



BIOMATERIAIS – MATERIAIS PARA TECIDOS ARTIFICIAIS

BEATRIZ Landgraf, FERNANDA Negreiros, ISA Benatti, LETÍCIA Cursini, PAULA Guirao
beatriz.landgraf.gomes@usp.br,fernanda.negreiros@usp.br, leticia.cursini@usp.br,
isa.benatti@usp.br, paula.guirao@usp.br

O que a pele faz que o biomaterial tem que fazer?

A pele é o maior órgão do corpo humano e é composto por três camadas, epiderme, derme e hipoderme^[1].

A epiderme é a camada mais fina composta por células de queratina que são continuamente renováveis pelas células basais localizadas na derme. A maioria dos queratinócitos se move para as camadas superiores da epiderme, tornam-se progressivamente estratificados, perdem seus núcleos e eventualmente, fundem-se nas camadas cruciais da barreira de folhas de queratina que são rotineiramente derramados da superfície da pele. Essa estrutura forma uma barreira natural gerando o fluxo de elementos naturais como água e eletrólitos, além disso protegendo o organismo de bactérias^[2].

A epiderme é presa às fibras de colágeno da derme que também dá a elasticidade necessária a pele. Falha nessa produção pode gerar contrações na pele e fibrose^[2].

A derme é vascularizada e contém receptores para toque, temperatura e dor, bem como folículos pilosos e dutos de suor, sendo este último forrado com queratinócitos que contribuem para a regeneração epidérmica. A boa vascularização é essencial para garantir o reparo do tecido. Esse mecanismo de reparo pode ser perdido tanto com perda de pele extensa como em queimaduras ou machucados, mas também acontece por conta da idade e diabetes^[7].

A estabilidade de todos esses componentes desse órgão complexo é feito principalmente pela derme, responsável pelo suporte e propriedades mecânicas^[7].

A última camada, a hipoderme, é a camada adiposa do corpo que é altamente vascularizada e tem a função de regulação térmica, além de auxiliar em propriedades mecânicas as outras camadas^[7].

Qual a importância da engenharia de tecidos?

A engenharia de tecidos está no mercado há mais de 30 anos^[2], sendo usada nas mais diversas aplicações: recobrimento de queimaduras acima do segundo grau, reconstrução de tecidos em pacientes com úlceras crônicas, transplantes de coração, fígado^[3] e outros órgãos.



Cerca de 1 milhão de pessoas são registradas com queimaduras por ano no Brasil. Além disso, tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos a segunda maior causa de morte na infância é por acidentes com fogo. Esses e outros motivos fazem com que os enxertos com tecidos artificiais se tornem extremamente importantes^[8]

O avanço das engenharias juntamente com as pesquisas em materiais, somados aos fatores bioquímicos e físico-químicos adequados para melhorar ou substituir componentes do corpo humano, possibilitaram o crescimento da área de desenvolvimento artificial de tecidos biológicos e da medicina regenerativa (TERM)^[3].

As empresas L'Oréal e O Boticário são exemplos de grandes distribuidoras de peles artificiais para testes, dentro de um mercado que engloba muitas mais, chegando a ser avaliado em aproximadamente \$11,5 bilhões até 2022 segundo a empresa de consultoria de negócios *Grand View Research, Inc*^[9].

As propriedades de materiais derivados de fontes naturais como o colágeno e a queratina^[3] são atraentes do ponto de vista de compatibilidade com os tecidos humanos, entretanto a complexidade de seus processos de purificação, imunogenicidade, propriedades mecânicas e transmissão de patógenos limitam significativamente sua aplicação. Em vista disso, um maior controle sobre as propriedades dos materiais e respostas teciduais atraiu mais atenção para a indústria da engenharia de biomateriais e tecidos.

Uma pesquisa realizada em pacientes portadores de cisto ósseo simples (COS)^[4] lesão neoplástica relacionada aos ossos de adolescentes em fase de desenvolvimento, do hospital da Universidade de Chongqing na China, foi pioneira no uso da engenharia de tecidos para reverter a patologia. No estudo, comparou-se a eficácia dos novos tecidos ósseos produzidos com o método atual empregado pelo hospital. Concluiu-se que a tecnologia era superiormente segura, com menor tempo de cicatrização e quantidade de rejeições pelos pacientes em relação à anterior^[6].

Desse modo a Engenharia de tecidos em geral possui excelentes propriedades requeridas pelo corpo humano^[5] e pode efetivamente promover o reparo de diversas patologias^[6]. Além disso, na literatura buscada os tecidos artificialmente produzidos provaram ter notável avanço e maior velocidade de cicatrização a outros produtos disponíveis no mercado. No entanto, ainda é uma área que necessita de mais estudo e comprovações de sucesso para poder ganhar a devida aceitação e espaço na indústria.

Cobertura Epidérmica

Para a reconstituição da epiderme é necessário fornecer uma cultura de queratinócitos para elas penetrarem na ferida e formarem uma nova camada de epiderme.



Usualmente em queimaduras, a epiderme superior é perdida e a derme permanece. Sendo assim, os queratinócitos revestem as inclusões, migram para a parte exterior da derme e forma um novo epitélio. Porém, quando ocorrem lesões graves na espessura total da pele, o processo é diferente e necessita-se cobrir imediatamente a mesma para facilitar os reparos e restaurar a função da pele. Esse revestimento algumas vezes é feito com pele de cadáveres (que podem ser rejeitadas pelos antígenos do corpo). Posteriormente, realiza-se um enxerto com uma parte da pele do próprio indivíduo; ela é transplantada para o local danificado e será vascularizada [7].

Já quando o assunto é a substituição tanto da derme quanto da epiderme, a recriação da primeira e sua constituição se dá a partir de fibroblastos retirados de tecidos humanos com cultura em gel de colágeno. Já para a epiderme, ocorre a cultura de queratinócitos e melanócitos, os quais estão ligados a proteção e barreira e pigmentação, respectivamente [10].

São normalmente usados para substituição da derme: o colágeno natural da pele obtido de aloderme humana por meio de doações em bancos de pele (podendo ser um curativo temporário ou tornando-se aloderme permanente); obtido de derme suína, conhecido como Permacol (também usado como curativo temporário); colágeno extraído de bovinos e, também, Dermagrafts [11].

Analisando a gama de estudos que englobam a engenharia de tecidos, como dito anteriormente, é possível observar que o colágeno é o composto preferido de praticamente todos os pesquisadores. Porém, as questões complicadoras desse ramo também se aplicam a este componente. As duas maiores fontes de colágeno utilizadas nos experimentos se originam de fontes bovinas e cadavéricas. A questão de segurança possui controle na redução e cuidado na transmissão de doenças virais quando se utiliza colágeno de cadáveres, assim como o bovino precisa ser aprovado pela *US Food and Drug Administration (FDA)*, havendo baixo risco de exposição do rebanho à Encefalopatia Espongiforme bovina (EEB), mais conhecido como a doença da vaca louca. A questão neovascular assume grande relevância por conta de tecidos sem vascularidade não integrarem. Já a contração pode ser alterada modificando no suporte dérmico a estrutura reticulada, porém causa outros problemas [2].

Existem vários estudos acerca de diferentes compostos que auxiliam na recuperação, facilitam as questões complicadoras e os problemas advindos deles na substituição da derme e epiderme. Um dos materiais é a quitosana. Esta é um biopolímero semi-cristalino derivado da quitina (segundo maior biopolímero em abundância, depois da celulose) com excelentes propriedades (compatibilidade com o corpo, propriedades mecânicas, morfologia, porosidade...), biocompatibilidade (auxiliando na cicatrização) e biodegradabilidade (para que o tecido curado



consiga substituir o biomaterial). Dentre as diversas fontes de quitina, a mais usada é a advinda dos cogumelos, por conseguirem uma produção controlada do mesmo durante o ano todo e, conseqüentemente, melhor reprodutibilidade da quitosana. É um material antifúngico e antibacteriano, porém de alta permeabilidade. Sua biodegradabilidade vem do fato de que a quitosana é também um polissacarídeo que, conseqüentemente, tem ligações quebráveis, sendo degradado por proteases in vivo. No caso de queimaduras, há estudos que mostram aloe vera adicionada a quitosana ajudando no tratamento^[12].

Além dos métodos utilizados no desenvolvimento das camadas cutâneas, é importante também a maneira como são aplicados no corpo. Para isso, desenvolveu-se, além de outras técnicas, hidrogéis injetáveis e bioadesivos. Por ter comportamento de líquido, o hidrogel assume o formato do local em que está sendo aplicado e não precisa de “cola”, possuindo, portanto, fácil aplicação. Em contato com o pH fisiológico e em temperaturas em torno de 37°C seu comportamento passa de líquido para hidrogel, facilitando assim a reticulação. A partir dos hidrogéis são feitos, a base de gelatina (ou seja, colágeno), os chamados bioadesivos, podendo inclusive conter remédios em sua composição, que vão sendo liberados aos poucos. Esses métodos são largamente utilizados em queimaduras de terceiro grau e em feridas diabéticas, podendo ser preparados com insulina neste caso^[13].

Além das inúmeras novas ideias que estão surgindo, há muitos outros estudos com biomateriais, como matriz de seda fibroína-alginato, esponjas de colágeno e gelatina, membrana mocrifibrosa de poliuretano, entre outros. Além dos descritos acima, há vários outros compostos como o Apligraf, muito aplicado no tratamento de úlceras venosas, é feito a partir de fibroblastos e queratinócitos de prepúcio de recém-nascidos; Epicel, amplamente utilizado no tratamento de queimados, possui pouca rejeição imunológica, porém há riscos de infecção e contração. Em sua fabricação existe gaze de petróleo onde são cultivados queratinócitos auto confluentes; Epidex, largamente empregado no tratamento de úlceras crônicas, é preparado a partir de uma membrana de silicone onde se cultivam células do folículo piloso; entre muitas outras^[14].

Desafios na Engenharia de Tecidos

A área de engenharia de tecidos é muito complexa e requer interação com muitas outras áreas de conhecimento para uma compreensão sobre desenvolvimento e sustentabilidade de tecidos e órgãos. O sucesso de algumas práticas na engenharia de tecidos envolvendo pele e cartilagem despertou uma crença de que era possível a introdução de qualquer tipo de célula em uma matriz sendo então implantada sem preocupações^[15]. Porém, alguns desafios ainda são encontrados, pois



essa área de pesquisa e atuação ainda é ativa em relação a seleção adequada do biomaterial, técnicas de fabricação, identificação de linhagens celulares e condições fisiológicas para regeneração de tecidos [4]. Outro aspecto que limita o crescimento dessa área é a dificuldade de penetração no mercado, sendo muitas vezes soluções ainda muito caras, de difícil armazenamento e transporte, dependendo da célula apresenta um longo tempo de procedimento, assim, as alternativas tradicionais ainda são a escolha de muitos profissionais [15].

Em determinados aspectos é necessário cuidado e atenção, como da segurança dos biomateriais para serem utilizados em pacientes, os andaimes de colágeno podem ser uma ótima solução para regeneração dos tecidos, mas alguns detalhes em sua obtenção têm de ser levados em consideração como por exemplo como são extraídos, processados e esterilizados. Se algumas precauções forem tomadas como boas práticas de empilhamento de tecido combinadas com esterilização e também saber o procedente de extração do material, o risco de contaminação de doenças pode ser reduzido, mas não eliminado [2].

A neovascularização que é a formação de novos vasos sanguíneos, é uma das grandes dificuldades para construção de tecidos, não apenas para tecidos de pele. Biomateriais inseridos sem qualquer vascularização intrínseca podem ser lentos para se tornarem vascularizados e apresentar defeitos na integração com o tecido. Buscando melhorar a taxa de vascularização evitando que os procedimentos de implantação de tecidos sejam prejudicados, diversos biomateriais estão sendo desenvolvidos para se promover a angiogênese, que é o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes. Porém, nenhum deles tem histórico de utilização clínica [2].

Outro desafio se diz respeito a contração, enxertos de pele utilizando o próprio tecido, mas de outra parte do corpo podem se contrair, então quando utilizamos biomateriais isso também ocorre. Porém, é possível que a estrutura de andaimes não seja contraída se a estrutura reticulada do mesmo for alterada, mas estruturas de suporte que são extremamente reticuladas acabam possibilitando a ocorrência de fibrose, que é a formação de uma camada de tecido conjuntivo ao redor de um implante devido ao processo de cicatrização. Assim, esse é outro ramo crescente em pesquisas na área de engenharia de tecidos para desenvolvimento de andaimes que evitem a contração [2].

Palavras-chave: tissue engineering, dermal replacement, epidermal cover, biomaterials, skin regeneration, cell therapy.

Referências consultadas:

[1] TAMPA, M.; HANGAN, T. Biomaterials and skin tissue engineering industrial biotechnology application: Biomaterials, promises for improved skin tissue engineering. **Biotechnology & Dermatology**, Bucarest, Romania, 2014.



- [2] MACNEIL, S. Biomaterials for tissue engineering of skin. **Materials Today**, v. 11, n. 5, p.26-35, 2008.
- [3] CUI,Z-K. Microporous methacrylated glycol chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogel for bone tissue engineering. **Nature Communications**, 10, 3523,2019.
- [4] DHASMANA, A. et al. Skin Tissue Engineering: Principles and Advances. **J Dermatol Skin 1: 101 Abstract Keywords: Skin**, 2018.
- [5] RIBEIRO, Erika Barboza et al. Cisto ósseo simples: relato de casos clínicos. *RFO UPF*. 2014, vol.19, n.3, pp. 359-363. ISSN 1413-4012.
- [6] HOU,T. Tissue-engineered bone treating simple bone cyst - a new strategy. Hou, Tianyong et al. *Journal of Surgical Research*, Volume 200, Issue 2, 544 – 551.
- [7] METCALFE, Anthony D.; FERGUSON, Mark W. J. Anthony D. Metcalfe and Mark W. J. Ferguson. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 4, p.413-437, 2007.
- [8] YUSUF, M. *et al.* Platinum blue staining of cells grown in electrospun scaffolds. **Biotechniques**. v. 57, n. 3, p. 137-41. set. 2014.
- [9] KIM, Kyungsook; GRAINGER, David W.; OKANO, Teruo. Utah's cell sheet tissue engineering center. **Regenerative Therapy**, Utah, p. 2-4, 12 mar. 2019.
- [10] VASCONCELOS, Yuri. Pele de laboratório: Pesquisadores brasileiros criam modelos de tecido humano para estudar doenças e substituir testes de cosméticos e medicamentos em animais. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, p. 14-21, 14 jul. 2016.
- [11] VRANA, Nihal Engin; INIEWSKI, Krzysztof (ed.). **Cell and Material Interface: Advances in Tissue Engineering, Biosensor, Implant and Imaging Technologies**. 1. ed. rev. New York: CRC Press, 2015. ISBN 978-1482256123.
- [12] CROISIER, Florence; JÉRÔME, Christine. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, France, p. 780-792, 15 dez. 2012.
- [13] CHOUHAN, Dimple; DEY, Namit; BHARDWAJ, Nandana; MANDAL, Biman B. Emerging and innovative approaches for wound healing and skin regeneration: Current status and advances. **Biomaterials**, India, p. 1-19, 8 jun. 2019.
- [14] DHASMANA, A.; SINGH, S.; KADIAN, S.; SINGH, L. Skin Tissue Engineering: Principles and Advances. **Journal of Dermatology and Skin Care**, India, v. 1, p. 1-11, 8 jun. 2018.
- [15] BERTHIAUME, Francois; MAGUIRE, Timothy J.; YARMUSH, Martin L. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. **Annual review of chemical and biomolecular engineering**, v. 2, p. 403-430, 2011.

BIOMATERIALS - MATERIALS FOR SKIN TISSUE-ENGINEERING

Key-words: tissue engineering, dermal replacement, epidermal cover, biomaterials, skin regeneration, cell therapy