

RECENTES AVANÇOS NA APLICAÇÃO DE CURATIVOS BIOTECNOLÓGICOS EM FERIDAS COMPLEXAS

Sarah Brandão Palácio* ¹

Considera-se complexa uma ferida de difícil manejo clínico, que não responde aos tratamentos convencionais e a curativos simples, gerando um grande impacto socioeconômico. Geralmente estas feridas estão relacionadas a extensas perdas cutâneas, como as feridas traumáticas, por exemplo, queimaduras e feridas cirúrgicas; infecções; comprometimento vascular e doenças sistêmicas como insuficiência venosa/arterial periférica, hipertensão arterial e diabetes mellitus, que correspondem a cerca de 90% das causas de feridas crônicas¹.

Um importante requisito para o sucesso do manejo das feridas crônicas é a escolha de tratamentos adequados para cada caso. Existem mais de 3000 tipos de curativos no mercado, variando entre curativos relativamente simples e baratos a curativos mais complexos e caros². Segundo a classificação de Fan e colaboradores (2011)³, os curativos podem ser categorizados como passivos; com princípios ativos; biológicos e bioativos. Os curativos passivos são aqueles que não influenciam diretamente nos mecanismos de reparo tecidual e não são oclusivos, como a gaze. Ademais, estes curativos possuem várias desvantagens, como a possibilidade de lesão do epitélio renovado após a retirada da gaze. Já os curativos com princípios ativos têm como função o preparo do leito da ferida em relação ao desbridamento enzimático e ao controle da população bacteriana².

Por outro lado, os curativos biológicos, como os substitutos cutâneos, e os bioativos têm como função influenciar diretamente o processo de cicatrização, através da aplicação de compostos bioativos, como células ou partes ativas delas, no local da ferida, promovendo uma interação ativa e dinâmica com a ferida e o meio ambiente¹. Os curativos bioativos funcionam como arcabouços celulares que mimetizam a matriz extracelular (MEC) e criam um microambiente favorável para a promoção do reparo tecidual, podendo conter outros ativos farmacêuticos, como compostos antimicrobianos⁴. Como resultado, a utilização destes curativos pode reduzir o tempo de fechamento da ferida, bem como melhorar a

qualidade das cicatrizes².

Neste contexto, diversas estratégias terapêuticas na área de engenharia de tecidos têm sido aplicadas na área de cicatrização de feridas complexas no sentido de desenvolver substitutos cutâneos e curativos bioativos. Esta área do conhecimento refere-se à prática de combinar scaffolds, que são construções que mimetizam a MEC, com células ou moléculas biologicamente ativas, em estruturas funcionais⁵. O design do scaffold contendo células desempenha um papel crítico na integração do curativo com o tecido, facilitando o crescimento celular e a diferenciação, proporcionando um ambiente de cicatrização ideal. Além disso, a celularidade presente no local estimula o início da formação do novo tecido⁶.

No entanto, as metodologias convencionais de obtenção destes curativos bioativos apresentam alguns problemas técnicos como a distribuição não uniforme das células, levando a uma cicatrização e regeneração assimétricas do tecido, o que pode ser contornado utilizando a metodologia de Bioimpressão 3D. Esta técnica é uma das mais promissoras para produção de scaffolds para Engenharia de Tecidos, possibilitando a deposição camada por camada com controle preciso do arranjo espacial de componentes funcionais, além de tornar possível a criação de estruturas mais complexas customizadas de acordo com a necessidade e particularidade dos pacientes⁷.

Em paralelo a isso, a escolha de um material seguro e biocompatível para a produção dos scaffolds, que irão carrear e servir de suporte para as células, desempenha um papel fundamental na performance final do tecido substituto. Como resultado, vários tipos de biomateriais avançados estão sendo utilizados e desenvolvidos para a cicatrização de feridas complexas.

Os scaffolds podem ser compostos por diferentes tipos de biopolímeros naturais que podem ser categorizados em duas classes: (i) polímeros naturais à base de proteínas e (ii) polímeros naturais à base de carboidratos. Dentre os polímeros à base de proteínas, destacam-se a

*Maj Dent Aer, Especialista, Mestre e Doutor em Radiologia Odontológica e Imaginologia. Chefe da Radiologia Odontológica e Imaginologia do Grupo de Saúde de São José dos Campos (GSAU-SJ).
e-mail: roquelras@fab.mil.br

gelatina, o colágeno e a elastina. Já dentre os polímeros naturais, baseados em carboidratos, destacam-se a quitosana e a celulose bacteriana (CB). Esses polímeros apresentam as vantagens de serem biocompatíveis e bioativos, promovendo a adesão e proliferação celular².

Dentre estes biopolímeros destaca-se a CB, que pode ser sintetizada por diferentes bactérias aeróbicas utilizando diversos substratos ricos em monômeros de glicose. Este biopolímero de celulose difere da celulose vegetal no que diz respeito a suas características físico-químicas, como alta pureza, biocompatibilidade, alta capacidade de retenção de água, ampla área superficial, alta resistência mecânica, permeabilidade a gases e líquidos e uma estrutura nanofibrilar semelhante à MEC, características que são altamente desejáveis, para que este biomaterial seja aplicado como um curativo do tipo scaffold contendo células em sua estrutura⁸.

Atualmente, o foco das pesquisas envolvendo scaffolds celulares baseia-se no uso de diferentes tipos de células-tronco como as derivadas de cordão umbilical, medula óssea, placenta, músculo e adipócitos. Estas células estão sendo utilizadas no desenvolvimento de substitutos de pele com objetivo de secretar proteínas, citocinas e fatores de crescimento para promover a cicatrização de feridas complexas de diferentes etiologias⁴.

As células-tronco mais comumente estudadas na cicatrização de feridas incluem as células-tronco da pele humana (hSSCs), as células-tronco mesenquimais (MSCs) e as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)⁹.

Os curativos bioativos estruturados em bicamadas têm se destacado na área de engenharia de tecidos, por combinarem propriedades multifuncionais, como antissépticas, antimicrobianas, anti-inflamatórias, bem como promotoras de adesão, migração e proliferação celulares, em um só produto. Além disso, as duas camadas, que apresentam propriedades multifuncionais, diferenciam-se em tarefas distintas: a camada superior protege contra fatores externos e mantém um ambiente úmido enquanto a camada inferior promove a adesão e a proliferação celular¹⁰.

Tendo em vista o exposto, pode-se concluir que as células-tronco oferecem uma fonte celular alternativa promissora para a fabricação de curativos bioativos. Ademais, os avanços na biologia das células-tronco e dos biomateriais, utilizando a técnica de bioimpressão 3D, permitem o design de materiais biopoliméricos com diversas características multifuncionais que buscam promover uma regeneração tecidual eficaz e rápida de feridas complexas.

No entanto, apesar dos importantes e recentes avanços das pesquisas na área de engenharia de tecidos, os curativos bioativos contendo células ainda não se encontram disponíveis no mercado comercial devido à necessidade de mais experimentos pré-clínicos e clínicos que comprovem

sua eficácia e segurança para que estes produtos sejam, de fato, incorporados na prática médica, no manejo de feridas complexas.

Referências

1. Bullos, B. S., Bullos, B. S., Morais, M. E. F. F., Morais, M. I. F. F., & de Oliveira Farias, I. (2022). Feridas complexas e seus tratamentos alternativos: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 5, e10010-e10010.
2. Memic, A., Abdullah, T., Mohammed, H. S., Joshi Navare, K., Colombani, T., & Bencherif, S. A. (2019). Latest progress in electrospun nanofibers for wound healing applications. *ACS Applied BioMaterials*, 2(3), 952-969.
3. Fan K, Tang J, Escandon J, Kirsner RS. State of the art in topical wound-healing products. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127 Suppl 1:44S-59S.
4. Qin, J., Chen, F., Wu, P., & Sun, G. (2022). Recent advances in bioengineered scaffolds for cutaneous wound healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 841583.
5. Van Belleghem, S., Torres Jr, L., Santoro, M., Mahadik, B., Wolfand, A., Kofinas, P., & Fisher, J. P. (2020). Hybrid 3D printing of synthetic and cell-laden bioinks for shape retaining soft tissue grafts. *Advanced Functional Materials*, 30(3), 1907145.
6. Sarkar, S., & Poundarik, A. A. (2022). Bioactive wound dressings for the management of chronic non-healing ulcers (CNHU) - A review of clinical and translational studies. *Materialia*, 21, 101269.
7. Guo, L., Niu, X., Chen, X., Lu, F., Gao, J., & Chang, Q. (2022). 3D direct writing egg white hydrogel promotes diabetic chronic wound healing via self-relied bioactive property. *Biomaterials*, 282, 121406.
8. Raut, M. P., Asare, E., Syed Mohamed, S. M. D., Amadi, E. N., & Roy, I. (2023). Bacterial cellulose-based blends and composites: Versatile biomaterials for tissue engineering applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 986.
9. Zhang, M., Xing, J., Zhong, Y., Zhang, T., Liu, X., & Xing, D. (2023). Advanced function, design and application of skin substitutes for skin regeneration. *Materials Today Bio*, 100918.
10. Luneva, O., Olekhovich, R., & Uspenskaya, M. (2022). Bilayer hydrogels for wound dressing and tissue engineering. *Polymers*, 14(15), 3135.