

COLEÇÃO

# DESAFIOS DAS ENGENHARIAS:

ENGENHARIA BIOMÉDICA



CLAUDIANE AYRES  
(ORGANIZADORA)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

COLEÇÃO  
**DESAFIOS**  
DAS  
**ENGENHARIAS:**

**ENGENHARIA BIOMÉDICA**



**CLAUDIANE AYRES**  
(ORGANIZADORA)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

**Editora Chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Assistentes Editoriais**

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto Gráfico e Diagramação**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

**Imagens da Capa**

iStock

**Edição de Arte**

Luiza Alves Batista

**Revisão**

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial**

**Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso  
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal do Semi-Árido  
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

#### **Linguística, Letras e Artes**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

#### **Conselho Técnico científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais  
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional  
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná  
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará

Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa  
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia  
Prof. Me. Edson Ribeiro de Brito de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein  
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Me. Fabiano Eloy Atílio Batista – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará  
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri  
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramirez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social  
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA  
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia  
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Profª Ma. Lillian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu  
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz  
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
Prof. Me. Marcos Roberto Gregolin – Agência de Desenvolvimento Regional do Extremo Oeste do Paraná  
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará  
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais  
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi  
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa  
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba  
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Sullivan Pereira Dantas – Prefeitura Municipal de Fortaleza  
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Universidade Estadual do Ceará  
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista



## Coleção desafios das engenharias: engenharia biomédica

**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Mariane Aparecida Freitas  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Claudiane Ayres

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C691 Coleção desafios das engenharias: engenharia biomédica / Organizadora Claudiane Ayres. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-5983-256-9  
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.569211607>

1. Engenharia biomédica. I. Ayres, Claudiane (Organizadora). II. Título.

CDD 610.28

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## APRESENTAÇÃO

A Engenharia Biomédica envolve a aplicação de princípios e métodos dos diversos ramos da engenharia que levam ao desenvolvimento, criação e adaptação de diversos instrumentos capazes de auxiliar na compreensão, definição, diagnóstico, monitoração, terapia, recuperação, reabilitação e prevenção de diversas afecções que podem comprometer a vida, atuando com inovação e tecnologia voltadas à área da saúde e biologia.

Trata-se de uma área multidisciplinar que associa conhecimentos de química, biologia, física, informática, entre outras diversas.

Pensando em todas as possibilidades e atualizações que envolvem a área das engenharias, a Atena Editora lança a Coleção “DESAFIOS DAS ENGENHARIAS: ENGENHARIA BIOMEDICA”, que traz 07 artigos capazes de fundamentar e evidenciar a importância dessa área de atuação das engenharias, que objetiva o cuidado, manutenção e valorização da vida.

Convido-te a conhecer as diversas possibilidades que envolvem essa área tão inovadora e abrangente.

Aproveite a leitura!


Claudiane Ayres

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

LABOR CONDITIONS OF INFORMAL MINING AND ITS RELATIONSHIP WITH LATUBERCULOSIS AND SILICOSIS SUFFERED BY WORKERS IN THE MINING ZONE OF OTOCA - LUCANAS -AYACUCHO - 2014


Jessenia Leonor Loayza Gutiérrez  
Primitivo Bacilio Hernández Hernández  
Omar Michael Hernández García  
Aníbal Bacilio Hernández García  
Walter Merma Cruz  
Edward Paul Sueros Ticona

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5692116071>

### **CAPÍTULO 2..... 14**

ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DA ÁRVORE BRÔNQUICA DO *GRACILINANUS AGILIS*


João Pedro Alves de Araújo  
Mariane Ferracin Martucci Perandr e  
Ana Flávia de Carvalho  
Ricardo Alexandre Rosa  
Celina Almeida Furlanetto Man anares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5692116072>

### **CAPÍTULO 3..... 25**

EXTRAÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE GENIPINA A PARTIR DOS FRUTOS VERDES DE GENIPA AMERICANA L


Bruna de Freitas Leite  
Rafael Braga da Cunha  
João Emídio da Silva Neto  
José Filipe Bacalhau Rodrigues  
Maria Roberta de Oliveira Pinto  
Solomon Kweku Sagoe Amoah  
Marcus Vinicius Lia Fook

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5692116073>

### **CAPÍTULO 4..... 34**

PROSPECÇÃO *IN SILICO* DE ENZIMAS DO COMPLEXO LIGNINOCELULOL TICO EM *BACILLUS THURINGIENSIS*

Dimitri Sokolowskei  
Edvar Carneiro Silva Junior  
Paulo Roberto Martins Queiroz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5692116074>


### **CAPÍTULO 5..... 50**

REVISÃO DAS ROTAS DE POLIMERIZAÇÃO DO ÁCIDO LÁCTICO FACTÍVEIS PARA O

PREPARO DE MATERIAIS ÚTEIS PARA APLICAÇÕES EM MEDICINA REGENERATIVA

Aghata Rodrigues Souza

Carolina Cruz Ferreira


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5692116075>

**CAPÍTULO 6..... 62**

**SUBSTITUTOS TISSULARES APLICADO AO TECIDO ÓSSEO**

Luciana Pastena Giorno

Arnaldo Rodrigues Santos Jr

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5692116076>


**CAPÍTULO 7..... 88**

**DETERMINAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS DE SÍNTESE NA MORFOLOGIA E PUREZA DA HAP OBTIDA VIA REAÇÃO DE COMBUSTÃO**

Thaíla Gomes Moreira

Kaline Melo de Souto Viana

Amanda Melissa Damião Leite

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5692116077>

**SOBRE A ORGANIZADORA ..... 97**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 98**

## SUBSTITUTOS TISSULARES APLICADO AO TECIDO ÓSSEO

Data de aceite: 01/07/2021

Data de submissão: 04/05/2021

### Luciana Pastena Giorno

Universidade Federal do ABC  
São Bernardo do Campo/SP  
<http://lattes.cnpq.br/1142041496567181>

### Arnaldo Rodrigues Santos Jr

Universidade Federal do ABC  
São Bernardo do Campo/SP  
<http://lattes.cnpq.br/6900410067408108>

**RESUMO:** Fundamentado na capacidade variável, por vezes restrita, de diferentes tecidos em se reconstituírem, os avanços da ciência associam-se com o aumento da expectativa de vida e a longevidade humana. O tecido ósseo é capaz de se recompor após uma lesão. Esse processo ocorre dentro de parâmetros biológicos precisos e regulados; apesar disso, existe um limite nesse reparo. Dessa forma, há grande interesse no desenvolvimento de procedimentos que substituam o osso perdido ou que aperfeiçoem o processo natural de reparo ósseo. Neste capítulo são apresentados substitutos tissulares aplicados a esse tecido, e identifica-se que, ao relacionar a fisiologia com engenharia dos materiais, reunindo diferentes competências técnicas, a capacidade regenerativa transcende como alternativa de tratamento, impactando também, a qualidade de vida do indivíduo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Polímeros biorreabsorvíveis; engenharia de tecidos;

reparo ósseo; envelhecimento celular; materiais biocompatíveis.

### TISSUE SUBSTITUTES APPLIED TO BONE TISSUE

**ABSTRACT:** Based on the variable and sometimes restricted ability of different tissues to reconstitute themselves, scientific advances are associated with increased life expectancy and human longevity. Bone tissue can recover after an injury. This process occurs within precise and regulated biological parameters; nevertheless, there is a limit to this repair. Thus, there is a significant interest in the development of procedures that replace the lost bone support or that improve the natural bone repair process. In this chapter, tissue substitutes are presented to apply to this tissue, and it is identified that, when relating physiology to materials engineering, bringing together different technical skills, the regenerative capacity is a broader concept than alternative treatment, it also impacts the individual's quality of life.

**KEYWORDS:** Bioresorbable polymers; tissue engineering; bone repair; cellular senescence; biocompatible materials.

### 1 | INTRODUÇÃO

A utopia da vida eterna – a transição demográfica e o processo de envelhecimento evidenciam outra perspectiva sobre conceitos e a reestruturação em seus determinantes, como a própria saúde, questões psicossociais, econômicas e sociais. Esse fenômeno natural

e multifatorial suscita desde um declínio na replicação, com mutações somáticas no encurtamento dos telômeros e estresse celular, até um desajuste no controle do sistema neuroendócrino. Essas respostas adaptativas refletem a suscetibilidade às doenças crônicas e o impacto no desempenho da funcionalidade do organismo. Além da vulnerabilidade existente frente a situações passíveis de acidentes ou ao estilo de vida adotado, por vezes, de forma inadequada (ESQUENAZI *et al.*, 2014; TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

As lesões traumáticas, por exemplo, são responsáveis por mais de 3,2 milhões de mortes e mais de 312 milhões de feridos ao ano em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América (EUA) foram registradas mais de 60 milhões de vítimas de lesões traumáticas anuais, com destaque para as lesões ósseas e faixa etária de até 40 anos (PINHEIRO *et al.*, 2011; SAMUEL *et al.*, 2009). Definidas como defeitos ósseos, essas lesões geralmente são causadas por perda de massa óssea decorrentes de traumas, fraturas patológicas, desenvolvimento anormal do esqueleto e ressecção de tumores. No Brasil, os maiores registros de traumas no esqueleto se devem aos acidentes de trânsito e as fraturas decorrentes de quedas em pessoas da terceira idade. Esses traumatismos são destacados pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Universidade de São Paulo (IOT-USP) como a principal causa de incapacidade e óbito de indivíduos entre 15 e 50 anos (IBGE, 2011).

Ocorrem cerca de 20 mil mortes/ano e um número quase imensurável de incapacitações. Metade são as chamadas vítimas vulneráveis, ou seja, pedestres, ciclistas e motociclistas. Os custos para o tratamento desses pacientes são estimados em 4% do Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro. Quanto ao envelhecimento da população, a expectativa de vida está aumentando e em 2050, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a expectativa do brasileiro será de 81 anos (IBGE, 2018). Isso traz um aumento na incidência de doenças crônicas ligadas à idade como a osteoporose, sedentarismo, deficiência de cálcio ou vitamina D; e traumas devido a quedas (BRASIL, 2006).

Nesse sentido, intervenções são necessárias para sobrevida do indivíduo, uma vez que algumas lesões excedem a capacidade de reparo tecidual. Entretanto, os atuais procedimentos terapêuticos utilizados para o tratamento de defeitos ósseos críticos também têm limitações (SANTOS Jr *et al.*, 2014). Somente nos EUA em 2003, foram realizadas mais de um milhão de cirurgias para enxerto ósseo, sendo que destes, aproximadamente 250.000 foram para o tratamento de falhas ósseas. Os danos nesse tecido são frequentemente reparados pela utilização de transplantes ou enxertos ósseos do próprio paciente (autógenos ou autólogos). Nesta técnica a probabilidade de rejeição diminui, contudo, deve-se levar em consideração alguns fatores como: região doadora, acesso cirúrgico e desconforto pós operatório. Para lesões graves e morbidade no sítio doador existem limitações e, conseqüentemente, uma grande quantidade de material é necessária para este implante (BOULER *et al.*, 2017; MADL; HEILSHORN; BLAU, 2018).

Visto as limitações relacionadas ao uso de enxertos autólogos, aumentaram-



se as buscas por novos métodos que sejam eficazes no reparo ósseo. Materiais como implantes vêm sendo desenvolvidos de forma que ao interagirem com o tecido receptor estimulem o processo de regeneração (CAO; DOU; DONG, 2014; HENCH, 1998). O uso desses implantes também tem algumas limitações, por exemplo, a possibilidade de efeitos tóxicos produzidos pelos mesmos, dificuldade para moldar e preencher o defeito ósseo, e até mesmo efeitos de corrosão como nos casos de implante metálico (SANTOS Jr; LOMBELLO; GENARI, 2012; ZAVAGLIA; SILVA, 2016).

A partir dessa necessidade, a engenharia de tecidos tem desenvolvido biomateriais que possam estimular a rápida proliferação celular óssea tornando-os assim uma alternativa interessante para a medicina regenerativa (RATNAYAKE; MUCALO; DIAS, 2017). E para possibilitar a reconstrução de lesões ósseas, superando essas limitações, a compreensão da fisiologia humana e os processos que envolvem o reparo tecidual pós lesão são preditivos para nortear as características necessárias do biomaterial a ser utilizado. Dito isso, são apresentados substitutos tissulares aplicados a esse tecido ao longo do texto.

## 2 | LESÕES NO TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é dinâmico, sendo formado, reabsorvido e remodelado de forma contínua sob o controle de fatores hormonais e físicos. Nos adultos este processo de renovação do tecido é geralmente baixo, apresentando um metabolismo mais alto em bebês e crianças. Esse tecido consiste de componentes orgânicos, predominantemente o colágeno, além de minerais, principalmente a hidroxiapatita. No tecido ósseo encontramos células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócito e osteoclastos. Essas células secretam e sintetizam a matriz óssea, como também formam, degradam e modelam o tecido ósseo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

O comportamento das fraturas são variáveis e dependem tanto das características e propriedades do tecido ósseo como do mecanismo de lesão. Outro fator determinante no processo de reparo é o tamanho da lesão. Nesse caso, pode-se ter uma lesão com ou sem perda de massa óssea (GHIASI *et al.*, 2017).

O reparo de uma fratura sem a perda de massa óssea ocorre em uma ordem determinada biologicamente, independentemente de interferências externas, embora influenciadas por elas (GHIASI *et al.*, 2017; HENCH, 1998; MARSELL; EINHORN, 2011). Ela ocorre pela estabilização e consolidação da área lesada pela junção das partes ósseas, reorganização das extremidades dos fragmentos avasculares, muitas vezes em necrose, e finalmente, reorganização do tecido novo. Todos esses eventos biológicos do reparo ósseo recapitulam a histogênese observada na fase embrionária e fetal, com a participação ativa das células ósseas: células osteogênicas irão se diferenciar em osteoblastos na área da lesão, ocorrendo um aumento na celularidade e produção de colágeno, ao mesmo tempo que vasos sanguíneos invadem a área lesada; os osteoblastos iniciam a produção de matriz

óssea orgânica e promovem sua mineralização, ao mesmo tempo em que são envolvidos e aprisionados por essa matriz, diferenciando-se em osteócitos, as células responsáveis pela manutenção da matriz óssea. Os osteoclastos, que também se diferenciam nessa região a partir de células do sangue, atuam reabsorvendo a matriz formada. Esse balanço entre síntese e reabsorção é conhecido como remodelação óssea. Desta forma, paulatinamente tem-se a formação do tecido ósseo primário e sua conversão em tecido ósseo secundário na fratura (GHIASI *et al.*, 2017; SANTOS Jr; LOMBELLO; GENARI, 2012).

Apesar do exposto acima, intrinsecamente, existe um limite para a capacidade do tecido ósseo se recompor em lesão. Isso vai ocorrer nos casos onde se observam fraturas com grandes perdas de massa óssea. Infelizmente, não se sabe qual é esse limite em seres humanos. Nos casos de fraturas com perda de massa óssea é necessário a utilização de enxertos ou implantes, pois normalmente o tamanho da lesão está além da capacidade natural de recomposição do tecido (GHIASI *et al.*, 2017; HENCH, 1998; SANTOS Jr; LOMBELLO; GENARI, 2012). Eles servem como suporte para a regeneração óssea, interagindo com a interface dos fragmentos “receptores” e estimulando o processo de restauração tecidual. Esses dispositivos, desenvolvidos para serem implantados, são atualmente conhecidos como biomateriais (ANSARI, 2019; MUNHOZ *et al.*, 2020).

### 3 | ENGENHARIA DE TECIDOS

Procedimentos tecnológicos ligados à medicina regenerativa vêm fornecendo uma alternativa viável para tratamento de lesões como as descritas anteriormente. A terapia celular abrange o desenvolvimento de tecidos *in vitro* para transplantes subsequentes, visando regeneração de órgãos e de tecidos danificados (MADL; HEILSHORN; BLAU, 2018). A engenharia de tecido também é uma alternativa, se refere à combinação de métodos da biologia celular e tecidual com a engenharia e a cirurgia, sendo um campo de amplitude, diversidade e constantes mudanças (FISHER; MAUCK, 2013; LANGER; VANCANTI, 1993). Ela se baseia no uso de uma fonte celular (podendo ser do próprio paciente) em conjunto com biomateriais desenvolvidos, como arcabouços, de modo a se criar *in vitro* uma estrutura que possa ser usada para o reparo ou substituição do tecido no indivíduo (ATALA, 2009; HENCH, 1998; SANTOS Jr; LOMBELLO; GENARI, 2012). Na engenharia de tecido, destacam-se três fatores muito importantes: (1) a fonte celular, (2) o biomaterial que atuam como um suporte para as células e (3) os fatores de indução para o crescimento celular (CARDOSO; ARRUDA, 2009). Direcionando para o item (2), alguns exemplos de biomateriais são apresentados ao longo do texto.

#### 3.1 Biomateriais

A definição adotada na *Consensus Conference of the European Society for Biomaterials* caracteriza um biomaterial como:

*Uma substância projetada para ter uma forma que isoladamente, ou como parte de um sistema complexo, é usado para direcionar, através do controle das interações com os componentes dos sistemas vivos, a curso de qualquer procedimento terapêutico ou diagnóstico, em medicina humana ou medicina veterinária (WILLIAMS, 2009, v. 30, p. 5908, tradução nossa).*

Os biomateriais são ambientes tridimensionais onde, com a presença de um substrato agindo como matriz, permite o crescimento, proliferação e diferenciação das células. O suporte tridimensional, arcabouço ou *scaffold* é preparado de forma a mimetizar as condições do tecido original (BAUDEQUIN; TABRIZIAN, 2018). Eles podem ser usados como suporte de fontes celulares para a regeneração óssea, interagindo com a interface dos fragmentos receptores e estimulando o processo de restauração tecidual ou agindo como substitutos ósseos eficazes (HENCH, 1998; LANGER; VACANTI, 1993; ZAVAGLIA; SILVA, 2016).

Sendo um substituto ósseo, vários fatores são levados em consideração, como fabricação do polímero, composição química e, tratando-se de um tecido de estrutura complexa, uma abordagem sobre o mesmo é necessária para o desenvolvimento de um material eficaz. Para que o material não venha causar danos ao tecido humano, como reações sistêmicas indesejáveis ou reações alérgicas, é importante entender as relações dos mesmos quando utilizados *in vivo* (BAUDEQUIN; TABRIZIAN, 2018; O'KEEF; MAO, 2011).

No princípio os estudos relacionados aos biomateriais preocupavam-se em não torná-los prejudiciais aos tecidos, ficando inerte no organismo. São materiais permanentes e utilizados com o objetivo de substituir o tecido lesado por um tempo indefinido – não sendo absorvidos. Para este fim, suas características mecânicas, físico-químicas são desenvolvidas para durarem por longos períodos, como no caso das próteses (ZAVAGLIA; SILVA, 2016).

No entanto, em alguns casos é necessário um suporte que substitua o tecido lesado temporariamente, ou ainda, que estimule o processo regenerativo do local. Por isso os estudos vêm investindo em materiais que interajam com o organismo induzindo respostas fisiológicas de crescimento ou diferenciação celular. São classificados com biomateriais temporários (SANTOS Jr; ZAVAGLIA, 2016).

Quatro classes de materiais são amplamente utilizadas e estão disponíveis comercialmente, sendo eles: metais, cerâmicas, polímeros (sintéticos e naturais) e os compósitos (ZAVAGLIA; SILVA, 2016).

Os polímeros de interesse biológico e biomédico podem ser classificados como biodegradáveis e biorreabsorvíveis. Na respectiva definição, o primeiro tem um tempo limite quanto sua aplicação na área da medicina e, posteriormente, o material é eliminado e/ou bio-reciclado. Isso faz com que haja a redução da massa molar de macromoléculas que formam as substâncias poliméricas pela ação enzimática das células. Já o segundo,

são eliminados do organismo por vias naturais assim como os subprodutos que podem ser gerados, sem causar danos colaterais. Este material é aquele que é eliminado do corpo humano ou animal independente da via, podendo ser através de um processo metabólico, por secreção ou excreção. Essas características poliméricas evitam atos cirúrgicos adicionais, por exemplo, a retirada do material (VERT *et al.*, 2012).

Segundo Barbanti e colaboradores (2011), fatores como composição química, morfologia e energia de superfície, estão inter-relacionados ao processo de eliminação dos polímeros biorreabsorvíveis. Outro fator que também influencia é o local onde o material é implantado (ATHANASION *et al.*, 1998).

Uma grande vantagem dos materiais poliméricos é que podem ser moldados em diversas formas e estruturas complexas, o que atenderia diversas aplicações na área médica. No entanto, os mesmos não substituem os dispositivos metálicos ou cerâmicos em aplicações que exigem elevadas propriedades mecânicas de resistência e baixo coeficiente de atrito (ESPOSITO *et al.*, 2013).

As técnicas para fabricação dos polímeros podem influenciar muito na estrutura do material, composição química e resposta celular. De acordo com McNamara *et al.* (2010) a técnica de nanotopografia pode ser útil para guiar a diferenciação de células-tronco mesenquimais.

A estrutura de alguns polímeros pode permitir a penetração de vasos sanguíneos, e até mesmo exercer atividade morfogenética quando enriquecidos com hidroxiapatita, fatores de crescimento e proteínas ósseas morfogenéticas (JAFARI *et al.*, 2017; SHOICHET, 2010). Ainda assim, estudos são necessários para apontar polímeros que sirvam como suporte para o crescimento das células ósseas (RODRIGUES *et al.*, 2012). Dentre os biomateriais biorreabsorvíveis mais comuns estão os poliésteres alifáticos sintéticos, como o poli (ácido glicólico) [PGA], poli (ácido láctico) [PLA] e poli ( $\epsilon$ -caprolactona) [PCL]. São amplamente usados nas técnicas de engenharia de tecidos pelo fato de serem naturalmente eliminados pelas vias metabólicas (BARBANTI *et al.*, 2011). A estrutura de alguns desses polímeros pode ser vista na Figura 1.

Outros polímeros promissores são os polihidroxialcanoatos – poliésteres produzidos por microorganismos via fermentação (RIVERA-BRISO; SERRANO-AROCHA, 2018). Dentre os polihidroxialcanoatos, destacam-se o poli(3-hidroxi butirato) [PHB], o copolímero de 3-hidroxi butirato e 3-hidroxi valerato (PHBV), o poli(4-hidroxi butirato) [P4HB], o copolímero de 3-hidroxi butirato e 3-hidroxi hexanoato (PHBHHx) e poli(3-hidroxi octanoate) [PHA] (CHEN; WU, 2005; LEE *et al.*, 2002). O PHBV apresenta boa biocompatibilidade sendo eliminado *in vivo* através da ação de D-3 hidroxi butirato, um ácido presente no sangue humano (SULTANA; WANG, 2012).

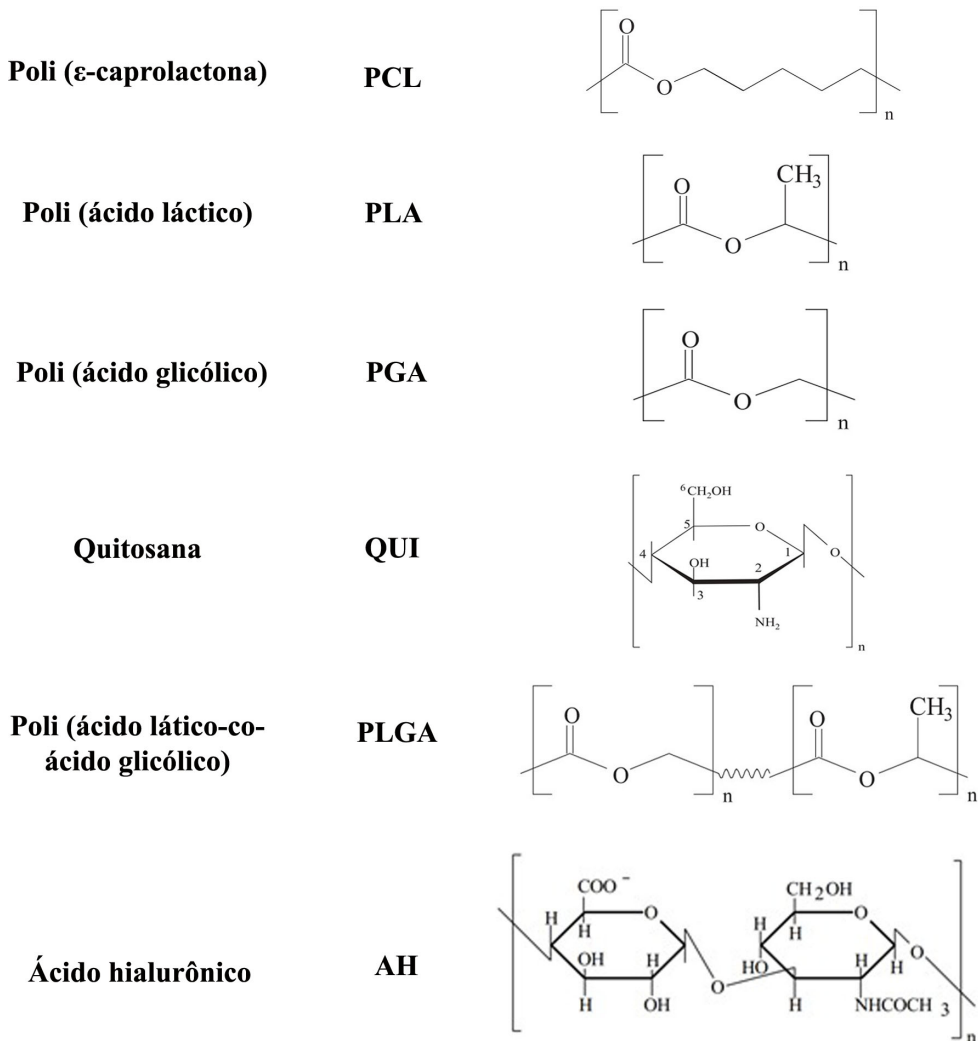


Figura 1. Fórmula estrutural geral de alguns polímeros utilizados para produzir arcabouços em engenharia de tecidos. Fonte: SANTOS *et al.*, Polímeros: Ciência e Tecnologia, vol. 13, p. 242-249, 2003 (para QUI); GOISSIS; GÓES, Polímeros: Ciência e Tecnologia, vol. 3, p. 32-39, 1997 (para AH); BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, Polímeros: Ciência e Tecnologia, vol. 15, p. 13-21, 2005 (para os demais), com autorização da editora.

A mistura de polímeros, definida como blenda, permite alcançar combinações de propriedades para aplicações específicas melhorando consideravelmente algumas características indesejáveis, a depender da aplicabilidade (IMRE; PUKÁNSZKY, 2013).

Células cultivadas em matrizes densas de alguns dos polímeros biorreabsorvíveis puros citados anteriormente podem ser vistas na Figura 2. Também podem ser vistas algumas blends que serviram de arcabouço para o crescimento celular. Em todos os casos analisados, as células mostram um bom padrão de crescimento, ocupando toda a

superfície do substrato.

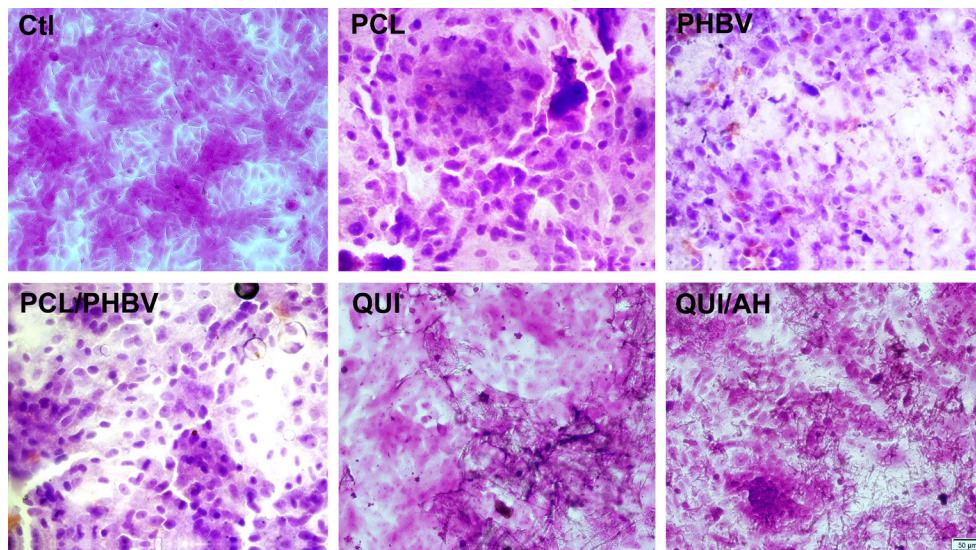


Figura 2. Células Vero cultivadas em diferentes materiais poliméricos por 48 h. Note as células sobre matrizes densas de polímeros puros de PCL, PHBV e Quitosana (QUI), além de sobre blends de PCL com PHBV e QUI com ácido hialurônico (AH). Ctl = controle em placa de cultivo. Coloração: Cristal Violeta. Barra de aumento: 50  $\mu\text{m}$  para todas as imagens.

Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

### 3.1.1 Poli ( $\epsilon$ -caprolactona)

O PCL é um poliéster alifático biodegradável sintético que tem atraído consideravelmente a atenção nos últimos anos, além de ser um material aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em humanos. Apresenta degradação lenta por hidrólise (em valores de pH fisiológico), biocompatibilidade e custo relativamente baixo. Este polímero pode agir como iniciador na polimerização de álcoois de baixo peso molecular que, também, pode ser utilizado como finalizador para o processo (AZIMI *et al.*, 2014; SIDDIQUI *et al.*, 2018).

Nas áreas biomédicas, o PCL é utilizado nos sistemas de liberação controlada de drogas, como material cirúrgico absorvível em suturas, guias nervosas, e em estruturas tridimensionais para engenharia de tecidos (SIDDIQUI *et al.*, 2018). Sua fácil processabilidade permite a fabricação de uma variedade de estruturas e formas, como microesferas, microcápsulas, nanopartículas, pellets, implantes e filmes. Por ser um polímero sintético, ele não interage com as células diretamente. Apesar disso, é um bom substrato para o crescimento celular, dando suporte para adesão, crescimento e migração celular tanto *in vitro* como *in vivo* (BADROSSAMAY *et al.*, 2014; CASARIN *et al.*, 2011). Bons resultados têm sido obtidos com células cultivadas sobre arcabouços de PCL nas formas

densas, porosos (BAPTISTA-PERIANES *et al.*, 2019) e fibrosas (GIORNO; RODRIGUES; SANTOS Jr, 2020).

Uma propriedade muito interessante do PCL é sua propensão a formar blendas compatíveis com uma variedade de outros polímeros, o que supre a deficiência em algumas propriedades do PCL (COOMBES *et al.*, 2004; PACHENCE; BOHRER; KOHN, 2007; SIDDIQUI *et al.*, 2018). Foi avaliado o PCL incorporado com poli(ácido vinilfosfonico-co-ácido acrílico) [PVPA]. Tal junção melhorou significativamente a resistência do material (BASSI *et al.*, 2011).

### 3.1.2 Poli (ácido láctico)

O uso do PLA na regeneração de tecidos tem se mostrado promissor. Caracterizado como um polímero biológico, biodegradável e biorreabsorvível, o PLA pode ser usado em mistura racêmica como: poli (DL-ácido láctico) – PDLLA ou como um dos seus enantiômeros, o poli (L-ácido láctico) – PLLA e o poli (D-ácido láctico) – PDLA (MISTURA *et al.*, 2013; SHIN; HAN, 2013). Os representantes dos polímeros poliésteres alifáticos e seus compostos, têm sido desenvolvidos para substituir a matriz extracelular (MEC) devido à sua boa biocompatibilidade (CHEN *et al.*, 2013).

Destacando o PLLA, é metabolizado em ácido láctico e eliminado via ciclo de Krebs liberando CO<sub>2</sub> e água. Por possuir um longo tempo de degradação (2 a 5 anos) e alta massa molar, durante o processo de biorreabsorção, identifica-se a presença de cristalinus associados à acidificação do pH local, sendo assim, como um polímero puro, sua completa introdução para uso clínico fica restrita (MINATA *et al.*, 2013). Além disso, o PLLA apresenta fragilidade especialmente sob carga de impacto e rápida hidrólise, nesse sentido, estratégias como blendas poliméricas no intuito de melhorar suas propriedades mecânicas são objeto de investigação (FUKUSHIMA; FEIJOO; YANG, 2012; TODO *et al.*, 2007, 2009). O PCL e PLLA são exemplos de blendas, dada à similaridade molecular possibilita uma vasta gama de composições de mistura a ser estudada em um único modelo. Onde ambos são poliésteres alifáticos lineares com estrutura química semelhante, fornecem mais resistência, apresentam biocompatibilidade e biodegradabilidade mais tolerável (SHIN; HAN, 2013).

Relatos da literatura informam que a blenda 50/50 % de PLLA/PCL produz fibras mais uniformes em eletrofiação, e na produção de membranas, a flexibilidade na ruptura tende a aumentar com a adição de 50 % de PCL (CHEN *et al.*, 2013; HAROOSH; DONG; LAU, 2014; KOUYA *et al.*, 2013). A blenda formada por esses dois polímeros atraem pesquisadores ao longo dos anos pelas potenciais aplicações como material biomédico e menor custo quando comparado à síntese de copolímero. Dentre as aplicações clínicas têm-se suturas cirúrgicas, pele artificial, implantes temporários, cateteres, parafusos ortopédicos, sistemas de entrega de drogas e curativos (LEBOURG; ANTÓN; RIBIELLES, 2008). Blendas de

PLLA e Quitosana (QUI) produzidas tanto por eletrofiação quanto por rotofiação, também mostraram bons resultados quanto às suas características físicas e capacidade de estimular o crescimento celular. Desta forma, também se mostram promissoras em engenharia de tecidos (VIDA *et al.*, 2017).

### 3.1.3 Poli (3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato)

O PHBV é um termoplástico natural produzido por bactérias (RIVERA-BRISO; SERRANO-AROCA, 2018; SULTANA; WANG, 2012). Por conta de sua termoplaticidade, biocompatibilidade com tecidos humanos e por ser de origem natural, o PHBV se mostra como um polímero promissor para a engenharia de tecidos. De acordo com Köse *et al.* (2003) e Dias *et al.* (2008), este biomaterial é uma alternativa viável no reparo de lesões ósseas.

Esses polímeros têm sido utilizados como matéria-prima em diversos dispositivos de aplicação médica como fios de sutura, dispositivos para guiar o reparo tecidual, implantes cardíacos, pinos ortopédicos, *stents*, túbulos para regeneração nervosa e membranas para regeneração de pele (CHEN; WU, 2005). Também utilizado como implante para reparar pequenas fraturas ósseas e lesões na medula espinhal, o que demonstra sua biocompatibilidade e adequação como material a ser implantado *in vivo* (LU *et al.*, 2012).

Lu e colaboradores (2012) avaliaram o comportamento de Células-Tronco Mesenquimais (CTMs) sobre fibras de PHBV, obtendo resultados positivos tanto na viabilidade quanto no crescimento celular. Mostrou-se ainda, que as CTMs responderam de forma diferente às características do substrato, dependendo da orientação e espessura das fibras de PHBV. Mais recentemente, foram conduzidos vários ensaios para reconstrução óssea com substratos à base de PHBV, e os resultados mostraram bom crescimento de CTMs *in vitro* e uma boa capacidade regenerativa *in vivo* (ZHONG *et al.*, 2019).

O PHBV tem um comportamento frágil e uma baixa taxa de degradação hidrolítica em condições de pH e temperaturas fisiológicas, devido ao seu alto grau de cristalinidade (ALMEIDA NETO *et al.*, 2019; CASARIN *et al.*, 2011); e por esse motivo, além do uso do PHBV puro, ele é associado com outros materiais, como partículas nanométricas de diamante ou hidroxiapatita, pode ser bastante promissor para bioengenharia óssea (ALMEIDA NETO *et al.*, 2019).

O PLLA foi usado em conjunto com o PHBV, blendas na proporção de 60/40, 50/50, 40/60 além dos polímeros puros, a fim de avaliar o potencial das diferentes amostras como substratos para cultivo de células Vero, uma linhagem de célula fibroblástica. Embora as células tenham crescido e se proliferado sobre todas as amostras testadas, o resultado de adesão celular foi melhor quando os polímeros foram utilizados em conjunto (SANTOS JR *et al.*, 2005).

As propriedades do PHBV e do PCL podem se complementar de modo a formar uma



blenda com características mais próximas às ideais para sua utilização na engenharia de tecido (CASARIN *et al.*, 2011). Rodrigues *et al.* (2012) avaliaram blendas densas de PHBV com PCL para seu possível uso no tratamento de defeitos osteocondrais. CTMs cultivadas sobre o PHBV/PCL densos apresentaram um padrão morfológico celular compatível com o esperado. Embora os polímeros não tenham interferido no desenvolvimento das CTMs, foi possível manter a diferenciação óssea das CTMs cultivadas nestes materiais.

Materiais porosos apresentam uma melhor integração com o tecido ósseo. Esses materiais facilitam a vascularização e conseqüentemente a difusão de nutrientes e gases, além de afetar as propriedades mecânicas e degradação do polímero, como os biorreabsorvíveis (DUAN; WANG, 2010). Por outro lado, materiais fibrosos, em tese, representam um ambiente mais fisiológico, pois se assemelham a MEC fibrosa que pode ser encontrada nos tecidos (IGUMA; MALMONGE; SANTOS Jr, 2019).

Materiais poliméricos biorreabsorvíveis podem ser transformados por fiação, em filamentos, para posterior fabricação de estruturas fibrosas. A fiação pode ser realizada por várias abordagens metodológicas e quase todos os materiais fibrosos existentes, podem ser utilizados na área médica. Podem também ser definidos como sendo produtos concebidos para atender necessidades específicas com influência direta no tratamento médico, cirúrgico e pós cirúrgico do paciente. Esse grande interesse remete a diversas características desse material, tais como: resistência, flexibilidade, porosidade e versatilidade quanto a estruturação e acabamento das fibras (GIORNO; RODRIGUES; SANTOS Jr, 2020; HELL *et al.*, 2018).

### 3.1.4 Quitosana

A QUI é um biopolímero que apresenta semelhanças estruturais às dos glicosaminoglicanos (GAGs) da MEC dos vertebrados que são de grande importância para a adesão celular (ORYAN; SAHVIEH, 2017). A QUI é um derivado desacetilado de quitina de forma parcial ou completa, ou seja, um polímero primário (polissacarídeo) presente no exoesqueleto de artrópodes e crustáceos. Biomateriais à base de QUI são considerados, um dos mais promissores polissacarídeos para o desenvolvimento de biomateriais biorreabsorvíveis e biologicamente ativos (DUMITRIU, 2001).

Como dito, a fonte primária para quitina ou QUI é o exoesqueleto de caranguejo, camarão e lagosta. Resumidamente, as carapaças são desmineralizadas com ácido clorídrico (HCl), desproteinizadas com proteases e depois desacetilada com hidróxido de sódio (NaOH) concentrado. O polímero é linear e consiste em ligações beta (1 → 4) ligadas à resíduos de D-glucosamina com um número variável de grupos N-acetilglucosamina localizados aleatoriamente. Em essência, a QUI é uma celulose com a hidroxila do carbono 2 substituída por um grupo amino acetilado ou amino, dependendo do processo de preparação ou origem. O peso molecular pode variar de 50 a 1000 kDa.

A QUI comercialmente disponíveis têm graus de desacetilação que variam de 70% a 90% (ALLAN; PEYRON, 1995). A estrutura da QUI pode ser vista na Figura 1.

QUI é um polissacarídeo semi-cristalino. Seu grau de cristalinidade é em função do teor de desacetilação, variando de 0% na quitina e podendo chegar a formas de QUI até 100% desacetilada. A cristalinidade mínima é alcançada nos graus intermediários de desacetilação. A QUI é normalmente insolúvel em solução aquosa acima de pH 7 e em diluições em solução ácida, os grupos amino livres estão protonados ( $-NH^{3+}$ ), tornando a QUI um polissacarídeo policatiónico com alta densidade de cargas positivas, e a molécula se torna solúvel abaixo de pH  $\sim$  5. Com o aumento do pH, os grupos amino se tornam cada vez mais desprotonados e tornam-se disponíveis para ligação de hidrogênio (TAN *et al.*, 2009; WU; LIN; YAO, 2014). Em pH crítico, as moléculas em solução formam ligações de hidrogênio suficientes para estabelecer uma rede de gel. O pH ao qual essa transição ocorre depende do grau de desacetilação e da massa molecular média da molécula (DUMITRIU, 2001; SZYMAŃSKA; WINNICKA, 2015).

O potencial de utilização da QUI como biomaterial decorre da sua natureza catiónica e alta densidade de carga em solução. A densidade de carga permite a formação de complexos iônicos insolúveis, com uma ampla variedade de polímeros aniônicos solúveis em água. A formação do complexo foi documentada com polissacarídeos aniônicos, tais como a heparina e os alginatos (DUMITRIU, 2001; ORYAN; SAHVIEH, 2017).

Uma variedade de interações não específicas entre QUI e proteínas são mediadas por suas cargas positivas, uma vez que boa parte das proteínas solúveis apresentam carga negativa em pH fisiológico. A porção N-acetil-glucosamina é também uma característica estrutural encontrada nos GAGs da MEC. Estas moléculas têm interações específicas com receptores de fatores de crescimento e proteínas de adesão. Isto sugere que a estrutura da QUI possa ser também relacionada com a bioatividade. Polissacarídeos como a QUI têm demonstrado efeito estimulador de macrófagos, devido aos resíduos acetilados (ALLAN; PEYRON, 1995). Além disso, tanto a QUI quanto sua precursora quitina têm demonstrado exercer efeitos quimiotáticos para o recrutamento de neutrófilos *in vitro* e *in vivo* (DUMITRIU, 2001).

QUI é hidrolisada enzimaticamente *in vivo*. O agente primário é a lisozima, a qual parece ter como alvo resíduos acetilados. Os produtos de degradação são oligossacarídeos de comprimento variável. A taxa de degradação é inversamente relacionada com o grau de cristalinidade. Acredita-se que a baixa taxa de degradação *in vivo* de implantes de QUI desacetilados seja devido à incapacidade de penetração de enzimas hidrolíticas na microestrutura cristalina. Porém, a alteração da cadeia molecular e o aumento da fração amorfa, permite a degradação mais rápida, afetando assim, tanto as propriedades mecânicas quanto a solubilidade (MATTHEW, 2001). Além disso, a QUI pode ser degradada enzimaticamente *in vivo* por proteínas presentes na matriz extracelular da cartilagem humana. Essas características fazem da QUI um material potencial para uso na engenharia

do tecido cartilaginoso (TAN *et al.*, 2009).

Os contaminantes decorrentes da preparação de QUI podem ditar a natureza da resposta do tecido. A depender deles, um material biocompatível pode apresentar-se adverso e gerar uma resposta inflamatória grave e possivelmente crônica acompanhada de excesso de fibrose. Assim, assegurar-se do alto grau de purificação e esterilização da QUI são extremamente necessários para sua utilização (FRANÇA *et al.*, 2013).

Os numerosos grupos hidroxila presentes em uma molécula de carboidrato, fornecem uma variedade de locais para a ligação de grupos laterais. Tais grupos podem proporcionar características específicas de funcionalidade e de reconhecimento biológico, ou podem simplesmente servir para modular as propriedades mecânicas ou biológicas da molécula principal. Os polissacarídeos são também hidrofílicos, e muitos têm o potencial de serem processados como hidrogéis de várias densidades bem como estruturas mais densas (SUH; MATTHEW, 2001). Nesse contexto, a QUI é amplamente pesquisada para aplicações biomédicas, por exemplo, em administração controlada de medicamentos e proteínas, em administração de genes não-virais e em Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa (ETMR). Além disso, a QUI não só pode fornecer um microambiente apropriado para a regeneração da cartilagem, como também pode estimular a proliferação celular e promover o reparo tecidual através de diversas vias (CAO; DOU; DONG, 2014).

Para Ding *et al.* (2004) a interação entre a célula e a superfície de um substrato com QUI poderia modular o citoesqueleto e a morfologia celular. Além disso, Huang *et al.* (2005) sugerem que a proliferação e morfologia das células podem ser moduladas pelas características estruturais dos arcabouços de QUI. Nesse mesmo estudo, os autores cultivaram células em substratos bidimensionais (2D) e tridimensionais (3D) de QUI. Na condição 2D, as células se espalharam em apenas um plano de crescimento. Em contraste, as matrizes 3D forneceram melhores condições para a adesão célula-célula e célula-matriz, permitindo com que as células crescessem de forma tridimensional (HUANG *et al.*, 2005).

Células cultivadas sobre substratos de QUI costumam mostrar um padrão de agregação peculiar, crescendo fortemente aglomeradas (CAMPOS; MEI; SANTOS Jr, 2015; LIN *et al.*, 2005). Lin e colaboradores (2005) criam a hipótese de que existe um equilíbrio dinâmico entre as forças que levam as interações célula-substrato e célula-célula. Para esses autores, quando em uma baixa densidade de célula são semeadas na superfície da QUI, a dominância é da interação célula-substrato, uma vez que a distância entre as células é grande. Por outro lado, quando o espaçamento entre as células é pequeno, a interação célula-célula passa a ser a mais importante, que permite uma maior agregação celular e subsequente formação de esferóides sobre o arcabouço.

Resultados anteriores publicados mostraram-se conflitantes sobre os efeitos da QUI em fibroblastos. Embora a QUI tenha demonstrado ter efeito estimulador sobre a atividade de fibroblastos (LAHIJI *et al.*, 2000), outros resultados mostraram alguns efeitos inibitórios sobre as mesmas células (MORI *et al.*, 1997). Sobre a capacidade da QUI de interferir na

proliferação celular, os dados são também controversos. Alguns dados sugerem que a QUI não apresenta efeito sobre a proliferação de fibroblasto em cultivo (CAMPOS; MEI; SANTOS Jr, 2015; MORI *et al.*, 1997). No entanto, outros relatos mostraram que a QUI pode estimular a proliferação de fibroblastos *in vivo* (UENO *et al.*, 1999, UENO; MORI; FUJINAGA, 2001). Por fim, foi sugerido que a QUI poderia atuar como estimulador ou repressor, a depender da variação de diferentes níveis de sua concentração (UENO; MORI; FUJINAGA, 2001). Talvez as variações na preparação das amostras, como discutido anteriormente, possam ajudar a explicar esses resultados discrepantes na literatura.

### 3.1.5 Ácido Hialurônico

O AH é um polissacarídeo poliônico linear e hidrofílico. É encontrado naturalmente como um glicosaminoglicano não sulfatado, de alta massa molar, presente na matriz extracelular dos tecidos: epitelial (na lâmina basal), conjuntivo (principalmente na cartilagem), nervoso, e mucoso do cordão umbilical (BURDICK; PRESTWICH, 2011; KIERSZENBAUM; TRES, 2015). Sintetizado na membrana plasmática, o AH é constituído por unidades alternadas dissacarídicas repetitivas de um ácido glicurônico e ácido N-acetil-d-glucosamina unidos alternadamente por ligações glicosídicas  $\beta$  (1  $\rightarrow$  3) e  $\beta$  (1  $\rightarrow$  4) (DUMITRIU, 2001). A estrutura da AH é mostrada na Figura 1.

No organismo humano, o AH tem muitas funções fisiológicas, incluindo regulação da água no processo de reparação de feridas da pele, hemostasia da MEC e resistência à compressão na cartilagem. De textura viscosa, é também encontrado no líquido sinovial e no humor vítreo. No líquido sinovial, as propriedades viscoelásticas do AH permitem que ele funcione como um lubrificante e amortecedor de impactos (BURDICK; PRESTWICH, 2011; KIERSZENBAUM; TRES, 2015).

Além das fontes citadas anteriormente, o AH pode também ser produzido industrialmente por fermentação microbiana, a partir de linhagens de bactérias, tais como *Streptococcus* (ANDEREGG; SIMON; AVERBECK, 2014). Por possuir vários sítios de modificações químicas em sua cadeia polimérica, o AH tem sido amplamente utilizado na área de engenharia de tecido em aplicações ortopédicas, cardiológicas e dermatológicas (DUMITRIU, 2001). Os arcabouços produzidos com AH têm, tipicamente, proteínas agregadas, tais como a fibronectina, que facilita a migração celular para o local da lesão. A presença de AH confere uma variedade de funções celulares essenciais ao reparo tecidual. Estas funções incluem o estímulo à migração e proliferação celular na lesão, além da organização da matriz do tecido de granulação (ANDERSON, 2004).

Condrócitos humanos cultivados em arcabouços de AH proliferam e produzem *in vitro*, dentre outros componentes, colágeno tipos I e II, moléculas importantes do tecido cartilaginoso (GRIGOLO *et al.*, 2002). Outros estudos também mostraram a utilização de arcabouço celularizados *in vitro* ou não e transplantado para o defeito na cartilagem de

humanos, com resultados bastante animadores (MARCACCI *et al.*, 2005). Verifica-se ainda arcabouços de AH implantados em falhas ósseas produzidas em ratos. Os resultados, avaliados por radiologia e histologia, mostraram boa osteogênese dos implantes. Por outro lado, a osteogênese foi ainda mais marcante com a adição do fator de crescimento de fibroblasto (FGF), proteína morfogenética óssea (BMP) e células progenitoras da medula óssea (LISIGNOLI *et al.*, 2002)

### 3.1.6 Colágeno/Gelatina

A proteína de colágeno define-se por ser uma estrutura helicoidal tridimensional composta por três cadeias que podem variar sua combinação de homo ou heterotrímero. Essas possibilidades de variações quanto a sequência e estrutura também refletem em diferentes funções, alguns dos exemplos são: estabilidade, integridade estrutural, substrato para crescimento celular, proteção e conectividade (FERREIRA *et al.* 2012; LIU *et al.* 2015; RICARD-BLUM, 2011).

Conhecido por formar fibras insolúveis *in vitro*, o colágeno tipo I, em particular, é encontrado principalmente em ossos, dentes e tendões. Ao longo do tempo, a extensão da ligação cruzada entre esse tecido conjuntivo aumenta e a função de alta resistência à tração e estabilidade é comprometida (DONG; LV, 2016; FERREIRA *et al.* 2012; LIU *et al.* 2015; RICARD-BLUM, 2011).

Fundamentado em sua importância fisiológica e estrutural, alguns biomateriais utilizando colágeno são estudados para diferentes aplicações, dentre elas, a médica. Além de serem utilizados na obtenção de hidrogéis, micropartículas, membranas, dentre outros, e estarem disponíveis em diferentes formas (COPES *et al.*, 2019; DONG; LV, 2016; FERREIRA *et al.* 2012; RICARD-BLUM, 2011). Caracterizado por ser biorreabsorvível, resistente a forças de distensão, além da disponibilidade, pode ter suas propriedades alteradas por modificação de seus grupos funcionais viabilizando inúmeras utilidades. Entretanto ele apresenta algumas desvantagens para aplicações esqueléticas como degradação rápida, grande hidrofobicidade predispondo a um intumescimento significativo, baixa resistência a forças mecânicas de compressão, alto custo de purificação e dificuldade de esterilização. Isso vem limitando a sua utilização (COPES *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.* 2012; MA *et al.*, 2003; RICARD-BLUM, 2011).

Células cultivadas em matrizes de colágeno é um modelo experimental bastante clássico. Fibroblastos e células fibroblásticas em géis de colágeno são capazes de penetrar na matriz e formar uma estrutura que lembra as características do tecido conjuntivo (pode ser visto na Figura 3). Por outro lado, células epiteliais permanecem na superfície da matriz, formando uma ou mais camadas celulares. Em ambos os casos, as células parecem tentar recriar um ambiente semelhante ao encontrado *in vivo*. Nesse sentido, modificações vêm sendo propostas às matrizes colágenas com o objetivo de otimizá-las.

Por exemplo, aumentar as ligações cruzadas na resposta do colágeno às forças de tensão (DONG; LV, 2016) e na redução de sua degradação *in vivo*. Provavelmente esse efeito fornece certa proteção à molécula à degradação enzimática. Outra modificação importante é a associação do colágeno nativo com outros componentes, como os glicosaminoglicanos (BURKE; NAUGHTON; CASSAI, 1985; YANNAS; BURKE, 1980; YANNAS *et al.*, 1980), bem como proteínas bioativas (AHMED *et al.*, 2004; DONG; LV, 2016) ou biocerâmicas (DONG; LV, 2016; ZHANG *et al.*, 2018). Ou ainda, aumentar a carga negativa presente nele, formando matrizes do chamado colágeno aniônico (PELPIS; GOISSIS; DAS-GUPTA, 1996).

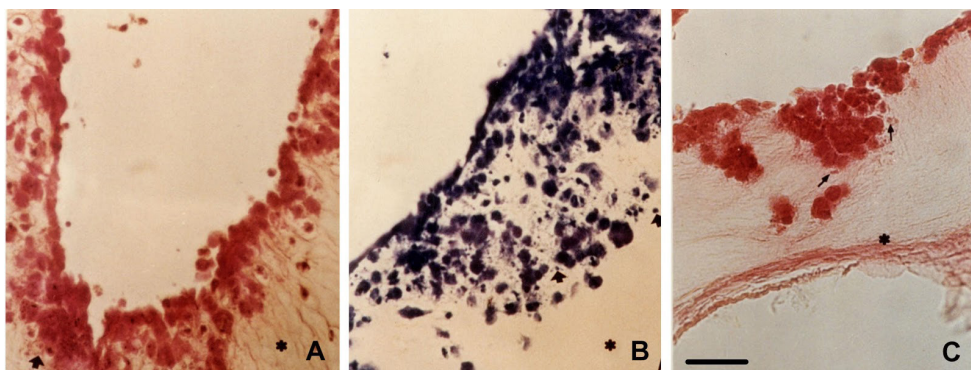


Figura 3. Células Vero cultivadas em géis de colágeno tipo I por 120 h. Observe as células penetrando na matriz colágena e modificando essa matriz por meio de deposição de um material extracelular identificado citoquimicamente. Coloração: A) hematoxiliza e eosina (para morfologia celular); B) azul de toluidina em pH 4,0 (cora ácidos nucleicos e glicosaminoglicanos); C) xylydine ponceau em pH 2,5 (cora proteínas totais). Barra de aumento: 50  $\mu\text{m}$  para todas as imagens.

Fonte: Arquivo pessoal dos autores.

O colágeno aniônico apresenta uma modificação importante na sua estrutura, a remoção por hidrólise alcalina dos grupos carboxamidados resíduos de asparagina e glutamina, e conseqüente formação de grupos carboxila. Com um tratamento alcalino por 72 h ocorre a remoção completa dos resíduos carboxaminos e conversão em carboxila. Estas modificações promovem alterações no padrão de auto-agregação das microfibrilas de colágeno provavelmente devido a novas interações eletrostáticas no interior da matriz colágena. As matrizes produzidas foram caracterizadas como sendo de colágeno tipo I. Com o tratamento alcalino não ocorre modificação na estrutura da tripla hélice ou na estabilidade térmica do colágeno polianiónico em relação à matriz colagênica original (GOISSIS *et al.*, 1999; PELPIS; GOISSIS; DAS-GUPTA, 1996). Contudo, as modificações promovidas aumentam as propriedades dielétricas do colágeno (PELPIS; GOISSIS; DAS-GUPTA, 1996). Do ponto de vista biológico, a adição de cargas negativas, dentro de certos limites, é desejável pois muitas células apresentam uma predileção por cargas

estas para adesão celular (DAVIES *et al.*, 1986; ROCHA; GOISSIS; ROSSI, 2002). Entretanto, para alguns tipos celulares o aumento de cargas negativas parece inibir ou até bloquear a adesão (HSU; CHEN, 2000). Essas matrizes aniônicas quando implantadas em animais de experimentação não mostraram resposta inflamatória e apresentaram um nível de biocompatibilidade muito bom. Essas matrizes foram testadas para a promoção da regeneração óssea com resultados bastante promissores (MIGUEL *et al.*, 2013; PETTIAN *et al.*, 2018; ROCHA; GOISSIS; ROSSI, 2002). *In vitro*, existem dados mostrando que as membranas de colágeno polianiónico não apresentaram sinais de toxicidade e se mostram muito receptivas à adesão, crescimento e diferenciação celular (BET *et al.*, 2003; MOREIRA *et al.*, 2012).

Produto da hidrólise parcial do colágeno, a gelatina se torna outra opção na condução de estudos da engenharia de tecidos. Formada por uma mistura de oligopeptídeos e polipeptídeos, as cadeias de sua tripla-hélice estão dissociadas e observam-se características hidrofílicas, baixo peso molecular quando comparado ao colágeno (sua fonte natural), degradação via enzimática e ponto de fusão em torno de 30 °C (ECHAVE *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2015).

Esse polímero natural pode ser extraído de diferentes fontes, como pele, ossos e tecido conjuntivo de animais — gado bovino, suíno e ovino. Apesar da principal fonte de extração ser a bovina, a complexidade intrínseca desse procedimento resulta em uma purificação por vezes complexa. Para tal, as etapas iniciais de processamento da matéria prima se dá por tratamento ácido ou alcalino — isso afeta a estrutura quaternária do colágeno facilitando a dissociação das cadeias peptídicas bem como leva a alguma extensão de hidrólise das ligações peptídicas para a formação de peptídeos de cadeia mais curta. Logo, a composição da gelatina pode variar influenciando suas propriedades finais, a depender do tratamento empregado (ECHAVE *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2015).

A chamada gelatina tipo A (ponto isoelétrico a pH 6–9) é obtida da pele de animais mais jovens, um tratamento ácido de menor tempo é suficiente para que o colágeno possa ser desnaturado e solubilizado. Por outro lado, a gelatina tipo B (ponto isoelétrico a pH 4–5) utiliza como fonte de colágeno animais relativamente velhos, com extração alcalina verifica-se um maior teor de ácidos carboxílicos, baixa faixa de distribuição de massa molar e um procedimento mais drástico e extenso (ECHAVE *et al.*, 2017; KOMMAREDDY; SHENOY; AMIJI, 2007; LIU *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2018).

Independentemente do pré-tratamento, a gelatina interage de modo favorável com a estrutura celular e apresenta aplicações na área médica, farmacêutica e cosmética, tais como sistemas particulados na liberação de fármacos de estruturas flexíveis ou rígidas e na composição de produtos para uso capilar e limpeza da pele. Entretanto, diferentes estratégias são utilizadas para otimizar as propriedades viscoelásticas da gelatina e integrá-la como um biomaterial na engenharia de tecidos (ECHAVE *et al.*, 2017; KOMMAREDDY; SHENOY; AMIJI, 2007; LIU *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2018).

Para impedir a hidrólise da gelatina em condições fisiológicas, a reticulação química ou *cross-linking* é utilizado na estabilização de sua estrutura. Essa reticulação promove a união de duas ou mais cadeias poliméricas por meio da formação irreversível de ligações covalentes, refletindo na resistência do produto obtido à elevadas temperaturas e à valores extremos de pH desse polímero natural. Exemplos de agentes químicos reticuladores são a genipina, o formaldeído, o gliceraldeído e a proantocianidina (ECHAVE *et al.*, 2017; KOMMAREDDY; SHENOY; AMIJI, 2007; LIU *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2018).

Giorno e colaboradores (2020) produziram um *scaffold* associando polímeros sintéticos e naturais, PCL/gelatina, e o glutaraldeído como estratégia de reticulação. Esse conjunto de ações auxiliou na formação do arcabouço, na realização de testes *in vitro* e o material não se mostrou tóxico.

## 4 | CONCLUSÃO

A restrição funcional humana juntamente com as características dos materiais representam um desafio que ainda precisa ser superado. Contudo, inúmeras estratégias são testadas na busca de um material com desempenho ideal. Dentre os materiais citados, destacam-se os estudos que utilizaram substratos de colágeno e AH na engenharia de tecido ósseo. No entanto, a tecnologia com os materiais poliméricos avança rapidamente e já se mostra promissora.

A tentativa de mimetização do sistema biológico fornece recursos para a medicina regenerativa no quesito de personalização terapêutica, apresentando-se cada vez mais tangível.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

AHMED, M.R.; GOPINATH, D.; GOMATHI, K.; SEHGAL, P.K.; JAYAKUMAR, R. Alpha-crystallin-incorporated collagen matrices as aid for dermal wound healing. **J Biomed Mater Res**, v. 69B, p. 241-248, 2004.

ALLAN, G.G; PEYRON, M. Molecular weight manipulation of chitosan I: kinetics of depolymerization by nitrous acid. **Carbohydrate Research**, v. 277, n. 2, p. 257-272, 1995.

ALMEIDA NETO, G.R.; BARCELOS, M.V.; RIBEIRO, M.E.A.; FOLLY, M.M.; RODRÍGUEZ, R.J.S. Formulation and characterization of a novel PHBV nanocomposite for bone defect filling and infection treatment. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 104, 110004, 2019.

ANDEREGG, U.L.F.; SIMON, J.C.; AVERBECK, M. More than just a filler - the role of hyaluronan for skin homeostasis. **Experimental Dermatology**, v. 23, n. 5, p. 295- 303, 2014.



ANDERSON, J.M. **Inflammation, wound healing and the foreign body response**. IN: RATNER, B.D.; HOFFMAN, A.S.; SCHOEN, F.J.; LEMONS, J.E., eds. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, 2nd edn, Elsevier: Amsterdam, p. 296–303, 2004.

ANSARI, M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. **Prog. Biomater.**, v. 8, p. 223-237, 2019.

ATALA, A. Engineering organs. **Cur. Opin. Biotechnol.**, v. 20, p. 575-592, 2009.

ATHANASION, K.A.; AGRAWAL, C.E.; BARBER, F.A.; BURKHART, S.S. Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. **Arthroscopy**, v. 14, p. 726-737, 1998.

AZIMI, B.; NOURPANAH, P.; RABIEE, M.; ARBAB, S. Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) Fiber: An Overview. **J. Eng. Fiber. Fabrics**, v.9, 155892501400900, 2014.

BADROSSAMAY, M.R.; BALACHANDRAN, K.; CAPULLI, A.K.; GOLECKI, H.N.; AGARWAL, A.; GOSS, J.A.; KIM, H.; SHIN, K.; PARKER, K.K. Engineering hybrid polymer-protein super-aligned nanofibers via rotary jet spinning. **Biomaterials**, v. 35, p. 3188-3197, 2014.

BAPTISTA-PERIANES, A.; MALMONGE, S.M.; SIMBARA, M.M.O.; SANTOS Jr, A.R. In vitro evaluation of PHBV/PCL blends for bone tissue engineering. **Mater. Res.**, v. 22, e20190338, 2019.

BARBANTI, S.H.; SANTOS Jr, A.R.; ZAVAGLIA, C.A.C.; DUEK, E.A.R. Poly(caprolactone) and poly(d,l-lactic acid-co-glycolic acid) scaffolds used in bone tissue engineering prepared by melt compression particulate leaching method. **J. Mater. Sci. Mater. Med.**, v. 22, p. 2377-2385, 2011.

BARBANTI, S.H.; ZAVAGLIA, C.A.C.; DUEK, E.A.R. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 15, p. 13-21, 2005.

BASSI, A.K.; GOUGH, J. E.; ZAKIKHANI, M.; DOWNES, S. The chemical and physical properties of poly( $\epsilon$ -caprolactone) scaffolds functionalized with poly(vinyl phosphonic acid-co-acrylic acid). **J. Tissue Eng.**, v. 2, 615328, 2011.

BAUDEQUIN, T.; TABRIZIAN, M. Multilineage constructs for scaffold-based tissue engineering: a review of tissue-specific challenges. **Adv Healthc Mater**, v. 7, n. 3, 1700734, 2018.

BET, M.R.; GOISSIS, G.; VARGAS, S.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H.S. Cell adhesion and cytotoxicity studies over polyanionic collagen surfaces with variable negative charge and wettability. **Biomaterials**, v. 24, p. 131-37, 2003.

BOULER, J.M.; PILET, P.; GAUTHIER, O.; VERRON, E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. **Acta Biomater**, v. 53., p. 1-12, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 192 p. il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, n. 19).

BURDICK, J.A.; PRESTWICH, G.D. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. **Adv. Mater.**, v. 23, n. 12, p. 41-56, 2011.

BURKE, J.F.; NAUGHTON, G.; CASSAI, N. A histological, immunological and electron microscopy study of bovine collagen implanted in the human. **Ann Plastic Sur**, v. 14, p. 515-522, 1985.

CAMPOS, M.G.N.; MEI, L.H.I.; SANTOS Jr, A.R. Sorbitol-plasticized and neutralized chitosan membranes as skin substitutes. **Materials Research**, v. 18, p. 781-790, 2015.

CAO, Z.; DOU, C.; DONG, S. Scaffolding biomaterials for cartilage regeneration. **J. Nanomater.**, v. 2014, 489128, 2014.

CARDOSO, G.B.C.; ARRUDA A.C.F. O papel das células tronco na engenharia de tecidos. **Ciências & Cognição**, v. 14, n. 3, p. 214-219, 2009.

CASARIN, S.A.; MALMONGE, S.M.; KOBAYASHI, M.; AGNELLI, J.A.M. Study on in vitro degradation of bioabsorbable polymers poly(hydroxybutyrate-co-valerate) - (PHBV) and poly(caprolactone) - (PCL). **J Biomat Nanobiotechnol.**, v. 2, p. 207-215, 2011.

CHEN, G.Q.; WU, Q. The application of polyhydroxyalkanoates as tissue engineering materials. **Biomaterials**, v. 26, p. 6565-6578, 2005.

CHEN, L.; BAI, Y.; LIAO, G.; PENG, E.; WU, B.; WANG, Y.; ZENG, X.; XIE, X. Electrospun poly(L-lactide)/poly(ε-caprolactone) blend nanofibrous scaffold: characterization and biocompatibility with human adipose-derived stem cells. **PLoS One**, v. 8, p. 1-10, 2013.

COOMBES, A.G.A.; RIZZI, S.C.; WILLIAMSON, M.; BARRALET, J.E.; DOWNES, S.; WALLACE, W.A. Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery. **Biomaterials**, v. 25, p. 315-325, 2004.

COPES, F.; PIEN, N.; VAN VLIERBERGHE, S.; BOCCAFOSCHI, F.; MANTOVANI, D. Collagen-based tissue engineering strategies for vascular medicine. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 7, 166, 2019.

DAVIES, J.E.; CAUSTON, B.; BOVELL, Y.; DAVY, K.; STURT, C.S. The migration of osteoblasts over substrata of discrete surface charge. **Biomaterials**, v. 7, p. 231-233, 1986.

DIAS, M.; ANTUNES, M.C.M.; SANTOS Jr, A.R.; FELISBERTI, M.I. Blends of poly(3-hydroxybutyrate) and poly(p-dioxanone): miscibility, thermal stability and biocompatibility. **J. Mater. Sci. Mater. Med.**, v. 19, p. 3535-3544, 2008.

DING, Z.; CHEN, J.; GAO, S.; CHANG, J.; ZHANG, J.; KANG, E. Immobilization of chitosan onto poly-L-lactic acid film surface by plasma graft polymerization to control the morphology of fibroblast and liver cells. **Biomaterials**, v. 25, p.1059-1067, 2004.

DONG, C.; LV, Y. Application of collagen scaffold in tissue engineering: Recent advances and new perspectives. **Polymers**, v. 8, 42, 2016.

DUAN, B.; WANG, M. Customized Ca-P/PHBV nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering: design, fabrication, surface modification and sustained release of growth factor. **J. Royal Soc Interface**, v.7, p. S615-S629, 2010.

DUMITRIU, S. **Polymeric Biomaterials**, 2nd ed. Canada: Taylor & Francis Group, p. 1167, 2001.

ECHAVE, M.C.; SAENZ DEL BURGO, L.; PEDRAZ, J.L.; ORIVE, G. Gelatin as biomaterial for tissue engineering. **Curr Pharm Des.**, v. 23, n. 24, p. 3567-3584, 2017.

ESPOSITO, A.R.; MODA, M.; CATTANI, S.M.M.; DE SANTANA, G.M.; BARBIERI, J.A.; MUNHOZ, M.M.; CARDOSO, T.P.; BARBO, M.L.P.; RUSSO, T.; D'AMORA, U.; GLORIA, A.; AMBROSIO, L.; DUEK, E.A.R. PLDLA/PCL-T Scaffold for meniscus tissue engineering. **BioResearch Open Access**, v. 2, n. 2, p. 164-172, 2013.

ESQUENAZI, D.; DA SILVA, S.B.; GUIMARÃES, M.A. Aspectos fisiopatológicos do envelhecimento humano e quedas em idosos. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 2, p. 11-20, 2014.

FERREIRA, A.M.; GENTILE, P.; CHIONO, V.; CIARDELLI, G. Collagen for bone tissue regeneration. **Acta Biomater**, v. 8, n. 9, p. 3191-3200, 2012.

FISHER, M.B.; MAUCK, R.L. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Recent Innovations and the Transition to Translation. **Tissue Eng. Part B**, v. 19, p. 1-13, 2013.

FRANÇA, R.; MBEH, D.A.; SAMANI, T.D.; TIEN, C.L.; MATEESCU, M.A.; YAHIA, L.; SACHER, E. The effect of ethylene oxide sterilization on the surface chemistry and in vitro cytotoxicity of several kinds of chitosan. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 101, n. 8, p.1444-1455, 2013.

FUKUSHIMA, K.; FEIJOO, J. L.; YANG, M.C. Abiotic degradation of poly(DL-lactide), poly(3-caprolactone) and their blends. **Polymer Degradation and Stability**, v. 97, p. 2347-2355, 2012.

GHIASI, M.S.; CHEN, J.; VAZIRI, A.; RODRIGUEZ, E.K.; NAZARIAN, A. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. **Bone Rep.**, v. 6, p. 87-100, 2017.

GIORNO, L.P.; RODRIGUES, L.R.; SANTOS Jr., A.R. Fibrous PCL scaffolds as tissue substitutes. **Int. J. Adv. Med. Biotechnol.**, v. 3, n. 1, p. 40-45, 2020.

GOISSIS, G.; GÓES, J.C. Géis de Colágeno Aniônico: Ransana como Biomateriais. Preparação e Caracterização Físico-química. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 3, p. 32-39, 1997.

GOISSIS, G.; LACERDA, C.; BARBOSAS, M.P.; PINATTI, A. Surface tension control of collagen biomaterials by the selective hydrolysis of internal carboxyamides of the protein matrix. **Rev Bras Eng Biomed**, v.15, p. 55-61, 1999.

GRIGOLO, B.; LISIGNOLI, G.; PIACENTINI, A.; FIORINI, M.; GOBBI, P.; MAZZOTTI, G.; DUCAC, M.; PAVESIOC, A.; FACCHINI, A. Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAff 11): molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. **Biomaterials**, v. 23, p.1187-1195, 2002.

HAROOSH, H.J.; DONG, Y.; LAU, K.T. Tetracycline hydrochloride (TCH)-loaded drug carrier based on PLA:PCL nanofibre mats: experimental characterization and release kinetics modeling. **J Mater Sci**, v. 49, p. 6270-6281, 2014.

HELL, A.F.; SIMBARA, M.M.O.; RODRIGUES, P.; KAKAZU, D.A.; MALMONGE, S.M. Production of fibrous polymer scaffolds for tissue engineering using an automated solution blow spinning system.

**Res. Biomed. Eng.**, v. 34, n. 3, p. 273-278, 2018.

HENCH, L.L. Biomaterials: a forecast for the future. **Biomaterials**, v. 19, p. 1419-1423, 1998.

HSU, S.; CHEN, W.C. Improved cell adhesion by plasma-induced grafting of L-lactide onto polyurethane surface. **Biomaterials**, v.21, p. 359-367, 2000.

HUANG, Y.; ONYERI, S.; SIEWE, M.; MOSHFEGHIAN, A.; MADIHALLY, S.V. In vitro characterization of chitosan-gelatin scaffolds for tissue engineering. **Biomaterials**, v. 26, p. 7616-7627, 2005.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Óbitos por causas externas – acidentes de transporte – taxa de mortalidade específica (TME)**. Anuário estatístico do Brasil, volume 70, 2011.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeções da população: Brasil e unidades da federação: revisão 2018** / IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais. – 2. ed. - Rio de Janeiro : IBGE, 2018

IGUMA, T.S.; MALMONGE, S.M.; SANTOS Jr, A.R. Natural fibrous polymers for tissue engineering. **Stem Cells Regen. Med.**, v. 3, p. 1-10, 2019.

IMRE, B.; PUKÁNSZKY, B. Compatibilization in bio-based and biodegradable polymer blends. **European Polymer Journal**, v. 49, p. 1215-1233, 2013.

JAFARI, M.; PAKNEJAD, Z.; RAD, M.R.; MOTAMEDIAN, S.R.; EGHBAL, M.J.; NADJMI, N.; KHOJASTEH, A. Polymeric scaffolds in tissue engineering: a literature review. **J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.**, v. 105, n. 2, p. 431-459, 2017.

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12.ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KIERSZENBAUM, A.L.; TRES, L. **Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology**, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015.

KOMMAREDDY, S.; SHENOY, D.B.; AMIJI, M.M. **Gelatin nanoparticles and their biofunctionalization**. In: CHALLA, S.S.; KUMAR, R. (eds), Nanotechnologies for the life sciences Vol. 1. Biofunctionalization of Nanomaterials. Weinheim: Wiley, p. 330-352, 2007.

KÖSE, G.T.; KENAR, H.; HASIRCI, N.; HASIRCI, V. Macroporous poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) matrices for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 24, p. 1949-1958, 2003.

KOUYA, T.; TADA, S.; MINBU, HIROMI.; NAKAJIMA, Y.; HORIMIZU, M.; KAWASE, T.; LLOYD, DOUGLAS.; TANAKA, TAKAAKI. Microporous membranes of PLLA/PCL blends for periosteal tissue scaffold. **Materials Letters**, v. 95, p. 103-06, 2013.

LAHIJI, A.; SOHRABI, A.; HUNGERFORD, D.S.; FRONDOZA, C.G. Chitosan supports the expression of extracellular matrix proteins in human osteoblasts and chondrocytes. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 51, p. 586-595, 2000.

LANGER, R.; VACANTI, J.P. Tissue Engineering. **Science**, v. 260, p. 920-926, 1993.

LEBOURG, M.; ANTÓN, S.J.; RIBELLES, J.L.G. Porous membranes of PLLA–PCL blend for tissue engineering applications. **European Polymer Journal**, v. 44, p. 2207-2218, 2008.

LEE, S.J.; LEE, Y.M.; KHANG, G.; KIM, I.Y.; LEE, B.; LEE, H.B. Effect of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) surface with different wettability on fibroblast behavior. **Macromol. Res.**, v. 10, n. 3, p. 150-157, 2002.

LIN, S.J.; JEE, S.H.; HSAIO, W.C.; LEE, S.J.; YOUNG, T.H. Formation of melanocyte spheroids on the chitosan-coated surface. **Biomaterials**, v. 26, p. 1413-1422, 2005.

LISIGNOLI, G.; FINI, M.; GIAVARESI, G.; NICOLI, A.N.; TONEGUZZI, S.; FACCHINI, A. Osteogenesis of large segmental radius defects enhanced by basic fibroblast growth factor activated bone marrow stromal cells grown on non-woven hyaluronic acid-based polymer scaffold. **Biomaterials**, v. 23, p. 1043-1051, 2002.

LIU, D.; NIKOO, M.; BORAN, G.; ZHOU, P.; REGENSTEIN, J.M. Collagen and gelatin. **Annu Rev Food Sci Technol.**, v. 6, p. 527-557, 2015.

LU, L.X.; WANG, Y.Y.; MAO, X.; XIAO, Z.D.; HUANG, N.P. The effects of PHBV electrospun fibers with different diameters and orientations on growth behavior of bone-marrow derived mesenchymal stem cells. **Biomed. Mater.**, v. 7, 015002, 2012.

MA, L.; GAO, C.; MAO, Z.; ZHOU, J.; SHEN, J.; HU, X.; HAN, C. Collagen/chitosan porous scaffold with improved biostability of skin tissue engineering. **Biomaterials**, v. 24, p. 4833-4841, 2003.

MADL, C.M.; HEILSHORN, S.C.; BLAU, H.M. Bioengineering strategies to accelerate stem cell therapeutics. **Nature**, v. 557, n. 7705, p. 335-342, 2018.

MARCACCI, M.; BERRUTO, M.; BROCCHETTA, D.; DELCOGLIANO, A.; GHINELLI, D.; GOBBI, A.; KON, E.; PEDERZINI, L.; ROSA, D.; SACCHETTI, G.L.; STEFANI, G.; ZANASI, S. Articular cartilage engineering with Hyalograft C. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 435, p. 96-105, 2005.

MARSELL, R.; EINHORN, T.A. The biology of fracture healing. **Injury**, v. 42, n. 6, p. 551-555. 2011.

MATTHEW, H. **Polymers for Tissue Engineering Scaffolds: Interactions with Biomolecules and Cells**. In: DUMITRIU, S. *Polymeric Biomaterials*, 2nd ed. Canada: Taylor & Francis Group, 2001. Cap. 8. p. 173-174, 2001.

MCMAMARA, L.E.; MCMURRAY, R.J.; BIGGS, M.J.P.; KANTAWONG, F.; OREFFO, R.O.C.; DALBY, M.J. Nanotopographical control of stem cell differentiation. **J. Tissue Eng.**, v. 1, 120623, 2010.

MIGUEL, F. B.; BARBOSA JÚNIOR, A.A.; PAULA, F. L.; BARRETO, I. C.; GOISSIS, G.; ROSA, F. P. Regeneration of critical bone defects with anionic collagen matrix as scaffolds. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 24, n. 11, p. 2567-275, 2013.

MINATA, M.K.; MOTTA, A.C.; DE BARBO, M.L.P.; DO RINCON, M.C.A.; DUEK, E.A.R. biocompatibility study of poly(l-acid-lactic)/polycaprolactone triol blend [estudo da biocompatibilidade da blenda de poli(l-ácido láctico)/policaprolactona-triol]. **Polímeros**, v. 23, p. 242-47, 2013.

MISTURA, D.V.; MESSIAS, A. D.; DUEK, E.A.R.; DUARTE, M.A.T. Development, characterization, and cellular adhesion of poly(l-lactic acid)/poly(caprolactone triol) membranes for potential application in bone tissue regeneration. **Artificial Organs**, v. 37, p. 978-84, 2013.

MOREIRA, P.L.; GENARI, S.C.; GOISSIS, G.; GALEMBECK, F.; AN, Y. H.; SANTOS Jr, A.R. Bovine osteoblasts cultured on polyanionic collagen scaffolds: An ultrastructural and immunocytochemical study. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 101B, p. 18-27, 2012.

MORI, T.; OKUMURA, M.; MATSUURA, M.; UENO, K.; TOKURA, S.; OKAMOTO, Y.; MINAMI, S.; FUJINAGA, T. Effects of chitin and its derivatives on the proliferation and cytokine production of fibroblasts in vitro. **Biomaterials**, v. 18, p. 947-951, 1997.

MUNHOZ, M.A.E.S.; POMINI, K.T.; PLEPIS, A.M.G.; MARTINS, V.D.C.A.; MACHADO, E.G.; DE MORAES R.; CUNHA, F.B.; SANTOS Jr, A.R.; CARDOSO, G.B.C.; DUARTE, M.A.H.; ALCALDE, M.P.; BUCHAIM, D.V.; BUCHAIM, R.L.; CUNHA, M.R. Elastin-derived scaffolding associated or not with bone morphogenetic protein (BMP) or hydroxyapatite (HA) in the repair process of metaphyseal bone defects. **PLoS One**, v. 15, n. 4, e0231112, 2020.

O'KEEF, R.J.; MAO, J. Bone tissue engineering and regeneration: from discovery to the clinic - an overview. **Tissue Eng. Part B**, v. 17, n. 6, p. 389-392, 2011.

ORYAN, A.; SAHVIEH, S. Effectiveness of chitosan scaffold in skin, bone and cartilage healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 104, p. 1003-1011, 2017.

PACHENCE, J.M.; BOHRER, M.P.; KOHN, J. **Biodegradable polymers**. In: LANZA, R.; LANGER, R.; VACANTI, J.P. Principles of Tissue Engineering. Boston: Elsevier, 3rd ed, p. 323-339, 2007.

PELPIS, A.M.D.; GOISSIS, G.; DAS-GUPTA, D.K. Dielectric and pyroelectric characterization of anionic and native collagen. **Pol Eng Sci**, v. 36, p. 2932-2938, 1996.

PETTIAN, M.S.; PLEPIS, A.M.G.; MARTINS, V.C.A.; DOS SANTOS, G.R.; PINTO, C.A.L.; GALDEANO, E. A.; CALEGARI, A.R.A.; MORAES, C.A.; CUNHA, M.R. Use of an anionic collagen matrix made from bovine intestinal serosa for in vivo repair of cranial defects. **PLoS One**, v. 13, e0197806, 2018.

PINHEIRO, D.F.C.; FONTES, B.; SHIMAZAKI, J.K.; BERNINI, C.L.; RASSLAN, S. Valor diagnóstico da tomografia de coluna cervical em vítimas de trauma contuso. **Rev. Col. Bras. Cirurg.**, v. 38, p. 299-303, 2011.

RATNAYAKE, J.T.B.; MUCALO, M.; DIAS, G.J. Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: A review of current trends. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v. 105, p. 1285-1299, 2017.

RICARD-BLUM, S. The collagen family. **Cold Spring Harb Perspect Biol.**, v. 3, n. 1, a004978, 2011.

RIVERA-BRISO, A. L.; SERRANO-AROCHA, A. Poly(3-hydroxybutyrate-co- 3-hydroxyvalerate): enhancement strategies for advanced applications. **Polymers**, v. 10, 732, 2018.

ROCHA, L.B.; GOISSIS, G.; ROSSI, M.A. Biocompatibility of anionic collagen matrix as scaffold for bone healing. **Biomaterials**, v. 23, p. 449-456, 2002.

RODRIGUES, A.A.; BATISTA, N.A.; BAVARESCO, V.P.; BARANAUSKAS, V.; CERAGIOLI, H.J.; PETERLEVITZ, A.C.; SANTOS Jr, A.R.; BELANGERO, WD. Polyvinyl alcohol associated with carbon nanotube scaffolds for osteogenic differentiation of rat bone mesenchymal stem cells. **Carbon**, v. 50, p. 450-459, 2012.

SAMUEL, J.C.; AKINKUOTO, A.; VILAVECES, A.; CHARLES, A.G.; LEE, C.N.; HOFFMAN, I.F.; MILLER, W.C.; BALOYI, P.; HOFFMAN, M.; BROWN, L.B.; MUYCO, A.P. Epidemiology of Injuries at a tertiary care center in Malawi. **World. J. Surg.**, v. 33, p. 1836-1841, 2009.

SANTOS Jr, A.R.; LOMBELLO, C.B.; GENARI, S.C. **Technologies applied to stimulate bone regeneration**. In: DAVIES, J. (Org.). Tissue Regeneration - From Basic Biology to Clinical Application. 1ed. Rijeka (Croatia): InTech, p. 339-366, 2012.

SANTOS Jr, A.R.; NASCIMENTO, V.A.; GENARI, S.C.; LOMBELLO, C.B. **Mechanisms of cell regeneration from differentiation to maintenance of cell phenotype**. In: EBERLI, D. (Org.). Cells and Biomaterials in Regenerative Medicine. 1ed., Rijeka, Croatia: InTech, p. 37-69, 2014.

SANTOS Jr, A.R.; ZAVAGLIA C.A.C. **Tissue engineering concepts**. In: HASHMI, S. (editor-in-chief), Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. Oxford: Elsevier; p.1-5, 2016.

SANTOS Jr. AR; FERREIRA, B.M.P.; DUEK, E.A.R ; DOLDER, H.; WADA, M.L.F. Bioabsorbable blends of poly (L-lactic acid)/poly (hydroxybutyrate- co-hydroxyvalerate) for cell culture. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 38, n. 11, p. 1623-1632, 2005.

SANTOS, J.E., SOARES, J.P.; DOCKAL, E.R.; CAMPANA FILHO, S.P.; CAVALHEIRO, E.T.G. Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 13, p. 242-249, 2003.

SHIN, B.Y.; HAN, D.H. Compatibilization of immiscible poly(lactic acid)/poly(e- caprolactone) blend through electron-beam irradiation with the addition of a compatibilizing agent. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 83, p. 98-104, 2013.

SHOICHET, M.S. Polymer scaffolds for biomaterials applications. **Macromolecules**, v. 43, p. 581-591, 2010.

SIDDIQUI, N.; ASAWA, S.; BIRRU, B.; BAADHE, R.; RAO, S. PCL-Based composite scaffold matrices for tissue engineering applications. **Molecular Biotechnology**, v. 60, n. 7, p. 506-532, 2018.

SUH, J.-K.F.; MATTHEW, H.W.T. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. **Biomaterials**, v. 21, n. 24, p. 2589-2598, 2000.

SULTANA, N.; WANG, M. PHBV/PLLA-based composite scaffolds fabricated using an emulsion freezing/freeze-drying technique for bone tissue engineering: surface modification and in vitro biological evaluation. **Biofabrication**, v. 4, 015003, 2012.

SZYMAŃSKA, E.; WINNICKA, K. Stability of chitosan - A challenge for pharmaceutical and biomedical applications. **Marine Drugs**, v. 13, n. 4, p.1819-1846, 2015.

TAN, H.; CHU, C.R.; PAYNE, K.A.; MARRA, K.G. Injectable in situ forming biodegradable chitosan-hyaluronic acid based hydrogels for cartilage tissue engineering. **Biomaterials**, v. 30, p. 2499-2506, 2009.

TEIXEIRA, I.N.D.O; GUARIENTO, M.E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 2845-2857, 2010.

TODO, M.; PARK, JOO-E.; KURAOKA, H.; KIM, JIN-W.; TAKI, K.; OHSHIMA, M. Compressive deformation behavior of porous PLLA/PCL polymer blend. **J Mater Sci**, v. 44, p. 4191- 4194, 2009.

TODO, M.; PARK, S.-D.; TAKAYAMA, T.; ARAKAWA, K. Fracture micromechanisms of bioabsorbable PLLA/PCL polymer blends. **Engineering Fracture Mechanics**, v. 74, p. 1872- 1883, 2007.

UENO, H.; MORI, T.; FUJINAGA, T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 52, p.105-115, 2001.

UENO, H.; YAMADA, H.; TANAKA, I.; KABA, N.; MATSUURA, M.; OKUMURA, M.; KADOSAWA, T.; FUJINAGA, T. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. **Biomaterials**, v. 20, p.1407-1414, 1999.

VERT, M.; DOI, Y.; HELLWICH, K.H.; HESS, M.; HODGE, P.; KUBISA, P.; RINAUDO, M.; SCHUÉ, F. Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). **Pure Appl. Chem.**, v. 84, p. 377-410, 2012.

VIDA, T.A.; MOTTA, A.C; SANTOS Jr, A.R.; ZAVAGLIA, C.A.C. Fibrous PCL/PLLA scaffolds obtained by rotary jet spinning and electrospinning. **Mater. Res.**, v. 20 (Suppl. 2), p. 910-916, 2017.

WILLIAMS, D.F. On the nature of biomaterials. **Biomaterials**, v. 30, p. 5897-5909, 2009.

WU, Q.X.; LIN, D.Q.; YAO, S.J. Design of chitosan and its water soluble derivatives- based drug carriers with polyelectrolyte complexes. **Marine Drugs**, v. 12, p. 6236-6253, 2014.

YANG, G.; XIAO, Z.; LONG, H.; MA, K.; ZHANG, J.; REN, X.; ZHANG, J. Assessment of the characteristics and biocompatibility of gelatin sponge scaffolds prepared by various crosslinking methods. **Sci Rep.**, v. 8, n. 1, 1616, 2018.

YANNAS, I.V.; BURKE, J.F. Design of an artificial skin 1: Basic design principles. **J Biomed Mater Res Appl Biomat**, v.14, p. 65-81, 1980.

YANNAS, I.V.; BURKE, J.F.; GORDON, P.L.; HUANG, C.; RUBENSTEIN, R.H. Design of an artificial skin 2: Control of chemical composition. **J Biomed Mater Res Appl Biomat**, v.14, p.107-131, 1980.

ZAVAGLIA, C.A.C.; SILVA, M.H.P. **Feature Article: Biomaterials**. In: HASHMI, S. (editor-in-chief), Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. Oxford: Elsevier; v.10, p. 1-5, 2016.

ZHANG, D.; WU, X.; CHEN, J.; LIN, K. The development of collagen based composite scaffolds for bone regeneration. **Bioactive Materials**, v.3, p.129-138, 2018.

ZHONG, L.; HU, D.; QU, Y.; PENG, J.; HUANG, K.; LEI, M.; QIAN, Z. Preparation of adenosine-loaded electrospun nanofibers and their application in bone regeneration. **J. Biomed. Nanotechnol.**, v. 15, p. 857-877, 2019.



## **SOBRE A ORGANIZADORA**

**CLAUDIANE AYRES** - Possui graduação em Fisioterapia pelo Centro de Ensino Superior de Campos Gerais (2012). Recebeu diploma de mérito acadêmico, conquistando o primeiro lugar geral da turma de formandos 2012, do curso de Fisioterapia do Centro Superior do Campos Gerais- CESCAGE. Mestre em Ciências Biomédicas - UEPG (2016-2018) Pós-graduada em Fisioterapia Dermatofuncional CESCAGE (2012-2013). Pós- graduada em Gerontologia-UEPG (2017-2018); Pós- graduada em Fisioterapia Cardiovascular (2017-2018); Tem experiência nas áreas de fisioterapia em de Fisioterapia em UTI (Geral, coronariana e neonatal); Fisioterapia Hospitalar, Fisioterapia em DTM e orofacial; Fisioterapia em Saúde do Idoso; Atuou como docente do curso técnico em estética do CESCAGE-2013; Atuou na área de fisioterapia hospitalar e intensivismo (UTI Geral e coronariana)- 2016- 2018; Atualmente, atua como docente em cursos profissionalizantes de estética facial, corporal e massoterapia na Ideale Cursos; Atua também como docente do curso de Fisioterapia do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais- CESCAGE. Atua ainda como docente do curso Tecnólogo em Estética e Cosmetolgoia -UNICESUMAR PG.

## ÍNDICE REMISSIVO

### B

*Bacillus thuringiensis* 34, 35, 36, 47, 48

Biocombustíveis 34, 35, 36, 38, 39, 44, 45, 46

Bronquíolos 14, 18

Brônquios 14, 15, 16, 18, 20

### C

Condiciones laborales 1, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12

### E

Engenharia de tecidos 50, 55, 58, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 71, 74, 78, 80, 81

Envelhecimento celular 62

Enzimas 27, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 57, 58, 73

### F

Frutos verdes de Jenipapo 26

### G

*Genipa americana* Linnaeus 25, 26, 32

Genipina 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 79

### L

Ligninocelulolítico 34, 36, 41, 43, 44, 46

### M

Marsupiais 14, 15, 23

Materiais biocompatíveis 62

Medicina regenerativa 50, 52, 55, 58, 64, 65, 74, 79

### P

Polimerização 40, 50, 52, 54, 57, 69

Polímeros biorreabsorvíveis 62, 67, 68

### R

Reparo ósseo 62, 64

### S

Silicosis 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13

## T

Traqueia 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23

Tuberculosis 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 13

# COLEÇÃO DESAFIOS DAS ENGENHARIAS:

## ENGENHARIA BIOMÉDICA





-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

# COLEÇÃO DESAFIOS DAS ENGENHARIAS:

## ENGENHARIA BIOMÉDICA



-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)