

**Anais do
VII Seminário Multidisciplinar ENIAC Pesquisa 2015
VII Encontro Da Engenharia Do Conhecimento Eniac
VII Encontro De Iniciação Científica Eniac
VII Fábrica de Artigos**

UTILIZAÇÃO DE POLÍMEROS NA ENGENHARIA DE TECIDO BIOLÓGICO

POLYMER USE IN TISSUE ENGINEERING BIOLOGICAL

Esdras Duarte dos Passos

Doutor em Materiais para Engenharia pela Universidade Federal de Itajubá -UNIFEI (2015). Mestrado em Materiais para Engenharia pela Universidade Federal de Itajubá - UNIFEI (2006). Graduação em Engenharia Química pela Escola de Engenharia de Lorena - EEL- USP (2001). Licenciatura Plena em Química pela Universidade Vale do Rio Doce de Três Corações - UNINCOR (2011). Professor e Pesquisador na FACULDADE DE TECNOLOGIA ENIAC-FAPI.

RESUMO

Os polímeros são materiais que possuem grande estabilidade química, física e bioquímica e por apresentarem baixo efeito cancerígeno. O sucesso dos polímeros na medicina é conhecido, principalmente na cirurgia reconstrutiva e plástica. As pesquisas recentes tratam de aumentar o leque de benefícios e reduzir os riscos do uso cirúrgico

de materiais tão maleáveis como os polímeros sintéticos, ainda pouco conhecidos pelo grande público, já mostrou grande potencial nos laboratórios: válvulas cardíacas, implantes odontológicos, regeneração de nervos e tecidos biológicos. A Engenharia de Tecidos Biológicos (ETB) é um campo multidisciplinar que aplica os fundamentos das Ciências da natureza (Física, Química e Biologia) e das Engenharias para a obtenção de substitutos biológicos que restaurem, mantenham ou melhorem a função de um dado tecido

biológico enfermo. O fator que rege a eficiência da produção de um tecido biológico sintético biofuncional é o entendimento exato da relação quantitativa entre a estrutura química do material e a influência de suas propriedades biológicas na restauração do tecido biológico e /ou órgão. Este artigo é dedicado a apresentar os avanços obtidos na Engenharia de Tecidos Biológicos e sua relevância para a medicina regenerativa ambientando o leitor ao contexto do trabalho.

Palavras-chaves: Polímeros, Engenharia de Tecido Biológico e Arcabouço.

ABSTRACT

Polymers are materials that possess high chemical stability, physical and biochemical and present a low carcinogenic effect. The success of polymers in medicine is known, especially in reconstructive and plastic surgery. Recent research try to increase the range of benefits and reduce the risks of the surgical use of such malleable materials such as synthetic polymers, still little known by the general public, has shown great potential in laboratories: heart valves, dental implants, nerve regeneration and biological tissues. The Engineering Biological Tissues (ETB) is a multidisciplinary field that applies the basics of natural sciences (Physics, Chemistry and Biology) and Engineering for obtaining

biological substitutes to restore, maintain or improve the function of a given biological tissue sick. The factor governing the production efficiency of a biofunctional synthetic biological tissue is the exact understanding of the quantitative relationship between the chemical structure of the material and the influence of their biological properties in the restoration of biological tissue and / or organ. This article is dedicated to presenting the progress made in Biological Tissue Engineering and its relevance for regenerative medicine easy the reader to the work context.

Keywords: Polymers, Biological and Framework Tissue Engineering.

INTRODUÇÃO

Os polímeros (do grego poly = muitos e meros = partes) são macromoléculas formadas pela repetição de uma unidade molecular denominada monômero. A reação que produz um polímero é denominada reação de polimerização, em que a molécula inicial (monômero) se une, sucessivamente a outras, dando origem ao dímero, trímero, tetrâmero e, finalmente, polímero [1]. A Figura 1 ilustra o polietileno (PE) onde os monômeros são ligados na forma de meros à estrutura molecular da cadeia.

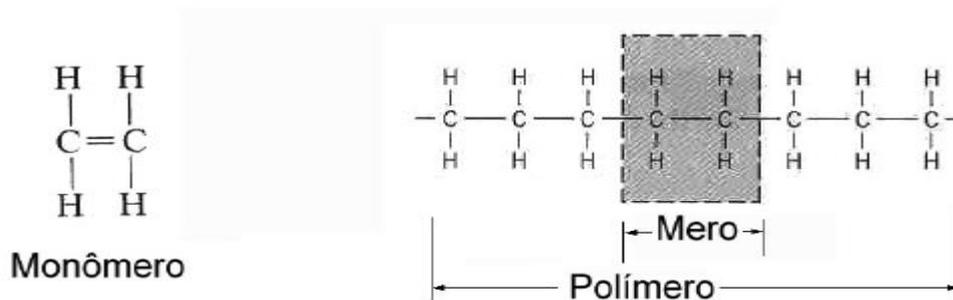


Figura 1- Ilustração do polietileno com suas estruturas molecular da cadeia. Adaptado de [1].

Os **polímeros sintéticos**, ou seja, produzidos de forma artificial, começaram a ser desenvolvidos no fim do século XIX [2], e influenciando as engenharias, mas principalmente a medicina, biotecnologia e também a área farmacêutica. Na área médica, cabe ressaltar a fabricação de dispositivos como oxigenadores, válvulas cardíacas, membranas para hemodiálise, cateteres e suturas cirúrgicas. Recentemente o surgimento de novos materiais poliméricos que interagem favoravelmente com o organismo biológico tornando possível a substituição de órgãos lesados irreversivelmente promovendo, desta maneira, a qualidade de vida do paciente [3].

Há pouco mais de meio século o ser humano vem utilizando, de modo sistemático, macromoléculas sintéticas para a fabricação de biomateriais, elementos que visam substituir um tecido ou órgão biológico com a finalidade de favorecer a vida.

A Engenharia de Tecidos Biológico (ETB) surgiu como uma alternativa para a reconstrução de tecidos e órgãos que são severamente danificados e perdidos por doenças como o câncer, anomalias congênitas ou traumas, onde os tratamentos médicos convencionais não são mais aplicáveis. No final da década de 80, a ETB começou a ser ministrada em centros de ensino com o

objetivo de avançar nos conhecimentos e pesquisas no tratamento de doenças utilizando abordagens celulares [4].

Durante a década de 1990, a etb progrediu rapidamente com o desenvolvimento de alguns substitutos biológicos de tecidos. Produtos biomédicos como peles artificiais com células viáveis e não-viáveis e condrócitos autólogos cultivados que prontamente entraram no mercado [5].

Emergindo como uma promissora abordagem clínica para a regeneração de órgãos e tecidos vivos. É um campo multidisciplinar que envolve a aplicação "dos princípios e métodos das ciências da engenharia e da vida" para a compreensão fundamental de relações estrutura-função em tecidos normais e patológicos de mamíferos e o desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar a função do tecido.

DESENVOLVIMENTO

O objetivo da etb é superar as limitações dos tratamentos convencionais tendo com base em transplante de órgãos e implantação de biomateriais [6-7]. Tem o potencial para produzir um fornecimento de

órgão 'artificial', imunologicamente tolerante e substituir tecido que pode crescer com o paciente. Isso pode levar a uma solução permanente para o órgão ou tecido danificado sem a necessidade de terapias complementares, tornando-se assim um tratamento custo-benefício em longo prazo [8].

Um dos princípios da etb envolve o crescimento relevante de célula(s) *in vitro* para o tri dimensionamento preciso (3d) de órgãos e tecido. Onde as células têm a capacidade de crescimento favorecida para uma orientação 3d e, assim, definir a forma anatômica do tecido. As células sem a orientação migram aleatoriamente para formar uma camada bidimensional (2d). No entanto, os tecidos 3d são obrigatório, isto é possível através de sementeira das células em matrizes porosas, conhecido como arcabouço (scaffold) e que feitos principalmente de polímeros sintéticos, ao quais as células anexadas e colonizadas

pode desenvolver [9]. O arcabouço, portanto, é um componente muito importante na etb.

O conceito básico da ETB consiste na retirada de células do paciente seguida de sua sementeira em arcabouços sintéticos (poliméricos, cerâmicos) e posterior implantação no próprio paciente [7]. O projeto dos arcabouços sintéticos está fundamentado nos conhecimentos das áreas de ciência e engenharia de materiais, biológica e médica. Após a sementeira celular, deve ocorrer a expansão *in vitro* de células viáveis do paciente doador sobre os suportes sintéticos bioreabsorvíveis. Dessa maneira, o suporte degrada enquanto um novo órgão ou tecido é formado [8]. Portanto, o objetivo específico da ETB é criar novos tecidos/órgãos combinando a tríade arcabouços moleculares, células biológicas e fatores de crescimento. A Figura 2, ilustra o desenvolvimento idealizado da técnica ETB.

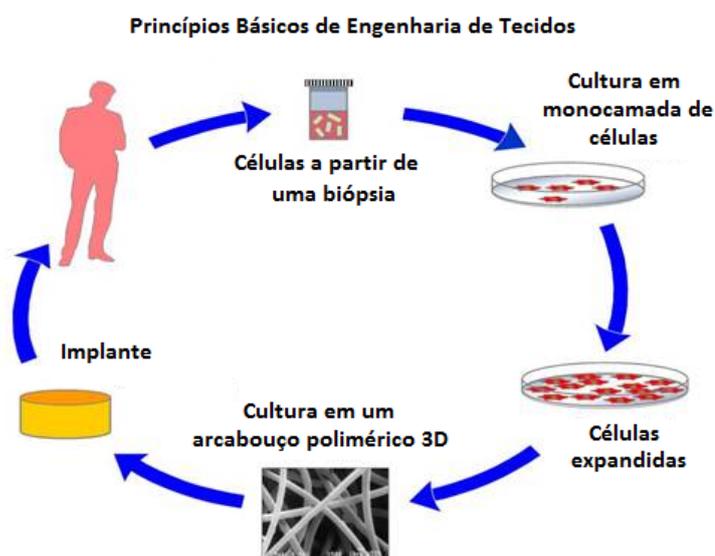


Figura 2- Conceito de Engenharia de Tecidos (Adaptado Stock e Vacanti, 2001).

Vários requisitos são identificados como cruciais para a produção de arcabouços para etb [9]. Deve possuir poros comunicantes de escala adequada para favorecer a integração do tecido e a vascularização, ser feita com materiais biodegradáveis ou bioabsorvíveis para que não haja rejeição do organismo, e que possa substituir o tecido danificado [10]. Existe uma química envolvida para o favorecimento da adesão celular, diferenciação e proliferação [11], com propriedades mecânicas adequadas para coincidir com o local pretendido de implantação e manejo [12], não podem induzir qualquer efeito adverso e ser facilmente fabricada em uma variedade de formas e tamanhos. Tendo esses requisitos em mente, diversos materiais podem ser sintetizados e fabricados em arcabouços.

Com relação à estrutura da matriz, uma série de possibilidades é abordada para ETB envolvendo o uso de arcabouço biodegradável feito a partir de um polímero sintético, como o ácido polilático ou de um biopolímeros naturais, tais como colágeno, poliglicerois ou um polissacarídeo. Em estrutura desse tipo, as células são semeadas dentro do arcabouço ou matriz, que possa degradar ou dissolver como o novo tecido formado. Em outras situações, o arcabouço pode fornecer a base para a regeneração do tecido em um biorreator [13], o tecido é recém-regenerado ou órgão a ser colhido a partir deste reator no final do processo. Em qualquer dessas situações, o controle preciso sobre o ambiente

celular é essencial, como sinais moleculares, fatores de crescimento, fatores angiogênicos e assim por diante, e também de sinais mecânicos [14].

A maioria dos avanços tem sido feitos com a estrutura bidimensional simples de e estruturas relativamente homogêneas, como a cartilagem em menor grau, osso, ligamento e tendão. Dentro do sistema cardiovascular, há poucos produtos verdadeiramente da engenharia de tecidos ou processos disponíveis, como artérias e válvulas cardíacas. Da mesma forma tem havido tentativas de reconstruir a bexiga e os segmentos do sistema urinário. A regeneração do tecido nervoso é uma das prioridades do desenvolvimento da engenharia de tecido [15].

Atualmente a ETB é utilizada com sucesso em muitas áreas da medicina regenerativa destacando-se o tratamento de vítimas de queimaduras, em que é feita a colheita e crescimento de amostras de pele seguida do transplante para o paciente para reparar as áreas danificadas pelas queimaduras. Outras áreas da medicina regenerativa que se encontra em constante desenvolvimento na ETB são (Figura 3) a ortopédica (reparação ou substituição de cartilagens, tecido ósseo e ligamentos), vascular (construção das paredes de vasos sanguíneos), pulmonar (construção de estruturas bronquiais, a exemplo de veias do tórax), oftalmológicas (reconstrução da córnea). Uma meta ambiciosa, mas não impossível com os recursos atuais da ETB e biotecnologia, é a construção de órgãos novos incluindo coração, pâncreas, fígado e bexiga.

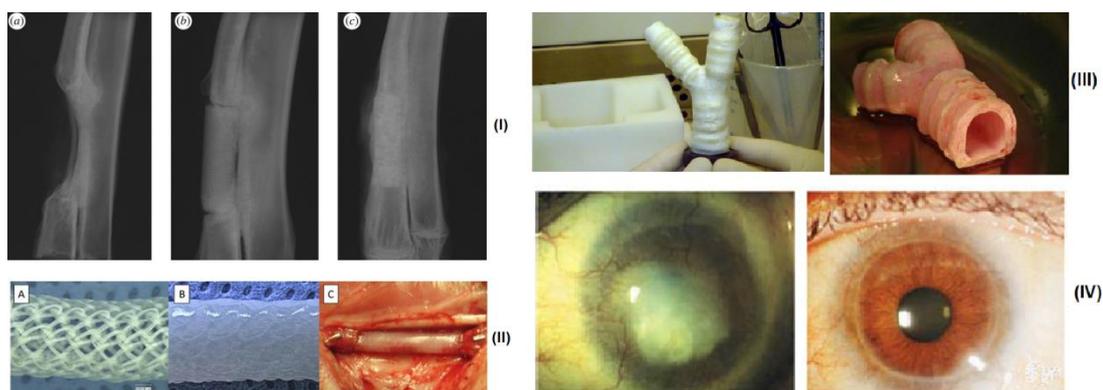


FIGURA 3 - Ilustração de algumas aplicações ETB já em fase clínica. (i) restauração óssea utilizando a biocerâmica de hidroxiapatita. Observa-se na seqüência a falha óssea (a), inserção da biocerâmica (b) e integração da biocerâmica com o tecido ósseo (c). (ii) o enxerto cardiovascular macroporoso fabricado a partir do polímero plla (a) é embebido em fibrina (b) é implantado na artéria de animal (c). (iii) traquéia produzida integralmente a partir de técnicas da etb. (iv) córnea de paciente danificada (esquerda) e regenerada por técnica da etb (direita). Adaptado de [16-17].

Os polímeros sintéticos a exemplo dos poliésteres alifáticos poli(tereftalato de etileno) (pet), poli(ácido glicólico) (pag), poli(l-ácido láctico) (plla), poli(ε-caprolactona) (pcl) e poliglicerol arborescente (pga) são os polímeros biodegradáveis mais comumente usados para a fabricação de arcabouços moleculares. Esses materiais já são

utilizados para aplicações clínicas, aprovados pelo fda (“food and drug administration” – eua) e estão disponíveis no mercado nacional para diversas aplicações na regeneração do tecido ósseo [18]. A figura 4 ilustra as estruturas químicas de alguns dos polímeros biodegradáveis/bioreabsorvíveis mais utilizados na ETB.

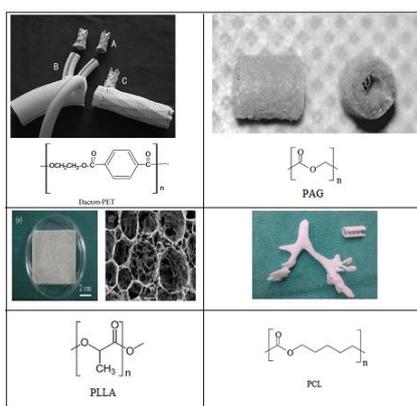


FIGURA 4 - ilustração das estruturas químicas e aplicações clínicas de alguns polímeros reabsorvíveis: dacron®-pet é utilizado na fabricação de vários tipos de stents, pga é utilizado na fabricação de tubos para a reconstrução de veias e artérias, plla é utilizado como enxerto de falhas ósseas e o pcl a é muito utilizado na fabricação de traquéias artificiais. Adaptado de [19-20].

CONCLUSÃO

Os polímeros sintéticos possuem uma larga utilização, e utilizados na ETB com uma alternativa para reconstrução de tecido biológico. Existem muitos materiais biocompatíveis que podem ser utilizados para a obtenção de arcabouços moleculares. Devido às suas propriedades de processamento e variabilidade molecular. Os polímeros podem ser obtidos em um grande leque de composições químicas e propriedades mecânicas adequadas para a área da ETB. Proporcionando uma base de sustentação para as células biológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] CALLISTER, W.D.; *Materials science and engineering*. John Wiley & Sons Inc., 4th edition, 1997.

[2] SHACKELFORD, J.F.; *Introduction to Materials Science for Engineers*. 4th edition, Prentice Hall, USA, 1996.

[3] PALSSON, B. O.; BHATIA, S. N. *Tissue Engineering*. New Jersey, Pearson Prentice Hall, 2004.

[4] LANGER, R.; VACANTI J.P. *Tissue engineering*. Science v.260, pp. 920-926, 1993

[5] RINIE, V. E; KEULEN, V. I; GEESINK I; SCHUIJFF, M. *Making Perfect Life: Bio-engineering (in) the 21st century, European Parliament, STOA - Science and Technology Options Assessment*, 2010. Disponível em:

Anais do

VII Seminário Multidisciplinar ENIAC 2015

https://www.itas.kit.edu/downloads/etag_esu_a10a.pdf. Acessado em: 13/Fev/2015.

[6] CHAPEKAP, M. *Tissue Engineering: Challenges and opportunities*, Journal of Biomedical Materials Research, Applied Biomaterials, 53, p.617-620, 2000.

[7] KARP, M. J; DALTON, D. P; SHOICHET, S. M. *Scaffolds for Tissue Engineering*, Mrs Bulletin, April, pp. 301-306, 2003.

[8] YANG, S; LEONG, K; ZHAOHUI, D; CHUA, C. *The Design of Scaffolds for Use in Tissue Engineering Part I. Traditional Factors*. Tissue Engineering, Volume 7, pp. 679-689, 2001.

[9] SHALAK, R.; FOX, C. *Tissue engineering proceedings: Workshop held at Granlibakken*. Lake Tahoe, New York, February 26-29, 1988.

[10] IRSEN, S. H; SEITZ, C; TILLE, G; BERMES, E; WOLFINGER, R; SADER, H; ZEILHOFER, F. *Anatomical Rapid Prototyping models with soft and hard tissue representation for surgical planning*. ESEM 2003, Technology and Health Care Special Issue 12, 110-111, 2004.

[11] KALITA, S. J; BOSE, S; BANDYOPADHYAY, A; HOSICK, H. L. *Development of controlled porosity polymer ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling*.

Materials Science and Engineering C 23, 611–620, 2003.

[12] LEONG K. F; CHEAH C. M; CHUA C. K. *Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs*. Biomaterials 24, 2363-2378, 2003.

[13] LI, W. J; LAURENCIN, C. T; CATERSON, E. J; TUAN, R.S; KO, F. K. *Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering*. J Biomed Mater Res, 60,613–21, 2002.

[14] CHEN, M; PATRA P. K; WARNER, S. B; BHOWMICK, S. *Optimization of electrospinning process parameters for tissue engineering scaffolds*. Biophys Rev. Lett, 1,153–78, 2006.

[15] GRIFFITH, L.G. *Emerging design principles in biomaterials and scaffolds for tissue engineering*. Ann N Y Acad Sci, 961,p.83-95, 2002.

[16]YOSHIKAWA, H; TAMAI, N; MURASE, T; MYOUI, A. *Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering*, J. R. Soc. Interface, Vol. 6, pp. S341–S348, 2009.

[17] Disponível em <http://blogs.discovermagazine.com/80beats/2010/06/24/stem-cell-treatment-lets-those-with-scorched-corneas-see-again/#.VOOyKObF9ic>. Acessado em 17/02/2015.

[18] SHAO, X; GOH, J. C; HUTMACHER, D. W; LEE, E. H; ZIGANG, G. *Repair of large articular osteochondral defects using hybrid scaffolds and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model*. Tissue Eng. v.12, n.6, p.1539-51, 2006.

[19] ELST, V. D; M.; KLEIN, C. P. A. T.; BLIECK-HOGERVORST, J. M; PATKA, P; HAARMAN, H. J. TH. M. – Biomaterials, v.20, p. 121,1999.

[20] LIANG-WAN, C; XI-JIE, W; LIN, L; GUI-CAN, Z; GUO-FENG, Y; ZHAO-WEI, Y; YI, D. *Total Arch Repair for Acute Type A Aortic Dissection With 2 Modified Techniques: Open Single-Branched Stent Graft Placement and Reinforcement of the Dissected Arch Vessel Stump With Stent Graft*. Circulation, v. 123, p. 2536-2541, 2011.

[21] PATRICK, C.W; MIKOS, A.G; MCINTIRE, L.V. *Prospects of tissue engineering*. In: *Frontiers in Tissue Engineering*. Elsevier Science Ltd, Oxford. pp. 3-11, 1998.

[22] CIMA. L. G., VACANTI, J. P., VACANTI, C., *Tissue engineering by cell transplantation using degradable polymer substrates*. J. Biomech. Eng. 113, 143-151, 1991.

