

## Capítulo 5

### Polímeros para a área da Saúde

*Rodrigo Lambert Oréfice & Monique de Alvarenga Pinto Cotrim*

Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais  
Universidade Federal de Minas Gerais

#### 5. Introdução

##### 5.1 Projeto de polímeros avançados para aplicações na Saúde

Com o passar do tempo, tecidos e órgãos do corpo tendem a apresentar progressiva redução de suas propriedades e eficiência. A esse fato, somam-se também as possibilidades de ocorrência de doenças e acidentes que tornam as falhas no funcionamento de órgãos e tecidos mais plausíveis de ocorrerem em situações de envelhecimento médio mais estendido da população. Tais falhas são normalmente corrigidas a partir de procedimentos que envolvem reparação ou substituição das áreas afetadas por implantes autólogos, transplantes e biomateriais. Implantes autólogos, nos quais partes do corpo do mesmo indivíduo servem como sítio doador, se mostram praticamente restritos à correção de falhas pequenas, devido à reduzida disponibilidade de áreas doadoras. Já os transplantes, apesar de avanços significativos nos últimos anos, ainda carecem de disponibilidade irrestrita. Biomateriais poliméricos são polímeros usados em aplicações biomédicas em contato com partes do corpo ou fluidos corpóreos. Eles se destacam por apresentarem grande disponibilidade e ainda por poderem ter seus comportamentos e propriedades alterados através de procedimentos de fabricação.<sup>[1-3]</sup>

Biomateriais poliméricos vêm sendo usados há séculos nas mais diversas situações clínicas ligadas a perdas ou falhas de tecidos e órgãos<sup>[4,5]</sup>. É perceptível que uma primeira geração desses biomateriais poliméricos, que é usada até hoje, se baseava no uso desses

biomateriais com uma finalidade quase que limitada à de preencher espaço inicialmente ocupado por órgãos e tecidos que apresentaram falha. Nesses casos, a presença do polímero permitiria a recuperação da forma e estética da área afetada com a possível consequente restauração das características mecânicas iniciais. Polímeros como o polietileno de alta densidade (PEAD), o polipropileno (PP), poli(metacrilato de metila) (PMMA), o poli(tereftalato de etileno) (PET), entre outros, foram e são utilizados com essa finalidade. Para esses tipos de biomateriais, além de alguma similaridade em termos de propriedades mecânicas com relação ao tecido anfitrião, uma chamada inerticidade (ou bioinerticidade) era alvo importante. Tal inerticidade era frequentemente associada a uma ausência de resposta do corpo em relação à presença do biomaterial, a qual era relacionada com a chamada biocompatibilidade. No entanto, esse conceito de biocompatibilidade passou a ser reestruturado quando se percebeu que <sup>[6,7]</sup>:

- Há sempre alguma resposta do corpo à presença de biomateriais, mesmo essa sendo mínima, representada pelo estabelecimento de uma fina cápsula fibrosa rica em colágeno ao redor do biomaterial;
- Reduzidas respostas do corpo à presença de biomateriais são frequentemente relacionadas com baixas interações biomaterial-tecidos, as quais são responsáveis por falhas nas interfaces e perda do implante;
- Os biomateriais mais comuns, como os citados anteriormente, são não específicos, ou seja, eles não são capazes de atuar de forma similar a órgãos e tecidos (secreção de substâncias, crescimento, multiplicação, defesa do organismo, etc.). Em procedimentos de recuperação de tecidos e órgãos vítimas de falhas, a necessidade de restabelecimento das funções biológicas desses tecidos e órgãos força a introdução do conceito de biomateriais funcionais ou ativos (bioativos), os quais atuariam de forma integrada, não passiva e específica junto ao corpo, visando à recuperação plena das funções primordiais das áreas afetadas;
- Em situações de longo prazo (caso cada vez mais plausível, tendo em vista o envelhecimento médio acentuado da população), a presença de um biomaterial no corpo sempre representará foco de preocupação por eventualmente liberar produtos

tóxicos de degradação, poder ser local de proliferação mais exacerbada de bactérias e tumores, entre outros.

A partir dessas constatações, o conceito de biocompatibilidade foi ampliado no sentido de envolver a possibilidade de atuação de biomateriais como apoio ou mesmo indutor de processos biológicos que permitiriam o restabelecimento pleno das áreas do corpo afetadas. Além disso, definiu-se que uma eventual rotulação de um material como biocompatível deveria passar por uma análise mais estendida e rigorosa de uma série de fenômenos: fenômenos físico-químicos iniciais de interface (adsorção de biomoléculas); resposta dos tecidos e meio corpóreo à presença do material; alterações nos materiais como resultado da ação do ambiente corpóreo sobre esses materiais; reação de alguma outra parte do organismo à presença do material (alergias, infecções, tumores, etc.). Essa nova geração de implantes seria, então, projetada para:

- Promover estabilidade interfacial entre tecidos e implantes e, dessa forma, restringir micromovimentos que são normalmente suficientes para estender o processo inflamatório;
- Apresentar compatibilidade biomecânica visando evitar a redução dos níveis de carregamento mecânico impostos aos tecidos em detrimento dos biomateriais de mais elevados módulos de elasticidade;
- Favorecer a regeneração de tecidos e órgãos a partir da reprodução e reconstrução das matrizes extracelulares e definição de ambientes tissulares efetivos em promover diferenciação e colonização da região com células específicas;
- Ser progressivamente substituído por tecidos saudáveis, como forma de minimizar eventuais impactos negativos da presença dos materiais em longo prazo no corpo.

Questões envolvendo a adsorção de macromoléculas biológicas (proteínas, sistema de complemento, etc.) são identificadas como críticas no estabelecimento de interações biomateriais-tecidos.<sup>[8]</sup> A superfície do biomaterial define a densidade e o modo de adsorção de proteínas. A interação entre células e proteínas adsorvidas define a possibilidade de fixação da célula. Célula fixada tem potencial capacidade de proliferar e

regenerar o tecido anfitrião. Células apresentam específicos receptores localizados nas membranas para interagir e se ligar com proteínas, o que é denominado de biorreconhecimento.<sup>[1-4,9]</sup> Apenas as proteínas adsorvidas que apresentem sítios ativos disponíveis, aspectos conformacionais não alterados e densidade de população adequada poderão ser biorreconhecidas. Caso a superfície de um biomaterial não seja biorreconhecida pelas células, haverá imediatamente a sinalização para o desenvolvimento de um processo inflamatório que será resolvido pela formação de uma cápsula fibrosa que isolará o biomaterial do corpo. Caso ocorra o biorreconhecimento, haverá a possibilidade de colonização da superfície por células que poderão proliferar e estimular a regeneração dos tecidos, fixação de implantes e provocar menor grau de inflamação.

Sabe-se que proteínas adesivas presentes no plasma ou na matriz extracelular (fibronectina, vitronectina, etc.) são reconhecidas por receptores nas membranas celulares chamados de integrinas, por apresentarem sequências de aminoácidos específicas (como a sequência RGDS – arginina-glicina-aspartato-serina). Tais receptores estão ligados a microfilamentos intracelulares, formados por actina, miosina, etc. (citoesqueleto), responsáveis pela adesão celular. As integrinas ainda são ligadas a enzimas RhoA capazes de transmitir informações que governam a atividade celular. Múltiplas interações entre integrinas e superfície de biomateriais (contendo, por exemplo, proteínas adesivas adsorvidas) provocam alterações na morfologia celular, achatando as células e carregando mecanicamente o citoesqueleto. Tal estimulação do citoesqueleto leva a uma ativação de metabolismo intracelular que pode resultar em proliferação. Esse aspecto tem sido explorado no sentido de estimular respostas celulares específicas através da geração de topografias especialmente projetadas para favorecer compressão do citoesqueleto.

Proteínas adsorvidas que mantenham sua estabilidade e especificidade podem gerar superfícies de biomateriais que mimetizam a matriz extracelular (ECM). A matriz extracelular tem uma série de funções importantes a partir da interação com células, já que atua na divisão, na adesão e na mobilidade celular. E ainda favorece a migração, a diferenciação e a apoptose, além de servir como reservatório de biomoléculas ativas (como citocinas e fatores de crescimento).

Forças são geradas por células aderidas que deslizam sobre a superfície dos biomateriais. Actina intracelular está ligada aos receptores nas membranas destinados à adesão celular e servem para transmitir as forças observadas. As tensões produzidas pelas interações células-matriz induzem reorganização do citoesqueleto e contração celular. Assim sendo, o nível de adesão entre células e superfícies de biomateriais é também afetado pelas características mecânicas dos biomateriais, como o módulo de elasticidade. Diferentes módulos de elasticidade podem evocar respostas celulares distintas, como diferenciação de células-tronco e expressão de proteínas. Mais recentemente, biomateriais poliméricos (como hidrogéis) têm sido projetados e preparados para apresentarem específicos módulos de elasticidade visando à promoção de processos celulares de interesse.

Além de processos adesivos, a adsorção de moléculas sinalizadoras ou marcadores na superfície de biomateriais (opsonização) desempenha papel importante na modulação das respostas inflamatórias e imunológicas. Moléculas marcadoras, que incluem imunoglobulinas e fragmentos ligados à ativação do complemento, revelam os biomateriais para um futuro ataque de células fagocitárias (macrófagos). Um fracasso na atividade fagocitária (em geral devido ao tamanho mais estendido dos biomateriais em relação às células) serve como estímulo para a liberação de componentes tóxicos e reativos intracelulares que podem atacar os biomateriais, acelerando processos de degradação.

Tendo em vista a importância de aspectos superficiais em biomateriais, muitas estratégias estão sendo propostas, testadas e usadas relacionadas com alterações na superfície de biomateriais, em especial, em biomateriais poliméricos, visando estabelecer específicas interações e comportamentos quando em contato com ambiente corpóreo, típicos das matrizes extracelulares. Assim, enquanto no passado em muitas aplicações biomédicas, polímeros que já eram usados em outras aplicações eram testados, percebe-se que uma visão mais moderna do assunto define a necessidade de uma percepção sobre os desdobramentos do uso de cada polímero em relação ao comportamento pretendido do biomaterial. Estabelece-se, então, o conceito de projeto de biomateriais poliméricos, ou seja, cada aplicação que exija um comportamento bioativo diferente forçará a preparação de

um específico biomaterial polimérico para 121etero-la. As seguintes estratégias podem ser listadas, as quais objetivam reproduzir, em biomateriais poliméricos, aspectos associadas às matrizes extracelulares:

- Preparação de biomateriais a partir de polímeros naturais extraídos de matrizes extracelulares. Exemplos: colágeno, ácido hialurônico, quitina/quitosana, sulfato de condroitina, fibronectina. Vantagem: grande similaridade com matrizes extracelulares naturais. Desvantagens: baixa estabilidade, propriedades mecânicas pobres e risco de imunogenicidade. Além disso, procedimentos de preparação podem alterar a estrutura dos polímeros naturais, levando à redução da bioatividade;
- Aplicação de polímeros naturais extraídos de matrizes extracelulares na forma de recobrimentos ou enxertias na superfície de polímeros comuns. Nesse caso, pode-se usufruir das propriedades mecânicas do substrato. Por outro lado, há preocupação quanto à estabilidade do recobrimento;
- Enxertia de peptídeos contendo as sequências de aminoácidos de interesse (por exemplo, a sequência RGD). A possibilidade de inserção de grupos pré-selecionados favorece um maior controle sobre a estrutura do biomaterial e seus potenciais impactos e comportamentos;
- Preparação de biomateriais com características morfológicas similares às das matrizes extracelulares. Nesse caso, nanofibras poliméricas baseadas em polímeros como poli(ácido láctico) e seus copolímeros, 121eteroatomos121es121, poli(álcool vinílico), entre outros, são produzidas via métodos como a eletrofiação para reproduzir a estrutura de alta área 121eteroatomo das matrizes extracelulares.

Também são bastante estudadas algumas iniciativas para alterar as características das superfícies de biomateriais poliméricos ou a capacidade desses de liberar moléculas ativas com o intuito de controlar a adsorção de proteínas e, conseqüentemente, a opsonização, para guiar os processos inflamatórios e imunológicos. Algumas dessas iniciativas podem ser citadas como a seguir:

- Alterações superficiais de polímeros, como recobrimentos ou enxertias de moléculas para tornar as superfícies mais hidrofílicas e com capacidade anti-incrustante (*antifouling*), ou seja, de restringir adsorção. O mais importante exemplo

envolve o uso do poli(etileno glicol) e similares que dificulta a aproximação de moléculas à superfície de biomateriais, resultando em limitação de adsorção.

- Liberação de fármacos anti-inflamatórios ou que favoreçam a recuperação tissular (como fatores de crescimento) encapsulados em biomateriais. Além de cumprir suas funções específicas, esses biomateriais liberariam fármacos que permitiriam controle do processo inflamatório.
- Incorporação em biomateriais de mecanismos similares usados por vírus para ludibriar a resposta imunológica: liberação ou imobilização em superfícies de citocinas anti-inflamatórias oriundas de vírus ou receptores (típicos de vírus) capazes de capturar moléculas mediadoras usadas pelo corpo nos processos inflamatórios.
- Mimetização de estratégias usadas por bactérias para ludibriar o sistema imunológico: deposição de recobrimentos com características similares a moléculas sintetizadas por bactérias, as quais permitam a captura de citocinas liberadas durante o processo inflamatório e mesmo sua desativação (desativação de moléculas marcadoras como os fragmentos do sistema de complemento).

## **5.2 Polímeros em aplicações biomédicas**

Há séculos e mais pronunciadamente há algumas décadas, polímeros vêm sendo usados em uma série de aplicações biomédicas na maioria das vezes com o objetivo de preencher espaço em situações nas quais falhas em tecidos naturais resultaram na necessidade de substituições ou reparos. Implantes de silicone (poli(dimetil siloxano)) e lentes intraoculares (hidrogéis) são exemplos de aplicações biomédicas de polímeros que envolvem milhões de procedimentos a cada ano. Além dessas aplicações muito populares, há também um número muito grande de outras que envolvem situações clínicas menos frequentes, mas com grande impacto. Para exemplificar essa variedade e extensão de aplicações biomédicas envolvendo polímeros, a Tabela 1<sup>[2]</sup> lista alguns polímeros usados em aplicações que abrangem apenas a área oftalmológica. A lista extensa de situações clínicas e de polímeros envolvidos permite perceber a variedade de situações onde biomateriais poliméricos são necessários, além daquelas mais conhecidas.

**Tabela 1:** Alguns polímeros e outros materiais usados em aplicações biomédicas na área oftalmológica.

Situações clínicas	Dispositivos	Biomateriais usados
Ptose (queda da pálpebra)	Fios, tubos e faixas percutâneas	Silicone, poliamidas (nylon, supramid), poli(tetrafluoroetileno) (PTFE, teflon), poli(tereftalato de etileno) (dacron) e implante autólogo ou transplante.
Retração palpebral	Placas, lâminas finas, tubo	Enxerto autólogo ou transplante de cartilagem ou dura-máter, tubo de silicone, placa de teflon, silicone ou polietileno poroso.
Perda de tecido mole palpebral e periorbitário (em volta da órbita)	Esponja, placas, grânulos, hidrogel	Silicone, polietileno poroso, poli(ácido lático), poliimida, poli(álcool vinílico), poli(metacrilato de metila), poliacrilamida, colágeno.
Substituição de vias lacrimais	Plugs, tubos e stents	Plugs: silicone e celulose. Tubos: Vidro Pyrex, silicone, teflon; Stents: malha de aço, poliuretano, silicone.
Fratura da órbita ocular	Fios, gel, placas, folhas, lâminas e parafusos	Fixação óssea: poliamidas (supramid), titânio, poli(ácido lático) e seus copolímeros com ácido glicólico, 123eteroatomos123es123. Reposição óssea: silicone, PTFE, hidroxiapatita, polietileno, poli(ácido lático) e seus copolímeros com ácido glicólico, 123eteroatomos123es123.

Preenchimento de cavidade anoftálmicas (substituição do globo ocular)	Esferas	Poliétileno poroso, poli(metacrilato de metila), PTFE, silicone.
Lentes intraoculares e de contato	Lâminas, hidrogéis e hastes	Lentes: poli(metacrilato de metila), silicone, poli(dimetil fenil siloxano), hidrogéis baseados na família de monômeros acrílicos: metacrilato de hidroxietila, ácido metacrílico, metacriloxipropiltrimetoxissilano, acrilato de etila, triétileno glicol dimetacrilato. Hastes: polipropileno. Poliimida, poli(fluoreto de vinilideno), poli(metacrilato de metila).
Implantes para glaucoma (pressão interna elevada no globo ocular)	Válvulas	Silicone, polipropileno, PTFE.
Implantes para liberação controlada de fármacos	Bastões, agulhas	Poli(álcool vinílico), copolímero de etileno e acetato de vinila (EVA), poli(ácido láctico) e seus copolímeros com ácido glicólico, 124eteroatomos124es124.

Como comentado anteriormente, polímeros que inicialmente foram desenvolvidos para aplicações não biomédicas vêm sendo usados nas últimas décadas em aplicações biomédicas. O grau de sucesso desses polímeros nas aplicações biomédicas é elevado se considerado o cenário de curto prazo (até 10-15 anos). Num cenário de médio e longo prazo (> 15 anos), o grau de sucesso é substancialmente reduzido, tendo em vista problemas associados à falta de fixação adequada que leva a micromovimentos, possibilidades de degradação dos polímeros incluindo desgaste, incompatibilidade biomecânica que causa perda de propriedades dos tecidos vizinhos, entre outros. Tais polímeros que visam a

aplicações que garantem estabilidade (ou seja, permanência dos implantes/materiais) podem ser listados como a seguir:

- Polietileno: suturas, cateteres, membranas, próteses ortopédicas e maxilofaciais
- Polipropileno: seringas, membranas, tubos, vasos artificiais, suturas, etc.
- Poli(tetrafluoroetileno) (Teflon): vasos artificiais, clips e suturas e recobrimentos.
- Poli(álcool vinílico): produção de hidrogéis e membranas para a liberação controlada de fármacos e imunisolamento de células.
- Poliamida (Nylon): suturas, tecidos, e membranas.
- Poli(cloreto de vinila) (PVC): recobrimentos, embalagens, tubos, etc.
- Poli(tereftalato de etileno) (PET, Dacron): suturas, tecidos, vasos artificiais, válvulas, etc.
- Poliuretano: próteses, vasos artificiais, cateteres e coração artificial.
- Poli(éter éter cetona) (PEEK): próteses ortopédicas e como matriz na fabricação de compósitos.
- Polissulfona: membranas e próteses.
- Poli(metacrilato de metila) (PMMA): confecção de próteses odontológicas, lentes intraoculares e cimento para fixação de dispositivos ortopédicos.
- Hidrogéis (polímeros reticulados com grande afinidade com água que expandem em ambiente aquoso) – poli(metacrilato de hidroxietila), poli(ácido acrílico), poli(etileno glicol), poli(isopropil acrilamida), etc.: fabricação de hidrogéis para lentes de contato, liberação controlada de fármacos, pele artificial e membranas.
- Poli(dimetil siloxano) (PDMS, silicone): implantes para cirurgia plástica, ortopedia, embalagens.

Já há também uma série de aplicações biomédicas temporárias que faz uso de polímeros biodegradáveis<sup>[10]</sup>, como:

- Poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico) e seus copolímeros: suturas biodegradáveis, matriz para liberação controlada de fármacos, implantes ortopédicos biodegradáveis, suporte para o crescimento de tecidos.
- Poli(hidroxibutirato): matriz para liberação controlada de fármacos.

- Poli(caprolactona) e polidioxanona: suturas, matriz para liberação controlada de fármacos.
- Poli(orto éster): matriz para liberação controlada de fármacos.

Vale mencionar também que polímeros naturais são frequentemente usados em aplicações biomédicas<sup>[11]</sup>, como:

- Alginato: matriz para imobilização de células e enzimas e para liberação controlada de fármacos.
- Sulfato de condroitina: hidrogéis para liberação de fármacos.
- Quitosana: matriz para liberação controlada de fármacos.
- Ácido hialurônico: lubrificante e agente de preenchimento.
- Colágeno: suturas, tecidos, matriz para liberação controlada de fármacos.
- Dextran: expansor de plasma e veículo de fármacos.
- Heparina: agente antitrombogênico usado em cirurgias e tratamentos terapêuticos.

### **5.3 Polímeros avançados e novas estratégias na confecção de biomateriais**

Tendo em vista a premissa de que aplicações biomédicas passam a exigir que biomateriais participem ativamente dos processos de recuperação das regiões tissulares afetadas por falhas, doenças, etc. (mais do que preencher espaço e reparar estética e mecanicamente partes do corpo), uma gama de características desejáveis para esses polímeros pode ser elencada:

- Esses polímeros devem permanecer temporariamente nas regiões afetadas ou em contato com tecidos apenas o suficiente para permitir o crescimento adequado dos tecidos. As velocidades de biodegradação devem ser comparáveis às velocidades de recuperação dos tecidos. Além disso, os produtos de biodegradação devem ser não tóxicos e metabolizáveis pelo organismo.
- Esses polímeros devem possuir características e estruturas superficiais que garantam interação adequada com macromoléculas biológicas de tal forma a evitar adsorção dessas moléculas (como no caso de aplicações cardiovasculares que exigem comportamento não trombogênico) ou de favorecer adsorção específica (nos casos

onde a diferenciação de células-tronco ou a fixação de células se mostram necessárias). Eventualmente, as superfícies dos polímeros em contato com o meio corpóreo devem ser similares à matriz extracelular.

- Esses polímeros devem apresentar interação com células no sentido de guiar o comportamento celular (adesão, colonização, diferenciação, expressão de receptores e mediadores, síntese da matriz extracelular, etc.) visando a: controle do processo inflamatório, resposta imunológica e regeneração tissular.
- Eles devem interagir adequadamente com outros procedimentos terapêuticos, por exemplo, o combate a infecções e tumores, através da liberação de fármacos e favorecimento a técnicas de diagnóstico.<sup>[12]</sup>
- Eles devem ser responsivos, ou seja, capazes de naturalmente responder a estímulos do próprio corpo (como a presença de determinadas moléculas, pH, temperatura, etc.) via liberação de fármacos, biodegradação, mudança de propriedades mecânicas e comportamento (hidrofóbico/hidrofílico) ou de apresentar atuação motivada por estímulo externo (aplicação de campo magnético, luz, aquecimento, ultrassom, etc.).

Seguindo esse escopo, várias estratégias têm sido trabalhadas no sentido de gerar polímeros porosos que maximizem a interação com células, viabilizando colonização e organização celular. Biomateriais poliméricos porosos podem ainda encapsular células e outros componentes ativos durante os procedimentos de fabricação para levar à confecção de dispositivos adequados para crescimento tissular. A seguir, são listadas algumas dessas estratégias.<sup>[13]</sup>:

- Incorporação de partículas lixiviáveis: partículas de sacrifício (sais, polímeros solúveis, etc.) são incorporadas em polímeros durante o processamento dos dispositivos. A extração dos componentes solúveis gera vazios que podem ser ocupados por tecidos durante processos de recuperação tissular.
- Separação de fase induzida por temperatura: poros são gerados a partir de uma separação de fase. Em geral, uma das fases ricas em solvente é eliminada via secagem ou liofilização.

- Eletrofiação ou fiação de solução por sopro: solução contendo polímero é ejetada através de orifícios. As gotas formadas são estiradas através da aplicação de campo elétrico (eletrofiação) ou através de sopro, gerando nanofibras com tamanhos de poros na ordem de nanômetros.
- Sinterização ou colagem induzida por laser: fibras poliméricas são coladas umas às outras através de aquecimento localizado garantido pela aplicação de laser.
- Impressão 3D: técnicas de impressão 3D, como as que envolvem deposição de fundido e fotopolimerização, podem gerar sistemas poliméricos porosos com alta definição e formas adequadas às aplicações.

Outro campo em franco desenvolvimento envolvendo biomateriais poliméricos é aquele que atua com os chamados polímeros inteligentes que respondem a estímulos. Dentre esses, muito tem sido realizado com base em polímeros da família do poli(isopropil acrilamida) que apresentam comportamento termossensível (mudam de comportamento diante de variações de temperatura) e também em polímeros contendo nanopartículas capazes de conferir comportamento ótico ou magnético diferenciados. Deve-se também realçar a combinação entre polímeros e fármacos na forma de híbridos, nos quais fármacos são acoplados em polímeros visando incrementar a atuação dos fármacos em locais definidos, como em ambientes intracelulares (terapia gênica, por exemplo).<sup>[14]</sup> Vários desses polímeros são confeccionados na forma de partículas (via processos de emulsificação ou spray) para favorecer a administração desses sistemas no corpo e viabilizar a fagocitose.

#### **5.4 Biotêxteis e *scaffolds***

Há vários séculos, materiais têxteis têm sido usados como dispositivos e *scaffolds* nos cuidados com a saúde. Entretanto, nos últimos 50 anos, com o avanço no desenvolvimento de fibras artificiais, tal aplicação tem sido ampliada. Esse tipo de material oferece um conjunto de características atrativas, como possibilidade de produção de estruturas em duas e três dimensões, boas propriedades mecânicas (extensibilidade, flexibilidade, resistência à tração), permeabilidade, variedade na seção transversal, comprimento da fibra, entre outras.<sup>[15-16]</sup> Atualmente, de acordo com King, Gupta & Guidoin<sup>[17]</sup> os têxteis relacionados

ao setor biomédico podem ser divididos em duas categorias: têxteis médicos e biotêxteis. O primeiro termo compreende uma vasta gama de produtos, desde curativos a vestuário hospitalar. Já o termo Biotêxtil, derivado da noção convencional de biomateriais, é definido como uma estrutura baseada em fibras têxteis, projetada para ser aplicada dentro do corpo humano, em contato com tecidos biológicos e/ou fluido corporal circulatório, como o sangue<sup>[17]</sup>. Essa categoria de material pode servir ao propósito de dispositivo diagnóstico, substituto para órgãos e tecidos danificados, *scaffolds* (suporte) para engenharia de tecidos. Dessa forma, podem ser empregados em órgãos artificiais, *stent*, telas, membranas, *scaffolds*, sutura, entre outros. Desde o final da década de 1950, conduítes vasculares baseados em têxteis de poli(tereftalato de etileno) (PET), como Dacron, são empregados em reparos cardíacos.<sup>[18]</sup>

Recentemente Wang *et al.*<sup>[19]</sup> propuseram sistema de vedação para *stent* cardíaco baseado em têxtil plano, constituído por multifilamentos de poliéster, dispostos em dois tipos de armação, sendo elas tafetá e sarja. Após o processo de tecelagem, os biotêxteis foram moldados por compressão. A armação sarja proporcionou melhores propriedades mecânicas, sendo adaptável a diferentes diâmetros e dobrável sem comprometimento da estrutura, o que sugere sua possível aplicação via cateter (menos invasivo) e que ofereceria flexibilidade em situações emergenciais, por ser adaptável a anatomias complexas e específicas de cada paciente.<sup>[19]</sup>

Outro exemplo de biotêxtil são as membranas de PTFE empregadas em cirurgias abdominais. Townsend *et al.*<sup>[20]</sup> investigaram a capacidade de uma membrana de poliéster revestida com hidrogel PVA:PVP de impedir a formação de adesão peritoneal. O objetivo era verificar se o material proposto seria tão eficiente quanto a tela de PTFE convencional, aprovada pela FDA. Os pesquisadores observaram que, com aplicação de ambos os materiais, não houve formação de adesão. Entretanto, destacaram que o material com hidrogel apresentou-se intacto após o intervalo investigado, enquanto o dispositivo comercial demonstrou certa descoloração e aparente adesão à parede muscular adjacente<sup>[20]</sup>. A estrutura primária de um biotêxtil é constituída por fibras. Fibras têxteis possuem estrutura em duas fases: uma cristalina, responsável pelas propriedades mecânicas e estabilidade térmica; e outra amorfa, relacionada a características como flexibilidade,

alongamento e elasticidade. Convencionalmente, são consideradas apropriadas para a produção têxtil, fibras com cristalinidade entre 30-70%, pois nessa faixa tendem a apresentar um balanço adequado de propriedades. <sup>[17]</sup>

Uma fibra para ser considerada como têxtil necessita satisfazer alguns requisitos, entre eles: possuir razão entre comprimento e espessura de pelo menos 100; possuir resistência a tração, maleabilidade e flexibilidade adequadas aos processos de produção têxtil; possuir coesão, ou seja, ser capaz de se manter unida a outras fibras após fiada; possuir uniformidade. Em relação à coesão, o perfil longitudinal da fibra e o formato da seção transversal são dois parâmetros importantes. Polímeros naturais, sintéticos e regenerados, assim como metais e derivados de carbono, podem ser empregados na produção dessas fibras. <sup>[21,16]</sup>

Chen *et al.* <sup>[22]</sup> optaram pelo emprego de polímero sintético baseado em poliuretano carbonado de grau médico como revestimento para *stent* de nítolol, como alternativa para contornar obstruções causadas por câncer broncoatraqueal. O têxtil não tecido foi produzido por *spray*, o que resultou em elevada porosidade e flexibilidade. O revestimento contribuiu significativamente para maior força radial de resistência, o que seria fundamental para aplicação proposta, tendo em vista que tal aspecto poderia impedir a migração do *stent* induzida por tosse. <sup>[22]</sup>

De acordo com a literatura, os principais métodos empregados no processo de fiação de fibras artificiais são fiação úmida (*wet-spinning*), fiação a seco (*dry-spinning*), fiação do fundido (*melt-spinning*), e, para produção de nanofibras, eletrofiação (*electrospinning*). <sup>[23,24]</sup>

A fiação úmida baseia-se na solubilização de polímero em solvente, e a passagem da solução polimérica resultante por um banho de coagulação, através de orifícios com o diâmetro desejado. O fluxo da solução polimérica pode ser controlado com utilização de uma seringa, ou aplicação de pressão. <sup>[24]</sup> A maior viscosidade da solução polimérica é desejável, pois inibe a transformação da mesma em gota ao entrar em contato com o líquido. <sup>[25]</sup> No banho ocorre a difusão do solvente para o meio, e a difusão de um não solvente, como água ou ácido, para o filamento, o que promove a precipitação do polímero. A superfície externa consolida mais rápido, formando a *skin* ou a casca. Essa casca torna

mais difícil a transferência de massa do solvente no interior do filamento. Com a difusão do solvente do interior da fibra para o meio, ocorre a redução do volume do polímero no interior, o que faz com que a “*skin*” enrugue. Dessa forma, a seção transversal da fibra, geralmente, é convoluta. Quanto mais rápida se dá a coagulação, menos homogênea é a seção transversal do filamento. A manipulação de parâmetros como polímero empregado, massa molar e concentração, temperatura do banho, razão casca-núcleo e grau de orientação do filamento permite o desenvolvimento de fibras com propriedades físico-mecânicas distintas. Após a fiação, os filamentos são lavados, secos, lubrificados e enrolados<sup>[17]</sup>.

Fernandes *et al.*<sup>[26]</sup> produziram fibras de PLA e vidro bioativo empregando essa técnica. Foram obtidas mantas circulares através de compressão por molde, com tamanho de poro em torno de 100 micrômetros e distribuição aleatória. De acordo com os autores, tal distribuição e tamanho de poros permitiu maior proliferação celular, sendo essa fundamental para aplicação como *scaffold*<sup>[26]</sup>.

Embora semelhante ao método anterior, a fiação a seco consiste em forçar uma solução polimérica através de orifícios em uma câmara com ar quente; devido à elevada temperatura, ocorre evaporação do solvente e com isso a consolidação do polímero como fibra. Tal processo possui custo elevado e menor produtividade, pois a evaporação do solvente não é instantânea. Além disso, pode ser necessário processo subsequente para remover solvente remanescente<sup>[25,23]</sup>. A fiação do fundido consiste no aquecimento do polímero até que este esteja com viscosidade adequada, seguido da fiação por orifícios, e solidificação da fibra. Embora seja um processo economicamente interessante, nem todo polímero pode ser processado dessa forma, tendo em vista que alguns não fundem quando aquecidos e outros para serem fundidos demandam temperaturas muito elevadas, causando alterações na fibra. Esse processo de fiação permite a obtenção de filamentos parcialmente orientados. Temperatura e viscosidade do polímero são parâmetros importantes, pois influenciam a uniformidade do filamento resultante. Após a fiação, os filamentos são lubrificados e outros acabamentos são aplicados com objetivo, por exemplo, de reduzir a eletricidade estática<sup>[25,23]</sup>.

Tal método foi empregado por Li *et al.*<sup>[27]</sup> na produção de filamentos de PDO (fio de polidioxanona) aplicados em malharia por trama, na fabricação de *stent* intestinal biodegradável. Os filamentos foram estirados (*drawing*) visando obter estrutura mais reforçada. Comparados aos dispositivos comercializados atualmente, os *stents* desenvolvidos apresentaram desempenho superior em relação às forças radiais<sup>[27]</sup>.

Já a técnica de eletrofiação emprega campo eletrostático para fiação. Uma determinada corrente é aplicada em uma agulha conectada a um reservatório contendo solução polimérica. Se a corrente elétrica é suficiente para ultrapassar a tensão superficial da solução, ocorre a formação de um cone de Taylor, e um jato polimérico, eletricamente carregado, é acelerado em direção a um coletor, posicionado a certa distância. O coletor pode ser aterrado ou carregado com carga oposta à aplicada na agulha. A solidificação da fibra se dá pelo estiramento do jato polimérico e pela evaporação do solvente. Nessa técnica vários parâmetros devem ser considerados, como distância da agulha ao coletor, velocidade de ejeção, diâmetro da agulha, concentração e viscosidade da solução<sup>[17,28,29]</sup>. Tal estratégia de processamento apresenta algumas vantagens para produção de biomateriais, entre elas, a pouca quantidade de material necessária e a obtenção de estruturas 132eteroatomos com elevada porosidade<sup>[28]</sup>.

Essa técnica foi empregada na fabricação de *scaffold* tubular baseado em blenda de fibroína de seda (*Bombyx mori*) e colágeno (SF/Col), direcionado à aplicação vascular. Melhores resultados foram obtidos empregando água como solvente em vez de ácido acético; e o aumento da concentração SF/Col refletiu em nanofibras com diâmetros maiores. As mantas produzidas foram tratadas com metanol com o propósito de reduzir a solubilidade em água, através da indução da mudança de conformação da proteína para folhas  $\beta$ <sup>[29]</sup>.

Uma variação do processo de eletrofiação, denominada eletrofiação úmida, foi empregada por Smit *et al.*<sup>[30]</sup> na produção de nanofibras orientadas de PVDF (Fluoreto de polivinilideno), PVA e PAN (Poliacrilonitrila)<sup>[30]</sup>. Nessa técnica, o jato polimérico é acelerado em um banho de coagulação, no qual há uma placa metálica aterrada imersa; a fibra formada na superfície do solvente, sofre estiramento no líquido ao ser puxada por uma bobina e, por fim, é enrolada em um cilindro localizado fora do banho<sup>[31,32]</sup>. Khil *et al.*<sup>[33]</sup> empregaram essa estratégia no processamento de fibras de PCL para confecção de biotêxtil por tecelagem plana<sup>[33]</sup>.

Como mencionado anteriormente, após os processos de fiação, as fibras podem ser estiradas para que as cadeias poliméricas sejam alinhadas na direção longitudinal em relação à fibra, permitindo maior grau de empacotamento, com estabelecimento de ligações intermoleculares mais coesas, o que resulta em maior módulo de elasticidade, resistência à tração e recuperação elástica. A maior orientação molecular, além de contribuir para melhores propriedades mecânicas, aumenta a vida útil do material. Polímeros não estirados apresentam menor tempo de prateleira devido à degradação mais acelerada. O processo de *drawing* consiste no enrolamento do fio em torno de dois cilindros giratórios com velocidades distintas. O alongamento é calculado a partir da razão entre essas duas velocidades<sup>[25,23]</sup>.

Tal método pode ser realizado com ou sem aquecimento, ou logo após a fiação do filamento, como na fiação do fundido e fiação úmida. Gaidukovs *et al.*<sup>[34]</sup> aplicaram o método em fibras têxteis baseadas em âmbar/poliamida com intuito de evitar relaxação da matriz polimérica. Qu *et al.*<sup>[35]</sup> adotaram abordagem similar em fibras de quitosana/PVA produzidas por fiação úmida, empregando NaOH (6%) como solução de coagulação. As fibras foram alongadas (20%) em água, e em seguida imersas em etanol. O desempenho mecânico das amostras não foi discutido em relação ao *drawing*, mas apenas considerando a proporção quitosana:PVA presente na blenda. O método a quente é empregado no processamento de fibras como aramida e nylon (sutura), materiais que exigem melhores propriedades mecânicas<sup>[17]</sup>.

Os filamentos resultantes podem ser lisos, considerados mais compactos e com maior módulo de elasticidade, empregados quando há necessidade de maior estabilidade dimensional; ou beneficiados de forma a se tornarem texturizados, sendo torcidos, enrolados ou entrelaçados, com maior volume aparente e menor módulo de elasticidade. Os filamentos podem ser empregados dessa forma, por exemplo, em tecido-não tecido, ou seguirem para ser transformados em fios através do processo de fiação têxtil.

## 5.5 Referências

1. RATNER, B.D.; HOFFMAN, A.S. & SCHOEN, F.J. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. Elsevier Science, Saint Louis, 2014.
2. ORÉFICE, R.; PEREIRA, M. & MANSUR, H. *Biomateriais: Fundamentos e Aplicações*. Ed. Cultura Médica, 2012.
3. TEMENOFF, J.S. & MIKOS, A.G. *Biomaterials: The Intersection of Biology and Materials Science*. Pearson Prentice Hall bioengineering; Pearson/Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J, 2008.
4. PARK, J.B. & LAKES, R.S. *Biomaterials: An Introduction*, 3<sup>rd</sup> ed. Springer, New York, 2007.
5. HENCH, L.L. “The Future of Bioactive Ceramics”. *J Mater Sci: Mater Med*, vol. 26, 2015, pp. 26-86.
6. WILLIAMS, D.F. “On the Nature of Biomaterials”. *Biomaterials*, vol. 30, 2009, pp. 5897-5909.
7. KLOPFLEISCH, R. & JUNG, F. “The Pathology of the Foreign Body Reaction against Biomaterials: Foreign Body Reaction to Biomaterials”. *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 105, 2017, pp. 927-940.
8. WEI, Q. *et al.* “Protein Interactions with Polymer Coatings and Biomaterials”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, 2014, pp. 8004-8031.
9. ZHANG, H. *Et al.* “Design and Applications of Cell-Selective Surfaces and Interfaces”. *Biomacromolecules*, vol. 19, 2018, pp. 1746-1763.
10. PAPPALARDO, D.; MATHISEN, T. & FINNE-WISTRAND, A. “Biocompatibility of Resorbable Polymers: A Historical Perspective and Framework for the Future”. *Biomacromolecules*, vol. 20, 2019, pp. 1465-1477.
11. PARK, S.-B. *et al.* “Biopolymer-Based Functional Composites for Medical Applications”. *Progress in Polymer Science*, vol. 68, 2017, pp. 77-105.
12. VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L. & CUNHA, A.S. “Aplicações Farmacêuticas de Polímeros”. *Polímeros*, vol. 20, 2010, pp. 51-64.

13. LIU, Z. *et al.* “Looking into the Future: Toward Advanced 3D Biomaterials for Stem-Cell-Based Regenerative Medicine”. *Adv. Mater.*, vol. 30, 2018, 1705388.
14. KIM, D. *et al.* “Synthesis and Biomedical Applications of Multifunctional Nanoparticles”. *Adv. Mater.*, vol. 30, 2018, 1802309.
15. BARTELS, V.T. *Handbook of Medical Textiles*. Ed. Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 2011.
16. MAZIZ, A. *et al.* “Knitting and weaving artificial muscles”. *Sci. Adv.*, vol. 3, 2017, e1600327.
17. KING, M.W.; GUPTA, B.S. & GUIDOIN, R. *Textiles as medical implants*. Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 2013.
18. YAMAGUCHI, S. & ASAKURA, T. “Nonanastomotic rupture of thoracic aortic Dacron graft treated by endovascular stent graft placement”. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 61, 2013, pp. 414-416.
19. WANG, F. *et al.* “Flared textile cuff to be apposed on the proximal sealing zone in fenestrated stent-grafts”. *Textile Res. J.*, vol. 84, 2014, pp. 279-289.
20. TOWNSEND, K.L. *et al.* “A Novel Hydrogel-Coated Polyester Mesh Prevents Postsurgical Adhesions in a Rat Model”. *J. Surgical Res.*, vol. 167, 2011, pp. 117-124.
21. RIBEIRO, L. *Introdução à Tecnologia Textil*. Ed. CETIQT/SENAI, 1984.
22. CHEN, W. *Et al.* “Selection and fabrication of a non-woven polycarbonate urethane cover for a tissue engineered airway stent”. *Int. J. Pharmaceutics*, vol. 514, 2016, pp. 255-262.
23. ZHANG, D. *Advances in filament yarn spinning of textiles and polymers*. Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 2014.
24. TAMAYOL, A. *et al.* “Fiber-based tissue engineering: Progress, challenges, and opportunities”. *Biotechnology Adv.*, vol. 31, 2013, pp. 669-687.
25. LORD, P.T. *Handbook of yarn production*. Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 2003.

26. FERNANDES, J.S.; REIS, R.L. & PIRES, R.A. "Wet spun poly-L-(lactic acid)-borosilicate bioactive glass scaffolds for guided bone regeneration". *Mat. Sci. Eng. C.*, vol. 71, 2017, pp. 252-259.
27. LI, G. *Et al.* "Study of heat-setting treatment for biomedical polydioxanone stents". *J. Ind. Textiles*, vol. 46, 2016, pp. 75-87.
28. STEPHENS, J.S. *et al.* "Effects of Electrospinning and Solution Casting Protocols on the Secondary Structure of a Genetically Engineered Dragline Spider Silk Analogue Investigated via Fourier Transform Raman Spectroscopy". *Biomacromolecules*, vol. 6, 2005, pp. 1405-1413.
29. ZHOU, J. *et al.* "Electrospinning of silk fibroin and collagen for vascular tissue engineering". *International J. Biological Macromolecules*, vol. 47, 2010, pp. 514-519.
30. SMIT, E.; BUTTNER, U. & SANDERSON, R.D. "Continuous Yarns from electrospun fibers". *Polymer*, vol. 46, 2005, pp. 2419-2423.
31. WEI, L. & QIN, X. "Nanofiber bundles and nanofiber yarn device and their mechanical properties: A review". *Textile Res. J.*, vol. 86, 2016, pp. 1-14.
32. O'CONNOR, R.A. & MCGUINNESS, G.B. "Electrospun 136eteroato bundles and yarns for tissue engineering applications: A review". *J. Eng. In Medicine*, vol. 230, 2016, pp. 987-998.
33. KHIL, M. *et al.* "Novel Fabricated Matrix Via Electrospinning for Tissue Engineering". *J. Biomed. Mat. Res. Part B: Applied Biomaterials*, vol. 72B, 2005, pp. 117-124.
34. GAIDUKOV, S. *et al.* "Application of amber filler for production of novel polyamide composite fiber". *Textile Research J.*, vol. 86, 2016, pp. 2127-2139.
35. QU, L.J. *et al.* "Antimicrobial Fibers Based on Chitosan and Polyvinyl-alcohol". *Fibers and Polymers*, vol. 15, 2014, pp. 1357-1363.