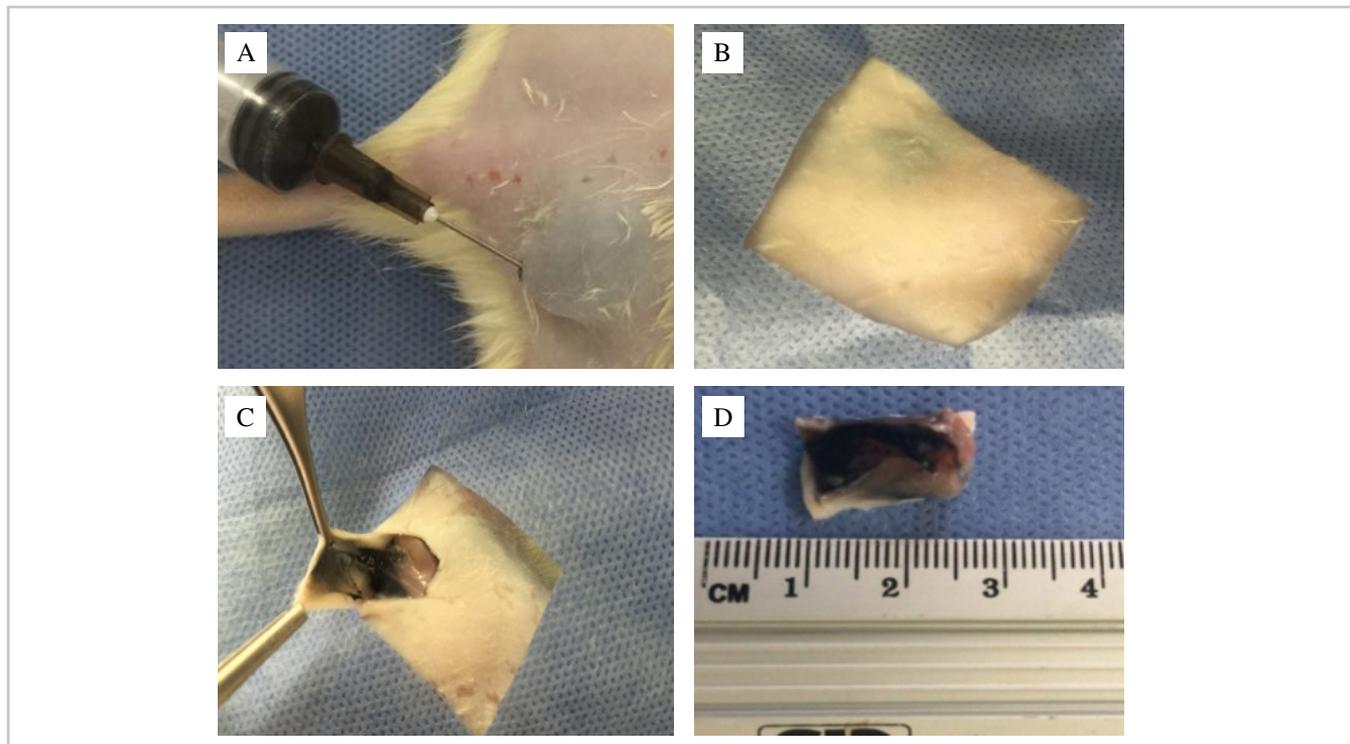


Figura 3. Hidrogel e nanquim. (A) Implante de hidrogel com nanquim via injetável; (B) local do implante após redução do intumescimento; (C) local do implante na retirada do material; (D) retirada do material com nanquim.

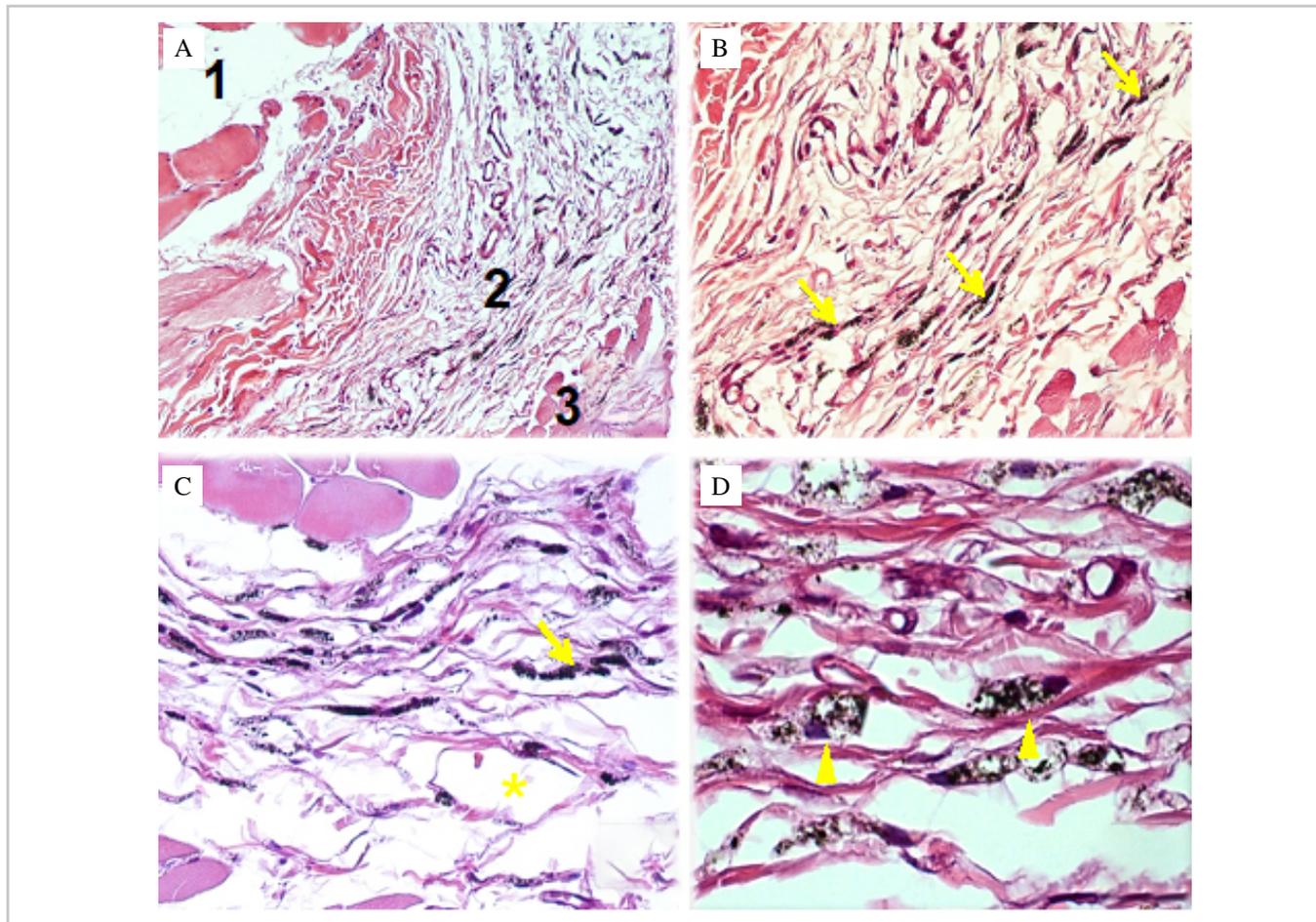


Figura 5. Implante de hidrogel com nanquim após 21 dias. (A) Região da fáscia muscular, entre a hipoderme e o tecido muscular. Tecido conjuntivo (2) entre as fibras musculares e esqueléticas (1 e 3, respectivamente). Nota-se a presença do polímero com nanquim (corado em preto) entre as fibras colágenas no tecido conjuntivo (2). Aumento de 20x. (B) Hidrogel corado mostrando-se presente entre as fibras colágenas (setas) e com ausência de resposta inflamatória. Aumento de 40x. (C) Hidrogel corado presente entre as fibras colágenas (seta), na margem dos espaços deixados pelo material (asterisco). Ausência de resposta inflamatória. Aumento de 40x. (D) Hidrogel corado depositado entre as fibras colágenas (setas). Aumento de 100x.

eliminado do corpo à temperatura fisiológica. Sistemas de polímeros bioabsorvíveis termossensíveis têm sido conseguidos por incorporação de segmentos biodegradáveis em polímeros à base de PNIPAAm.<sup>15</sup>

Em razão da dissipação do hidrogel do local do implante e da ausência de intumescimento no local da aplicação, indica-se que esse material não apresentou solidificação, como previsto, após ser injetado *in vivo*. Não sofrendo, portanto, alteração na sua conformação e posterior solidificação (transição sol-gel) após a mudança de temperatura no meio implantado. A dissipação desse material pode decorrer da composição do hidrogel de Poli (NIPAAm-co-AAc-co-HEMAPLDA-co-TMC), que foi associado a outras substâncias além do PNIPAAm, modificando, portanto, a sua característica de termossensibilidade. Ou, então, o local do implante não foi propício para a sua solidificação.

Os biomateriais poliméricos devem ser avaliados em relação à sua biocompatibilidade, às propriedades mecâni-

cas e à biodegradação para determinar se eles são adequados para aplicações médicas específicas.<sup>16</sup> A biocompatibilidade refere-se a várias características do biomaterial que levam à aceitabilidade do material no corpo, tais como: não tóxico, não imunogênico, não trombogênico e não carcinogênico.<sup>17</sup> Para determinar a biocompatibilidade *in vivo* de uma variedade de biomateriais, um dos métodos mais utilizados é baseado na análise histológica ou morfológica do tecido adjacente e/ou das respostas celulares ao implante.<sup>18</sup>

A análise histológica do hidrogel implantado foi investigada por coloração H.E., a intervalos de tempo diferentes (cinco, sete, dez, 15, 21 e 30 dias), de modo que as células inflamatórias não foram localizadas no material retirado do local do implante. Além disso, durante o procedimento experimental, não foi evidenciada reação inflamatória em torno do local da injeção do hidrogel.

Tanto o implante de hidrogel quanto o de hidrogel associado a nanquim não manifestaram sinais inflamatórios —

macro e microscopicamente. Dessa forma, o hidrogel Poli (NIPAAm-co-AAc-co-HEMA PLDLA-co-TMC) pode ser considerado biocompatível, em razão da ausência de resposta inflamatória no local de implante do material.

A tinta nanquim é um corante composto de negro-de-fumo coloidal.<sup>19</sup> O negro-de-fumo é um pigmento inorgânico não colorido, além de ser um dos aditivos mais utilizados em polímeros. Considerado um material policristalino, sua interação com a matriz do polímero depende muito da natureza dos grupos de superfície, tais como quinonas, fenóis, carboxifenóis e lactonas.<sup>20</sup> A coloração de nanquim permaneceu após o processamento histológico do material e não interferiu na visualização microscópica.<sup>21</sup>

A degradação dos biomateriais é outro aspecto importante a ser considerado quando eles são usados na área médica, uma vez que o funcionamento para uma determinada aplicação depende do período de tempo que é necessário mantê-lo no organismo. A taxa de biodegradação *in vivo* de um biomaterial está relacionada com as características do polímero e com o local implantado.<sup>16</sup>

Durante a análise histológica, pôde-se visualizar uma redução do hidrogel injetado — microscopicamente de modo qualitativo — de acordo com o avançar dos tempos analisados. Entretanto, esse hidrogel apresentou dificuldade na sua localização quando na ausência do corante nanquim, pois macroscopicamente não era possível localizar o polímero ou qualquer tipo de solidificação dele.

Diante da falta de sinais de reação inflamatória, pôde-se demonstrar o potencial biocompatível do polímero.<sup>22</sup> Além disso, a análise histológica também evidenciou a presença de espaçamentos deixados após o processamento do material, em razão do implante do hidrogel. Dessa forma, pode ser considerada a utilização desse biomaterial como material de preenchimento.

## CONCLUSÃO

O estudo proposto demonstrou que o hidrogel Poli (NIPAAm-co-AAc-co-HEMA PLDLA-co-TMC) pode ser considerado biocompatível, diante da ausência de reação inflamatória em todos os tempos analisados quando aplicado em região subcutânea de ratos *Wistar*. Além disso, esse biomaterial também pode ser uma perspectiva na utilização de materiais de preenchimento, em razão dos espaçamentos deixados após o processamento do material, pela presença do hidrogel. Entretanto, são necessários mais estudos desse polímero, para que se possa entender a sua termossensibilidade e localizá-lo sem a presença de corante.

## REFERÊNCIAS

1. Santos Junior AR, Wada MLF. Polímeros biorreabsorvíveis como substrato para cultura de células e engenharia tecidual. *Polímeros*. 2007;17(4):308-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-14282007000400010>
2. Pişkin E, Isoğlu IA, Bölgen N, Vargel I, Griffiths S, Cavuşoğlu T, et al. In vivo performance of simvastatin-loaded electrospun spiral-wound polycaprolactone scaffolds in reconstruction of cranial bone defects in the rat model. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90A(4):1137-51. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.32157>
3. Leonel ECF, Mangilli PD, Ramalho LTO, Andrade-Sobrinho J. A importância da porosidade interna do polímero de mamona durante a neoformação óssea: estudo em ratos. *Braz Dent Sci*. 2003;6(3):19-25. doi: <http://dx.doi.org/10.14295/bds.2003.v6i3.598>
4. Aparecida AH, Guastaldi AC, Fook MVL. Desenvolvimento e caracterização de suportes porosos de polietileno de ultra alto peso molecular (PEUAPM) para utilização como biomaterial para reposição e regeneração óssea. *Polímeros*. 2008;18(4):277-80. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-14282008000400004>
5. Nguyen MK, Lee DS. Injectable biodegradable hydrogels. *Macromol Biosci*. 2010;10(6):563-79. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.200900402>
6. Seliktar D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. *Science*. 2012;336(6085):1124-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1214804>
7. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(Supl.):18-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>
8. Kwon JS, Yoon SM, Shim SW, Park JH, Min KJ, Oh H, et al. Injectable extracellular matrix hydrogel developed using porcine articular cartilage. *Int J Pharm*. 2013;454(1):183-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.023>
9. Zhang Z, Ni J, Chen L, Yu L, Xu J, Ding J. Biodegradable and thermoreversible PCLA-PEG-PCLA hydrogel as a barrier for prevention of post-operative adhesion. *Biomaterials*. 2011;32(21):4725-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.03.046>
10. Mistura DV. Síntese, caracterização e adesão celular de uma nova classe de hidrogéis injetáveis, termo sensíveis e biodegradáveis [tese]. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos; 2014.
11. Damy SB, Camargo RS, Chammas R, Figueiredo LFP. Aspectos fundamentais da experimentação animal-aplicações em cirurgia experimental. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):103-11. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000100024>
12. Lemos MM. Estudo experimental sobre o efeito da tendinite induzida no músculo gastrocnêmio: histopatologia e espectroscopia Raman [tese]. Franca: Universidade de Franca; 2006.
13. Silva FP. Síntese e caracterização de hidrogéis de Poli[(N-isopropilacrilamida)-co-(Ácido Metacrílico)] e sua aplicação como sistemas de liberação controlada de medicamentos [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.

14. Ribeiro CA, Levya ME, Queiroz AA. A. Síntese eletro-iniciada e caracterização de hidrogéis termosensíveis de poli (n-isopropilacrilamida). In: 7º Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais. Natal: SLABO; 2012.
15. Fujimoto KL, Ma Z, Nelson DM, Hashizume R, Guan J, Tobita K, et al. Synthesis, characterization and therapeutic efficacy of a biodegradable, thermoresponsive hydrogel designed for application in chronic infarcted myocardium. *Biomaterials*. 2009;30(26):4357-68. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.04.055>
16. Tamariz E, Ramírez AR. Biodegradation of medial purpose polymeric materials and their impact on biocompatibility. In: Chamy R, Rosenkranz F, editores. *Biodegradation: life of science*. Londres: IntechOpen; 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/56220>
17. Bergmann CP, Stumpf A. *Dental ceramic: microstructure, properties and degradation*. Berlim: Springer; 2013.
18. Kim J, Dadsetan M, Ameenuddin S, Windebank AJ, Yaszemski MJ, Lu L. In vivo biodegradation and biocompatibility of PEG/Sebacic acid-based hydrogels using a cage implant system. *J Biomed Mater Res A*. 2010;95A(1):191-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.32810>
19. Saade J, Lima A, Munin E, Pacheco MTT, Pilla V. Caracterização termo-óptica em tinta nanquim diluída em tetrahidrofurano. In: XI Encontro Latino-Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação. São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba; 2007.
20. Saron C, Felisberti MI. Ação de colorantes na degradação e estabilização de polímeros. *Quím Nova*. 2006;29(1):124-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422006000100022>
21. Duek JR, Riquetto ML, Jesus DC, Sabongi Neto JJ, Barbo MLP, Duek EAR, et al. Membrana de PLDLA-TMC como protetor na regeneração do tendão calcâneo. Estudo *in vivo* em coelhos. *Polímeros*. 2014;24(3):360-6. doi: <http://dx.doi.org/10.4322/polimeros.2014.021>
22. Martins KF, Messias AD, Leite FL, Duek EAR. Preparation and characterization of paclitaxel-loaded PLDLA microspheres. *Mat Res*. 2014;17(3):650-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-14392014005000028>

**Como citar este artigo:**

Gurfinkel Y, Aoki KS, Mistura DV, Oliveira NM, Duek EAR. Análise da resposta tecidual ao redor de hidrogéis injetáveis no tecido subcutâneo de ratos *Wistar*. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2019;21(3):102-8. DOI: 10.23925/1984-4840.2019v21i3a2