

Métodos avançados para tratamento de queimaduras: uma revisão

Advanced methods for the treatment of burns: a review

Métodos avanzados para el tratamiento de quemaduras: una revisión

Luciana Pastena Giorno, Leonardo Ribeiro Rodrigues, Arnaldo Rodrigues dos Santos Junior

RESUMO

Introdução: As lesões cutâneas por queimadura são consideradas uma das causas frequentes de mortalidade e grave incapacidade em longo prazo. Visando a reabilitação desses indivíduos, materiais biocompatíveis destinam-se a mimetizar a matriz extracelular em um microambiente para o crescimento de células *in vitro*. **Objetivo:** Apresentar metodologias desenvolvidas no tratamento de lesões de pele. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa na qual o levantamento bibliográfico deu-se por fontes de evidência primária e secundária, tais como: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (MEDLINE) via PubMed e SciVerse Scopus. Como complementaridade na pesquisa, livros e endereço eletrônico de associações médicas-científicas e governamentais correspondentes a publicações dos últimos cinco anos foram utilizados. **Resultados:** Verificaram-se diferentes possibilidades para o tratamento de lesões de pele. Dentre as quais, o desenvolvimento de "Materiais Inteligentes" e sua interação com o tecido biológico numa leitura simultânea de biomarcadores capazes de replicar funções de órgãos seria auspicioso, em um sistema de cultura dinâmico e tecnologia futurista. **Conclusão:** Técnicas promissoras avançam no desenvolvimento de substitutos de pele funcionais em sua organização multiescalar.

DESCRITORES: Técnicas *in vitro*. Materiais Biocompatíveis. Queimaduras. Polímeros.

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous burn injuries are considered one of the frequent causes of mortality and severe long-term disability. Aiming at the rehabilitation of these individuals, biocompatible materials are intended to mimic the extracellular matrix through a microenvironment for cell growth *in vitro*. **Objective:** To present methodologies developed in the treatment of skin lesions. **Methods:** This is a narrative review which was based on primary and secondary evidence sources, such as: National Library of Medicine of the United States of America (MEDLINE) through PubMed and SciVerse Scopus. As a complement to the research, books and electronic address of medical-scientific and governmental associations corresponding to publications of the last five years were used. **Results:** There were different possibilities for the treatment of skin lesions. Among them, the development of "Intelligent Materials" and their interaction with biological tissue in a simultaneous reading of biomarkers capable of replicating organ functions would be auspicious, in a dynamic culture system and futuristic technology. **Conclusion:** Promising techniques advance towards the development of functional skin substitutes in their multiscalar organization.

KEYWORDS: In Vitro Techniques. Biocompatible Materials. Burns. Polymers.

RESUMEN

Introducción: Las lesiones cutáneas resueltas de quemaduras son consideradas una de las causas frecuentes de mortalidad y grave incapacidad a largo plazo. Visando la rehabilitación clínica de estos individuos, los materiales biocompatibles se destinan a mimetizar la matriz extracelular a través de un microambiente para el crecimiento de células *in vitro*. **Objetivo:** Exponer metodologías desarrolladas en el tratamiento de lesiones de piel. **Método:** Se trata de una revisión narrativa donde el levantamiento bibliográfico se dio por fuentes de evidencia primaria y secundaria, tales como: la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América (MEDLINE) vía PubMed y SciVerse Scopus. Como complementariedad en la investigación, libros y los sitios en internet de asociaciones médicas-científicas y gubernamentales correspondientes a publicaciones de los últimos cinco años se utilizaron. **Resultados:** Se verificaron diferentes posibilidades para el tratamiento de lesiones de piel. Entre las cuales, el desarrollo de "Materiales Inteligentes" y su interacción con el tejido biológico en una lectura simultánea de biomarcadores capaces de replicar funciones de órganos sería auspicioso, en un sistema de cultura dinámica y tecnología futurista. **Conclusión:** Técnicas prometedoras avanzan en el desarrollo de sustitutos de piel funcionales en su organización multiescalar.

PALABRAS CLAVE: Técnicas *in vitro*. Materiales Biocompatibles. Quemaduras. Polímeros.

INTRODUÇÃO

Qualquer alteração na homeostasia do organismo, como perda de funcionalidade por meio de alterações patológicas ou trauma, gera complicações^{1,2}.

As lesões cutâneas por queimadura ocasionada por produtos químicos, agentes elétricos, radioativos ou térmicos^{3,4} são consideradas uma das causas frequentes de mortalidade e grave incapacidade em longo prazo, indo além de danos físicos³. Representam um agravo expressivo à saúde pública de aproximadamente 180.000 casos de queimaduras fatais por ano, de acordo com a Organização Mundial da Saúde³.

Segundo o Ministério da Saúde, cerca de um milhão de pessoas sofrem queimaduras no Brasil anualmente⁴. Uma vez que ambientes domésticos são suscetíveis para esse contexto, crianças e indivíduos de baixa renda configuram-se nas maiores vítimas^{3,4}.

Além da alta incidência mundial³, o impacto econômico nos Estados Unidos da América gerado por pacientes que apresentaram queimadura com mais de 10% de comprometimento da área total da superfície corporal (TBSA) foi, em média, de US\$ 269.523 para aqueles que sobreviveram e de US\$ 361.342 para aqueles que foram a óbito, segundo a *American Burn Association*⁵.

Ademais, enxertos ou implantes se tornam necessários, pois o tamanho da lesão excede a capacidade natural de recomposição do tecido, inviabilizando enxertia autóloga^{6,7}.

O tratamento por transplante homólogo se torna uma alternativa viável, uma vez que interage com a interface corporal e favorece o processo de restauração tecidual, aumentando as chances de sobrevivência do grande queimado⁷.

Entretanto, o levantamento estatístico da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos no período de janeiro a setembro de 2017 constata um número de transplantes de tecidos totais de 11.638, em que somente 21 caracterizavam-se pele (0,1 por milhão de população - pmp)⁸.

Consequentemente, uma equação desigual de oferta e demanda acaba não suprimindo a necessidade do país^{8,9} com quatro bancos de pele existentes (Porto Alegre, Curitiba, Rio de Janeiro e São Paulo)¹⁰, bem como, a falta de leitos em unidades de terapia intensiva e/ou infraestrutura adequada, resistência cultural e políticas de saúde locais que agravam o cenário na prática clínica⁵.

Vale ressaltar que o transplante não é isento de rejeição, uma vez que variáveis locais e sistêmicas interferem na reparação tecidual juntamente com medicamentos administrados^{11,12}.

Nesse cenário, surge a engenharia tecidual, que consiste numa ciência interdisciplinar e aplicada que utiliza conhecimentos das ciências biomédicas e ciências exatas, como química, física e engenharia, para desenvolver tecidos ou órgãos artificiais¹². Pode ser aplicada à produção de pele artificial, cartilagens e tecidos ósseos. Os tecidos podem ser produzidos por meio do crescimento e proliferação de células sobre um substrato temporário (biodegradáveis ou biorreabsorvíveis).

Por serem temporários, os substratos não precisam ser removidos cirurgicamente, sendo eliminados do organismo por vias fisioló-

gicas. Na grande maioria das vezes, esses substratos de crescimento mimetizam a matriz extracelular (MEC) do tecido ao qual será implantado.

Esta metodologia permite: 1) Ajustar sua produção conforme demanda clínica, por ser tratada de substratos sintéticos, 2) Tendo em vista acelerar o processo de recomposição tecidual, os substratos podem ser enriquecidos com moléculas que estimulem o crescimento e proliferação de células, 3) Minimiza a ocorrência de rejeição por utilizar as células do próprio paciente e; 4) Elimina-se a morbidade de um enxerto autólogo¹³.

Os substratos tridimensionais produzidos permitem ainda difusão de nutrientes e oxigênio, além do estabelecimento de um ambiente mecânico e biológico apropriado para regeneração de tecidos. Trata-se de um método bastante promissor para o uso em lesões extensas de pele¹³.

Dados indicam que esses produtos biotecnológicos na área da saúde humana vêm sendo utilizados nos setores público e privado numa circulação de 1,5 milhão em âmbito mundial¹⁴, com projeção de crescimento de 17,2% entre os anos 2015 e 2023 em valores superiores a US\$ 3,87 bilhões¹⁵.

Em 2014 no Brasil esse mercado atingiu cerca de R\$ 19,7 bilhões, no entanto, a dependência de matéria-prima utilizada (biomateriais) faz com que importações sejam frequentes¹⁴.

No intuito de acompanhar as mudanças no perfil epidemiológico, demográfico e social que elevam a exigência quanto à excelência de diagnósticos e tratamentos por tecnologias de ponta¹⁵, essa revisão narrativa tem como objetivo apresentar metodologias desenvolvidas no tratamento de lesões de pele.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa na qual o levantamento bibliográfico deu-se por fontes de evidência primária e secundária, tais como: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (MEDLINE) via PubMed; bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); *Cochrane Library*; *SciVerse Scopus*; *Web of Science* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) pelo Portal da Bases em Ciências da Saúde (BVS).

Como complementaridade na pesquisa, livros e endereço eletrônico de associações médicas-científicas e governamentais correspondentes a publicações dos últimos cinco anos foram utilizados.

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) de vocabulário nacional foram: Técnicas *in vitro*; materiais biocompatíveis; queimaduras e polímeros. Respectiva terminologia estrangeira (inglês/espanhol) foi aplicada, juntamente com o "AND" de Operador booleano para a pesquisa em questão.

Subsequente, leitura e análise dos textos de fundamentação relevante resultaram como critério de inclusão dos artigos. Selecionou-se a ideia principal de cada trabalho pesquisado e, agrupados por semelhanças e diferenças de informações dos autores estabelecidos, desenvolveu-se o texto.

Excluídos artigos que apresentaram duplicidade em mais de uma base de dados pesquisada, que não contemplavam o tema, artigos não disponíveis eletronicamente ou incompletos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Engenharia de Tecidos

A maioria dos órgãos, formados por conjunto de tecidos, são constituídos por células e MEC. Características estruturais quanto ao grau de rigidez, elasticidade e tensão são dadas pelo tipo hegemônico de fibras presentes nos tecidos vivos, compondo propriedades distintas e estabelecendo sua funcionalidade¹. Especificidades estas, de compreensão determinante no desenvolvimento de materiais adequados que englobem características tais para utilização efetiva no organismo humano com injúria tissular^{1,14}.

Somando a interdisciplinaridade, inovação e o aperfeiçoamento de técnicas visando à mimetização do enxerto autólogo que ainda se faz um desafio a ser superado em nosso meio, a área de engenharia de tecidos surge para elucidar as relações estrutura-função em tecidos normais e doentes¹⁴.

É entendida como a aplicação dos princípios das ciências exatas à criação e reparo de tecidos, utiliza de algumas estratégias gerais como: a) uso de fontes celulares autógenas (ou autólogas); b) produção de arcabouços tridimensionais para tecido alvo danificado; c) sistemas de cultura de tecidos que estimulem a proliferação celular *in vitro* e; d) utilização de substâncias indutoras da regeneração de tecidos danificados^{16,17}.

Pondera-se a regulamentação governamental estabelecida pela Organização Internacional para Padronização da Manufatura de Dispositivos Médicos (ISO 10993) que determina a avaliação biológica por meio de testes num gerenciamento de riscos, uma vez que a interação material-tecido suscita reações imunológicas adversas¹⁸.

Equivalentes Tissulares

A biocompatibilidade de um material relaciona-se ao processo de adsorção de diferentes tipos de proteínas em sua superfície. Essas proteínas podem ser reconhecidas por receptores transmembranares da célula e favorecer sua adesão^{16,17,19}.

Mediante reações de modificação funcional na superfície dos materiais de cadeias poliméricas escolhidas, a bioatividade se torna exequível através do meio biológico estabelecido, ou seja, o material poderá interagir com a interface do organismo e favorecer o crescimento celular^{16,17,19}.

Os diferentes componentes desenvolvidos para equivalentes tissulares permitem a facilidade de se optar pelo dispositivo mais adequado para a aplicação desejada e viabilizam a associação de materiais distintos, podendo resultar num novo dispositivo com características superiores ao inicial²⁰.

Esses componentes são conhecidos como biomateriais, que podem ser aplicados na forma de fibras, membranas, hidrocoloides, hidrogéis e espumas²⁰.

Williams¹⁷ define um biomaterial como uma substância desenvolvida em uma forma definida que, sozinha ou como parte de um sistema complexo, é usada para direcionar o curso de qualquer procedimento terapêutico ou de diagnóstico, por meio do controle das interações com os componentes vivos, em seres humanos ou na medicina veterinária.

Um biomaterial deve atender várias exigências para implantação, por meio de variáveis como: a) forma de produção da matéria prima; b) processamento; c) controle sanitário; d) qualidade; e) aplicabilidade e f) *follow-up* dos pacientes após o implante, visto que algumas características são críticas para a sua utilização¹⁶⁻²⁰.

Dentre os biomateriais mais utilizados, estão os materiais poliméricos, sejam eles naturais ou sintéticos²⁰.

Dos polímeros que compõem uma ramificação natural, estão os polissacarídeos (quitosana, alginato, celulose, ácido hialurônico, amido e outros) e proteínas (colágeno, gelatina, fibrina, seda e outros). Geralmente, esses polímeros são biorreabsorvíveis, pois apresentam uma degradação enzimática em sua cadeia principal. Também se mostram capazes de sustentar a adesão e crescimento celular. No entanto, caracterizam-se como desvantagens a pouca resistência mecânica e a variação em sua decomposição¹⁶⁻²⁰.

Em contraposição, polímeros sintéticos são de fácil controle na síntese de suas propriedades moleculares e físicas. Projetados como arcabouços de porosidade variável, possibilitam a troca de nutrientes pela interconectividade dos poros presentes em sua estrutura gerada em vários níveis e escalas, tendo em vista a biodegradação e biorreabsorção¹⁶⁻²⁰.

Geralmente, degradados por hidrólise, alguns exemplos de polímeros poliésteres alifáticos são: a-hidroxi ácidos como o poli(ácido glicólico) (PGA) e seus compostos, poli(e-caprolactona) (PCL) com características flexíveis e baixa degradação e poli(ácido L-láctico) (PLLA) de maior resistência à tração¹⁶⁻²⁰.

Determinando alternativas quanto à utilização desses polímeros, o desenvolvimento da MEC para configuração do tecido sintético é estabelecido.

Técnicas de Manufatura de Arcabouços Poliméricos

A prática de cultura de células associada ao equipamento chamado "biorreator" possibilita a indução de respostas celulares mais rápidas²¹. Para que seja viabilizado esse processo, torna-se necessária a utilização de arcabouços projetados e manufaturados com características físicas específicas, ou seja, controlando variáveis relacionadas à estrutura e aos poros, como: a) tamanho (diâmetro); b) interconectividade e; c) distribuição²⁰. Reproduz-se, assim, um suporte estrutural para fixação, proliferação e diferenciação das células, auxiliando na reparação tecidual por expressão fenotípica desejável¹⁹.

Na área de engenharia de tecidos utilizam-se várias técnicas para a manufatura de arcabouços, porém na área de regeneração tecidual, especificamente de epitélios, as técnicas mais utilizadas acabam envolvendo em sua maioria materiais poliméricos²⁰.

Posto que métodos convencionais e de processamento simples carecem do controle preciso da arquitetura interna do arcabouço, metodologias novas e complexas, de aprimoramento das técnicas existentes e/ou associação de ambas, são desenvolvidas por diversos pesquisadores que ainda investigam vantagens e desvantagens por intermédio destas, na produção de equivalentes tissulares para alívio e sobrevida do paciente^{1,20}. Alguns exemplos são:

A. Formação de espuma ou *gas-in-liquid foam templating*: utilizando gás como agente porogênico, caracteriza-se como uma técnica simples, entretanto, de difícil controle quanto às dimensões e distribuição dos poros. Requer uma escolha adequada do gás para o tipo de polímero que irá aplicar²²;

B. Lixiviação/*Solvent Casting*: pode ser aplicada na manufatura de membranas porosas. Para isso, é necessário realizar uma mistura de um tipo de polímero e agente porogênico (escolhidos conforme necessidade). Contudo, existe a possibilidade de gerar resíduos indesejáveis no interior do material em decorrência do próprio processo²³;

C. Moldagem por compressão: consiste em realizar uma mistura homogênea do material escolhido junto com o agente porogênico. Posteriormente, ocorre efetivamente a aplicação da "moldagem por compressão", pois a mistura sofre a compressão em um molde previamente escolhido (com pressão adequada) e acaba por deixar o material no formato desejado²⁴;

D. Técnica de *Airbrush*: em geral, é utilizada para a manufatura de tecidos. Dependendo da forma como o material é depositado, essa técnica pode produzir uma estrutura considerada adequada para aplicações direcionadas à área de engenharia de tecidos (servindo como suporte celular)²⁵;

E. Eletrofiação ou *Electrospinning*: técnica utilizada para manufatura de fibras, em que o processo consiste em carregar o polímero por meio de uma diferença de potencial. Esse fenômeno físico faz com que o material seja depositado em um alvo com geometria escolhida, sendo que a espessura final do tecido formado pode ser controlada pelo tempo de deposição^{25,26};

F. Rotofiação ou *Rotary Jet-Spinning*: técnica em que o polímero, armazenado no reservatório do equipamento, é rotacionado até a velocidade ideal e impulsionado para fora do mesmo através de orifícios. O polímero, ao sair do reservatório, forma fibras que são depositadas no coletor do equipamento. Apresenta vantagens pelo custo comercial reduzido, equipamento de fácil construção e elevada taxa de produção quando comparada ao processo de eletrofiação comumente utilizado²⁷;

G. Bioimpressão: tecnologia de manufatura aditiva aplicada na engenharia de tecidos. Esta técnica é capaz de desenvolver tecidos com semelhanças biológicas, ou seja, que contenham estrutura física adequada e parte biológica integrada. A arquitetura tridimensional é projetada mediante *softwares* específicos que comandam o processo de manufatura, camada por camada, até a formação do produto final. Envolve várias áreas do conhecimento pela complexidade; um tecido funcional e vascularizado com materiais de baixa viscosidade é almejado. Adicionalmente a esta técnica, a tecnologia piezoelétrica possibilita um processo sem contato, evitando contratempos nos

bicos das impressoras numa tentativa de suprir exigências morfológicas impostas por um tipo de célula em específico^{1,28}.

Pele Artificial

Existe um esforço mundial em prol do desenvolvimento de tecidos com características semelhantes ao tecido biológico, visando acelerar o processo de recuperação de pacientes com queimadura. Feitos em laboratório, esses tipos de tecidos são comumente chamados de pele artificial^{14,17,20}.

Alguns produtos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) já são comercializados, porém suas particularidades ainda apresentam-se distantes da biologia tecidual^{1,14,20}. Com características microarquitetônicas específicas para reconstrução cutânea, a maioria desses modelos baseia-se em fibroblastos e queratinócitos num sistema de cultura estático¹.

Uma especificidade abordada na evolução dos tratamentos conduz para a manutenção da proteção contra desidratação, atrito e invasão de microrganismos que o tecido epitelial proporciona^{1,6,7}. Portanto, é importante citar alguns curativos que são comercializados e utilizados em âmbito hospitalar¹:

A. Curativo de Espuma Semipermeável: feito com materiais hidrofóbico e hidrofílico tem a função de proteger a área afetada das condições adversas às quais a região está propensa. Uma característica importante é a de absorver exsudatos da ferida e permitir a passagem de gases e vapor de água. Algumas desvantagens: exige trocas frequentes do dispositivo e não é adequado para feridas com baixa exsudação^{1,20};

B. Curativo de Hidrogel: feitos com materiais hidrofílicos [poli(metacrilatos) e polivinilpirrolidona], os hidrogéis são conhecidos por conter alto teor de água. Além de proporcionar fácil aplicação e remoção pelas propriedades elástica, melhora quadro algíco num efeito calmante. Aplicações comuns: são adequados para quase todos estágios da cicatrização, exceto feridas infectadas e de elevado exsudato. Sua baixa resistência mecânica caracteriza como desvantagem do mesmo^{1,20};

C. Curativo de Hidrocoloide: são constituídos por duas camadas (interna coloidal e externa impermeável à água). Com propriedades de desbridamento, apresenta característica permeável ao vapor de água e impermeável a bactérias. As aplicações mais comuns são: úlceras de pressão, queimaduras leves e feridas traumáticas. Uma recomendação se dá a nível pediátrico. Não é indicado para tratamento de úlceras neuropáticas e feridas altamente exsudantes^{1,20} e;

D. Curativo de Alginato: composto em geral de sais (sódio e cálcio) e ácidos (manurônico e gularônico), sendo derivados de algas marinhas. Contribui, por meio de suas propriedades, por minimizar a contaminação bacteriana. Após a aplicação sobre o ferimento, a formação de uma película protetora é gerada. Aplicações sugeridas: drenagens de feridas moderadas e elevado exsudato. Contraindicação: queimaduras de terceiro e quarto grau. Requerem curativos secundários, pois podem desidratar as feridas e, conseqüentemente, prolongar o processo de cicatrização^{1,20}.

Direcionando estudos para cocultura de células correlacionadas a drogas e moléculas biológicas (proteínas, genes, fatores de crescimento e outros) em produtos à base de quitosana, espumas de poliuretano/prata, hidrogel de carboximetil celulose/propileno-glicol e alginato de cálcio objetiva-se uma resolubilidade de lesões tissulares^{1,6,20}.

Com abordagens *bottom-up* ou *top-down* os modelos organotípicos da pele adquirem conceitos inovadores na tentativa de mimetização tissular, abreviação temporal da manufatura dos biomateriais e restrição de experimentos em animais^{1,29}.

Estudos em desenvolvimento no Brasil utilizam transplante de células epiteliais para enxertos produzidos com células isoladas do próprio paciente, minimizando a rejeição perante o organismo pelas semelhanças com o tecido vivo. Todavia, reflete em torno de 45 a 60 dias para recriar a pele em laboratório, obstáculo a ser superado por biópsia. Isolando os fibroblastos e queratinócitos do fragmento de pele do paciente e misturando as células com um gel, reduz-se o tempo de cultivo celular para 15 dias na aplicação da área afetada³⁰.

Vale lembrar que, além da especificidade de cada componente do organismo humano, o mesmo tipo celular em diferentes locais também pode caracterizar propriedades funcionais distintas^{1,20,29}.

Isso só reforça a importância de desenvolver modelos dermo-epidérmicos cada vez mais estruturados. Uma vez que estudos incorporam melanócitos (pigmentação), células de Langerhans (monitoram as reações imunológicas) e folículos capilares que participam no reestabelecimento do sistema nervoso tornam possível estímulos sensoriais^{1,20,29}.

A transpiração é outro ponto a ser considerado, tratando-se de um biomarcador de saúde, depende de propriedades dos poros da camada inferior para quantificar o fluxo de suor. Com o sistema de microfluídicos estudado, uma possibilidade em sua utilização se dá por hidrogéis. Por meio de características hidrofílicas, permite a cocultura de células sem a necessidade de membranas artificiais numa capacidade de moldagem a partir de uma fase monomérica líquida influenciada por vários fatores como pH e temperatura^{1,20,29}.

Outra linha de pesquisa se dá pelas células-tronco pluripotentes diferenciadas, embrionárias ou induzidas juntamente com técnicas de microesferas na superfície de arcabouços que permitem a liberação de maneira espacial e temporal de substâncias no tecido alvo. Intenta competência imunológica, anexos dérmicos e/ou modelagem interórgãos²⁹.

Tendo em vista um sistema de cultura dinâmico, materiais utilizados para bioimpressão no campo da medicina regenerativa são possibilidades geradas pela tecnologia 3D. Entretanto, propriedades em sua construção influenciam o comportamento das células introduzidas no material^{1,29}.

Alguns estudos utilizam matriz descelularizada em bioimpressão viabilizando o desenvolvimento de órgãos artificiais numa tecnologia futurista^{1,20,29}. Como tal, pesquisas sobre dispositivo “*skin-on-chip*” por meio de tecnologias microfluídicas no campo da engenharia de órgãos proporcionaram uma diversificação de células em diferentes camadas que interagem entre si através de sensores numa

leitura simultânea de biomarcadores capazes de replicar funções de órgãos. Esses biochips geram um microambiente controlado para o desenvolvimento de modelos especializados *in vitro*²⁹.

Necessariamente, o controle da morfologia e propriedades físico-químicas cria uma maior relevância fisiológica numa medicina personalizada para obtenção de melhores resultados no desenvolvimento tecidual.

LIMITAÇÕES

Novas abordagens biotecnológicas no gerenciamento de feridas por queimadura demonstram preocupação quanto à produção complexa do implante na incorporação e reprodução de anexos cutâneos (inervação, pigmentação, folículos pilosos, glândulas sebáceas, vascularização e outros). Entretanto, limitações financeiras, éticas e dificuldade de manuseio na prática clínica ainda precisam ser superadas.

CONCLUSÃO

Dentre a metodologia de pesquisa adotada, a técnica mais adequada, tendo em vista a recuperação do paciente, seria a que tem como característica principal a formação de tecidos com componentes da MEC.

A similaridade com a MEC da pele também é desejável, embora a mesma possa ser estrutural e não necessariamente química.

Principais Contribuições

- A. Reflexão: Reparação x Regeneração Tecidual;
- B. Tecido sintético mais funcional;
- C. Otimização de técnicas para reprodução tissular (nano, micro e macro) e;
- D. Desenvolvimento de “Materiais Inteligentes” com o intuito de aprimorar a interação com o tecido biológico, numa bioatividade e biocompatibilidade.

REFERÊNCIAS

1. Pereira RF, Barrias CC, Granja PL, Bartolo PJ. Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair. *Nanomedicine (Lond)*. 2013;8(4):603-21.
2. Kokiso D, Santos NSV, Arruda PDM, Gomide NFM, Stanzani FR, Vidal MA. Avaliação das variáveis associadas à demora na enxertia do queimado agudo. *Rev Bras Queimaduras* 2014;13(4):226-31.
3. World Health Organization (WHO). Burns. World Health Organization: Media centre. Fact sheet. Updated August 2017. [acesso 2018 Jan 21]. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>
4. Portal Brasil. Um milhão de brasileiros sofrem queimaduras por ano [Internet]; 2017. [acesso 2018 Jan 21]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2017/06/um-milhao-de-brasileiros-sofrem-queimaduras-por-ano>
5. American Burn. National Burn Repository 2017 Update: Report of Data from 2008-2017 [Internet]. [acesso 2018 Jan 21]. Disponível em: http://ameriburn.org/wp-content/uploads/2018/04/2017_aba_nbr_annual_report_summary.pdf
6. Kagan RJ, Peck MD, Ahrenholz DH, Hickerson WL, Holmes J 4th, Korentager R, et al. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper. *J Burn Care Res*. 2013;34(2):e60-79.
7. Fletcher JL, Cancio LC, Sinha I, Leung KP, Renz EM, Chan RK. Inability to determine tissue health is main indication of allograft use in intermediate extent burns. *Burns*. 2015;41(8):1862-7.

8. Associação Brasileira de transplantes de Órgãos (ABTO) Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) [Internet]. Jan/Set 2017 [acesso 2018 Jan 21];21(3). Disponível em: <http://www.abto.org.br/abto03/upload/file/rbt/2017/rbttrim3-leitura.pdf>
9. Paggiaro AO, Cathalá BS, Isaac C, Carvalho VF, Oliveira R, Gemperli R. Perfil epidemiológico do doador de pele do Banco de Tecidos do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. *Rev Bras Queimaduras*. 2017;16(1):23-7.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO). Banco de Pele Começa a Funcionar no Into. [acesso 2017 Dez 21]. Disponível em: <https://www.into.saude.gov.br/area-de-imprensa/noticias/610-banco-de-pele-comeca-a-funcionar-no-into>
11. Pianigiani E, Ierardi F, Cherubini Di Simplicio F, Andreassi A. Skin bank organization. *Clin Dermatol*. 2005;23(4):353-6.
12. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993;260(5110):920-6.
13. Patrício T, Domingos M, Gloria A, Bártole P. Characterisation of PCL and PCL/PLA scaffolds for tissue engineering. *Procedia CIRP*. 2013;5:110-4.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Grupo de Trabalho Interinstitucional sobre órteses, próteses e materiais especiais (GTIOPME). Relatório Final. [acesso 2017 Mar 26]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/07/Relatorio-Final-versao-final-6-7-2015.pdf>
15. Global Tissue Engineered Skin Substitutes Market: Growing Geriatric Population and Improving Scope of Medical Tourism a Potent Combination. *observes TMR*. [acesso 2017 Mar 26]. Disponível em: <https://www.transparencymarketresearch.com/pressrelease/tissue-engineered-skin-substitute.htm>
16. Williams DF. Definitions in biomaterials, in *Progress in Biomedical Engineering*. Amsterdam: Elsevier; 1987. 54 p.
17. Williams DF. On the nature of biomaterials. *Biomaterials*. 2009;30(30):5897-909.
18. International Organization for Standardization (ISO). ISO 10993-5: 2009. Biological evaluation of medical devices. Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. 3th ed. Geneva: ISO; 2009.
19. Bacakova L, Filova E, Parizek M, Ruml T, Svoricik V. Modulation of cell adhesion, proliferation and differentiation on materials designed for body implants. *Biotechnol Adv*. 2011;29(6):739-67.
20. Chaudhari AA, Vig K, Baganizi DR, Sahu R, Dixit S, Dennis V, Singh SR, et al. Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):pii:E1974.
21. Zhao J, Griffin M, Cai J, Li S, Bulter PE, Kalaskar DM. Bioreactors for tissue engineering: An update. *Biochem Eng J*. 2016;109:268-81.
22. Biswas DP, Tran PA, Tallon C, O'Connor AJ. Combining mechanical foaming and thermally induced phase separation to generate chitosan scaffolds for soft tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2017;28(2):207-26.
23. Zonari A, Cerqueira MT, Novikoff S, Goes AM, Marques AP, Corrello VM, et al. Poly(hydroxybutyrate-cohydroxyvalerate) bilayer skin tissue engineering constructs with improved epidermal rearrangement. *Macromol Biosci*. 2014;14(7):977-90.
24. Pan Z, Ding J. Poly(lactide-co-glycolide) porous scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Interface Focus*. 2012;2(3):366-77.
25. Abdal-Hay A, Bartnikowski M, Hamlet S, Ivanovski S. Electrospun biphasic tubular scaffold with enhanced mechanical properties for vascular tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;82:10-8.
26. Sundaramurthi D, Krishnan UM, Sethuraman S. Electrospun Nanofibers as Scaffolds for Skin Tissue Engineering. *Polym Rev*. 2014;54(2):348-76.
27. Rogalski JJ, Bastiaansen CW, Peijs T. Rotary jet spinning review - a potential high yield future for polymer nanofibers. *Nanocomposites*. 2017;3(4):97-121.
28. Ventola CL. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T*. 2014;39(10):704-11.
29. Sriram G, Alberti M, Dancik Y, Wu B, Wu R, Feng, et al. Full-thickness human skin-on-chip with enhanced epidermal morphogenesis and barrier function. *Mater Today*. 2018;21(4):326-40.
30. Vasconcelos Y. Pele de Laboratório: Pesquisadores brasileiros criam modelos de tecido humano para estudar doenças e substituir testes de cosméticos e medicamentos em animais. [acesso 2018 Mar 26]. Disponível em: http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2016/07/014-021_CAPA_Pele_245NOVO.pdf

TITULAÇÃO DOS AUTORES

Luciana Pastena Giorno - Universidade Federal de São Paulo, Transplante e Captação de Órgãos, São Paulo, SP, Brasil.

Leonardo Ribeiro Rodrigues - Universidade Federal do ABC, Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas (CECS), Santo André, SP, Brasil.

Arnaldo Rodrigues dos Santos Junior - Universidade Federal do ABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH), São Bernardo do Campo, SP, Brasil.

Correspondência: Arnaldo Rodrigues Santos Junior

Universidade Federal do ABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas

Bloco Delta, sala 204, Rua Arcturus 03 – Jardim Antares, São Bernardo do Campo – SP, Brasil – CEP: 09606-070 – E-mail: arnaldo.santos@ufabc.edu.br

Artigo recebido: 24/6/2018 • **Artigo aceito:** 17/02/2019

Local de realização do trabalho: Universidade Federal do ABC, São Bernardo do Campo, SP, Brasil.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver.