

João Manuel dos Santos Rodrigues

**Benefícios da Utilização de Biomateriais de Origem
Natural em Medicamentos e Produtos de Saúde**

Orientadora: Professora Doutora Catarina Fialho Rosado

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

João Manuel dos Santos Rodrigues

**Benefícios da Utilização de Biomateriais de Origem
Natural em Medicamentos e Produtos de Saúde**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 24 de Março de 2021, com Despacho de Nomeação de Júri Nº 20/2021 de 12 de Fevereiro, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof^a. Doutora Catarina Pereira Leite

Orientadora: Prof^a. Doutora Catarina Rosado

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

*Nada na Vida deve ser temido, somente compreendido.
Agora é hora de compreender mais para temer menos.*
Marie Curie

Agradecimentos

No final deste trabalho, não posso deixar de expressar o meu sincero agradecimento a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a exequibilidade e concretização deste.

Assim, deixo as minhas primeiras palavras de apreço e gratidão:

- à minha orientadora, Professora Doutora Catarina Fialho Rosado, pela orientação prestada, pelas sugestões e críticas, pela força e coragem que sempre me transmitiu e pela disponibilidade manifestada, ao longo de todo este trabalho e sua correção;

- à minha família, especialmente à minha mãe, ao meu pai e aos meus irmãos, por todo o apoio e compreensão que me dispensaram, além da força e coragem que sempre me transmitiram;

- aos amigos que me apoiaram, pela paciência e compreensão reveladas, ao longo deste tempo, e ainda pela solidariedade transmitida, nos momentos mais difíceis.

A todos o meu MUITO OBRIGADO.

Resumo

Sabemos que, desde a antiguidade, o homem tenta identificar novos materiais, existentes na natureza, capazes de ser aplicados na prevenção e tratamento de diferentes doenças.

Com o emergir das investigações, assistiu-se a uma evolução demarcada nos materiais empregues, culminando na sua utilização em diferentes setores das áreas médica e farmacêutica.

Neste âmbito, subjacente e agregado a este desenvolvimento, surgem concomitantemente um conjunto de materiais que necessitam de cumprir diferentes requisitos, de forma a ser equacionada a sua utilização diária, oferecendo as melhores propriedades terapêuticas, com a menor quantidade de efeitos adversos.

Atualmente, os biomateriais de origem natural podem ser agrupados em três grupos distintos: os de base proteica, onde se incluem o colagénio e a elastina, os de base polimérica, que agrupam o ácido hialurónico e a heparina, e os minerais, dos quais faz parte a biosílica.

Neste contexto e perante os diversos estudos e pesquisas existentes até ao momento, remetemos para a importância da investigação e utilização de estruturas de pequenas dimensões que conferem melhores propriedades e novos propósitos.

No que concerne ao estudo e investigação de biomateriais, sabemos que existem vários centros de investigação e empresas a atuar neste sector. Consequentemente, podemos inferir que se aguarda, num futuro próximo, o emergir de novos biomateriais, de menores dimensões e de maior especificidade.

Palavras-chave: Biomateriais, história dos biomateriais, nanomateriais, aplicações biomédicas, aplicações futuras

Abstract

Since the ancient times it is known that Mankind has tried to identify new materials in Nature capable of preventing and treating several illnesses.

With the dawn of the modern age and technology there was a clear evolution in the materials used, resulting in its utilization in different sectors of the medical and pharmaceutical fields.

As a result of this development an ensemble of materials arises that need to fulfil different requisites, so that they can be utilized daily, offering the best therapeutical properties while having the least amount of adverse side effects.

Currently biomaterials of a natural origin are grouped into three distinct categories: protein based such as collagen and elastin; polymer based such as hyaluronic acid and heparin; and mineral based like biosilica.

In this context and in the face of several studies and research, so far, there is a clear emphasis on the importance of research and use of small dimension structure that present better properties and new purposes.

Concerning the study and investigation of biomaterials, we know that several research centers and companies operate in this field. As such we can predict that in the near future, new biomaterial with smaller dimensions and greater specificity, will emerge.

Keywords: Biomaterial, Biomaterial History, Nanomaterials, Biomedical Applications, Future Applications

Lista de Abreviaturas e Siglas

AH – Ácido Hialurónico

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

INEB – Instituto de Engenharia Biomédica

PMMA – Polimetil - metacrilato

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice de Figuras

Figura 1 - Evolução das Características e dos Biomateriais ao longo do tempo. Adaptado de Ramakrishna et al. (Ramakrishna, S.; Ramalingam, M.; Kumar, T.S.S.; Soboyejo, 2010)......	9
Figura 2 - Evolução das Características e dos Biomateriais ao longo do tempo. Adaptado de Ramakrishna et al. (Ramakrishna, S.; Ramalingam, M.; Kumar, T.S.S.; Soboyejo, 2010).	19
Figura 3 - Representação da triple hélice do colagénio, abrangendo a identificação das repetições de glicina-prolina-hidróxiprolina. Retirado de Chattopadhyay et al. (2014). (Chattopadhyay & Raines, 2014).	22
Figura 4 - Representação esquemática da sequência do pentapéptido N-acetil-L-leucina-L-isoleucina-glicina-L-valina-L-prolina-metilamida. Retirado de Pubchem(2005).	26
Figura 5 - Reprodução da estrutura da Seda, com ênfase nas duas proteínas que a constituem. Adaptado de Kamalathevan(2018). (Kamalathevan et al., 2018).	29
Figura 6 - Representação esquemática da ação da trombina sobre o fibrinogénio convergindo na formação de fibrina durante a cascata de coagulação. adaptado de Mosesson (2009).(Mosesson, 2009).	32
Figura 7 - Representação estrutural da queratina, associada a diferentes polímeros que induzem alterações na função desta. Adaptado de Donato(2020).(Donato & Mija, 2020).	34
Figura 8 - Representação simplista da estrutura do ácido hialurónico com ênfase na ligação do ácido glucorónico e acetilglucosamina. Adaptado de Hussain (2017). (Hussain et al., 2017).	38
Figura 9 - Interpretação da ligação de duas moléculas de ácido manurónico ligadas a duas moléculas de ácido gulurónico formando a molécula de alginato. Retirado de Sun(2013). (J. Sun & Tan, 2013).	41
Figura 10 - Representação simplificada da molécula de quitosano, formada por uma unidade de (1-4)-2-acetamido-2-deoxi-b-D-glucano-(N-acetil-(D-glucosamina)) e (1-4)-2-amino-2-deoxi-b-D-glucano-(D-glucosamina). Retirado de Croisier(2013).(Croisier & Jérôme, 2013).	43
Figura 11 - Representação de três resíduos lineares de 1,6-D-glucopirranose formando o dextrano. Retirado de Evangelista, M.(2014). (Evangelista et al., 2014).	46
Figura 12 - Representação a três dimensões de fibras da celulose bacteriana. Retirado de Torres, F.(2012).(Torres et al., 2012).	49
Figura 13 - Reprodução da estrutura da heparina, representando a sua parte fixa e variável respetivamente. Retirado de Linhardt, R.(2008).(Linhardt et al., 2008).	54

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Resumo de Empresas que operam em Portugal na área dos biomateriais.....	65
--	----

Índice

<i>Introdução</i>	11
<i>História dos Biomateriais</i>	13
<i>Biomateriais</i>	15
Definição	15
Classificação	16
Requisitos	18
<i>Biomateriais de Base Proteica</i>	20
Colagénio.....	21
Elastina.....	25
Seda	28
Fibrina.....	31
Queratina	33
<i>Biomateriais de Base Polimérica</i>	36
Ácido Hialurónico	37
Alginato	40
Quitosano	42
Dextrano.....	45
Celulose Bacteriana.....	47
Gomas e Mucilagens.....	50
Heparina	53
<i>Biomateriais Minerais</i>	55
Biosílica (Sílica de Diatomáceas)	56
<i>Nanobiomateriais</i>	58
<i>Empresas e Centros de Investigação Portugueses Dedicados ao Estudo de Biomateriais</i> ..	61
<i>Perspetivas Futuras</i>	66
<i>Conclusão</i>	69
<i>Bibliografia</i>	71

Introdução

Desde a antiguidade que o Homem percebeu a sua fragilidade e a consequente necessidade de encontrar substâncias ou materiais, hoje designados biomateriais, que o auxiliassem na recuperação e tratamento de doentes. Sabemos que, atualmente, esta continua a ser uma das preocupações e prioridades essenciais e fundamentais do ser humano, que pretende assim, alcançar uma melhor qualidade de vida, tentando encontrar formas de aumentar a longevidade.

Neste contexto, pensamos que o tema é de extrema importância, pois assistiu-se concomitantemente, por um lado, à necessidade de descobrir materiais para o tratamento e recuperação dos doentes e a um grande desenvolvimento nesta área. Por outro lado, observou-se um acentuado envelhecimento da população, que gerou uma crescente necessidade destes materiais. Perante a extrema pertinência do tema, optamos por dar o nosso contributo, encetando o estudo e investigação em causa.

Recuando no tempo, constatamos que no início, os materiais utilizados eram simples e obtidos a partir da natureza. A grande maioria dos materiais usados eram metais, cerâmicos ou polímeros, utilizados de forma isolada. Paulatinamente, percebemos que, na atualidade, o interesse por materiais compósitos resultantes da associação desses materiais aumentou consideravelmente. Assim, emerge e é perceptível, que a grande vantagem do material compósito é a possibilidade da associação das propriedades de cada material utilizado.

Consequentemente, torna-se necessário, fundamental e imprescindível conhecer a evolução dos materiais obtidos em laboratório, uma vez que, ao longo dos tempos, se assistiu a um forte desenvolvimento nesta área, o que tem possibilitado a obtenção de materiais simples, económicos e biocompatíveis.

Neste contexto, percebemos que hoje em dia, os biomateriais são aplicados em vastas áreas da medicina, tanto para realizar o tratamento como para substituição de uma parte do organismo. Sabemos que, atualmente é possível interligar diferentes áreas do saber, tais como, medicina, física e engenharia, de forma a obter novos materiais, visando uma maior inovação e consequente utilização.

Nesta perspetiva, salientamos que o nosso trabalho tem subjacente e como objetivo essencial e crucial, conhecer e caracterizar os biomateriais de origem natural a que hoje recorremos, elucidando sobre os mais utilizados no tratamento de variadas doenças. Sobressai também o intuito de perspetivar qual o futuro que se delineará, relativamente à aplicação dos biomateriais.

Neste âmbito, elencamos ainda os seguintes objetivos:

- reconhecer e relatar a história dos biomateriais, desde a sua primeira aplicação, culminando com a utilização atual, incidindo na sua evolução e aplicações.
- definir, classificar e enumerar os requisitos que os biomateriais de origem natural devem apresentar, de forma a ser considerada a sua aplicação na prevenção e tratamento de diferentes patologias.
- identificar e categorizar os diferentes biomateriais, considerando a sua estrutura e incidindo nas suas aplicações médicas e farmacêuticas.
- constatar empresas e centros de investigação em Portugal que se dedicam ao estudo e comercialização de biomateriais.
- conjeturar qual o futuro dos biomateriais na área farmacêutica e médica.

Sobressai também o intuito de podermos elucidar e facultar mais informação sobre os biomateriais de origem natural, atualmente empregues no tratamento e prevenção de diferentes patologias.

História dos Biomateriais

Sabemos que, desde sempre, o Homem tentou responder às suas necessidades e dificuldades, tentando ultrapassá-las e consequentemente colmatá-las. Paulatinamente, e num esforço desmedido e ímpar, foram tentando procurar e descobrir certas substâncias e materiais, hoje designados de biomateriais, suscetíveis de utilização, visando encontrar a cura e o tratamento de várias patologias. Sabemos que, no início, estes materiais eram acessíveis, obtidos a partir de elementos da própria natureza.

Recuando no tempo, através da análise do estudo e da avaliação de determinados achados arqueológicos, apercebemo-nos comumente que em civilizações antigas, era já bastante comum a utilização de certas substâncias na reparação ou substituição de dentes e ossos Migonney, (2014). Inferimos assim, corroborando Ehrlich (2010) e Hildebrand (2013), que o uso de determinadas substâncias e materiais: dentições, ossos de animais, madeira, conchas, além de linho aplicado na realização de suturas, hoje denominados biomateriais, não é recente e que a sua utilização remonta à antiguidade, já com uma forma muito incipiente e similar de implantes ou próteses, nomeadamente no tratamento de problemas dentários (Migonney, 2014; Pires et al., 2015).

Neste âmbito, elucidamos esta evolução, remetendo a uma perspetiva cronológica, nomeadamente à cultura egípcia, romana, grega e etrusca:

- no séc. V a. C, os egípcios usaram fios de linho para fechar feridas;
- os europeus, no séc. III criaram, pela primeira vez, dentes de ferro;
- os *incas* reparavam fraturas cranianas com placas de ouro;
- os *maias* construíram dentes através de conchas;
- na Idade Média os europeus utilizaram suturas feitas de intestino de gato;

Reiterando (Migonney, 2014), inferimos que um dos primeiros biomateriais a ser utilizado em larga escala foi o ouro. Esta substância passou a ser bastante utilizada para unir dentes ou realizar o preenchimento destes, quando necessário. Este facto é facilmente

explicado, através da avaliação das características do material, uma vez que é considerado um metal nobre, apresentando uma atividade química inerte, bem como uma elevada resistência a ataques químicos, não ficando sensível à oxidação. Consequentemente, é perceptível o facto de ainda hoje, continuarmos a recorrer frequentemente à sua utilização, em produtos de saúde.

Neste âmbito, sabemos que o termo biomaterial tem sido objeto de várias definições, ao longo dos tempos. Segundo (Corriveau et al., 1998) os biomateriais podem ser encarados como dispositivos que entram em contacto com os sistemas biológicos, sendo constituídos de compostos, cuja origem pode ser sintética ou natural, bem como de materiais naturais quimicamente modificados.

A evolução dos biomateriais utilizados, ocorreu de forma lenta e gradual, devido aos vários problemas que advinham da sua utilização. Destacamos que uma das grandes dificuldades associada à aplicação destes materiais incidia na falta de esterilização dos mesmos, que por sua vez, provocava a morte do doente por infeção generalizada (Bergman, 2005; Ramakrishna et al., 2016). Esta situação permaneceu até 1860, séc. XIX, quando Joseph Lister, professor catedrático de cirurgia da Universidade de Glasgow, introduziu a técnica cirúrgica asséptica. Desta forma, com recurso a esta técnica, foi possível reduzir o número de mortes e aumentar a qualidade e a longevidade (Corriveau et al., 1998; Kulinets, 2015).

A década de 30 ficou marcada por uma evolução significativa que emergiu sobretudo a nível do género de biomateriais utilizados, o que foi exequível, através da aplicação de biomateriais de características plásticas, nomeadamente o Polimetil - metacrilato (PMMA). Consequentemente este passou a ser amplamente empregue em próteses, lentes intraoculares e aplicações ortopédicas (Bergman, 2005; Ramakrishna et al., 2016).

Porém, após a Segunda Guerra Mundial, assistiu-se a uma nova revolução no tipo de biomateriais usados, sendo este período conhecido e denominado de “Herói Médico”, com profundas alterações e mudanças, sendo a partir dessa altura amplamente utilizados materiais de elevado performance, como metais, cerâmica e polímeros (Kulinets, 2015).

Com o passar do tempo, assistimos a uma forte evolução no campo da medicina. Começaram a emergir novos tratamentos, tornando-se indispensável a criação de materiais suscetíveis de serem degradados, ainda no interior do organismo do doente. Foi somente em

1960 que começaram a ser utilizadas as primeiras suturas biodegradáveis, produzidas a partir do ácido poliglicólico (Bergman, 2005).

Nesta perspetiva, salientamos que a partir dos anos 80, todos os novos biomateriais passaram a destinar-se a aplicações específicas. Desta forma, inferimos que todos os materiais eram constituídos por uma parte bioactiva e que teriam uma ação específica no organismo das pessoas. Destacam-se aqui diversos materiais como, o *teflon*, o silicone e o hidrogel, frequentemente aplicados e desenvolvidos nesta altura (Bergman, 2005; Kulinets, 2015).

Atualmente, sabemos que grande parte da inovação nesta área tem como objetivo principal e subjacente, a obtenção de substâncias com capacidade de induzir uma resposta celular ou molecular (Kulinets, 2015). Numa perspetiva interdisciplinar, esse facto contribui cada vez mais, para uma conjugação e interligação entre as diversas áreas da medicina, da engenharia, da biologia, da química e da física (Bergman, 2005).

Biomateriais

Definição

Paulatinamente tem-se assistido, a uma evolução no que concerne aos biomateriais, tanto a nível da sua constituição, como da sua funcionalidade e utilização. Esta evolução tem contribuído fortemente para uma constante mudança na sua definição (Greco et al., 2004).

Ao longo dos últimos anos, o conceito de biomaterial tem vindo a ser alvo de diversos estudos por parte de vários autores, com o intuito de se encontrar uma definição concreta.

Segundo (Migonney, 2014), a primeira definição que surgiu, visando descrever um biomaterial, identificava-o como um dispositivo que proporcionava a um indivíduo, uma parte de um órgão em falta. O autor salienta que esta era uma definição simples e permitia que qualquer pessoa identificasse facilmente esses materiais.

No entanto, com a célere evolução observada na área da medicina, tornou-se imperativo modificar o significado da palavra.

Atendendo a esta evolução, encontrou-se uma definição mais explícita e atualmente podemos descrever um biomaterial como *“qualquer material com origem natural ou sintética, que esteja em contacto com tecidos, sangue ou fluídos biológicos, que apresente utilidade para fins de diagnósticos, próstéticos ou terapêuticos, sem que induza qualquer efeito adverso no organismo vivo.”* (Bruck, 2019).

Classificação

A classificação dos biomateriais remete a meados do século XX, numa época em que se verificou um grande investimento na investigação e uma crescente produção deste género de materiais (Greco et al., 2004; Jandt, 2007). Corroborando (Jandt, 2007) sabemos que a classificação existente, até ali, tinha por base a diferente capacidade dos materiais no que concerne à interação e ao equilíbrio com o organismo, bem como a sua complexidade.

Consequentemente, podemos classificar os biomateriais em quatro gerações distintas:

A primeira geração iniciou-se no ano de 1950, prolongando-se até cerca da década de 60. Esta destacou-se pela utilização de materiais disponíveis no meio ambiente, como a celulose, o marfim, o vidro, a grafite e alguns metais, na substituição de órgãos ou ossos deficientes. Segundo alguns autores, a utilização destes materiais não era totalmente benéfica, uma vez que após serem introduzidos no organismo, na maioria das vezes, induziam reações inflamatórias graves, conduzindo a uma deterioração do estado de saúde do doente, provocando, por vezes, a sua morte (Greco et al., 2004; Migonney, 2014).

Salientamos que a segunda geração foi consequente de um alargar e aprofundar do conhecimento humano o que contribuiu para o aparecimento exponencial de empresas que se dedicavam ao estudo e inovação dos biomateriais. Neste contexto, (Jandt, 2007), enfatiza que durante esse período se alterou o paradigma dos biomateriais que eram utilizados. Consequentemente, (Migonney, 2014), corrobora a ideia e acrescenta ainda que, nesta altura, começou a optar-se por aqueles que melhor se adaptavam ao corpo.

Constata-se que é nesta geração que surgem os primeiros materiais com propriedades bioativas ou biodegradáveis, o que se prolongou, paulatinamente no tempo, perdurando até meados do século XX (Greco et al., 2004; Migonney, 2014).

Foi o emergir da necessidade da obtenção de materiais com características bioativas e com capacidade de biodegradação que despoletou o que se denominou a terceira geração. Até essa altura, os materiais apresentavam apenas uma das características, de forma isolada, tornando a eliminação dos compostos ativos, bastante difícil. Consequentemente, a partir daí, verificou-se ser possível a síntese de materiais complexos, semelhantes a compostos endógenos (Greco et al., 2004; Jandt, 2007).

Atualmente, assistimos à investigação de novos biomateriais a ingressar no mercado. Assim, com a introdução desses novos materiais, surge a hipótese de se iniciar uma nova fase no tratamento e identificação de várias doenças, através da interação dos mesmos, com os diversos sistemas biológicos. Neste contexto, (Jandt, 2007) salienta que as novas interações podem permitir que os biomateriais regulem os sistemas biológicos, degradem o material orgânico e combatam infeções no organismo. Acrescenta ainda, que esta inovação tornou possível o início da quarta geração, no que concerne à classificação dos biomateriais.

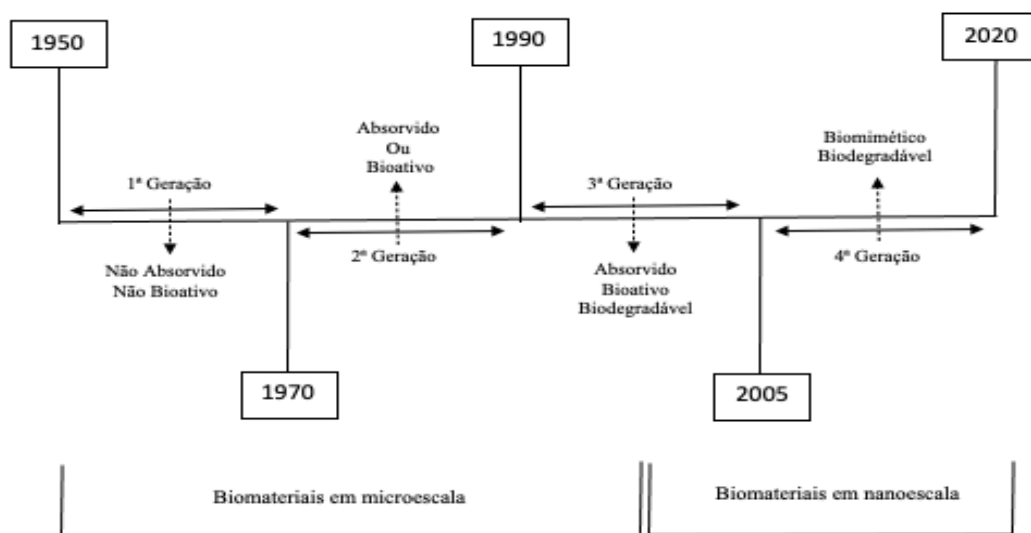


Figura 1 - Evolução das Características e dos Biomateriais ao longo do tempo. Adaptado de Ramakrishna et al. (Ramakrishna, S.; Ramalingam, M.; Kumar, T.S.S.; Soboyejo, 2010).

Requisitos

Sabemos que, no início da utilização dos biomateriais, o Homem ainda não possuía a capacidade para identificar as substâncias e materiais que mais se adequassem à prevenção e tratamento das doenças e que esse reconhecimento era concretizado através de tentativa e erro.

Inevitavelmente, com o passar do tempo, verificou-se uma acentuada evolução nas diversas áreas do saber, o que permitiu a identificação e a formação de outros biomateriais. Sabemos, também, que os novos materiais apresentavam características próprias e específicas que permitiam uma maior aceitabilidade por parte do organismo humano.

Considera-se que a biocompatibilidade, capacidade que um material tem de interagir adequadamente com um sistema biológico sem provocar danos, foi uma característica crucial e imprescindível pois veio facilitar a identificação dos compostos, que se manifestavam compatíveis com o organismo. Com esta informação, foi possível eliminar a utilização de materiais, capazes de induzir respostas inflamatórias exageradas, imunes ou de rejeição (Corriveau et al., 1998; Kulinets, 2015).

Salientamos que a maioria dos biomateriais utilizados atualmente, a menos que seja o seu propósito, deve garantir a ausência de toxicidade. Consequentemente, sabemos que a introdução dos biomateriais no organismo de um indivíduo, deve afiançar que não induza toxicidade local ou sistémica, através da libertação de moléculas e fragmentos para o espaço que o delimita ou circulação sistémica. Enfatizamos também que, além de impedir a toxicidade é de extrema importância evitar que o material se mostre corrosivo (Patel & Gohil, 2012; Ramakrishna et al., 2016).

Por outro lado, alguns autores defendem ainda que para prevenir ou tratar uma doença é de extrema importância que todo o material utilizado seja esterilizado, no sentido de prevenir uma reação imunogénica. De forma a garantir a esterilidade, esta deve ser realizada de várias formas como, radiação gama, óxido de etileno ou em autoclave (Corriveau et al., 1998; Ramakrishna et al., 2016).

O fabrico de um objeto, com recurso aos melhores materiais permite, concomitantemente, avaliar a forma como é usado o biomaterial e o método que necessita para sofrer esterilização. De certa forma, sabemos que a manufatura permite garantir a melhor qualidade do biomaterial a ser utilizado (Corriveau et al., 1998; Kulinets, 2015).

Neste contexto, salientamos que é de extrema importância que seja garantida a funcionalidade do biomaterial e para que tal aconteça é necessário proceder-se ao controlo de inúmeras características, como a força mecânica, a área de superfície, o suporte vascular e a capacidade elástica (Kulinets, 2015; Patel & Gohil, 2012).

Na figura 2 encontram-se resumidos os requisitos a que os biomateriais devem obedecer.

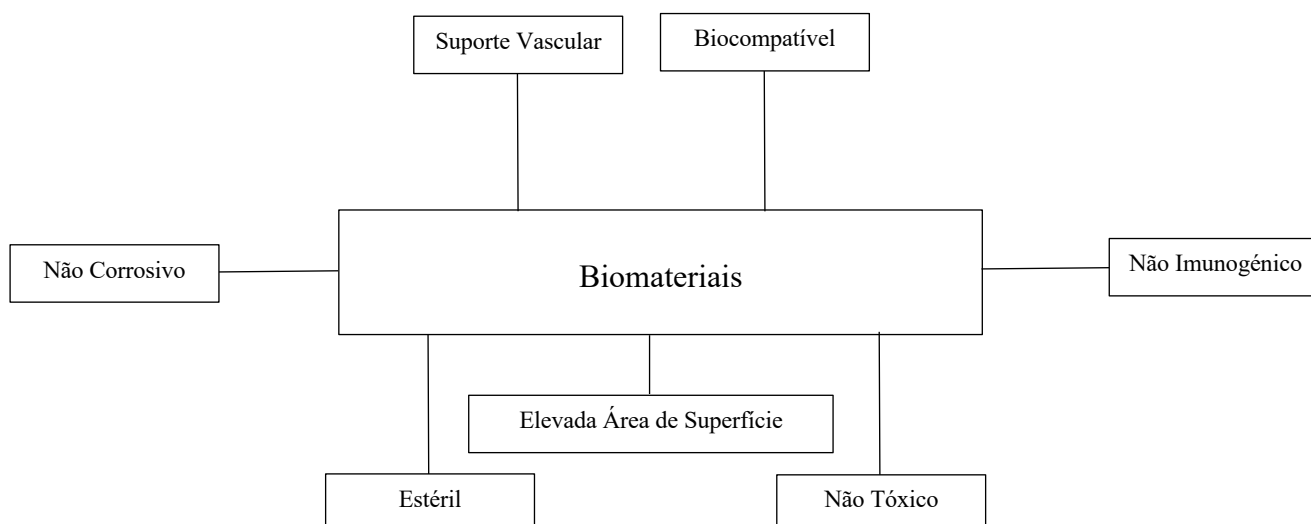


Figura 2 - Evolução das Características e dos Biomateriais ao longo do tempo. Adaptado de Ramakrishna et al. (Ramakrishna, S.; Ramalingam, M.; Kumar, T.S.S.; Soboyejo, 2010).

Biomateriais de Base Proteica

Nas últimas duas décadas assistiu-se a uma grande evolução no que concerne aos biomateriais utilizados, o que contribuiu, em grande escala, para a prevenção e tratamento das mais diversas doenças. Podemos afirmar que até esse momento, a área da engenharia procurava conceber materiais que exibissem comportamentos celulares específicos, demonstrando portanto, aptidão para mimetizar interações entre as células e a matriz extracelular (Gagner et al., 2014; Maskarinec & Tirrell, 2005).

Neste contexto, afirmamos que o conhecimento da relação estrutura/atividade de diversas proteínas, só foi possível, graças a diversos e exaustivos estudos e que foi através da maquinaria humana que se tornou viável a sua síntese em laboratório. Segundo (Gagner et al., 2014) estes estudos contribuíram também para que mais facilmente se obtivesse material dotado de uma estrutura precisa e de um elevado grau de especificidade.

Nos tempos modernos, a utilização de proteínas, tem-se revelado de extrema importância, apresentando-se mais vantajosa, relativamente a outros tipos de materiais. Neste contexto, podemos afirmar que, pelo facto de serem compostos endógenos, as proteínas apresentam uma elevada biocompatibilidade e funcionalidade (Gagner et al., 2014; Krishna & Kiick, 2010).

Vários estudos revelam que, contrariamente a outros materiais, sintetizados em laboratório, as proteínas possuem a capacidade de formar estruturas terciárias e quaternárias, requisitos fundamentais para a obtenção de uma eficaz resposta biológica. Desta forma, a interação das proteínas com um ligando, torna-se precisa e reversível (Krishna & Kiick, 2010).

Corroborando com alguns autores, podemos afirmar que o uso de proteínas, no campo terapêutico, se apresenta com várias limitações uma vez que estes biomateriais exibem difíceis processos de produção, associados a elevados custos. Por outro lado, salienta-se que a sua consecutiva utilização pode causar ao doente, alguma toxicidade ou até mesmo uma resposta imune exacerbada. Aliados a estes fatores, refere-se também que estes materiais possuem a capacidade de serem facilmente degradados por enzimas, perdendo desta forma a sua bioatividade (Krishna & Kiick, 2010; Maskarinec & Tirrell, 2005).

Atualmente é possível observar-se um elevado desenvolvimento de sistemas de libertação controlada e de diferentes padrões de espaço e de tempo. Concomitantemente, assiste-se também a uma crescente investigação de nanoestruturas e de conjugação de polímeros que demonstram uma maior facilidade na administração destes materiais (Krishna & Kiick, 2010).

Colagénio

Podemos afirmar que o colagénio se constitui como a proteína com maior representação no corpo humano, contabilizando cerca de 20/30% do valor total proteico do organismo. Salienta-se também que esta proteína pertence a uma família extensa, sendo constituída por, aproximadamente, vinte e oito tipos diferentes (S. Gomes et al., 2012; Iyata et al., 1992).

Estruturalmente, esta proteína, apresenta uma tripla hélice na sua constituição, formada por repetições de glicina-prolina-hidróxiprolina. Por sua vez, a tripla hélice existente, permite a formação de tropocolagénio, uma estrutura de elevada organização, que possibilita a formação de fibras, presentes em diversos tecidos do organismo, nomeadamente nos ossos, tendões, membranas e cartilagens (S. Gomes et al., 2012; Jonker et al., 2012).

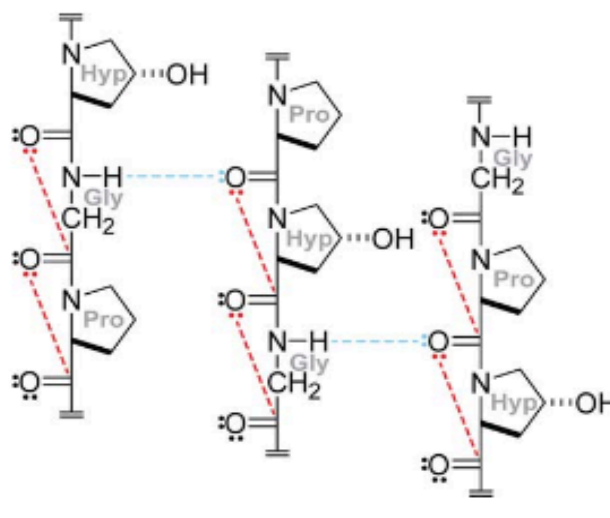


Figura 3 - Representação da triple hélice do colagénio, abrangendo a identificação das repetições de glicina-prolina-hidróxiprolina. Retirado de Chattopadhyay et al. (2014). (Chattopadhyay & Raines, 2014).

O organismo humano possui a capacidade de síntese de colagénio através de diferentes células, consoante o tecido onde este vai atuar, podendo, desta forma, ser produzido por fibroblastos, condrócitos ou osteoblastos. Nesta perspetiva, sabemos que esta proteína, apresenta diversas funções no organismo humano, sendo um componente importante no suporte mecânico do corpo, conservando a força e a integridade deste (S. Gomes et al., 2012; Iyata et al., 1992).

Perante a informação abordada e aprofundada, inferimos que a utilização do colagénio no organismo está também direcionada para outras funções, nomeadamente a nível do controlo da migração e adesão celular aos tecidos, reparação tecidular, proteção do organismo a estímulos externos e capacidade de regularização da libertação de mediadores celulares, como as citocinas e diversos fatores de crescimento. Nesta perspetiva é possível ainda afirmar que esta proteína fornece igualmente o espaço necessário à ocorrência da replicação e diferenciação celular, indispensáveis em diferentes etapas da vida, nomeadamente durante o desenvolvimento embrionário, na organogénese e na reparação de lesões (Bao Ha et al., 2013; Iyata et al., 1992).

Sabemos igualmente que esta proteína tem sido amplamente aplicada no ramo da medicina e apresenta uma elevada aplicação na reparação e substituição de tecidos. Antes da

sua utilização, o colagénio é previamente sintetizado em laboratório, através da formação de biopolímeros, que posteriormente são empregues na criação de matrizes. Esta proteína possui elevada utilização uma vez que é obtida facilmente em grandes quantidades, é biodegradável, biocompatível e exibe uma elevada plasticidade, não apresentando capacidade de induzir uma resposta imune no organismo (Abraham et al., 2008; Heinemann et al., 2011).

Uma das principais aplicações do colagénio prende-se com a substituição de pele danificada de forma a estimular a sua reparação.

Sendo a pele um órgão complexo, dividido em três camadas, estruturalmente distintas, para que os resultados sejam visíveis, torna-se imprescindível que o tratamento se adeque à localização da lesão. Para que isso aconteça é necessário que o tratamento seja efetuado através da utilização de excertos de derme, epiderme ou derme-epiderme. Desta forma, salientamos que a reparação se torna possível porque as matrizes apresentam uma profícua capacidade de absorção de água e uma diminuta capacidade inflamatória. Nesta perspetiva é possível garantir o sucesso do tratamento, se todas as matrizes utilizadas forem constituídas por fatores de crescimento capazes de promover a granulação, formação da matriz extracelular e re-epitelização (Liu et al., 2019; S. Zhu et al., 2018).

Neste âmbito, podemos afirmar que esta proteína é igualmente aplicada na reparação de lesões do tecido ósseo. Este tecido, caracteriza-se pela sua elevada complexidade, sendo indispensável em diferentes processos metabólicos, mediados pelo cálcio, tornando-se de extrema importância na manutenção da homeostase do organismo e garantindo a robustez do esqueleto. De forma a reparar o tecido ósseo, são aplicadas matrizes, constituídas de forma maioritária por colagénio tipo I, rico em matriz extracelular, que facilita e melhora a adesão ao tecido, à proliferação e à orientação das células. Após a adesão ao tecido, o colagénio estimula a mineralização do osso, facilitando a regeneração (Liu et al., 2019; S. Zhu et al., 2018).

O colagénio é também utilizado na reparação de cartilagens, através de matrizes constituídas por colagénio tipo II e glucosaminoglicanos. A sua aplicação permite a síntese de maior quantidade de condrócitos, junto das cartilagens danificadas, possibilitando maior viabilidade na sua reparação. A utilização desta proteína, na reparação de cartilagens, permite

maior regulação da adesão celular, na proliferação e na síntese da matriz da cartilagem (Liu et al., 2019; S. Zhu et al., 2018)

A aplicação do colagénio na reparação de tendões é realizada juntamente com células de tendão do indivíduo e adicionalmente com fibroblastos e células estaminais da medula óssea, permitindo uma rápida recuperação do tecido. O colagénio tipo I é também capaz de estimular a reparação e regeneração neuronal, através da sua utilização concomitante com células estaminais e células de Schwann. Sabemos que esta região apresenta uma extrema sensibilidade, pelo que se torna profusamente necessária uma atenção redobrada na sua aplicação, uma vez que pode induzir a alterações graves e irreversíveis no organismo (Liu et al., 2019; S. Zhu et al., 2018).

Constatamos também que o colagénio é amplamente empregue como sistema de entrega de distintos materiais altamente sensíveis por todo o organismo, tais como fármacos proteicos e fatores de crescimento, prevenindo, desta forma, a sua degradação (Liu et al., 2019; S. Zhu et al., 2018).

Atualmente, o colagénio, é bastante utilizado, tanto na sua forma fibrilar, como também na forma desnaturada, sendo que esta permite a formação de diferentes estruturas, nomeadamente comprimidos, que podem ser utilizados na administração de genes, proteínas ou moléculas ativas (Abraham et al., 2008; Jonker et al., 2012).

Neste âmbito, salientamos que a utilização do colagénio pode ter, como finalidade, a formação de microsferas, uma vez que estas estruturas, permitem a encapsulação dos materiais que vão ser administrados, possibilitando uma libertação controlada (Abraham et al., 2008; S. Gomes et al., 2012).

Para além das potencialidades demonstradas na sua utilização, o colagénio apresenta algumas limitações, nomeadamente devido à ausência de certas propriedades mecânicas que lhe conferem rigidez suficiente de forma a permitir uma administração isolada. Nesta sequência, podemos inferir que este problema é facilmente ultrapassável, sendo imperativo a mistura do colagénio com moléculas sintéticas ou naturais, com o objetivo de formar um composto suficientemente rígido que permita a fixação ao tecido (Abraham et al., 2008; S. Gomes et al., 2012).

Elastina

Sabemos que a elastina é considerada uma das principais proteínas na formação de biopolímeros, uma vez que apresenta como característica primordial, propriedades elásticas, que lhe permite estar presente na constituição de diferentes tecidos e órgãos constituintes do Organismo Humano (Costa et al., 2018; Gagner et al., 2014).

Neste âmbito, Mithieux & Weiss (2006) referem que esta proteína é nos dias de hoje, amplamente sintetizada em laboratório, a partir do seu precursor, a tropoelastina, mediante um crosslinking decorrido pelo aminoácido lisina. Reiteram ainda, que a tropoelastina se caracteriza por ser uma proteína largamente distribuída no organismo humano, sintetizada a partir da matriz extracelular, apresentando na sua estrutura diferentes domínios, separados por exões. Nesta perspetiva, podemos afirmar que esta molécula apresenta um domínio hidrofóbico, constituído maioritariamente por aminoácidos não polares, tais como a glicina, a valina e a prolina, bem como domínios hidrófilos, ostentando, em larga escala, os aminoácidos alanina e lisina (Almine et al., 2010; Costa et al., 2018).

Gagner et al (2014) e Mithieux & Weiss (2006) referem que a tropoelastina, em solução, possui a particularidade de se apresentar como um polipéptido distendido ou uma molécula globular aberta. A síntese de elastina é realizada a partir de várias repetições de um pentapéptido de tropoelastina, na forma poly(Val-Pro-Gly-Val-Gly). Relativamente a este assunto, Gagner et al (2014) reiteram ainda, que esta proteína também pode ser exibida em diferentes tamanhos, consoante o seu splicing.

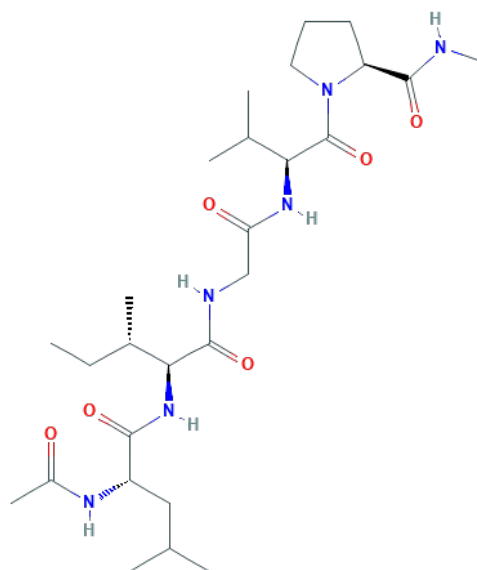


Figura 6 - Representação esquemática da sequência do pentapéptido N-acetil-L-leucina-L-isoleucina-glicina-L-valina-L-prolina-metilamida. Retirado de Pubchem(2005).

Segundo Costa et al (2018) e Gagner et al (2014), a elastina, é uma proteína presente, em larga escala, na constituição da matriz extracelular e atua de forma a conferir propriedades elásticas e de resiliência a diversos tecidos do organismo humano, tais como, vasos sanguíneos, ligamentos, tendões, cartilagens, pele e pulmões (Costa et al., 2018; Gagner et al., 2014). Neste âmbito sabemos que é devido às suas propriedades físicas, que tal ação é exequível, uma vez que esta proteína é extremamente estável e insolúvel, sendo constituída por cerca de oitocentos resíduos de aminoácidos que lhe permitem apresentar um tempo de semivida bastante elevado, de cerca de setenta anos (Costa et al., 2018; Daamen et al., 2007).

Relativamente a esta questão, consideramos que, para além de conferir propriedades elásticas aos diferentes tecidos, esta proteína tem também a capacidade de estimular, no organismo, diferentes respostas, tais como o crescimento celular e a quimiotaxia de monócitos e fibroblastos. Neste contexto, sabemos que a elastina possui igualmente a particularidade de conseguir controlar a homeostasia celular (Almine et al., 2010).

Paulatinamente, sabemos que a síntese de elastina ocorre de forma gradual e natural no organismo humano, nomeadamente, durante o período fetal e neonatal. Após este período, ocorre uma diminuição drástica na síntese da proteína, sendo sintetizada quando surge alguma

lesão nas fibras. Nesta perspetiva, Mithieux & Weiss (2006), afirmam que a perda da elastina pode ocorrer devido a lesões que vão surgindo ao longo da vida ou através da incidência de doenças que apresentem a capacidade de afetar os tecidos onde esta está presente. Em relação a este assunto, (Daamen et al., 2007) defendem que a diminuição da elastina, no organismo, apresenta problemas acrescidos para a saúde humana, podendo provocar danos irreversíveis nos tecidos, incitando o aparecimento de aneurismas aórticos, aterosclerose múltipla, DPOC (Doença pulmonar obstrutiva crónica), enfisema e hipertensão.

Neste contexto, Mithieux & Weiss (2006) referem que as elastases são enzimas capazes de provocar a degradação da elastina, permitindo a libertação direta para a corrente sanguínea dos produtos que resultam dessa deterioração. Consecutivamente, a presença destes produtos na corrente sanguínea, apresentam a capacidade de induzir variadas respostas biológicas, que os autores, acima referenciados, assumem como a síntese de proteínas da matriz extracelular e a sua consequente deposição, bem como a proliferação de diferentes células e consequente migração para diversos tecidos.

Sabemos que a necessidade inerente à reparação ou substituição de tecidos e órgãos, levou ao desenvolvimento de variados biomateriais contendo elastina, tais como hidrogéis, péptidos de elastina ou polímeros que mimetizam esta proteína.

Nesta perspetiva, podemos afirmar que estes biomateriais são atualmente aplicados no sistema cardiovascular com o intuito de realizar a reparação de diferentes lesões, nomeadamente ao nível das veias, tecidos e válvula cardíaca. No sentido de realizar esta função, a elastina apresenta como capacidade, a estimulação e a proliferação de células do músculo liso, bem como a capacidade de auxiliar a anastomose (Daamen et al., 2007; Prado-Audelo et al., 2020).

Invariavelmente, a elastina, é ainda aplicada no tratamento de outras patologias, nomeadamente no auxílio da angiogénese aquando a ocorrência de um transplante extra-hepático, diminuindo, desta forma, a probabilidade de ocorrer uma rejeição por parte do organismo. Esta proteína ocupa também um papel de elevada importância na reconstrução de cartilagem, uma vez que é capaz de estimular a regeneração de condrócitos, glucosaminoglicanos e colagénio do tipo II, mas também na regeneração da derme, uma vez

que demonstra competência para estimular a regeneração de fibroblastos e queratinócitos (Prado-Audelo et al., 2020).

Mithieux & Weiss (2006) reiteram ainda que os biomateriais implantados apresentam a capacidade de mimetizar células e tecidos do organismo, demonstrando possuir as melhores propriedades mecânicas, como elasticidade e força.

Seda

Relativamente a esta proteína, Numata & Kaplan, (2010) e Yang, (2017) destacam-na como sendo um material utilizado desde a antiguidade, cuja aplicação incidiu sobretudo no tratamento de lesões e na realização de suturas. Salientam ainda que a sua principal aplicação foi paulatinamente aproveitada a nível da produção de vestuário, sendo atualmente bastante utilizada na produção de biomateriais e tendo um papel preponderante na inovação nas áreas de biomedicina e biotecnologia.

Destacamos que a seda é um produto natural e renovável. Constata-se ainda a relativa facilidade em adquirir este biomaterial uma vez que a sua obtenção é efetuada a partir do bicho-da-seda, facilmente domesticado, que não necessita de cuidados específicos para a sua preservação, bem-estar e sobrevivência, aliado às grandes quantidades de material que são obtidos. (Numata & Kaplan, 2010; Sofia et al., 2001).

Estruturalmente, a seda natural é constituída por duas proteínas ligadas entre si. Na camada exterior está presente a sericina, constituída por serina e glicina, que garante a manutenção da integridade da proteína interior, a fibroína. Esta, por sua vez, é constituída por uma região cristalina, composta por várias unidades de alanina e uma região amorfa constituída por até dez glicinas. As duas regiões estão ligadas entre si através de ligações por pontes de hidrogénio (Figura 6) (Kamalathevan et al., 2018; Numata & Kaplan, 2010).

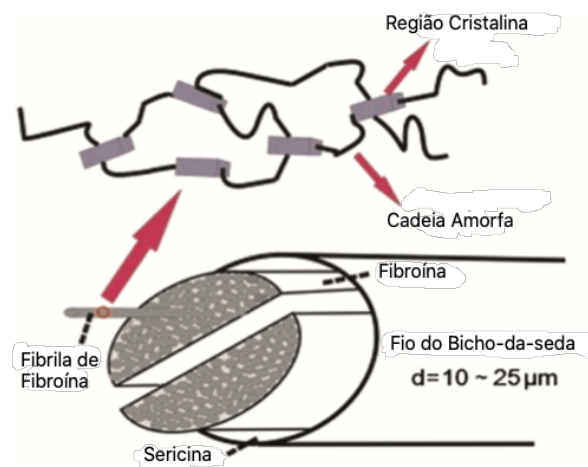


Figura 9 - Reprodução da estrutura da Seda, com ênfase nas duas proteínas que a constituem. Adaptado de Kamalathevan(2018). (Kamalathevan et al., 2018).

Corroborando Kamalathevan et al. (2018) e Yang (2017) sabemos que esta proteína possui a capacidade de sofrer várias modificações de forma a ser exequível a sua aplicação na formação de biomateriais. Consequentemente, podemos, deste modo afirmar que a principal alteração se prende com a eliminação da sericina, uma vez que esta região induz respostas imunológicas críticas nos indivíduos (Numata & Kaplan, 2010).

Neste âmbito, constatamos que através da eliminação da região exterior é possível a síntese de vários biomateriais, formados a partir da fibroína, constituídos por determinadas características, como, menor capacidade imunogénica, elevada biocompatibilidade e biodegradáveis, solúveis, flexíveis e com excelentes propriedades mecânicas (Kamalathevan et al., 2018; M. Yang, 2017).

Numata & Kaplan (2010) referem que nos dias de hoje, através da fibroína, conseguem-se obter diferentes biomateriais, consoante o tratamento e o resultado que é esperado, como hidrogéis, filmes, microesferas, nanofibras ou nanopartículas que são administradas, mediante o local de atuação. Adiantam ainda, que graças a esta proteína é possível a formação de biomateriais com estruturas de maiores ou menores dimensões e diferentes graus de polaridade.

Relativamente à utilização dos biomateriais formados a partir da seda, inferimos que estes podem ser empregues no tratamento de lesões internas e externas do organismo. Desta forma, com auxílio destes biomateriais, torna-se possível a substituição e a cobertura de

inúmeras partes do organismo, através do uso de próteses, pensos ortopédicos, revestimento de ferimentos e até, através da utilização de vestuário de pressão. No entanto, os primeiros biomateriais formados a partir da seda estavam direccionados para aplicação interna, uma vez que eram empregues na suturação de doentes (Li et al., 2015; Nguyen et al., 2019).

Nos últimos anos tem sido possível assistir-se a um elevado desenvolvimento da utilização dos biomateriais formados por seda. Nesta perspetiva, sabemos que esta evolução tornou possível a substituição de diversos tecidos moles do organismo, tais como a pele, nervos, ligamentos, tendões e veias. De modo a possibilitar esta substituição, os biomateriais devem ser capazes de estimular o crescimento e o desenvolvimento dos tecidos, através do fornecimento e substituição de células (Li et al., 2015).

Os biomateriais sintetizados a partir da seda permitem, de igual forma, o tratamento de nervos lesados, constituintes do sistema nervoso periférico, facilitando a reparação daqueles que sofrem lesões graves e não apresentam capacidade de autorreparação (Li et al., 2015). Para o tratamento de ligamentos e tendões lesados, os biomateriais devem apresentar certas características, de forma a facilitar a recuperação, como uma elevada integridade estrutural, força mecânica e elasticidade. Nesta perspetiva, sabemos que os mesmos permitem ainda tratar veias danificadas, decorrentes de aneurismas ou deficiências da aorta (Li et al., 2015; Nguyen et al., 2019).

Nesta perspetiva, constatamos que estes biomateriais revelam uma elevada eficácia na reparação de lesões, presentes em diferentes ossos, estimulando uma rápida calcificação e recuperação. Podemos também afirmar que os mesmos permitem a síntese extracorporal de diferentes órgãos, quando estes se encontram danificados, possibilitando, desta forma, um normal funcionamento do organismo. De entre os órgãos passíveis de ser mimetizados, encontram-se os rins, os pulmões e o fígado (Li et al., 2015; Nguyen et al., 2019).

Estes biomateriais são ainda amplamente utilizados para a administração de diferentes moléculas e substâncias e para a prevenção ou tratamento de lesões no organismo. Sabemos entretanto que, por este motivo é habitual efetuar-se a administração de moléculas ativas, incluindo proteínas (DNA e RNA) e genes, pequenas moléculas e fármacos, nomeadamente anticancerígenos. A formação destes biomateriais permite ainda a conceção de estruturas que

possibilitem uma libertação controlada e sustentada das moléculas no local de atuação (Numata & Kaplan, 2010; Yucel et al., 2014).

Fibrina

De acordo com Park & Woo (2018) e Sproul et al. (2017) a fibrina é atualmente, uma das principais proteínas utilizadas na síntese de diferentes biomateriais, por possuir propriedades que lhe permitem ser aplicada na reparação de tecidos moles e duros. Salientam ainda, que esta proteína se caracteriza por ser do género fibrosa, formando-se naturalmente no organismo, durante a cascata de coagulação.

Por outro lado, sabemos que aquando a ocorrência de uma lesão no organismo, este inicia a indução de diferentes processos, de forma a mitigar os efeitos e a estimular uma recuperação rápida e eficaz. Um dos processos ativados é a cascata de coagulação, que possibilita a formação de fibrina, através da ação da trombina sobre o fibrinogénio, permitindo a formação de um coágulo sanguíneo (Noori et al., 2017).

Relativamente a este assunto, Noori et al. (2017) referem e explicitam que o coágulo sanguíneo formado, nada mais é que uma rede insolúvel que permite reduzir e interromper o extravasamento de sangue do organismo para o espaço externo, assegurando a manutenção da homeostasia. No entanto, esta proteína, uma vez ativa no organismo, apresenta também outras funções, nomeadamente, indução da síntese e aumento do número de plaquetas na circulação sanguínea, produção de diversos fatores de crescimento, proliferação de fibroblastos, macrófagos e neutrófilos e uma elevada capacidade de indução da angiogénese (Sproul et al., 2017).

Estruturalmente, a fibrina assemelha-se ao seu precursor, o fibrinogénio, possuindo três cadeias distintas, designadas por $A\alpha$, $B\beta$ e γ . Esta estrutura forma-se pela ação da trombina na molécula de fibrinogénio, onde ocorre a libertação de dois péptidos a partir das regiões N-terminais das cadeias $A\alpha$ e $B\beta$, originando, desta forma, uma molécula de dimensões mais reduzidas, onde as cadeias convergem numa região central que as conecta através de ligações dissulfureto (Figura 6) (Brown & Barker, 2014; Mosesson, 2009).

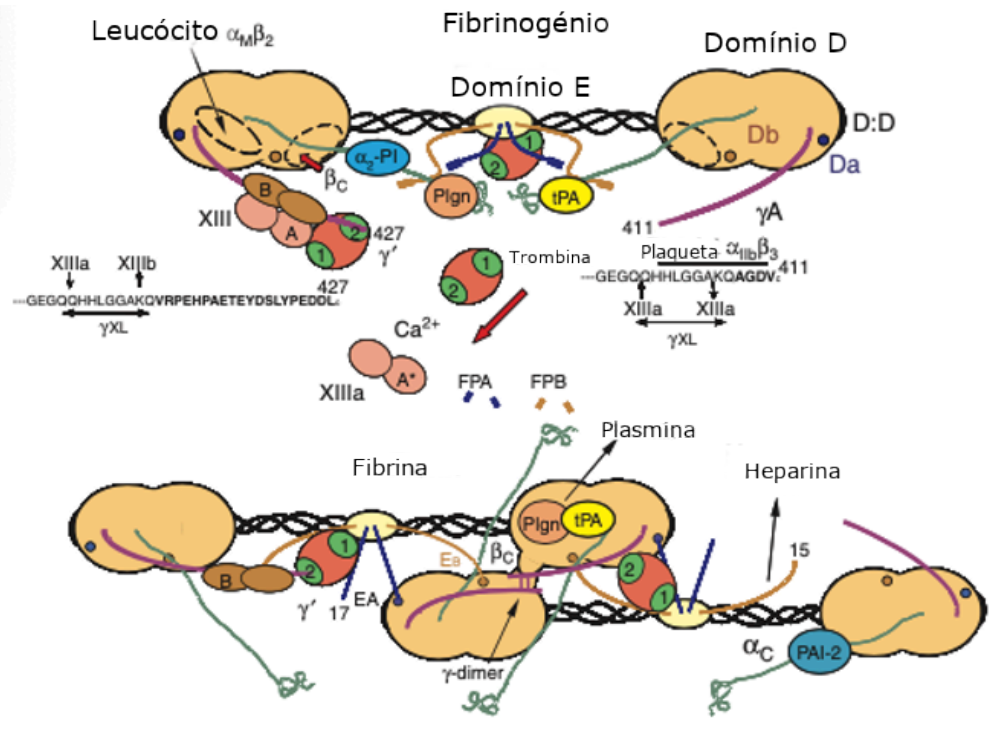


Figura 12 - Representação esquemática da ação da trombina sobre o fibrinogênio convergindo na formação de fibrina durante a cascata de coagulação. adaptado de Mosesson (2009).(Mosesson, 2009).

Sabemos que a fibrina e os seus precursores foram inicialmente isolados e purificados em largas quantidades na década de 40 e que atualmente, podem ser obtidos a partir de uma simples colheita sanguínea. A partir da recolha do sangue e do isolamento dos seus constituintes é realizada uma amplificação com o objetivo de aumentar as quantidades disponíveis, sendo posteriormente realizada a síntese de fibrina. Através deste método é exequível a síntese de biomateriais específicos, necessários a cada indivíduo, resultando num custo relativamente baixo (Brown & Barker, 2014; Noori et al., 2017). Dentro do processo de síntese de fibrina é de referir que a sua estrutura molecular pode ser influenciada por diversas variáveis, como a concentração de cálcio, trombina, pH e força iónica, conferindo diferentes propriedades biológicas à proteína. Consequentemente, desta forma é possível controlar e obter fibrina, com diferenças na porosidade, no diâmetro e ramificação de fibras (Brown & Barker, 2014; Park & Woo, 2018).

Consideramos que, atualmente, a aplicação da fibrina como um biomaterial é extremamente ampla, devido à capacidade inerente de manipulação da sua estrutura, aliada à elevada bioatividade da molécula. Atualmente é comum observar-se a aplicação desta proteína na reparação e reconstrução de diferentes tecidos de ligação, nomeadamente em cartilagens, ligamentos, ossos, tendões, nervos, vasos sanguíneos e pele, uma vez que é capaz de mimetizar a estrutura organizacional dos tecidos sem induzir uma resposta imune (Brown & Barker, 2014; Park & Woo, 2018; Rajangam & An, 2013). Para proceder à reparação destes tecidos, esta proteína apresenta a particularidade de ser administrada, de forma concomitante, com fatores de crescimento e outras células que constituem os tecidos, capazes de induzir o seu restauro (Rajangam & An, 2013).

Nesta perspetiva, afirmamos que atualmente, a fibrina é amplamente aplicada no transporte de diferentes moléculas ao longo do organismo, tais como proteínas, genes e fármacos, nomeadamente anticancerígenos. A utilização desta proteína como um transportador, possibilita a existência de concentrações superiores de moléculas junto ao local de ação, uma vez que as protege da degradação. Desta forma, é possível a obtenção de tratamentos mais eficazes e específicos. Para além do transporte de fármacos anticancerígenos, esta proteína atua também de forma a reduzir a progressão da doença, através da diminuição da coagulação, no interior e à volta do tumor (Rajangam & An, 2013).

Queratina

A queratina é uma proteína de origem natural que pode ser observada no organismo de diferentes animais vertebrados, em elevadas quantidades. Sabemos que esta proteína se encontra presente em diferentes tecidos, nomeadamente em cabelos, pelos, unhas, garras, pele, entre outros. Evidenciamos que a sua presença no organismo é de extrema importância, uma vez que ela possui a capacidade de conferir impermeabilidade e proteção ao organismo, de ataques do meio ambiente (Dickerson et al., 2013; Kumar et al., 2018).

Lee et al. (2014) referem que a nível estrutural a queratina é facilmente categorizada como um filamento intermédio do citoesqueleto, podendo ser classificada em dois grupos distintos, tipo I (ácida) ou tipo II (básica). Reiteram ainda que esta proteína pode ser

igualmente diferenciada entre queratina dura, presente em zonas rijas do organismo, como no cabelo e unhas ou queratina mole, presente em zonas mais delicadas do organismo, como o estrato córneo da pele.

Neste contexto, sabemos que a classificação da queratina se encontra também dependente do género de aminoácidos presentes na sua constituição. Reiterando os autores acima mencionados, podemos afirmar que é habitual observar-se a existência de uma maior concentração de cisteína e de uma menor concentração de glicina no género duro de queratina e o completo oposto, no género mole. Esta diferença permite conferir dissemelhante durabilidade estrutural aos diferentes tecidos constituídos por queratina (H. Lee et al., 2014).

A queratina também pode ser classificada com base na sua estrutura secundária. Esta situação é possível uma vez que a referida proteína pode apresentar uma estrutura helicoidal ou em folhas beta plissadas, classificadas como Alfa-queratina ou Beta-queratina, respetivamente (H. Lee et al., 2014).

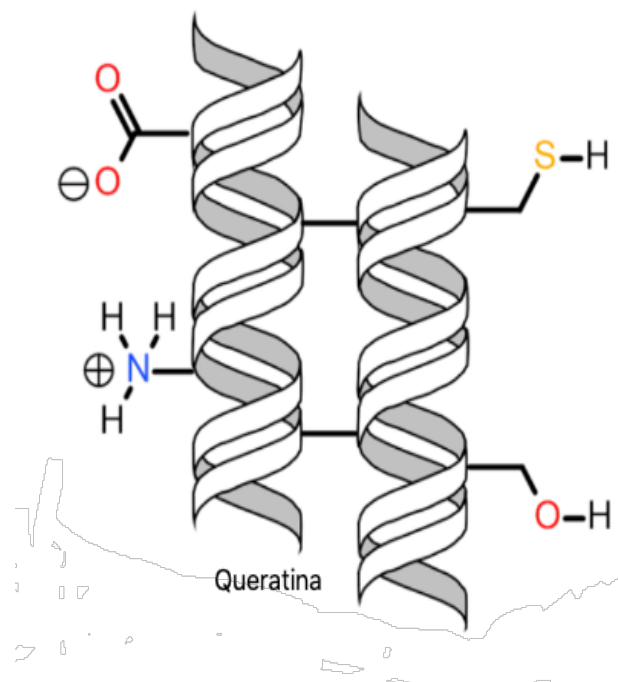


Figura 15 - Representação estrutural da queratina, associada a diferentes polímeros que induzem alterações na função desta. Adaptado de Donato(2020).(Donato & Mija, 2020).

Segundo Dickerson et al. (2013) a utilização da queratina remonta à antiguidade, aquando da utilização de fibras constituídas por esta proteína, para a produção de variados materiais de uso diário, nomeadamente em aplicações têxteis. No entanto, referem ainda que é nas últimas décadas que se tem observado um aumento na pesquisa, desenvolvimento e utilização deste biomaterial de forma a realizar o tratamento de diferentes patologias.

No que concerne à obtenção da queratina, sabemos que inicialmente era um processo deveras moroso e dispendioso e que se realizava através de vários processos químicos de oxidação e redução. Graças a estes processos era possível obter-se material para aplicar em pós cosméticos ou para realização do revestimento de pequenos comprimidos (Rouse & Van Dyke, 2010).

Perante uma breve abordagem à questão, focada nas possíveis vantagens da aplicação da queratina, torna-se relativamente mais fácil inferir que esta é um material que apresenta inúmeras e variadas vantagens na sua utilização, uma vez que é biocompatível, biodegradável, citocompatível e consequentemente, de fácil obtenção. Atualmente, este biomaterial é obtido sobretudo, através de fios de cabelos humanos, penas de galinha e lã (Kumar et al., 2018; Rouse & Van Dyke, 2010).

Vários são os autores que afirmam que após a sua obtenção, a queratina é tratada e modificada em laboratório, de forma a ser possível a síntese de diferentes materiais, como películas, filmes, esponjas, hidrogéis e excertos. Nos tempos que correm é possível observar-se uma elevada aplicação destes biomateriais na regeneração e substituição de tecidos lesados do organismo humano. Neste âmbito, sabemos que uma das mais importantes aplicações da queratina, permite realizar a reconstrução da superfície ocular lesada, através da inserção, neste local, de um biomaterial transparente, duro e com células epiteliais córneas. Desta forma, é possível a substituição completa da membrana amniótica do olho (Feroz et al., 2020; Vasconcelos & Cavaco-Paulo, 2013).

No que concerne à sua utilidade e utilização, podemos assegurar que esta proteína possui uma elevada aplicação na terapêutica e reconstrução de tecidos, nomeadamente no tecido cardíaco e nervoso. Desta forma, quando ocorre uma lesão no tecido cardiovascular, a queratina apresenta a capacidade de estimular e auxiliar a angiogénese e a reparação do miocárdio. Se, por outro lado a lesão ocorrer no sistema nervoso, esta proteína é capaz de

estimular e aumentar a ação das células de Schwann, facilitando e possibilitando a reparação dos diferentes nervos (Feroz et al., 2020; Vasconcelos & Cavaco-Paulo, 2013).

Sabemos que a queratina apresenta também a capacidade de diminuir e estancar pequenas hemorragias, funcionando, desta forma, como um biomaterial hemostático. Esta função só é possível porque esta proteína tem a capacidade de promover a agregação celular e absorção de diferentes fluídos, presentes no ferimento. Desta forma, a recuperação mostra ser mais rápida e eficaz, observando-se a formação de cicatrizes de menores dimensões. É de referir que, atualmente, esta proteína encontra-se também em estudo, de modo a perceber-se se pode ser uma alternativa para a administração controlada de substâncias no organismo (Kumar et al., 2018; Rouse & Van Dyke, 2010; Vasconcelos & Cavaco-Paulo, 2013).

Biomateriais de Base Polimérica

Perante uma breve abordagem à questão, podemos afirmar que se tem assistido, na última década, a uma crescente preocupação relacionada com materiais utilizados em diferentes áreas tecnológicas, nomeadamente em saúde. Aliada a esta apreensão, salientamos a existência de diversos investigadores que têm direcionado o seu trabalho para o estudo e obtenção de novos biomateriais poliméricos que possam ser amplamente aplicados no diagnóstico e tratamento de diferentes doenças (Croisier & Jérôme, 2013).

Inicialmente, estes materiais começaram por ser utilizados em diferentes indústrias, nomeadamente na produção de fibras e plásticos, empregues no fabrico têxtil. Neste âmbito, salientamos que foi após a segunda guerra mundial que diversos médicos começaram a utilizar diferentes materiais poliméricos no tratamento dos doentes. Esta inovação ocorreu, devido à escassez de produtos de origem natural que nessa altura existiam para realizar a terapia dos indivíduos (He & Benson, 2017).

Perante esta situação, salientamos que a elevada versatilidade, apresentada por este tipo de biomaterial, permitiu a síntese de novos e melhores instrumentos terapêuticos. Neste contexto, referimos também que a manipulação destes materiais tornou-se possível aquando

da percepção das diferentes estruturas orgânicas dos mesmos, permitindo alterações às suas propriedades físicas, químicas e mecânicas (He & Benson, 2017; Tang et al., 2014).

A inovação, consequente do mundo dos biomateriais, causou um forte desenvolvimento nesta área e gerou as mais diversas aplicações.

Paulatinamente, apercebemo-nos que assim como outros materiais, estes apresentam também algumas desvantagens. Perante as características evidenciadas e sendo materiais orgânicos, inferimos que ostentam uma forte capacidade de indução de reações imunológicas no indivíduo, podendo provocar alterações na sua saúde. Salientamos também que muitos destes biomateriais possuem estruturas imensamente complexas, tornando-se difícil realizar alterações benéficas que poderiam ser uma mais-valia para a sua utilização. Em relação a esta questão, sabemos que estes materiais são capazes de induzir alterações nas suas estruturas físicas e químicas, consoante o ambiente que os rodeia (Deshayes & Kasko, 2013; Tang et al., 2014).

Consequentemente, sabemos que nos últimos anos se tem assistido a uma forte aposta na utilização de biomateriais de base polimérica, nomeadamente na área da saúde, o que se refletiu num valor de mercado superior a mil milhões de dólares por ano. Invariavelmente tem sido possível assistir-se a um crescimento generalizado, no que concerne à utilização destes materiais, rondando os 20% ao ano, sendo que a tendência é que este crescimento se mantenha (He & Benson, 2017).

Ácido Hialurónico

No que concerne a este polímero, Khaing & Seidlits (2015) referem que se destaca, por ser natural e estar presente, em elevadas concentrações, na matriz extracelular do organismo humano. Salientamos ainda que esta molécula é produzida em extensas quantidades desde o nascimento de um indivíduo. Este facto revela-se de enorme importância uma vez que ela é, segundo os autores acima mencionados, essencial para a formação e para o desenvolvimento do cérebro e da medula espinhal. Referimos, no entanto, que a síntese deste polímero, diminui drasticamente na idade adulta, uma vez que cessa o desenvolvimento dessas estruturas.

Estruturalmente, o AH, é um glucosaminoglicano, não sulfatado que consiste em repetições lineares de unidades de β -1,4-D-Ácido-Glucorónico e β -1,3-N-Acetil-D-Glucosamina, formando um polissacárido (Burdick & Prestwich, 2011; Hussain et al., 2017).

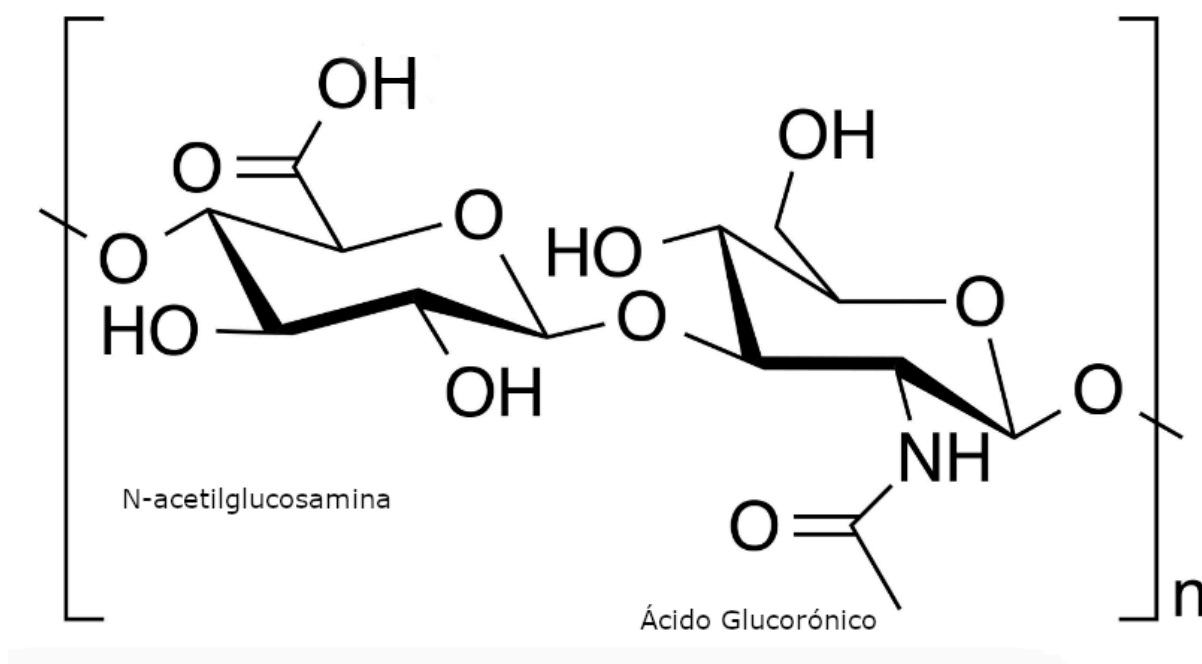


Figura 18 - Representação simplista da estrutura do ácido hialurónico com ênfase na ligação do ácido glucorónico e acetilglucosamina. Adaptado de Hussain (2017). (Hussain et al., 2017).

No que concerne às funções biológicas deste polímero, Khaing & Seidlits (2015) referem que, como se encontra presente em diferentes partes, destacam-no como essencial para uma normal constituição do organismo, da camada vítrea do olho e das cartilagens. Nesta perspetiva, os mesmos autores acrescentam ainda que a presença do ácido hialurónico nos diferentes tecidos, permite que este participe nas diversas funções estruturais do organismo, participando ativamente em processos inflamatórios, angiogénese e no desenvolvimento e regeneração do organismo.

Relativamente a esta questão, também sabemos que no organismo, este polímero, apresenta igualmente a capacidade de ligação a recetores da superfície celular, promovendo alterações a este nível como, a indução da expressão de citocinas pró-inflamatórias,

promoção da proliferação e migração celular, organização de tecido granulado e matriz extracelular (Burdick & Prestwich, 2011).

Nesta sequência, Hussain et al. (2017) enfatizam que este glucosaminoglicano é também muito requisitado para a criação de biopolímeros e argumentam que para se obter, recorre-se à sua extração a partir do fluido sinovial, assim como do humor vítreo, sendo também passível a sua síntese em laboratório, a partir de diversas culturas bacterianas.

De acordo com (Collins & Birkinshaw, 2013) e (Hussain et al., 2017) os biopolímeros sintetizados a partir do AH, demonstram possuir uma elevada aceitação por parte do organismo, uma vez que não apresentam toxicidade, são incapazes de induzir uma resposta imunogénica e ainda apresentam um elevado grau de biocompatibilidade, biodegradabilidade e bioabsorção. Todas estas características permitem que estes biopolímeros sejam amplamente aplicados na prevenção e tratamento de diferentes doenças.

Para além das propriedades acima mencionadas, este polímero possui ainda características viscoelásticas e higroscópicas, que lhe permite ser utilizado para o tratamento de um elevado número de patologias (Collins & Birkinshaw, 2013; Khaing & Seidlits, 2015). Nesta perspetiva, salientamos a elevada aplicação deste polímero no âmbito da regeneração tecidular, através da síntese em laboratório, de excertos compatíveis com os diferentes tecidos, posteriormente utilizados de forma a auxiliar a recuperação total do organismo. Esta aplicação do ácido hialurónico torna-se possível e eficaz, uma vez que este polímero possui a capacidade de mimetizar o conteúdo total de água normal do tecido, contribuindo para uma mais fácil e eficaz troca de oxigénio, nutrientes e produtos metabólicos (Burdick & Prestwich, 2011; Z. Zhu et al., 2017).

Neste contexto, salientamos que o ácido hialurónico é utilizado na reparação de tecidos vasculares, uma vez que é capaz de estimular a angiogénese no organismo. Para que isso aconteça, esta proteína deve sofrer degradação pela hialuronidase, promovendo a formação de moléculas de menores dimensões, mas altamente ativas, capazes de influenciar a função celular destes tecidos. Consequentemente verifica-se a elevada aplicação deste polímero na regeneração de cartilagens, pela existência, em elevadas concentrações, na matriz extracelular deste tecido, auxiliando ainda na regulação da função dos condrócitos. Por sua vez, o ácido hialurónico possui a capacidade de realizar a regeneração, através da estimulação da

diferenciação de células estaminais em condrócitos, através da interação com os recetores CD44, responsáveis por regular a migração, proliferação e diferenciação celular (Burdick & Prestwich, 2011; Z. Zhu et al., 2017).

No que concerne à sua utilização, sabemos também que o ácido hialurónico não apresenta capacidade de realizar a regeneração óssea de forma isolada. No entanto, referimos que, quando aplicado em conjunto com outras substâncias, como a hidroxiapatite, este polímero demonstra ter capacidade de promover esta regeneração. Por sua vez, o ácido hialurónico é capaz de regular a diferenciação celular e a formação óssea através da ligação aos recetores CD44 e CD168 das células mesenquimais. Atualmente, o ácido hialurónico é ainda utilizado no transporte de diversas substâncias, nomeadamente de genes, permitindo modelar e alterar uma função do organismo (Burdick & Prestwich, 2011; Z. Zhu et al., 2017).

Alginate

Nos últimos anos, o alginate tem sido alvo de uma elevada atenção por parte dos investigadores, uma vez que este polissacárido possui uma elevada biocompatibilidade com o organismo, aliado a uma baixa toxicidade e custo. No que concerne à obtenção deste biomaterial, sabemos que atualmente pode ser obtido de diferentes formas, nomeadamente a partir de algas marinhas, pela presença na sua constituição (K. Y. Lee & Mooney, 2012; J. Sun & Tan, 2013).

Consequentemente, o alginate é passível de ser obtido através da extração de algas marinhas castanhas ou recorrendo à sua síntese em laboratório, através de diferentes bactérias, nomeadamente pseudomonas. Nesta perspetiva, salientamos que, para ser possível a obtenção de um produto de elevada qualidade é necessário que a sua extração, síntese e modificação, seja realizada num ambiente controlado e estéril, de forma a garantir-se que não ocorra qualquer contaminação e alteração no produto final (Antil et al., n.d.; J. Sun & Tan, 2013).

Estruturalmente, o alginate é uma molécula constituída por diferentes blocos consecutivos de ácido (1–4)- β -D-manurónico e ácido α -L-gulurónico. Por sua vez, cada bloco, é composto por três segmentos diferentes, sendo possível a existência de resíduos consecutivos de ácido manurónico ou ácido gulurónico, assim como uma mistura entre estes.

Na figura 9 é possível observar-se a estrutura química deste polímero (Augst et al., 2006; J. Sun & Tan, 2013).

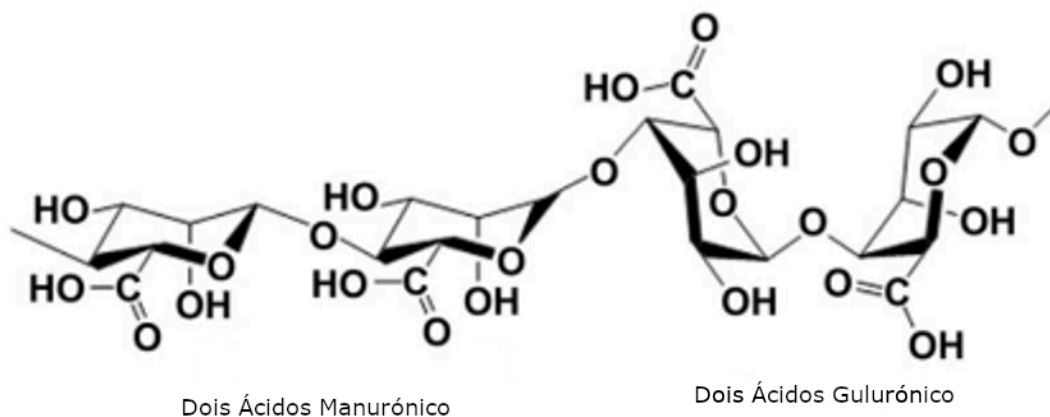


Figura 21 - Interpretação da ligação de duas moléculas de ácido manurónico ligadas a duas moléculas de ácido gulurónico formando a molécula de alginato. Retirado de Sun(2013). (J. Sun & Tan, 2013).

Sabemos que a síntese de alginato, em laboratório, permite aos investigadores realizar diferentes alterações à sua estrutura química no sentido de melhorar as suas características físicas. Desta forma, se estiver presente na constituição uma maior quantidade de blocos, formados por ácido gulurónico, obteremos uma estrutura de maior peso molecular, apresentando assim, melhores condições mecânicas (Antil et al., n.d.; K. Y. Lee & Mooney, 2012).

Concomitantemente, percebemos, que possuindo o alginato maior peso molecular associado a um pH inferior, vai apresentar uma alteração na viscosidade, capaz de influenciar a sua própria estrutura e a forma como pode ser administrado. Nesta perspetiva, salientamos que é altamente provável assistirmos à formação de estruturas capazes de ser administradas tanto por via oral como por via sistémica. A estrutura química deste biomaterial possui igualmente a capacidade de influenciar a forma como o alginato pode ser empregue (K. Y. Lee & Mooney, 2012; J. Sun & Tan, 2013).

Atualmente, o alginato é amplamente aplicado na área da saúde, nomeadamente no auxílio ao tratamento de diferentes doenças. Invariavelmente, uma das suas principais aplicações passa por realizar o transporte e libertação de pequenas moléculas, como fármacos e proteínas, diretamente no local de atuação. Para que isto seja viável, ocorre a formação de

uma ligação primária ou secundária entre a molécula que vai ser administrada e o alginato, possibilitando o seu transporte, sem que ocorra degradação. Por sua vez, quando este biopolímero chega ao local de ação, permite que seja realizada uma libertação gradual e controlada em função do tempo da molécula ativa. Nesta perspetiva, salientamos que o alginato possibilita também uma administração concomitante de diferentes moléculas, permitindo uma libertação desfasada ou em simultâneo (Augst et al., 2006; K. Y. Lee & Mooney, 2012).

No que concerne à utilização deste biomaterial, revelamos que, para além das aplicações acima descritas, é também amplamente usado na síntese de diferentes curativos. Neste sentido, sabemos que através da criação de uma ligação entre o alginato e iões de cálcio, forma-se um gel que é posteriormente aplicado junto a lesões que subsistam no organismo. A aplicação desta matriz permite a formação de um ambiente húmido sobre o ferimento, mantendo constante o fornecimento de água, assim como auxiliando a epitelização e granulação do tecido. Desta forma, é possível obter-se uma recuperação mais rápida e eficaz (K. Y. Lee & Mooney, 2012; J. Sun & Tan, 2013).

Atualmente, o alginato tem sido testado na reparação de tecidos vasculares, através do transporte de fatores e células ao longo do organismo até ao local da lesão. No entanto, não tem sido possível demonstrar uma elevada eficácia nesta forma de tratamento, uma vez que ocorre a degradação parcial ou até total das células. Por outro lado, o alginato, revela resultados promissores na regeneração de diferentes tecidos, nomeadamente de tecido ósseo, demonstrando ser capaz de se inserir, mesmo em zonas deformadas e duras, bem como na regeneração de cartilagem e músculo (K. Y. Lee & Mooney, 2012).

Quitosano

O quitosano é um polímero que tem sido amplamente estudado de forma a ser aplicado no diagnóstico e tratamento de diferentes doenças. No entanto, sabe-se que este biomaterial está presente em quantidades reduzidas no meio ambiente que nos rodeia, tornando-se imprescindível a sua síntese a partir do seu precursor. Assim, a sua génese é executada a partir

da deacetilação da quitina, através de uma hidrólise em condições alcalinas ou da ação de diferentes enzimas (Croisier & Jérôme, 2013).

Nesta perspetiva, sabe-se que a síntese deste polímero depende diretamente da obtenção de quitina, sendo que esta pode ser obtida, em largas quantidades, a partir de animais invertebrados, nomeadamente insetos e crustáceos, mas também de vegetais, como os cogumelos. Salientamos, no entanto, que a forma vegetal é a que possui maior aplicação na síntese do quitosano utilizado no fabrico de produtos de saúde, uma vez que o cultivo do cogumelo pode ser realizado durante todo o ano, apresentando assim características físico-químicas semelhantes, sem que possua a capacidade de induzir reações alérgicas no doente (Croisier & Jérôme, 2013).

Apesar de ser realizada a partir do mesmo precursor, esta síntese permite a obtenção de moléculas de diferente peso molecular e díspar distribuição dos grupos deacetilados (Cheung et al., 2015; Croisier & Jérôme, 2013).

Neste âmbito, o quitosano caracteriza-se por ser um polímero formado por uma estrutura linear e semi-cristalina, composto por múltiplas unidades de (1-4)-2-acetamido-2-deoxi-b-D-glucano-(N-acetil-(D-glucosamina)) e (1-4)-2-amino-2-deoxi-b-D-glucano-(D-glucosamina). A sua estrutura pode ser visualizada a partir da figura número 10 (Ribeiro et al., 2017; Sultankulov et al., 2019).

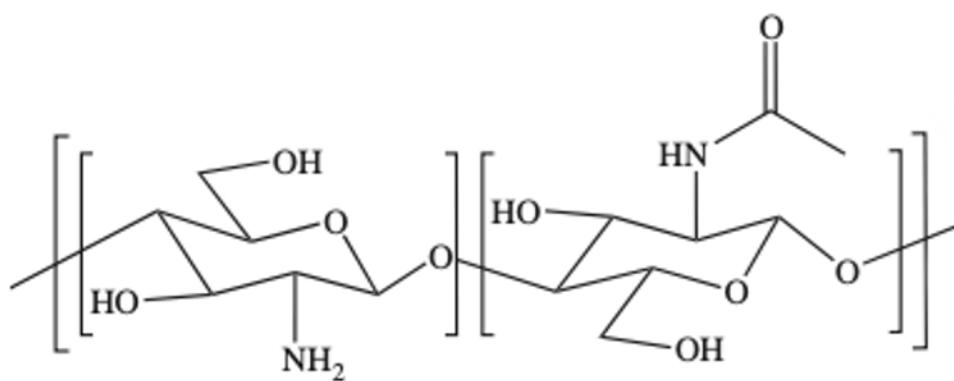


Figura 24 - Representação simplificada da molécula de quitosano, formada por uma unidade de (1-4)-2-acetamido-2-deoxi-b-D-glucano-(N-acetil-(D-glucosamina)) e (1-4)-2-amino-2-deoxi-b-D-glucano-(D-glucosamina). Retirado de Croisier(2013).(Croisier & Jérôme, 2013).

Neste contexto salientamos que o quitosano tem demonstrado ser uma molécula de difícil caracterização pois apresenta uma origem natural capaz de carregar na sua estrutura diversas impurezas, orgânicas e inorgânicas. Concomitantemente é visível a ocorrência de alterações, tanto na sua estrutura, como na sua função.

Relativamente este assunto, referimos que as alterações mais comuns observadas na molécula de quitosano, verificam-se na sua massa molecular e viscosidade. Por outro lado, mencionamos também que o quitosano se apresenta como uma molécula de baixa solubilidade e que esta característica melhora, na presença de um meio ácido, facilitando, desta forma, a sua análise (Croisier & Jérôme, 2013).

Nos tempos atuais são bastante conhecidas as diversas características intrínsecas ao quitosano e sabe-se que este é amplamente utilizado devido às suas propriedades analgésicas, antibacterianas, antifúngicas, hemostáticas e mucoadesivas. No que concerne às suas aplicações, salientamos que estão diretamente relacionadas com o facto de o quitosano apresentar uma estrutura carregada positivamente, capaz de interagir com diferentes compostos, carregados de forma negativa. Desta forma é possível afirmar que, quando presente na corrente sanguínea, o quitosano possui a capacidade de interagir com os glóbulos vermelhos, uma vez que estes apresentam uma membrana carregada negativamente, alterando a homeostasia sanguínea (Cheung et al., 2015; Croisier & Jérôme, 2013; Hu et al., 2018).

Nesta perspetiva, inferimos que as propriedades mucoadesivas do quitosano permitem que este tenha a capacidade de se ligar a diferentes células, induzindo pequenas alterações na permeabilidade, junto da membrana celular, possibilitando a entrada de determinados compostos capazes de neutralizar e destruir as células. Este polímero apresenta ainda a capacidade de ligação com o DNA celular, impedindo que os vírus se apropriem da maquinaria da célula e impedindo, desta forma, a replicação viral no organismo. Nesta sequência, em locais que apresentem inflamação e na presença de prótons, o quitosano revela ainda a capacidade de facilitar a protonação dos seus grupos amina, permitindo a formação de um efeito analgésico (Cheung et al., 2015; Croisier & Jérôme, 2013).

Atualmente, tem-se assistido a um estudo mais amplo deste polímero de forma a poder ser aplicado na regeneração e reparação de tecidos, uma vez que se apresenta como um material biocompatível, biodegradável e não tóxico. Associada a esta ideia afirmamos que o

quitosano apresenta todas as propriedades necessárias para realizar esta função, uma vez que impede a contaminação por microrganismos patogénicos, consegue realizar a ligação aos tecidos e é capaz de transportar compostos celulares até ao local de ação, sem que estes sofram qualquer degradação (Cheung et al., 2015; Muxika et al., 2017).

Sabemos que, nos dias de hoje o quitosano tem sido amplamente utilizado em sistemas de transporte de medicamentos, estando vastamente incorporado em diferentes formas farmacêuticas, permitindo que estas se mantenham estáveis no organismo. É possível afirmar também, que devido à estabilidade conferida por este polímero é ainda possível observar atualmente, a administração de medicação por diferentes vias, nomeadamente de forma oral, ocular, nasal e intravenosa. De certa forma, quanto maior for o peso molecular do quitosano, usado nas formas farmacêuticas, mais elevado será o controlo da viscosidade do produto final, assim como da libertação do princípio ativo, no local de ação (Antony et al., 2019; Cheung et al., 2015).

Em relação a esta questão, sabemos que este polímero está a ser estudado como um suplemento alimentar, uma vez que apresenta a capacidade de regular a absorção de gorduras no trato gastrointestinal. Esta capacidade só é possível porque o quitosano é capaz de se ligar e precipitar gorduras, quando está presente no intestino, inibindo ainda diferentes enzimas, nomeadamente a lipase pancreática, que atua sobre as gorduras, de forma a torná-las mais simples para que sejam facilmente absorvidas. Além disso, sempre que esteja presente na alimentação, este composto confere também uma maior sensação de saciação, reduzindo o consumo de alimentos por parte dos indivíduos. Neste sentido, podemos afirmar que o quitosano possui a capacidade de controlar e reduzir a obesidade (Cheung et al., 2015).

Dextrano

No que concerne a este polímero, a sua identificação e descoberta, data do ano de 1874, no seguimento de uma investigação conduzida por Louis Pasteur à ação microbiana no vinho. O investigador percebeu que este polímero nada mais era, que um produto secundário da atividade microbiana. Foi a partir desse momento que se realizaram os mais diversos

estudos, conduzidos por Allene Jeanes, que incidiam maioritariamente na molécula, culminando na sua síntese em laboratório (G. Sun & Mao, 2012).

Sabemos que atualmente a síntese do dextrano é realizada em laboratório a partir de uma de duas moléculas precursoras, a sacarose e a maltodextrina. A sua síntese caracteriza-se por ser um processo com um custo relativamente baixo, que permite a formação de uma molécula com uma elevada biocompatibilidade, baixa toxicidade e uma elevada capacidade de alteração química (Davis & McLister, 2016; Evangelista et al., 2014).

Estruturalmente, este polímero caracteriza-se ainda por ser constituído por resíduos lineares α -1,6-D-glucopirranose com uma baixa percentagem de cadeias laterais α -1,2, α -1,3 e α -1,4. A estrutura pode ser visualizada na seguinte figura (Suner et al., 2018; Tian et al., 2018).

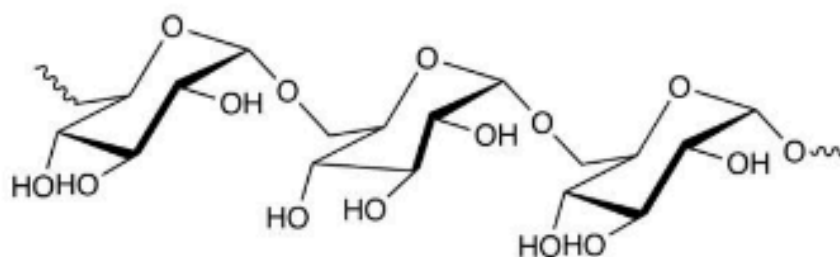


Figura 27 - Representação de três resíduos lineares de 1,6-D-glucopirranose formando o dextrano. Retirado de Evangelista, M.(2014). (Evangelista et al., 2014).

No que respeita à constituição estrutural, sabe-se que ao contrário de outros polímeros biológicos, o dextrano apenas apresenta como grupo funcional na sua estrutura, moléculas hidroxilo. No entanto, aquando da sua síntese é possível realizar diferentes modificações, de forma a obter-se o composto idealizado. A partir destas alterações é viável a formação de diferentes estruturas, nomeadamente esferas, túbulos, hidrogéis ou matrizes, que podem ser mais facilmente aplicadas na prevenção e tratamento das mais diversas doenças (G. Sun & Mao, 2012).

Neste âmbito, sabemos que atualmente, este polímero tem sido amplamente aplicado na área farmacêutica como revestimento de diversas moléculas, de forma a aumentar a biocompatibilidade destas e conduzir a uma diminuição da sua degradação até atingir o local de ação. É de referir no entanto, que o dextrano pode sofrer igualmente degradação

enzimática ao longo do organismo, através da ação da enzima dextranase (Davis & McLister, 2016; Evangelista et al., 2014).

Consequentemente, sabe-se que o polímero até aqui referenciado, possui múltiplas características, essenciais para o tratamento e prevenção de muitas doenças o que indica que ele é aplicado noutras áreas, além das referidas acima. Neste âmbito, salientamos que o mesmo apresenta uma rápida ação na redução da trombose vascular, assim como da inflamação, possuindo ainda a capacidade de prevenir a isquemia em diferentes órgãos, através da remoção de espécies reativas de oxigénio e redução de plaquetas em circulação, promovendo, desta forma, a perfusão sanguínea (G. Sun & Mao, 2012; Tian et al., 2018).

Nesta sequência, concluímos que os estudos que atualmente se têm verificado, visam a aplicação do dextrano em várias situações, nomeadamente na reparação e regeneração da pele, aquando a existência de queimaduras ou lesões causadas por cortes. Neste momento, é possível customizar o tamanho e o aspeto do polímero, adequando-o à forma do ferimento e ao estado de saúde do doente. Desta forma, é viável a incorporação de diferentes moléculas no polímero, capazes de induzir uma recuperação mais rápida e eficaz, tais como citoquinas, células estaminais, fatores de crescimento ou genes. Nesta sequência, podemos afirmar que através da aplicação de moléculas de dextrano é possível obter-se uma rápida vascularização do tecido lesado, aumentando assim a quantidade de sangue no local, promovendo uma maior produção de colagénio e apêndices da derme (G. Sun & Mao, 2012).

Neste âmbito, sabemos também que os estudos recentes relacionados com este polímero tiveram como principal objetivo a promoção da regeneração vascular, aquando do transporte de fatores de crescimento. Os resultados obtidos revelaram-se amplamente favoráveis, na medida em que se tornou possível demonstrar e defender uma nova aplicação para este polímero (G. Sun & Mao, 2012).

Celulose Bacteriana

A celulose caracteriza-se por ser um dos materiais mais abundantes no nosso planeta, sendo amplamente sintetizado por diferentes seres vivos, nomeadamente plantas, bactérias e tunicados (invertebrados marinhos em forma de saco, constituídos por um invólucro exterior,

denominado por túnica). Este material revela ser essencial para manter o correto funcionamento do organismo, assim como da sua estrutura (Torres et al., 2012).

Atualmente, a celulose bacteriana é maioritariamente obtida a partir da sua síntese em laboratório, através da bactéria *Acetobacter xylinum*, traduzindo-se num processo rápido e de baixo custo. Após a sua produção, este polímero revela-se como um dos melhores candidatos a ser utilizado na indústria médica e farmacêutica (Grandgirard et al., 2002; Hickey & Pelling, 2019).

Consequentemente, relacionamos a celulose com um polímero linear da glucose, que ocorre de forma natural no meio ambiente e pode ser amplamente degradada por diferentes microrganismos, incluindo fungos. Esta molécula apresenta também uma elevada insolubilidade em água, sendo que no organismo humano a sua degradação é relativamente baixa devido à ausência de hidrólases, capazes de quebrar certas ligações da sua estrutura. Neste âmbito, percebemos que as alterações à sua estrutura não são aconselhadas uma vez que podem provocar mudanças no seu comportamento e desencadear a sua própria degradação (Helenius et al., 2006).

Invariavelmente, inferimos que a celulose sintetizada por bactérias difere daquela que se encontra nas plantas. Este polímero, sintetizado de forma extracelular, apresenta um aspeto fibroso e a ligação estabelecida entre as diferentes cadeias ocorre através de grupos hidroxilo. A celulose bacteriana, ao contrário da celulose sintetizada por plantas, apresenta ainda elevado grau de porosidade, estrutura altamente cristalina, baixa solubilidade, diminuto grau de degradação e ainda um elevado grau de tensão. Contrariamente ao que acontece na estrutura apresentada pela celulose sintetizada por plantas, esta não exhibe compostos orgânicos, como a pectina (Helenius et al., 2006; Hickey & Pelling, 2019).

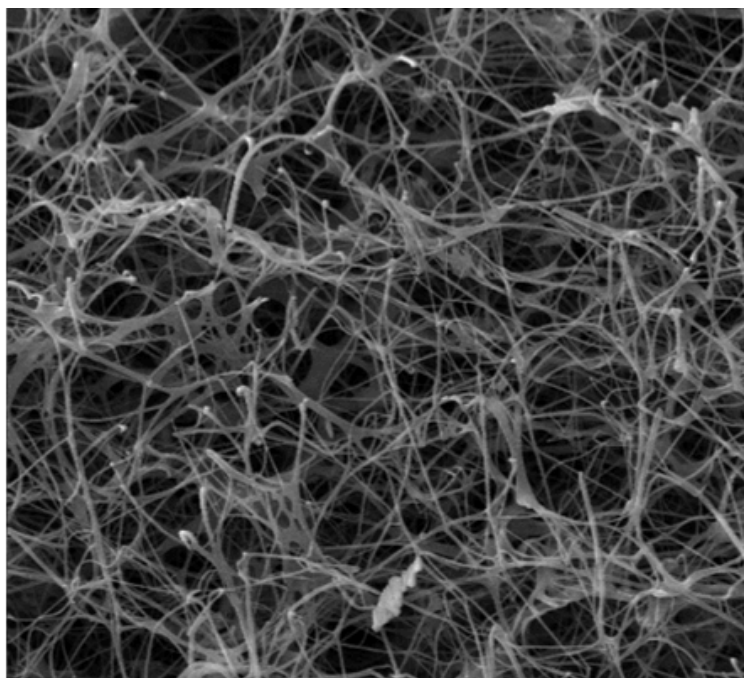


Figura 30 - Representação a três dimensões de fibras da celulose bacteriana. Retirado de Torres, F.(2012).(Torres et al., 2012).

Relativamente a este assunto, inferimos que, nos tempos atuais a celulose bacteriana tem sido amplamente utilizada, nomeadamente no tratamento de diferentes enfermidades.

Salientamos também que, nos tempos atuais, este polímero tem sido bastante aplicado na regeneração e tratamento de lesões ósseas. A utilização deste procedimento só é possível porque a celulose bacteriana é colocada diretamente no local da lesão, possibilitando que a sua matriz seja preenchida por diferentes compostos, capazes de estimular a calcificação óssea e permitir a recuperação total do osso (Picheth et al., 2017). Adicionalmente, a celulose bacteriana é usada como substituto da dura-máter, aquando da ocorrência de lesões provocadas por traumas ou cirurgias. Esta troca, torna-se possível, uma vez que este polímero não demonstra ter capacidade de provocar respostas inflamatórias exacerbadas no organismo, ocorrendo uma rápida recuperação pós-operatória (Torres et al., 2012).

Para além das aplicações referidas anteriormente, sabemos que a celulose bacteriana é adicionalmente utilizada como curativo de feridas e lesões do organismo. Nesta sequência, enfatizamos que o que possibilita esta aplicação é o facto de este polímero apresentar uma estrutura distinta dos demais, pois, sendo ela nanofibrilar, proporciona a criação de certas condições, necessárias para a regeneração tecidular. Desta forma, sabemos que a sua

aplicação sobre a lesão é capaz de minimizar os sintomas sentidos pelo indivíduo, uma vez que protege e isola as terminações nervosas do tecido. Salientamos também, que este polímero possui a capacidade de minimizar qualquer infecção secundária que possa ocorrer, incluindo a formação de cicatrizes (Hickey & Pelling, 2019; Torres et al., 2012).

Atualmente têm-se realizado, em laboratório, vários estudos, com o intuito de se encontrarem formas de aplicar este biomaterial como substituto ou adjuvante na regeneração de diferentes tecidos, nomeadamente, cartilagem e vasos sanguíneos de baixo calibre, como as veias coronárias. Contudo, a utilização da celulose bacteriana apresenta diversos obstáculos, uma vez que ostenta uma falta generalizada de grupos funcionais capazes de realizar a ligação a compostos bioativos, essenciais na recuperação tecidular (Picheth et al., 2017; Torres et al., 2012). Nesta sequência, referimos que atualmente, tem sido possível observar-se uma intensa investigação no sentido de descobrir diferentes formas da aplicação da celulose bacteriana, nomeadamente no tratamento de diversas patologias oculares. Sabemos entretanto, que este polímero apresenta a excelente capacidade de aderir e estimular a proliferação das células do epitélio da retina e de queratinócitos. Esta característica parece permitir que seja possível a utilização da celulose bacteriana para reduzir uma rejeição de um transplante de córnea, bem como para o tratamento de diferentes patologias. Este polímero permite ainda a formação de lentes de contacto, que adicionalmente, podem conter medicamentos para o tratamento de alergias ou infeções oculares (Picheth et al., 2017).

Gomas e Mucilagens

No que concerne a estes polímeros, sabemos que a sua obtenção é realizada a partir de diferentes fontes naturais e que a grande porção aplicada à área farmacêutica provém das plantas. Nesta sequência, referimos que estes polímeros são sintetizados em diferentes zonas do organismo deste ser vivo, tendo em conta o seu habitat natural, ou seja, o meio ambiente em que está inserido. Desta forma, é possível observar-se a formação de gomas, sempre que exista uma lesão no organismo ou condições pouco favoráveis à sobrevivência da planta. Por sua vez, sabe-se que a produção de mucilagens é vista como um composto secundário do metabolismo do seu organismo. Neste contexto, torna-se possível classificar as gomas como

produtos patológicos e as mucilagens como produtos fisiológicos do organismo da planta (Jani et al., 2009).

Tal como foi referido atrás, sabemos que a formação de gomas e mucilagens ocorre em locais distintos da planta, tornando-se habitual observar-se a formação de gomas junto ao espaço extracelular, adjacente à parede celular da célula, ocorrendo o oposto na produção de mucilagens, que decorre maioritariamente no espaço intracelular nos diferentes organelos celulares. Por este motivo, concluímos que é possível encontrar as gomas em diferentes partes da planta, nomeadamente na madeira ou sementes e as mucilagens maioritariamente nas lamelas e folhas (Jani et al., 2009; Malviya et al., 2011).

Neste âmbito, referimos que foram realizados diversos estudos e aplicados diferentes testes que possibilitaram identificar algumas diferenças e semelhanças no que concerne a estes compostos. Assim, concluiu-se que ambos apresentam estruturas semelhantes, constituídas por diversos grupos hidrófilos, que lhes conferem a capacidade de interagir com a molécula de água, permitindo, desta forma, a formação de soluções viscosas ou géis. Contudo, contrariamente às mucilagens, as gomas apresentam também a capacidade de se dissolver totalmente, permitindo a formação de soluções. Esta interação é possível, uma vez que ambas as substâncias são hidrocolóides (Malviya et al., 2011). Adicionalmente, as estruturas destes polímeros apresentam também monossacáridos, combinados com ácidos urónicos, conferindo-lhes estruturas amorfas (Jani et al., 2009).

Estruturalmente, ambos os polímeros têm a capacidade de ostentar estruturas lineares ou ramificadas que lhes confere propriedades distintas. Desta forma, apresentando o mesmo peso molecular, os polímeros que ostentem uma estrutura linear, tendem a exibir formas com uma maior viscosidade. Pelo contrário, os compostos de estrutura ramificada, tendem a apresentar uma maior quantidade de interações entre as suas cadeias, que facilita a formação de géis (Bhosale et al., 2014; Jani et al., 2009).

Paulatinamente, tornou-se essencial que a indústria farmacêutica integrasse estes polímeros no fabrico de formas farmacêuticas e na preservação e tratamento das mais diversas patologias. No entanto, estes compostos possuem vantagens e desvantagens em relação à sua utilização.

Nesta perspetiva, salientamos como principais vantagens da utilização destes compostos, as suas propriedades de biodegradação, biocompatibilidade e o facto de não apresentarem toxicidade para o organismo. Destacamos igualmente que o recurso a este tipo de materiais, permite que os custos associados sejam relativamente baixos, uma vez que se trata de compostos de origem natural, que podem ser obtidos a partir de variadas plantas ao longo do ano, não necessitam de ser sintetizados de raiz (Bhosale et al., 2014).

Apesar das inúmeras vantagens inerentes à aplicação, existem também algumas desvantagens associadas à utilização de gomas e mucilagens, que podem interferir com a utilização destes compostos. Ocasionalmente, o uso destes compostos pode originar contaminação microbiana dos polímeros, uma vez que estes interagem facilmente com a água, dando origem a um ambiente propício ao desenvolvimento de microrganismos. Contudo, este problema é facilmente ultrapassado através da adição de conservantes ao biomaterial. Nesta perspetiva, salientamos também a possibilidade para a ocorrência de uma diminuição da viscosidade do polímero, durante o armazenamento, possibilitando a alteração da sua eficácia. No entanto, reconhecemos que a forma mais eficaz de contrariar este problema é controlar e identificar o melhor material que possibilite um armazenamento eficaz deste tipo de compostos (Bhosale et al., 2014).

Atualmente, observa-se uma ampla aplicação destes polímeros como coadjuvantes na síntese de formas farmacêuticas. Tendo em consideração as propriedades que estes compostos exibem, podemos identificar como preponderante, a sua capacidade agregante e desintegrante, que possibilita que o medicamento se mantenha compacto após a sua produção e que permita, ao mesmo tempo, a sua decomposição no organismo. Neste âmbito e numa visão mais abrangente, podemos inferir que estes polímeros são também utilizados como agentes de suspensão, gelificantes, estabilizadores, espessantes e de revestimento (Bhosale et al., 2014; Jani et al., 2009).

Embora agregado a grandes benefícios para a indústria farmacêutica e para os consumidores, referimos que, atualmente, ainda não é possível observarmos a utilização destes polímeros em terapêutica, uma vez que ainda decorrem variados estudos que permitem demonstrar a sua eficácia nesta área.

Nesta perspetiva e ainda realçando as vantagens da aplicação destes polímeros, sabemos que, a que demonstra ser a ação mais promissora destes compostos é o tratamento de lesões nas cartilagens humanas, nomeadamente ao nível do menisco. Esta ação terapêutica é possível, uma vez que estes polímeros apresentam a capacidade de mimetizar a matriz extracelular e a habilidade de manter viáveis e encapsuladas as células responsáveis por esta ação. Ainda neste âmbito, salientamos que existem vários estudos a decorrer que visam encontrar a forma de aplicar estes biomateriais no tratamento de lesões ósseas e de diferentes nervos, nomeadamente o periférico (Silva-correia et al., 2016).

Heparina

A identificação deste composto iniciou-se no ano de 1916, quando, de forma accidental, Jay McLean observou, no decorrer dos seus estudos que, dois compostos, extraídos de tecidos humanos, apresentavam uma forte capacidade anticoagulante. Contudo, apesar de este tema não incidir sobre os seus ensaios, tomou a iniciativa de partilhar a sua descoberta com um colega, Howell. A partir desse momento, Howell, iniciou diferentes estudos e ensaios em animais, tendo proposto a denominação de heparina para este composto, já no ano de 1918 (Barrowcliffe, 2012).

O primeiro formato comercial de heparina foi introduzido no mercado no ano de 1920. Este composto, obtido através do fígado canino, apresentava uma pureza extremamente baixa, capaz de induzir toxicidade em animais e humanos. Por esta razão, delimitava-se a aplicação deste composto a estudos laboratoriais. Por volta do ano de 1950, iniciou-se a produção de heparina a partir de fígado de vaca, o que possibilitou a obtenção de maiores quantidades. Paulatinamente, este composto passou a ser obtido a partir do intestino do porco, tendo-se conseguido resultados mais eficazes (Barrowcliffe, 2012; Liang & Kiick, 2014).

Estruturalmente, este composto pode ser classificado como um glucosaminoglicano, constituído por cerca de catorze ligações glicosídeas 1,4 de repetições de resíduos de ácido urónico e de glucosamina. Nesta perspetiva, podemos afirmar que estamos na presença de um polissacárido linear, cujas quantidades dos diferentes resíduos dependem diretamente do

tecido do qual é extraída a heparina. Na figura seguinte é possível visualizar esta estrutura (Liang & Kiick, 2014; Linhardt et al., 2008).

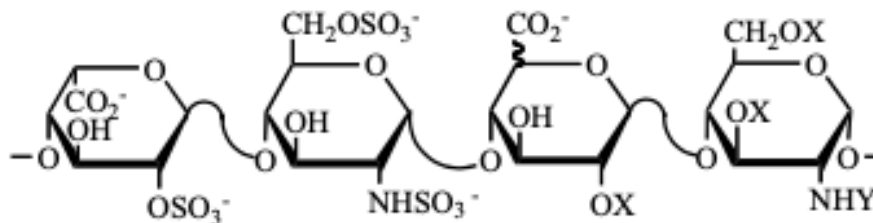


Figura 33 - Reprodução da estrutura da heparina, representando a sua parte fixa e variável respetivamente. Retirado de Linhardt, R.(2008).(Linhardt et al., 2008).

Inevitavelmente, a heparina é usada como um material anticoagulante de forma a prevenir diversas doenças como trombozes, embolia pulmonar, entre outras. Esta ação é possível, uma vez que a heparina apresenta a capacidade de interagir com a antitrombina, estimulando a sua atividade e inativando assim, variadas enzimas da cascata de coagulação, nomeadamente a trombina. Devido a ação anticoagulante, a heparina pode exibir efeitos adversos graves, nomeadamente hemorragias e trombocitopenia. Atualmente têm-se tomado algumas diligências no sentido de minimizar estes efeitos, nomeadamente a utilização, em terapêutica, de uma forma de heparina de muito baixo peso molecular, que apresenta uma dose previsível de efeito anticoagulante, um maior tempo de semivida e menor quantidade de efeitos adversos (Biran & Pond, 2017; Liang & Kiick, 2014).

Nesta perspetiva, podemos afirmar que a heparina é hoje utilizada como uma molécula chave na regeneração de diferentes tecidos no organismo humano. Esta ação prende-se com o facto de esta ser uma molécula carregada negativamente, devido à presença de grupos sulfato e carboxilato, que lhe permite interagir com variadas proteínas, nomeadamente fatores de crescimento e proteases. Esta interação possibilita estabilizar as moléculas e de igual forma, aumentar a sua afinidade para as diferentes células recetoras. As interações permitem adicionalmente formar moléculas de libertação prolongada, sempre que seja necessária uma ação prolongada no tempo (Biran & Pond, 2017; Liang & Kiick, 2014). Este biomaterial apresenta igualmente a aptidão necessária para inibir a heparanase. Esta enzima, distribuída por todo o corpo humano, possui a capacidade de estimular o aparecimento de variadas

doenças, nomeadamente diabetes, aterosclerose, artrite reumatoide e doença do cólon irritável. A inibição desta enzima permite a diminuição da sua atividade, reduzindo invariavelmente o risco de aparecimento destas doenças (Cassinelli & Naggi, 2016).

Neste âmbito, salientamos também que se encontra atualmente em estudos laboratoriais a aplicação de hidrogéis constituídos por heparina, de forma a estimular a angiogénese e a regeneração óssea. A utilização destes géis apresentam várias vantagens em relação ao uso isolado e direto da heparina, uma vez que demonstram aumentar a biocompatibilidade desta, ao mesmo tempo que diminuem a toxicidade e o custo de produção e administração (Cassinelli & Naggi, 2016; Liang & Kiick, 2014). Em estudo, encontra-se igualmente a aplicação da heparina na terapêutica do cancro, uma vez que este biomaterial, apresenta a capacidade de se acumular em diferentes células tumorais, induzindo a permeação de compostos indutores da apoptose (Cassinelli & Naggi, 2016).

Biomateriais Minerais

No que concerne a este género de biomateriais, sabe-se que são sintetizados por uma ampla diversidade de organismos, nomeadamente, protozoários, plantas e animais, sejam eles vertebrados ou invertebrados. Estes compostos, consistem em duas fases distintas, sendo uma inorgânica e outra orgânica. Comummente, observa-se na fase orgânica a presença de proteínas, lípidos ou hidratos de carbono (Perry et al., 2009).

Invariavelmente, a síntese deste género de biomateriais, requer a presença de um ambiente húmido, onde exista uma elevada concentração de água, iões e biomoléculas. Durante a síntese do biomaterial, ocorre o transporte dos diferentes materiais, seguido de nucleação e agregação, permitindo o crescimento dos materiais. No momento em que o biomaterial apresenta as dimensões desejadas, um inibidor conclui o seu crescimento, delineando as duas dimensões exteriores e as suas propriedades (Perry et al., 2009).

Sabemos, contudo, que caso ocorra alguma alteração ou restrição à presença de todos os elementos necessários à síntese destes biomateriais, esta tende a ocorrer de igual maneira.

Desta forma, observa-se a síntese de biomateriais adequados às condições pré-existentes, podendo possuir estruturas e funções modificadas (Perry et al., 2009).

Biosílica (Sílica de Diatomáceas)

A Biosílica, caracteriza-se por ser um biomaterial mineral porque é sintetizado de forma natural, por algas unicelulares eucariotas. Estes seres, designados por diatomáceas, encontram-se amplamente distribuídos por todos os ambientes aquáticos, nomeadamente lagos e oceanos. Salientamos que a sua presença neste meio é de extrema importância, uma vez que apresentam um desmesurado impacto ecológico, biológico e geológico, assegurando a manutenção da vida de outros seres vivos (Maher et al., 2018; X. W. Sun et al., 2017).

Existem atualmente mais de dez mil espécies de algas produtoras de sílica e todas apresentam diferenças entre si, nomeadamente ao nível da estrutura, da dimensão e dos apêndices que as constituem. Invariavelmente, a sílica sintetizada por estas algas, favorece a formação de uma camada externa porosa e a três dimensões, garantindo uma elevada proteção contra microrganismos e predadores, bem como uma elevada otimização energética e de movimento (Uthappa et al., 2018; Venkatesan et al., 2015).

À medida que vão surgindo novas investigações, vão sendo descritas diversas formas de se obter biosílica, através da natureza. A principal fonte deste biomaterial assume-se como a mais económica e obtém-se através de restos minerais fossilizados, encontrados no fundo de lagos e oceanos. No entanto, é igualmente possível a sua obtenção, pela síntese em laboratório, através do cultivo de algas, num meio apropriado. Neste âmbito reconhecemos que a produção deste biomaterial em laboratório se apresenta como um procedimento moroso e caro (X. W. Sun et al., 2017; Uthappa et al., 2018).

Nesta sequência, salientamos também que, apesar de ser um processo difícil e dispendioso, a síntese de biosílica em laboratório, permite aos cientistas uma melhor manipulação da sua estrutura, assentando-se, desta forma, à obtenção de um biomaterial com as características desejadas. Assim, torna-se possível a criação de um biomaterial com uma elevada superfície, uma alta capacidade de transporte de fármacos através do organismo, uma maior segurança na utilização destes compostos e um grande controlo na libertação do

fármaco, no local de atuação. Invariavelmente, a obtenção deste polímero em laboratório também apresenta certas desvantagens, uma vez que este processo necessita de elevadas temperaturas e condições químicas especiais, que dão origem à formação de uma grande quantidade de substâncias tóxicas (Maher et al., 2018).

Relativamente a este assunto, sabemos que nos dias de hoje, a biosílica é amplamente empregue na produção de diversos artigos, utilizados rotineiramente no quotidiano de milhões de pessoas. Esta utilização é diária e sistemática uma vez que todo o ser humano está em constante contacto com este biomaterial, que se encontra presente na alimentação e em produtos de higiene. É de referir no entanto, que as exposições diretas e prolongada a estes compostos podem induzir efeitos nefastos na saúde humana, nomeadamente a nível do sistema respiratório, sendo capazes de estimular o **aparecimento de pneumonias**. Contudo, salientamos que a exposição feita na área médica e farmacêutica é de curto espaço de tempo e apresenta-se em baixas concentrações, levando a que não interfira com a saúde do indivíduo. Neste âmbito, realçamos que estes compostos estão concomitantemente a ser propostos como materiais substitutos de polímeros e nanomateriais, para o tratamento de doenças e administração de medicamentos (Maher et al., 2018; X. W. Sun et al., 2017).

Recentemente tem-se observado a concretização de variados estudos no sentido de empregar este biomaterial no transporte de fármacos no organismo. Neste âmbito, salientamos que os estudos, até aqui realizados, tiveram sempre em consideração as características favoráveis que a molécula apresenta, sobretudo a sua compatibilidade com o organismo humano, o seu tamanho reduzido e a elevada quantidade de fármaco que esta consegue transportar. Desta forma, torna-se possível a obtenção de compostos de libertação prolongada, permitindo um tratamento ao longo do tempo sem que sejam necessárias múltiplas tomas do medicamento. No entanto, neste momento, estes compostos apresentam uma solubilidade limitada e parâmetros cinéticos indesejados, que os tornam inviáveis à sua utilização em medicina (Delasoie & Zobi, 2019; Venkatesan et al., 2015).

No que concerne à sua importância, sabemos que a sílica desempenha um papel fundamental no normal funcionamento e integridade das estruturas ósseas. Atualmente está a ser estudada a aplicação do referido biomaterial na manutenção destas estruturas, uma vez que apresenta um papel preponderante na estimulação da atividade dos osteoblastos e na mineralização óssea. Noutra perspetiva, uma visão mais abrangente aponta para a proposta da

utilização da biosílica em hemorragias, uma vez que apresenta a capacidade de induzir a paragem através da absorção de grandes quantidades de plasma (Maher et al., 2018; Venkatesan et al., 2015).

Nanobiomateriais

Emerge uma realidade cada vez mais atual relacionada com o diagnóstico de doenças, tornando-se evidente que a diagnose ocorre tardiamente, sendo frequentemente identificada na fase sintomática. Paulatinamente, sabemos que após o diagnóstico é iniciado o tratamento padrão, com medicamentos que, na generalidade dos indivíduos, apresentam uma eficácia e efeitos adversos variáveis.

Todavia, em variadas situações, torna-se imperativo o desenvolvimento de um fármaco específico para o tratamento de um doente único. Contudo, a síntese individual de medicamentos, tende a ser altamente dispendiosa, uma vez que, para demonstrar uma eficácia aumentada, é imperativo proceder à avaliação do genoma do indivíduo (Koutsopoulos, 2012).

Nesta perspetiva, independentemente do custo, são várias as situações em que se torna extraordinariamente crítico o desenvolvimento de terapias individualizadas, nomeadamente em situações em que mais nenhum medicamento demonstre ser eficaz. Assim, a indústria farmacêutica desenvolveu estruturas de dimensões reduzidas, na ordem dos nanómetros, capazes de atuar em zonas do organismo em que mais nenhum fármaco consegue alcançar e apresentar atividade. Atualmente já é possível observar-se a aplicação destas estruturas de forma rotineira, em variados tratamentos (Koutsopoulos, 2012). Assim, salientamos que a utilização de nanomateriais obedece à existência de certas particularidades que lhe conferem a qualidade necessária para serem aplicados na terapêutica. Referindo as qualidades que lhe estão inerentes, destacamos a ausência de toxicidade, a diminuta capacidade de incitar reações imunes, a biocompatibilidade com o organismo e o facto de serem biodegradáveis e não gerarem compostos secundários tóxicos. Atualmente, as nanopartículas podem ser agrupadas em três categorias, orgânicas, inorgânicas ou mistas, sendo que podem ser obtidas a partir de materiais, como o carbono, metais de transição ou silicones (Rajabi et al., 2016; Torres-Sangiao et al., 2016).

O crescimento consequente do mundo da indústria, tem causado uma forte inovação e também uma grande competição no mercado farmacêutico. Encetando uma comparação entre estes biomateriais e outros referidos ao longo do trabalho, depreendemos que estes apresentam vantagens que não estão consignadas em mais nenhum material referido até aqui. Nesta perspetiva, salientamos que estas vantagens estão intimamente relacionadas com o facto de os nanomateriais apresentarem áreas de superfície de maiores dimensões, melhores propriedades mecânicas, magnéticas, óticas e elétricas, graças às dimensões e orientação que apresentam. Estes materiais demonstram ainda possuir uma estrutura com uma elevada pureza, capaz de reagir a níveis moleculares e atômicos, algo que nenhuma estrutura convencional permite (Grainger & Castner, 2008; L. Yang et al., 2011).

No que concerne à atividade biológica dos nanomateriais, sabemos que estes apresentam uma capacidade aumentada para atuar em locais de difícil acesso, devido às suas dimensões reduzidas. Nesta perspetiva, reconhecemos que estes materiais apresentam diferentes formas de atuar. Invariavelmente, aquando no local de ação, os nanomateriais vão apresentar a capacidade de adsorção de variadas proteínas e fluídos, sempre que necessários para a regeneração do tecido. De referir ainda que os mesmos apresentam uma ampla capacidade de estimulação de células tecidulares e inflamatórias capazes de ativar o desenvolvimento e a recuperação do tecido, permitindo o transporte de proteínas na sua matriz, posteriormente libertadas no local onde devem atuar. Por último, exibem igualmente uma elevada capacidade de estimulação da proliferação, diferenciação e fagocitose de diferentes células (L. Yang et al., 2011).

Os nanomateriais são, nos dias de hoje, amplamente utilizados na regeneração e reparação de diferentes tecidos do organismo humano. Nesta sequência, sabemos que uma destas aplicações se baseia na regeneração de tecido cardiovascular lesado, através da indução da ação de células vasculares, aliado à diminuição da inflamação e trombose, nestes tecidos. Neste âmbito, estão a ser desenvolvidos alguns estudos para testar a utilização dos nanomateriais, na reparação de nervos danificados. Neste contexto, constatamos que através do transporte de células estaminais e de Schwann, aliado à sua citocompatibilidade e propriedades elétricas é possível observar-se uma recuperação célere destes tecidos. Adicionalmente, estes materiais são capazes de inibir os astrócitos, reduzindo o aparecimento de cicatrizes e marcas que possam comprometer o normal funcionamento deste tecido (L. Yang et al., 2011).

Nesta sequência, relatamos que se encontra igualmente em estudo, a possibilidade da aplicação de nanomateriais, na regeneração de cartilagens. Sabe-se que este tecido apresenta pequenas percentagens de condrócitos de baixa mobilidade e uma densa matriz extracelular, composta por fibras de colagénio, proteoglicanos e elastina, que não permitem uma recuperação rápida e totalmente eficaz. Nesta perspetiva, através da aplicação de nanomateriais, torna-se possível criar um ambiente rico em condrócitos e células estaminais que permitem uma recuperação célere e eficaz. Paulatinamente, temos assistido à realização de estudos que visam contemplar a regeneração da bexiga, após uma cistectomia. Os nanomateriais apresentam, de igual forma, a capacidade de realizar a substituição do tecido da bexiga através da incorporação de diferentes proteínas na sua matriz. Estes materiais demonstram ainda possuir enorme capacidade de contrariar o crescimento do carcinoma, neste tecido (Torres-Sangiao et al., 2016; L. Yang et al., 2011).

Remetemos de imediato para outros estudos em desenvolvimento que têm como finalidade contemplar a aplicação de nanomateriais na regeneração e recuperação de tecido ósseo lesado. Estes biomateriais têm demonstrado, através de consecutivos ensaios clínicos, a capacidade de induzir a regeneração óssea, pela substituição do tecido ou pela indução da sua calcificação. Estudos mais recentes têm clarificado que, aquando da sua inserção e preenchimento de lacunas no osso, estes materiais possuem uma elevada resistência a ataques químicos e físicos, o que lhe permite uma elevada durabilidade (L. Yang et al., 2011). No que respeita à aplicação dos nanomateriais nos dias de hoje, podemos afirmar com clareza que são amplamente utilizados na produção de próteses, que têm como finalidade a substituição de membros, perdidos pelos doentes. (Torres-Sangiao et al., 2016; L. Yang et al., 2011).

Todavia, a aplicação dos nanomateriais não se cinge à regeneração de tecidos e órgãos do organismo humano. Nesta sequência, enfatizamos que o estudo dos nanomateriais se encontra atualmente em constante desenvolvimento de forma a serem aplicados na terapia de infeções e carcinomas. Constatamos que atualmente se tem assistido a um aumento exponencial de resistências a antibióticos, conduzindo a uma redução na sua eficácia. Por conseguinte, a aplicação de nanomateriais, que demonstram uma maior especificidade, tem permitido a redução da utilização destes fármacos e restringido o aparecimento de efeitos secundários associados ao tratamento. Emerge uma realidade cada vez mais específica em relação aos benefícios da utilização destes biomateriais. Vários são os autores que referem a existência de diversas vantagens na aplicação destes biomateriais, nomeadamente no

tratamento do cancro, uma vez que demonstram possuir maior afinidade e especificidade para células cancerígenas e não conseguem induzir todos os efeitos secundários associados aos tratamentos existentes (Rajabi et al., 2016; L. Yang et al., 2011).

Empresas e Centros de Investigação Portugueses Dedicados ao Estudo de Biomateriais

Com o surgir e proliferar de diversas investigações e empresas ligadas à procura de novos materiais, surge inerente e bastante agregado a elas um aumento do número de empresas que realizam investigação na área dos biomateriais e nanotecnologia. Este facto é facilmente explanado, uma vez que o desenvolvimento e inovação nesta área é relativamente recente e está apenas a dar os primeiros passos. Nesta perspetiva salientamos que são variadas as empresas, nomeadamente em Portugal, que tentam identificar e desenvolver novos materiais, capazes de ser aplicados no tratamento e prevenção de doenças.

Consequentemente, analisando a distribuição das empresas que atualmente realizam este género de investigação no país, constatamos que estas predominam em zonas de maior densidade populacional. Paulatinamente, apercebemo-nos que este facto é facilmente elucidado uma vez que é nestas áreas que existe uma maior quantidade de mão de obra qualificada, associada a infraestruturas necessárias para a realização destes estudos. Sabemos também que a maioria das empresas ligadas a estes estudos, está associada a universidades e institutos superiores. Por outro lado, constatamos que as investigações e os estudos são recorrentemente principiados por docentes e investigadores das próprias universidades.

Remetemos de imediato para alguns centros de investigação, presentes em Portugal. Neste âmbito, salientamos e destacamos o CICECO - Instituto de Materiais de Aveiro, englobado na Universidade de Aveiro. Este instituto foi criado em Março de 2002 e tinha como objetivo fortalecer a base do conhecimento científico e tecnológico de forma a desenvolver materiais cerâmicos, híbridos, orgânicos e inorgânicos. Sabemos que, atualmente, esta instituição tem realizado enormes avanços no estudo de diferentes compostos e materiais. Neste contexto, podemos inferir que é possível realizarem-se diferentes estudos sobre dissemelhantes materiais, nomeadamente a platina e o paládio, com o intuito de serem

aplicados no tratamento de diferentes cancros. Nesta sequência, tornou-se também evidente o aprofundar do conhecimento acerca da celulose e das suas possíveis aplicações, bem como da utilização do cálcio, no tratamento das várias doenças ósseas. Relativamente a este assunto sabemos que se realizou igualmente um estudo que incidiu sobre silicatos zeolíticos microporosos, como agentes de distribuição de medicamentos (Chien et al., 2017; Pérez-Sánchez et al., 2016; Scalera et al., 2020; Tavares et al., 2020).

Destacamos ainda o CIETI - Centro de Inovação de Engenharia e Tecnologia Industrial do Instituto Superior de Engenharia do Porto, englobado no Politécnico do Porto. Nesta sequência, enfatizamos que este Centro ostenta uma missão importantíssima pois é responsável pela promoção da investigação, conceção e aperfeiçoamento de novos produtos, processos e sistemas, que contribuem para a inovação da indústria. Destacamos ainda que este centro baseia a sua investigação no estudo de biomateriais, nanotecnologia, energia, processos e ambiente.

Relativamente a este assunto salientamos ainda que se têm verificado, aqui, nos últimos anos, diversos estudos que incidem maioritariamente nas diferentes propriedades dos biomateriais capazes de serem aplicados em diversas patologias do cólon e do reto (Carneiro et al., 2019; Meng et al., 2017; Oliveira et al., 2018).

No que concerne a este assunto, sabemos também da existência de diferentes pesquisas, cujo intuito é perceber as aplicações médicas a que se destinam nanoflúidos constituídos por cobre (Soares et al., 2017). Destacamos ainda que este centro de investigação possui um biomaterial patenteado, uma sola com médio-pé que permite fornecer apoio ao arco do pé, redistribuindo a pressão plantar.

Neste contexto, destacamos também a existência de várias faculdades da Universidade do Porto, que incorporam o INEB, (Instituto de Engenharia Biomédica). Este instituto caracteriza-se como uma associação com fundos privados, criada em 1989, cuja principal missão é promover a pesquisa em engenharia biomédica. Distingue-se ainda pela investigação executada em biomateriais, incluindo nanomedicina e regeneração tecidual em diferentes áreas do saber, como neurologia, ortopedia, oncologia, cardiologia, entre outras. Paulatinamente, realizou-se o estudo e desenvolvimento de nanopartículas constituídas por

várias combinações de antirretrovirais de forma a inibir a transmissão do VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana). Neste âmbito, salientamos também que se efetuaram diferentes estudos, com o intuito de sintetizar nanopartículas com capacidade para identificar o cancro do estômago, mesmo em fases precoces. Salientamos ainda que os estudos efetuados se estenderam igualmente ao desenvolvimento de biomateriais com aplicações em operações ósseas e hemoterapia (Cunha-Reis et al., 2016; Pêgo et al., 2013).

No que concerne a este assunto, referimos que na zona norte do país, foi concebido em 1998, na Universidade do Minho, o Grupo de Pesquisa 3B's. Este grupo possui esta designação, uma vez que se dedica ao estudo e desenvolvimento de biomateriais, biodegradáveis e biomiméticos. Assim, a principal missão do centro, relaciona-se com o desenvolvimento de novos biomateriais, como hidrogéis, matrizes, nano e micropartículas de forma a serem aplicados em situações como engenharia de tecidos (ossos, cartilagem e pele) e distribuição de fármacos. Este centro de investigação baseia maioritariamente os seus estudos em biomateriais sintetizados a partir de seres marinhos, como esponjas, algas, tubarões e lulas. A partir destes, é possível realizar-se o desenvolvimento de estruturas a duas e três dimensões como, hidrogéis e microfluidos, capazes de realizar o tratamento de diferentes doenças (Fernández-álvarez et al., 2020; J. M. Gomes et al., 2020; Mendes et al., 2020; Silva et al., 2020).

Perante a importância dos vários estudos que têm sido realizados ao longo dos tempos e da existência dos centros de pesquisa supramencionados, destacamos também o Instituto Superior Técnico em Lisboa, um centro dedicado à investigação e estudo de diferentes biomateriais e nanotecnologia. Usualmente denominado de Laboratório de Materiais Nanoestruturados e Nanotecnologias, este Instituto apresenta como principal função a promoção da colaboração educacional e de programas de pesquisa, cujo intuito é fortalecer e estimular o desenvolvimento científico, com recurso a infraestruturas de última geração. Destacamos ainda, que neste Instituto são efetuados estudos para concretizar a incorporação de medicamentos em lentes de contacto e lentes intraoculares e realizar o tratamento de diferentes doenças oculares (Galante et al., 2017, 2018; Paradiso et al., 2017).

Associadas a este tipo de centros de pesquisas, encontramos atualmente várias empresas que se dedicam à síntese e comercialização de biomateriais, à escala mundial. Na

tabela seguinte é possível visualizar algumas das empresas que operam em Portugal na área dos biomateriais.

Tabela 1 - Resumo de Empresas que operam em Portugal na área dos biomateriais.

Empresa	Material	Descrição
Medbone	Adbone TCP ¹	“Excerto ósseo sintético, feito de beta fosfato tricálcico puro.” “Mimetiza osso natural.” Indicações: “Traumatologia; preenchimento cavidade óssea; cirurgia espinhal;”
Medbone	Adbone BCP ²	“Excerto ósseo bifásico sintético, feito de 75% de hidroxiapatite e 25% de beta fosfato tricálcico” “Mimetiza o osso natural.” Indicações: “Traumatologia; preenchimento cavidade óssea; cirurgia espinhal;”
Bioceramed	Neobone ³	“Substituto ósseo sintético bifásico-B-fosfato tricálcico (25%) e hidroxiapatite (75%).” Indicações: “Tratamento de fraturas, osteotomias ou preenchimento de defeitos ósseos;”
Bioceramed	Trioss ³	“Substituto ósseo sintético composto por >95% B-fosfato tricálcico.” Indicações: “Tratamento de fraturas, osteotomias ou preenchimento de defeitos ósseos;”
Bioceramed	n-IBS ³	“Substituto ósseo sintético constituído por uma pasta de nanopartículas de hidroxiapatite.” Indicações: “Preenchimento de defeitos ou lacunas no osso.” “Não é indicado para aplicações que requeiram suporte de carga.”
Bioceramed	k-IBS ³	“Substituto ósseo sintético constituído por um gel polimérico (quitosano) com grânulos bifásicos (B-fosfato tricálcico e hidroxiapatite) dispersos.” Indicações: “Suporte osteocondutor para o crescimento ósseo.” “Permanece como um gel durante todo o processo de implantação e regeneração.”
Bioceramed	Neocement ³	“Substituto ósseo sintético composto por três componentes: fase sólida de fosfato de cálcio, fase líquida e quitosano como adjuvante.” Indicações: “Reconstrução de defeitos ósseos; Reconstrução de defeitos craniofaciais.” “Sem reações biológicas adversas.”
Bioceramed	Neocement Inject ³	“Cimento de fosfato de cálcio composto por três componentes: fase sólida de fosfato de cálcio, fase líquida e quitosano como coadjuvante.” “Apresentado como forma injetável.” Indicação: “Reconstrução de defeitos ósseos e suporte à regeneração do osso.”
Stem matters	Articulate/Neurograft ⁴	“Materiais em desenvolvimento.” “Biomateriais com capacidade de induzir a regeneração de cartilagem lesada;”

¹ Medbone. Ortopedia adbone®TCP. Disponível em <https://www.medbone.eu/pt-pt/ortopedia-adbonetcp/>, data de consulta 5 de Dezembro de 2020.

² Medbone. Ortopedia adbone®BCP. Disponível em <https://www.medbone.eu/pt-pt/ortopedia-adbonebcp/>, data de consulta 5 de Dezembro de 2020.

³ Bioceramed, Orto/Trauma. Disponível em <https://www.bioceramed.com/ortho>, data de consulta 7 de Dezembro de 2020.

⁴ Stem matters. About us. Disponível em http://www.stemmatters.com/About_us?tab=pills-projects, data de consulta 7 de Dezembro de 2020.

Perspetivas Futuras

Recuando no tempo e após uma análise retrospectiva inferimos que, antes de 1950 desconhecia-se completamente o impacto que o biomaterial viria a ter na área médica e farmacêutica. Recordamos, que até essa data, pouco se sabia acerca da utilização desses materiais e que o primeiro biomaterial a ser utilizado terá sido no ano referido anteriormente.

Neste âmbito, reiteramos que, inicialmente, a aplicação destes materiais cingia-se a uma utilização externa no organismo, maioritariamente empregues diretamente a partir da natureza. Invariavelmente assistiu-se ao longo dos anos a uma ampla inovação neste género de materiais associado a novas aplicações.

Neste horizonte temporal, constata-se que a maior e mais imponente inovação concretizada nesta área, ao longo dos anos, terá sido a descoberta da biocompatibilidade. Paulatinamente, verificou-se que esta descoberta se revelou como a que maior impacto teve, no que concerne à utilização dos biomateriais.

Nesta sequência, salientamos que estes acontecimentos contribuíram e tornaram possível a aplicação deste género de materiais em zonas internas do organismo, sem que este desencadeasse uma resposta imune. Por outro lado, assistiu-se também a uma vigorosa evolução das terapias já existentes, que veio contribuir para o tratamento das mais variadas doenças que, até ali, não possuíam qualquer género de terapia.

Concomitantemente, sabemos que a partir dessas descobertas, a aplicação dos materiais passou a servir uma área mais abrangente, de tal modo que se iniciou a utilização de materiais com capacidade de ser bioabsorvidos, eliminados e excretados do organismo, conduzindo a uma redução acentuada de efeitos secundários.

Assim, verificamos que, atualmente se assiste a uma vasta pesquisa de novos materiais que permitirão, no futuro, uma permanente e eficaz aplicação em terapia.

Paulatinamente, apercebemo-nos também que, até ao momento atual, os biomateriais mais utilizados na área da saúde têm sido maioritariamente os polímeros. Neste âmbito, salientamos que, apesar de tudo, espera-se que num futuro próximo, estejam disponíveis novos materiais, capazes de complementar e aperfeiçoar os diferentes tratamentos realizados.

Nesta perspetiva, percebemos que os materiais que mais se evidenciam nas investigações e nos estudos decorrentes são os metais. Este destaque deve-se ao facto de estes se conseguirem obter com mais facilidade, à possibilidade de se poder proceder facilmente à sua alteração em laboratório e à compatibilidade que apresentam com o organismo humano.

Invariavelmente, sabemos que nem todos os materiais existentes demonstram ter capacidade para ser aplicados em terapêutica. Neste sentido enfatizamos que a maioria das investigações incidem essencialmente no estudo de três metais, magnésio, ferro e zinco. No entanto, percebemos que estes metais se diferenciam uns dos outros, salientando que a maior distinção observada, se relaciona maioritariamente com a velocidade de degradação do mesmo, aquando no interior do organismo.

Todavia, reiteramos que estes metais não podem ser aplicados de forma isolada e devem sempre ser utilizados em concomitância com outros elementos, nomeadamente o cálcio, a prata ou o manganês, capazes de melhorar as características destes, quando estão presentes no organismo (Ratner, 2019).

No que concerne a esta questão e face a esta realidade, salientamos que é do conhecimento geral que muitas empresas têm prosseguido as investigações no estudo dos biomateriais em comercialização, com o intuito de aperfeiçoar as suas propriedades e desenvolver novas indicações terapêuticas.

Nesta sequência, aguardam-se novos resultados e espera-se que estes materiais se tornem mais específicos, nomeadamente que atuem apenas na presença de determinados estímulos, como num demarcado pH de um tecido ou na presença de diferentes células ou proteínas.

Assim, prevê-se e espera-se que sejam encontrados biomateriais com uma elevada especificidade, cuja atividade se desencadeie apenas no local de atuação. Por outro lado, remetemos para que, num futuro próximo, seja possível também a utilização de materiais, capazes de uma melhor interação com os tecidos do organismo, tornando-os mais eficazes (Fenton et al., 2018; Ratner, 2019).

Relativamente a este assunto percebemos que os estudos em curso remetem atualmente para a síntese de biomateriais isentos de cápsulas protetoras, constituídas por materiais como

o colagénio, orientando assim para uma redução de uma eventual resposta imunitária ao biomaterial. Nesta sequência, reconhece-se que a presença desta cápsula é de extrema importância, uma vez que protege o biomaterial da degradação ou da eliminação total no organismo, antes de atuar. Consequentemente, aguarda-se a obtenção e a descoberta de materiais que apresentem melhores sistemas de libertação prolongada, próteses vasculares mais aperfeiçoadas e biossensores internos com uma longevidade superior (Jandt, 2007; Ratner, 2019).

Paulatinamente, concluímos que nos tempos atuais se vislumbram muitas empresas que se dedicam inteiramente e exclusivamente ao estudo e ao desenvolvimento de biomateriais. Nesta sequência, inferimos que esta atividade tem como primordial objetivo a obtenção e o aperfeiçoamento dos materiais já existentes, para que seja mais viável a sua aplicação no quotidiano, visando o tratamento e a prevenção de doenças, de forma mais eficaz.

Neste âmbito, prevê-se que sejam descobertos, num futuro próximo, materiais mais sofisticados, de menores dimensões, detentores de maior especificidade e eficácia e com mais possibilidades de utilização.

Por último e após uma reflexão crítica, pensamos que o futuro será promissor, no que concerne à descoberta e ao desenvolvimento dos biomateriais. Acreditamos na veemente possibilidade do emergir de novas substâncias naturais, com propriedades favoráveis a ser investigadas e posteriormente aplicadas na formação de novos biomateriais. Consequentemente, essa descoberta permitirá a utilização de novas terapias na área da medicina, bem como o desenvolvimento dos biomateriais, já existentes no mercado, podendo estes, virem a tornar-se biocompatíveis e mais eficazes. Salientamos também, que seria de extrema importância que o governo tomasse medidas concretas, no sentido de estimular a criação de empresas dedicadas ao estudo dos biomateriais, conduzindo a um aumento de trabalho qualificado e consequente criação de riqueza.

Conclusão

Após a exequibilidade deste trabalho, cujo objetivo fundamental incidiu no aprofundar do tema e nos benefícios da utilização de biomateriais de origem natural em medicamentos e produtos de saúde, referimos, no que concerne às conclusões mais gerais, que desde cedo o Homem sentiu a necessidade de identificar diferentes substâncias naturais capazes de serem amplamente aplicadas na reparação e substituição de diferentes secções do organismo. Invariavelmente, esta utilização, começou por ser concretizada diretamente a partir da natureza, a qual, na maioria dos casos conduzia à ocorrência de diversos efeitos secundários nefastos, que inevitavelmente, induzia à morte do indivíduo. Reiteramos ainda que os diversos estudos realizados ao longo dos tempos vieram mudar completamente algumas formas de atuação. Paulatinamente, verificou-se uma evolução significativa da ciência, capaz de suscitar alterações e progressos, nos materiais utilizados na prevenção e tratamento das mais variadas doenças.

Consequentemente, assistimos a grandes mudanças implementadas e associadas à utilização dos materiais, até então utilizados, constatando que estes se tornaram mais específicos e menos imunogénicos.

Depreendemos assim, que as pesquisas e os estudos implementados e associados a aplicações dos materiais, implicaram a utilização destes nas mais variadas doenças, alterando ideais e visando a adaptação à nova realidade.

No que concerne às investigações relacionadas com os materiais, emerge sobretudo referir que estão em constante desenvolvimento e que se continuam a realizar estudos visando encontrar e identificar novos compostos que apresentem capacidade de ser aplicados em terapia. Inferimos ainda que esses compostos devem obedecer a diversos requisitos, de forma a ser equacionada a sua utilização, como apresentar uma elevada esterilidade, biocompatibilidade, não ostentar sinais de toxicidade ou imunogenicidade, entre outros. Neste âmbito é importante reconhecer que, atualmente, todos os novos compostos que venham a ser descobertos e identificados, constituem a quarta geração dos biomateriais.

Consequentemente, verificamos que, nos dias de hoje, os biomateriais de origem natural se distribuem em três grandes grupos, consoante a estrutura base destes. Nesta

sequência salientamos os biomateriais de base proteica, que compreendem o colagénio e a elastina. Fazemos ainda referência aos materiais de base polimérica, constituídos pelo ácido hialurónico e o quitosano e salientamos, por último, os biomateriais minerais, compostos pela biosílica.

A partir da revisão da literatura, concluímos que se assiste atualmente a uma ampla investigação dos nanomateriais, para posterior utilização na área médica e farmacêutica. Neste âmbito, é importante reconhecer que estes materiais, de reduzidas dimensões, apresentam várias vantagens em relação aos outros uma vez que são capazes de atuar em locais de difícil acesso, bem como reagir a níveis moleculares e atómicos.

Nesta perspetiva, sabemos que existem em Portugal, alguns centros de investigação e empresas que se dedicam ao estudo, produção e comercialização de biomateriais. A grande maioria destas empresas apresenta-se acoplada a Universidades, uma vez que são estas que possuem os recursos necessários para realizar a pesquisa de outros biomateriais. Relativamente a este assunto, inferimos que a investigação de novos materiais se encontra em franca expansão. Como síntese final enfatizamos a necessidade de que a médio prazo aumente de forma significativa o número de empresas a investigar e a comercializar este género de materiais.

Bibliografia

- Abrahamse, H. (2018). Recent advances on silver nanoparticle and biopolymer-based biomaterials for wound healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 115(2017), 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.003>
- An, S. S. A. (2013). Fibrinogen and fibrin based micro and nano scaffolds incorporated with drugs, proteins, cells and genes for therapeutic biomedical applications. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 3641–3662. <https://doi.org/10.2147/IJN.S43945>
- Baleizão, C. (2020). Bioactive silica nanoparticles with calcium and phosphate for single dose osteogenic differentiation. *Materials Science and Engineering C*, 107, 110348. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110348>
- Barker, T. H. (2014). Fibrin-based biomaterials: Modulation of macroscopic properties through rational design at the molecular level. *Acta Biomaterialia*, 10(4), 1502–1514. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.09.008>
- Barrowcliffe, T. W. (2012). *History of Heparin BT - Heparin - A Century of Progress*. 3–22. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-23056-1>
- Benson, R. (2017). 8 Polymeric Biomaterials. In *Applied Plastics Engineering Handbook* (Second Edi, Issue 6). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39040-8/00008-0>
- Bergman, R. M. (2005). Innovations in biomaterials: Achievements and opportunities. *MRS Bulletin*, 30(7), 540–544. <https://doi.org/10.1557/mrs2005.147>
- Birkinshaw, C. (2013). Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering - A review. *Carbohydrate Polymers*, 92(2), 1262–1279. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.10.028>
- Bioceramed, Orto/Trauma. Disponível em <https://www.bioceramed.com/ortho>, data de consulta 7 de Dezembro de 2020.
- Boccaccini, A. R. (2018). Fibrous protein-based biomaterials (silk, keratin, elastin, and resilin proteins) for tissue regeneration and repair. In *Peptides and Proteins as Biomaterials for Tissue Regeneration and Repair*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100803-4.00007-3>
- Brown, A. (2017). Fibrin biomaterials for tissue regeneration and repair. In *Peptides and Proteins as Biomaterials for Tissue Regeneration and Repair*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100803-4.00006-1>
- Bruck, S. D. (2019). Properties of Biomaterials in the Physiological Environment. In T. & F. Group (Ed.), *Properties of Biomaterials in the Physiological Environment*. CRC PRESS. <https://doi.org/10.1201/9780429279584>

- Bukhari, S. N. A. (2017). Hyaluronic Acid-Based Biomaterials: A Versatile and Smart Approach to Tissue Regeneration and Treating Traumatic, Surgical, and Chronic Wounds. *Polymer Reviews*, 57(4), 594–630. <https://doi.org/10.1080/15583724.2017.1315433>
- Burdick, J. A. (2020). Injectable hyaluronic acid and platelet lysate-derived granular hydrogels for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.040>
- Castner, D. G. (2008). Nanobiomaterials and nanoanalysis: Opportunities for improving the science to benefit biomedical technologies. *Advanced Materials*, 20(5), 867–877. <https://doi.org/10.1002/adma.200701760>
- Cavaco-Paulo, A. (2013). The Use of Keratin in Biomedical Applications. *Current Drug Targets*, 14(5), 612–619. <https://doi.org/10.2174/1389450111314050010>
- Chaikof, E. L. (2014). Designing protein-based biomaterials for medical applications. *Acta Biomaterialia*, 10(4), 1542–1557. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.10.001>
- Chan, W. Y. (2015). Chitosan: An update on potential biomedical and pharmaceutical applications. In *Marine Drugs* (Vol. 13, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/md13085156>
- Cortesero, A. M. (2002). Costs of secondary parasitism in the facultative hyperparasitoid *Pachycrepoideus dubius*: Does host size matter? *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 103(3), 239–248. <https://doi.org/10.1023/A>
- Dahiya, P. (n.d.). *Alginate-Based Biomaterials for Bio-Medical Applications*. 179–204.
- Damrongsakkul, S. (2020). Dual-functional liposomes for curcumin delivery and accelerating silk fibroin hydrogel formation. *International Journal of Pharmaceutics*, 589(May), 119844. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119844>
- das Neves, J. (2016). Nanoparticles-in-film for the combined vaginal delivery of anti-HIV microbicide drugs. *Journal of Controlled Release*, 243, 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.020>
- de Freitas, R. A. (2017). Bacterial cellulose in biomedical applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104, 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.171>
- de la Caba, K. (2017). Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105, 1358–1368. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087>
- Deschaume, O. (2009). From biominerals to biomaterials: The role of biomolecule-mineral interactions. *Biochemical Society Transactions*, 37(4), 687–691. <https://doi.org/10.1042/BST0370687>

- Dias, G. (2020). Keratin - Based materials for biomedical applications. *Bioactive Materials*, 5(3), 496–509. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.007>
- Dong, X. (2018). Electrospun nanofibers for food and food packaging technology. In *Electrospinning: Nanofabrication and Applications*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-51270-1.00015-7>
- Ferreira, L. (2014). 2 . *Dextran-based materials for biomedical applications*. February 2017.
- Foster, J. A. (2013). Elastin. *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition*, 70(04), 192–193. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00170-5>
- Gestal, M. C. (2016). Advanced nanobiomaterials: Vaccines, diagnosis and treatment of infectious diseases. *Molecules*, 21(7), 1–22. <https://doi.org/10.3390/molecules21070867>
- Gohil, P. (2012). A review on biomaterials: scope, applications & human anatomy significance. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 2(4), 91–101.
- Hanke, T. (2011). Possibilities and limitations of preparing silica/collagen/hydroxyapatite composite xerogels as load-bearing biomaterials. *Composites Science and Technology*, 71(16), 1873–1880. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2011.08.023>
- Hildebrand, H. F. (2013). Biomaterials - a history of 7000 years. *BioNanoMaterials*, 14(3–4), 119–133. <https://doi.org/10.1515/bnm-2013-0014>
- Hu, Y. (2018). Self-assembly of collagen-based biomaterials: Preparation, characterizations and biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(18), 2650–2676. <https://doi.org/10.1039/c7tb02999c>
- Hwang, Y. S. (2014). Human hair keratin and its-based biomaterials for biomedical applications. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(4), 255–265. <https://doi.org/10.1007/s13770-014-0029-4>
- Jain, V. C. (2009). Gums and mucilages: Versatile excipients for pharmaceutical formulations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(5), 309–323.
- Jandt, K. D. (2007). Evolutions, revolutions and trends in biomaterials science -A perspective. *Advanced Engineering Materials*, 9(12), 1035–1050. <https://doi.org/10.1002/adem.200700284>
- Jérôme, C. (2013). Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. *European Polymer Journal*, 49(4), 780–792. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.12.009>
- Jiang, H. (2019). Recent advances of collagen-based biomaterials: Multi-hierarchical structure, modification and biomedical applications. *Materials Science and Engineering C*, 99(June 2018), 1509–1522. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.070>

- Jorge, M. (2016). Multiscale Model for the Templated Synthesis of Mesoporous Silica: The Essential Role of Silica Oligomers. *Chemistry of Materials*, 28(8), 2715–2727. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b00348>
- Kaplan, D. L. (2001). Functionalized silk-based biomaterials for bone formation. *Journal of Biomedical Materials Research*, 54(1), 139–148. [https://doi.org/10.1002/1097-4636\(200101\)54:1<139::AID-JBM17>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-4636(200101)54:1<139::AID-JBM17>3.0.CO;2-7)
- Kaplan, D. L. (2008). Guide to collagen characterization for biomaterial studies. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 87(1), 264–285. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31078>
- Kaplan, D. L. (2010). Silk-based delivery systems of bioactive molecules. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(15), 1497–1508. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.03.009>
- Kaplan, D. L. (2012). Natural and genetically engineered proteins for tissue engineering. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 37(1), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.07.003>
- Kaplan, D. L. (2014). Silk-based biomaterials for sustained drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 190, 381–397. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.059>
- Kaplan, D. L. (2015). Silk-Based Biomaterials in Biomedical Textiles and Fiber-Based Implants. *Advanced Healthcare Materials*, 4(8), 1134–1151. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500002>
- Kasko, A. M. (2013). Polymeric biomaterials with engineered degradation. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 51(17), 3531–3566. <https://doi.org/10.1002/pola.26765>
- Kiick, K. L. (2010). Protein- and peptide-modified synthetic polymeric biomaterials. *Biopolymers*, 94(1), 32–48. <https://doi.org/10.1002/bip.21333>
- Kiick, K. L. (2014). Heparin-functionalized polymeric biomaterials in tissue engineering and drug delivery applications. *Acta Biomaterialia*, 10(4), 1588–1600. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.07.031>
- Kim, S. K. (2015). Application of Diatom Biosilica in Drug Delivery. *Handbook of Marine Microalgae: Biotechnology Advances*, 245–254. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800776-1.00015-7>
- Koutsopoulos, S. (2012). Molecular fabrications of smart nanobiomaterials and applications in personalized medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(13), 1459–1476. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.08.002>
- Kulinets, I. (2015). Biomaterials and their applications in medicine. In *Regulatory Affairs for Biomaterials and Medical Devices*. Woodhead Publishing Limited. <https://doi.org/10.1533/9780857099204.1>

- Kulkarni, G. T. (2011). Applications of Mucilages in Drug Delivery -A Review. *Advances in Biological Research*, 5(1), 1–7.
- Kurkuri, M. D. (2018). Nature engineered diatom biosilica as drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 281(2017), 70–83. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.013>
- Lane Smith, R. (2004). Nanoscale technology in biological systems. In *Nanoscale Technology in Biological Systems: Vol. ONE*. <https://doi.org/10.1201/9780203500224>
- Langer, R. (2018). Advances in Biomaterials for Drug Delivery. *Advanced Materials*, 30(29), 1–29. <https://doi.org/10.1002/adma.201705328>
- Le, Q. Van. (2019). Silk Fibroin-Based Biomaterials for Biomedical. *Polimers*, 11(12), 1–25.
- Leyva-Gómez, G. (2020). Recent advances in elastin-based biomaterials. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 23, 314–332. <https://doi.org/10.18433/JPPS31254>
- Li, S. D. (2018). Chitosan-based composite materials for prospective hemostatic applications. *Marine Drugs*, 16(8), 1–25. <https://doi.org/10.3390/md16080273>
- Lima, V. (2017). Versatility of Chitosan-Based Biomaterials and Their Use as Scaffolds for Tissue Regeneration. *Scientific World Journal*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8639898>
- Loo, Y. L. (2018). Silk-Based Biomaterials in Cutaneous Wound Healing: A Systematic Review. *Advances in Skin and Wound Care*, 31(12), 565–573. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000546233.35130.a9>
- Losic, D. (2017). Diatom silica, an emerging biomaterial for energy conversion and storage. *Journal of Materials Chemistry A*, 5(19), 8847–8859. <https://doi.org/10.1039/c7ta02045g>
- Losic, D. (2018). Diatom Silica for Biomedical Applications: Recent Progress and Advances. *Advanced Healthcare Materials*, 7(19), 1–19. <https://doi.org/10.1002/adhm.201800552>
- Lu, R. (2016). *FOR TISSUE ENGINEERING APPLICATIONS*. 320–336.
- Luo, X.-S. (2017). Hyaluronic acid: a versatile biomaterial in tissue engineering. *Plastic and Aesthetic Research*, 4(12), 219. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2017.71>
- Manickam, S. T. D. (2019). A review on applications of chitosan-based Schiff bases. *International Journal of Biological Macromolecules*, 129, 615–633. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.047>
- Mao, J. J. (2012). Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair. *Nanomedicine*, 7(11), 1771–1784. <https://doi.org/10.2217/nnm.12.149>

- McLister, A. (2016). Passive and Interactive Dressing Materials. In *Smart Bandage Technologies*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803762-1.00004-7>
- Medbone. Ortopedia adbone®TCP. Disponível em <https://www.medbone.eu/pt-pt/ortopedia-adbonetcp/>, data de consulta 5 de Dezembro de 2020.
- Medbone. Ortopedia adbone®BCP. Disponível em <https://www.medbone.eu/pt-pt/ortopedia-adbonebcp/>, data de consulta 5 de Dezembro de 2020.
- Migonney, V. (2014). History of Biomaterials. *Biomaterials*, 1–10. <https://doi.org/10.1002/9781119043553.ch1>
- Mija, A. (2020). Keratin associations with synthetic, biosynthetic and natural polymers: An extensive review. *Polymers*, 12(1), 1–64. <https://doi.org/10.3390/polym12010032>
- Minh, D. (2013). Naturally Derived Biomaterials: Preparation and Application. *Regenerative Medicine and Tissue Engineering*. <https://doi.org/10.5772/55668>
- Moin, A. (2014). Natural gums and mucilages: A review on multifaceted excipients in pharmaceutical science and research. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 6(4), 901–912.
- Monson, P. A. (2017). Molecular Simulations of the Synthesis of Periodic Mesoporous Silica Phases at High Surfactant Concentrations. *Journal of Physical Chemistry C*, 121(8), 4564–4575. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b09429>
- Mooney, D. J. (2006). Alginate hydrogels as biomaterials. *Macromolecular Bioscience*, 6(8), 623–633. <https://doi.org/10.1002/mabi.200600069>
- Mooney, D. J. (2012). Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 37(1), 106–126. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>
- Moraes, Â. M. (2015). Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado. In *Química Nova* (Vol. 38, Issue 7, pp. 957–971). <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>
- Moreno, P. M. (2013). *Biomaterial-Based Vectors for Targeted Delivery of Nucleic Acids to the Nervous System*. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6010-3_7
- Mosesson, M. W. (2009). Structure and Functions of Fibrinogen and Fibrin. *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008*, 3–26. https://doi.org/10.1007/978-4-431-78847-8_1
- Mousa, S. A. (2016). Nanobiomaterials in drug delivery. In *Nanobiomaterials in Drug Delivery: Applications of Nanobiomaterials*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42866-8.00001-0>
- Naggi, A. (2016). Old and new applications of non-anticoagulant heparin. *International Journal of Cardiology*, 212, S14–S21. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(16\)12004-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(16)12004-2)

Naik, R. R. (2013). Keratin-based antimicrobial textiles, films, and nanofibers. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(40), 5505–5514. <https://doi.org/10.1039/c3tb20896f>

National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 439221, Elastin. Retrieved December 5, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Elastin>.

Noishiki, U. (1992). Ila Engineering for Biomaterial. *Clinical Materials*, 9. http://ac.els-cdn.com/0267660592900939/1-s2.0-0267660592900939-main.pdf?_tid=ffa3692c-5db7-11e7-ad9a-00000aab0f02&acdnat=1498843230_50b9ab7a9b3b54f00e66ff2db25ff367

Park, Sheldon J.; Cochran, J. R. . (2009). Protein Engineering and Design. In *Protein Engineering and Design* (2nd ed.). <https://doi.org/10.1201/9781420076592>

Pelling, A. E. (2019). Cellulose biomaterials for tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7(MAR). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00045>

Piccirillo, C. (2020). Biomimetic calcium carbonate with hierarchical porosity produced using cork as a sustainable template agent. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(1), 103594. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103594>

Pond, D. (2017). Heparin coatings for improving blood compatibility of medical devices. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 112, 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.12.002>

Prestwich, G. D. (2011). Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Advanced Materials*, 23(12), 41–56. <https://doi.org/10.1002/adma.201003963>

Prestwich, G. D. (2011). Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Advanced Materials*, 23(12), 41–56. <https://doi.org/10.1002/adma.201003963>

Raines, R. T. (2014). Review collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers*, 101(8), 821–833. <https://doi.org/10.1002/bip.22486>

Ratner, B. D. (2019). Biomaterials: Been There, Done That, and Evolving into the Future. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 21, 171–191. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-120940>

Reis, R. L. (2020). Approach on chitosan/virgin coconut oil-based emulsion matrices as a platform to design superabsorbent materials. *Carbohydrate Polymers*, 249(August), 116839. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116839>

Reis, R. L. (2020). Exploring the Use of Choline Acetate on the Sustainable Development of α -Chitin-Based Sponges. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 8(35), 13507–13516. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c05076>

- Reis, R. L. (2020). Manufacturing and characterization of coatings from polyamide powders functionalized with nanosilica. *Polymers*, 12(10), 1–20. <https://doi.org/10.3390/polym12102298>
- Reis, S. (2017). *Characterization of Copper Oxide Nanofluids in medical applications : Cases of Characterization of Copper Oxide Nanofluids in medical applications : Cases of Hospital Infections*. November.
- Risberg, B. (2006). In vivo biocompatibility of bacterial cellulose. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 76(2), 431–438. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30570>
- Roveimiab, Z. (2020). Recent advances in natural gum-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: A review. *Polymers*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/polym12010176>
- Sahiner, N. (2018). Responsive biopolymer-based microgels/nanogels for drug delivery applications. In *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications: Volume 1: Types and Triggers*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101997-9.00021-7>
- Saparov, A. (2019). Progress in the development of chitosan-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomolecules*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/biom9090470>
- Seidlits, S. K. (2015). Hyaluronic acid and neural stem cells: Implications for biomaterial design. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(40), 7850–7866. <https://doi.org/10.1039/c5tb00974j>
- Serro, A. P. (2017). Drug release from liposome coated hydrogels for soft contact lenses: the blinking and temperature effect. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 105(7), 1799–1807. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33715>
- Serro, A. P. (2017). Sterilization of silicone-based hydrogels for biomedical application using ozone gas: Comparison with conventional techniques. *Materials Science and Engineering C*, 78, 389–397. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.073>
- Serro, A. P. (2018). Drug-eluting silicone hydrogel for therapeutic contact lenses: Impact of sterilization methods on the system performance. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 161, 537–546. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.11.021>
- Shatz, C. J. (1998). Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity. *Neuron*, 21(3), 505–520. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80562-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80562-0)
- Soboyejo, W. O. (2016). Biomaterials: A nano approach. In *Biomaterials: A Nano Approach*.
- Stemmatters. About us. Disponível em http://www.stemmatters.com/About_us?tab=pills-projects, data de consulta 7 de Dezembro de 2020.

- Sukumar, M. (2013). Preparation and characterization of mucilage polysaccharide for biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 98(1), 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.04.062>
- Tan, H. (2013). Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications. *Materials*, 6(4), 1285–1309. <https://doi.org/10.3390/ma6041285>
- Tirrell, D. A. (2005). Protein engineering approaches to biomaterials design. *Current Opinion in Biotechnology*, 16(4), 422–426. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2005.06.009>
- Troncoso, O. (2012). Biocompatibility of Bacterial Cellulose Based Biomaterials. *Journal of Functional Biomaterials*, 3(4), 864–878. <https://doi.org/10.3390/jfb3040864>
- Tuchin, V. V. (2018). Tissue optical clearing as a diagnostic tool for tissue pathology differentiation. *Proceedings - International Conference Laser Optics 2018, ICLO 2018*, 508. <https://doi.org/10.1109/LO.2018.8435385>
- Tuchin, V. V. (2019). Kinetics of Optical Properties of Colorectal Muscle during Optical Clearing. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 25(1). <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2018.2840346>
- Van Dyke, M. (2008). The use of keratin biomaterials derived from human hair for the promotion of rapid regeneration of peripheral nerves. *Biomaterials*, 29(1), 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.08.023>
- Van Dyke, M. E. (2010). A review of keratin-based biomaterials for biomedical applications. *Materials*, 3(2), 999–1014. <https://doi.org/10.3390/ma3020999>
- Van Hest, J. C. M. (2012). Peptide- and protein-based hydrogels. *Chemistry of Materials*, 24(5), 759–773. <https://doi.org/10.1021/cm202640w>
- van Kuppevelt, T. H. (2007). Elastin as a biomaterial for tissue engineering. *Biomaterials*, 28(30), 4378–4398. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.06.025>
- Webster, T. J. (2011). Nanobiomaterials: State of the art and future trends. *Advanced Engineering Materials*, 13(6), 197–217. <https://doi.org/10.1002/adem.201080140>
- Webster, T. J. (2017). A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 4937–4961. <https://doi.org/10.2147/IJN.S124671>
- Weiss, A. S. (2010). Elastin-based materials. *Chemical Society Reviews*, 39(9), 3371–3379. <https://doi.org/10.1039/b919452p>
- Woo, K. M. (2018). Fibrin-based biomaterial applications in tissue engineering and regenerative medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1064, 253–261. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0445-3_16

- Xie, J. (2008). Immobilization of Heparin: Approaches and Applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8(2), 80–100. <https://doi.org/10.2174/156802608783378891>
- Yang, M. (2017). Silk-based biomaterials. *Microscopy Research and Technique*, 80(3), 321–330. <https://doi.org/10.1002/jemt.22846>
- Yu, X. (2014). Polymeric Biomaterials in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. In *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396983-5.00022-3>
- Zhang, Q. (2017). Optical and structural properties of down-conversion Bi doped Y₂O₃ films for potential application in solar cell. *Applied Surface Science*, 409, 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.02.244>
- Zobi, F. (2019). Natural diatom biosilica as microshuttles in drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 11(10), 1–21. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11100537>