

## DESENVOLVIMENTO DE SCAFFOLDS COMBINANDO A TÉCNICA DE BIOIMPRESSÃO 3D E ELETROFIAÇÃO PARA USO NA ENGENHARIA DE TECIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Maurício Alejandro Ramos Flores<sup>1</sup>; Willams Teles Barbosa<sup>2</sup>; Ana Paula Bispo Gonçalves<sup>3</sup>; Jaqueline Leite Vieira<sup>3</sup>; Milena Botelho Pereira Soares<sup>3</sup>; Josiane Dantas Viana Barbosa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Graduando em Engenharia Mecânica; Iniciação Científica – CNPq; mauricio.flores@aln.senaicimatec.edu.br

<sup>2</sup>Centro Universitário SENAI CIMATEC; Salvador-BA; josianedantas@fieb.org.br;

<sup>3</sup>Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz. FIOCRUZ, Salvador-BA;

### RESUMO

A engenharia tecidual é uma área da medicina regenerativa que busca a reconstrução de tecidos lesionados por meio da criação de estruturas tridimensionais (*scaffolds*) que servem de suporte para a reconstrução do tecido natural. Duas técnicas utilizadas para esse fim são a eletrofiação e a bioimpressão. A eletrofiação é utilizada para criação de fibras de tamanho micro ou nanométrico através de um campo elétrico, utilizando biomateriais. A bioimpressão utiliza os biomateriais para a criação de estruturas 3D com geometrias e padrões mais complexos e controlados. Ambas as técnicas possuem vantagens e desvantagens, e a combinações pode gerar estruturas mais eficientes na mimetização de estruturas naturais, que auxiliem na regeneração tecidual. Mesmo sendo duas tecnologias amplamente estudadas, a utilização combinada de ambas ainda é algo novo e sem muita padronização. Portanto, esse estudo tem como objetivo desenvolver *scaffolds* de policaprolactona a partir da combinação das duas técnicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Eletrofiação; bioimpressão 3D; *scaffolds*; policaprolactona.

### 1. INTRODUÇÃO

A engenharia de tecidos utiliza materiais biocompatíveis, biodegradáveis e bioreabsorvíveis para a produção de estruturas semelhantes a matriz extracelular natural dos tecidos, de modo a favorecer o crescimento celular, formando futuramente um tecido que similar aos naturalmente produzidos pelos organismos. Nesse intuito, diferentes metodologias permitem a construção dos *scaffolds*, que são estruturas que que dão suporte mecânico e atuam como reguladores para o crescimento celular, possibilitando a passagem de nutrientes e metabólitos, dentre elas podemos destacar a eletrofiação e a bioimpressão 3D.

Por meio da técnica de eletrofiação é possível obter fibras finas, que juntas formam uma espécie de “manta” fibrosa.<sup>1</sup> A eletrofiação é um processo de fabricação amplamente utilizado na engenharia de materiais e na bioengenharia. Envolve a criação de uma solução, que posteriormente é colocada em uma seringa com uma agulha, ligada a uma fonte, ao ejetar a solução através da agulha a tensão eletromagnética vence a tensão superficial formando a fibra.

A bioimpressão 3D é uma técnica de manufatura aditiva. Trata-se de um método que consiste na deposição camada por camada de biomateriais associados ou não a células com controle preciso do arranjo espacial de componentes funcionais com arquiteturas bem definidas e reprodutíveis, permitindo a criação de um modelo 3D preciso de um tecido ou órgão para um determinado paciente.<sup>2</sup> Essa técnica permite a utilização de biopolímeros termoplásticos, gerando estruturas mais rígidas e com melhores propriedades mecânicas, ou hidrogéis, que dão origem a *scaffolds* com textura mais gelatinosas, com baixa propriedade mecânica, mas que permitem a incorporação direta de células, dando origem as biotintas.

Dentre os materiais utilizados para a fabricação de *scaffolds* de ambas as técnicas, tem-se o PCL (policaprolactona), que é um poliéster biodegradável, biocompatível e é aprovado para o uso médico pelo órgão do governo americano FDA<sup>3</sup>. Por conta de suas características mencionadas, aliada as boas propriedades mecânicas, o PCL tem despertado notável interesse na engenharia de tecido, contudo, a produção de *scaffolds* utilizando a PCL não permite a incorporação direta das células, necessitando de uma posterior deposição.<sup>3</sup> Em contrapartida, é possível encontrar biomateriais, como o ácido hialurônico, que permite a formação de biotintas e *scaffolds* com propriedades mais amigáveis ao crescimento e deposição celular direta, porem com baixa propriedades mecânicas.

Portanto, esse trabalho tem como objetivo a produção de *scaffolds* a partir da combinação das técnicas de eletrofiação e bioimpressão utilizando os equipamentos presentes no laboratório. Atualmente, o projeto encontra-se em fase de levantamento de dados e fundamentação teórica para posterior montagem do planejamento do experimento.

## 2. METODOLOGIA

Inicialmente foi realizado uma prospecção de artigos relacionados ao tema em base de dados (*Web of Science*), possibilitando o estudo sobre parâmetros já testados por outros estudos de eletrofiação e bioimpressão 3D, as palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: 3D *bioprinting*, *electrospinning*, *scaffolds* e *tissue engineering*. Foi possível notar que para a eletrofiação, os parâmetros que mais influenciam nas características finais do *scaffold*, são: tensão elétrica submetida ao sistema, distância entre as bombas e o coletor, RPM do tambor coletor, além da concentração de PCL (%m/v) na solução. No caso da bioimpressão, dentre os parâmetros variáveis, vale destacar a concentração do hidrogel, tempo de cura, concentração celular e a velocidade de impressão.

Por se tratar de muitos parâmetros variáveis, alguns deles estão sendo escolhidos para serem estudados experimentalmente no presente estudo. O trabalho será dividido em duas etapas, geração dos *scaffolds* por eletrofiação, seguida da etapa de bioimpressão sob os moldes gerados na primeira etapa, a fim de produzir *scaffolds* híbridos.

Para os *scaffolds* produzidos por eletrofiação, os parâmetros variados serão a concentração da solução e a vazão de saída, e para a fase da bioimpressão serão: concentração do hidrogel e tempo de fotocuração.

Os *scaffolds* produzidos a partir da eletrofiação variando os parâmetros citados acima serão submetidos a testes de tração, microscopia eletrônica de varredura e ângulo de contato. Os parâmetros que gerarem o molde com melhor comportamento nos ensaios será selecionado para a etapa posterior de bioimpressão.

Os *scaffolds* escolhidos serão acoplados a bioimpressora 3D, dando início a segunda fase do projeto, na qual diferentes hidrogéis e biotintas, com diferentes tempos de fotocuração serão depositados sob a estrutura proveniente da primeira etapa. Os *scaffolds* híbridos serão submetidos a ensaio mecânico por compressão, absorção, microscopia eletrônica de varredura e viabilidade celular.

## 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A eletrofiação é uma técnica utilizada na produção de fibras finas e uniformes a partir de soluções poliméricas. Esta envolve a aplicação de um campo elétrico em uma solução polimérica líquida, que resulta na formação de um jato fino que é esticado eletrostaticamente até se solidificar e formar uma fibra contínua.<sup>1</sup>

O processo de eletrofiação é influenciado por uma série de fenômenos físicos e químicos que ocorrem na solução polimérica durante a aplicação do campo elétrico, por exemplo, a concentração da solução, a viscosidade, a tensão superficial o diâmetro do orifício da agulha, a força do campo elétrico. A solução polimérica é geralmente preparada dissolvendo-se o polímero em um solvente adequado. Quando um campo elétrico é aplicado à solução, a carga elétrica é transferida para as moléculas do polímero, que então são atraídas pelo polo oposto do campo elétrico.<sup>3</sup>

À medida que a solução é submetida ao campo elétrico, ocorrem vários fenômenos, incluindo a formação de uma gota no orifício da agulha, a deformação desta devido às forças eletrostáticas, a formação de um jato fino a partir da gota, e por fim, a solidificação do jato que ocorre no coletor para formar uma fibra contínua.

A policaprolactona (PCL) é um polímero sintético muito utilizado para criação de *scaffolds* por eletrofiação, isso por suas características extremamente vantajosas em relação a outros polímeros como biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, propriedades mecânicas ajustáveis e versatilidade para combinar com outros materiais.<sup>4</sup>

A bioimpressão 3D é uma técnica que utiliza impressora 3D para criar estruturas tridimensionais de tecidos vivos e órgãos humanos a partir de células vivas e biomateriais. Essa técnica tem o potencial de revolucionar a medicina regenerativa, permitindo a produção de tecidos e órgãos personalizados para pacientes que precisam de transplantes.<sup>2</sup> A presente tecnologia consiste na criação de um modelo digital em três dimensões do tecido ou órgão desejado. Esse modelo é então enviado para uma impressora 3D que utiliza um sistema de deposição de materiais para adicionar as células vivas e os biomateriais.

Em ambos os processos pode-se obter *scaffolds*, que são estruturas tridimensionais que mimetizam o ambiente extracelular, possibilitando a passagem de nutrientes e metabólitos. Estes fazem também o papel de suporte físico para as células. Essas características em conjunto propiciam a adesão, migração, proliferação e diferenciação celular.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visando a produção de estruturas otimizadas de suporte para regeneração de tecidos, espera-se padronizar a produção de *scaffolds* híbridos, combinando as técnicas de bioimpressão 3D e eletrofiliação, gerando estruturas suporte para o crescimento celular.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), CAPES e FIOCRUZ. E ao SENAI CIMATEC pela oportunidade no desenvolvimento da pesquisa.

## 5. REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> GRGURIC, Tamara; MIJOVIC, Budimir; ZDRAVEVA, Emilija; GOVORCIN, Emi; SILVAC, Igor; UJCIC, Massimo; DEKARIS, Iva; TRCIN, Mirna; VUKOVIC, Anamarija; KUZMIC, Suncica; LEDIC, Andrea; COP, Maja; LOGARUSIC, Marijan. **Electrospinning of PCL/CEFUROXIM fibrous scaffolds on 3D printed collectors**. Tylor & Francis, 2020.
- <sup>2</sup> OLIVEIRA, Naila; ROBALLO, Kelly; NETO, Antônio; SANDINI, Thaisa; SANTOS, Amilton; MARTINS Daniele; ABROSIO, Carlos. **Bioimpressão e produção de mini-órgãos com células Tronco**. *Pesq. Vet. Bras*, 2017.
- <sup>3</sup> MENEZES, Felipe. **Eletrofiliação de nanofibras poliméricas para uso em engenharia tecidual**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.
- <sup>4</sup> RYCHTER, Marek; KORZYC, Anna; MILANOWSKI, Bartłomiej; JAREK, Marcin; MACIEJEWSKA, Barbara; COY, Emerson; LULEK, Janina. **Cilostazol-Loaded( $\epsilon$ -Caprolactone) Electrospun Drug Delivery System for Cardiovascular Applications**. Berlin: Springer, 2018.