



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

Bioengenharia de tecidos

AMANDA BENTES SIMÕES

BRASÍLIA – DF

2013

AMANDA BENTES SIMÕES

Bioengenharia de tecidos

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Queiroz da Silva.

BRASÍLIA – DF

2013

Bioengenharia de tecidos

AMANDA BENTES SIMÕES*; PAULO ROBERTO QUEIROZ DA SILVA**

Resumo

A bioengenharia de tecidos mistura técnicas biomédicas e computacionais com o intuito de realizar a produção de tecidos em laboratório. Materiais como os hidrogéis e os biopolímeros são estudados para utilização em suportes para crescimento celular e implantes bioreabsorvíveis. Novas possibilidades de tratamento surgem com essa técnica – não apenas o crescimento de tecidos, mas a fabricação de órgãos. O presente artigo descreve os princípios e aplicações da bioengenharia na reconstrução de tecidos e levanta questões importantes que devem ser discutidas a fim de que essa técnica possa ser cada vez mais estudada e, assim, um dia seja aplicada no cotidiano de hospitais da rede pública.

Palavra- Chave: Bioengenharia tecidual. Engenharia biomédica. Regeneração tecidual. Biomateriais. Impressão 3D.

*Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

** Biólogo, Doutor em Biologia Animal pela Universidade de Brasília – UnB, professor do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, que me apoiaram na decisão de entrar no curso e me ajudaram a continuar por todos esses anos.

Ao Daniel e à Monique, que não me deixaram sair do curso no primeiro semestre.

Aos amigos, que me mantiveram sã em tempos de estudo árduo.

Aos professores, que, cada um do seu jeito, fizeram de mim uma pessoa melhor e uma profissional digna.

Ao meu orientador, que me mostrou como eu quero ser quando crescer e me deu importantes dicas que levarei comigo pela vida inteira.

Ao meu namorado, que me apoiou incondicionalmente durante toda essa jornada, me ajudando em cada semestre, em cada prova, em cada momento de surto iminente. Você foi o meu chão e meu porto seguro.

Obrigada a todos, pois, sem vocês, eu não seria a pessoa que sou hoje.

“O que fazemos para nós morre conosco. O que fazemos pelos outros e pelo mundo continua e é imortal.”

(Albert Pine)

INTRODUÇÃO

Tecido é um conjunto de células especializadas, iguais ou diferentes entre si, separadas ou não por matriz extracelular e que realiza uma função em um organismo pluricelular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2011). Quando parte dessas células é perdida em uma grande lesão tecidual, que não consegue ser reparada fisiologicamente, há a necessidade de um auxílio externo. Esse auxílio vem tanto por meio de técnicas cirúrgicas, como também, por meio do desenvolvimento de novas tecnologias biomédicas. Segundo Santos e Wada (2007) existem dois procedimentos que visam suprir a falta dos tecidos e órgãos danificados ou comprometidos: os transplantes e os implantes.

Em relação aos transplantes, os tecidos ou órgãos podem ser obtidos de doadores vivos (ou com morte cerebral), como no caso do coração ou rins, ou de cadáveres, como no caso de ossos liofilizados e congelados. Em alguns casos, para a utilização dos mesmos, torna-se necessária a administração de drogas imunossupressoras, com o intuito de evitar a rejeição dos órgãos, e de outros medicamentos que neutralizem a possível contaminação microbiana (SILVEIRA, 2009).

Por outro lado, dispositivos desenvolvidos para servirem como implantes, além de não apresentarem vários dos problemas referidos acima, são desenvolvidos para atuarem na interface com os tecidos receptores no organismo, interagindo com eles (BARBANTI, 2005; STEVENS, 2005; CARVALHO, 2010).

Os implantes, portanto, são dispositivos utilizados para substituir uma estrutura tecidual ausente, de forma a mimetizá-la (KHADEMHOSEINI; LANGER, 2007). Existem dois tipos de implantes: permanentes e temporários. O primeiro grupo tem como objetivo substituir um tecido lesionado por tempo indeterminado. Dessa forma, são produzidos de modo a reter as suas características mecânicas e físico-químicas por longos períodos. Esses tipos de dispositivos são comumente empregados experimentalmente como próteses (SANTOS; WADA, 2007). O segundo grupo funciona como um suporte que preencha apenas temporariamente a região lesionada, até que a recomposição tecidual se concretize, ou ainda que direcione o processo regenerativo (SANTOS; WADA, 2007).

Os implantes estão normalmente ligados a processos inflamatórios crônicos, já que seus materiais são detectados como corpos estranhos, gerando uma resposta imunitária (ANDERSON, 2001; ANDERSON *et al*, 2007). Podem causar a rejeição da prótese, levando à necessidade de retirada da mesma ou até da área na qual foi implantada (incluindo outros tecidos que não faziam parte da lesão tecidual inicial) (ONUKI; PAPADIMITRAKAPoulos, 2008).

Para evitar esse tipo de resposta, surgiu a bioengenharia de tecidos, que oferece não somente a possibilidade de menor resposta imunitária (já que usa materiais tanto bioreabsorvíveis como pouco imunogênicos e tem a proposta de uso de células do próprio paciente para crescimento em suporte), mas também a possibilidade de novos campos biomédicos, como a criação de órgãos em laboratório. Esta possível aplicação já está sendo estudada e desenvolvida, aparecendo como uma promissora opção para o transplante de órgãos.

A partir dessas informações, o objetivo desse trabalho foi descrever os princípios e aplicações da bioengenharia na reconstrução de tecidos a partir de levantamentos bibliográficos de artigos científicos publicados em revistas relacionadas ao assunto.

DESENVOLVIMENTO

A presença de uma lesão tecidual envolve diversos processos, desde a lesão propriamente dita até a sua reparação. Quando o tecido é lesionado, começa uma resposta a fim de repará-lo. Inicialmente, ocorre a fase inflamatória, na qual o tecido apresenta os sinais inflamatórios básicos (dor, calor, rubor e edema) e é preparado para sua reparação podendo, até mesmo, perder temporariamente sua função (principalmente devido ao edema). Em seguida, vem a fase proliferativa, marcada pela alta taxa de mitose celular e pela formação de matriz extracelular e de tecido de granulação (novo tecido formado no local, rico em colágeno). Por fim, constitui-se a fase de remodelagem, caracterizada pela diminuição de fibroblastos e de vascularização. Nesta fase, o tecido passa a ter a sua forma final – seja a de uma cicatriz (reparo por cicatrização) ou do próprio tecido (reparo por regeneração)

(MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009).

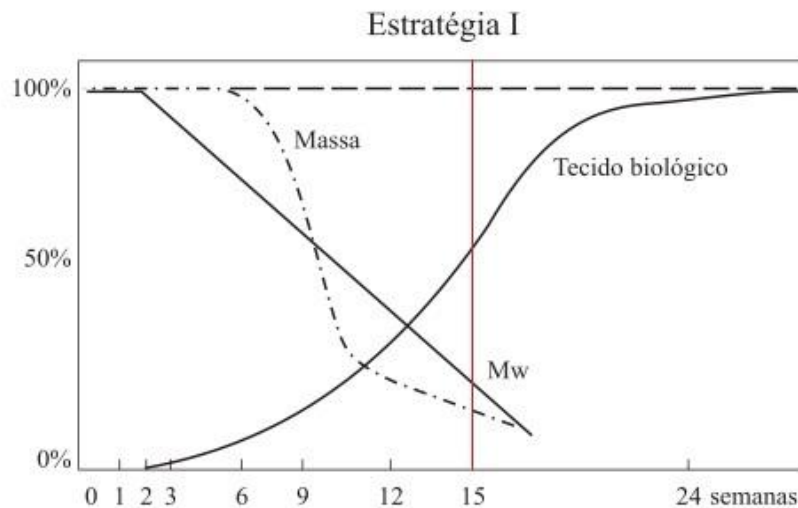
Entretanto, quando a lesão é muito grande, o corpo pode ter dificuldades em completar o processo de reparo. Quando isso ocorre, entram em cena as possibilidades tecnológicas biomédicas, como cirurgias reparadoras, transplantes, implantes e a própria bioengenharia de tecidos (CANCEDDA, 2003). As cirurgias reparadoras são indicadas em situações em que o tecido sofreu grandes lesões, mas não perdeu sua função. A cirurgia, neste caso, seria uma forma de facilitar a reparação biológica. Os transplantes são indicados em casos de perda de função de um órgão. O órgão pode ser substituído por outro, funcional, retirado de doadores vivos ou mortos, dependendo do caso. Esta técnica envolve muitas outras questões além da rejeição que pode ocorrer no receptor; o desconhecimento por parte da família de potenciais doadores, por exemplo, é um forte empecilho em muitos casos (PAULINO; TEIXEIRA, 2009).

Os implantes surgiram como uma forma de contornar esses obstáculos e podem ser de dois tipos: temporários ou permanentes. A técnica de implantes temporários tem menos implicações, pois usa como base polímeros bioreabsorvíveis que, segundo Santos e Wada (2007), são materiais poliméricos e dispositivos sólidos que mostram degradação pela diminuição de tamanho e que são reabsorvidos *in vivo*; ou seja, são materiais que são eliminados por rotas metabólicas do organismo. A biorreabsorção é um conceito que reflete a eliminação total do material e dos subprodutos de degradação (compostos de baixa massa molar) sem efeitos colaterais residuais. Em outras palavras, substâncias bioreabsorvíveis são aquelas que, após implantadas, fazem parte do metabolismo do corpo, ajudando a manutenção do implante e tendo seus subprodutos expelidos de maneira natural, sem causar respostas imunitárias (STEVENS, 2005).

Mesmo com a existência de materiais bioreabsorvíveis implantáveis, em alguns casos existe a necessidade de um implante de tecido propriamente dito e, para esses casos, existe, como citado anteriormente, a bioengenharia de tecidos, que consiste em um conjunto de técnicas que envolvem a expansão *in vitro* de células viáveis do paciente doador sobre suportes de polímeros bioreabsorvíveis. O suporte sofre degradação enquanto um novo órgão ou tecido é formado (BARBANTI

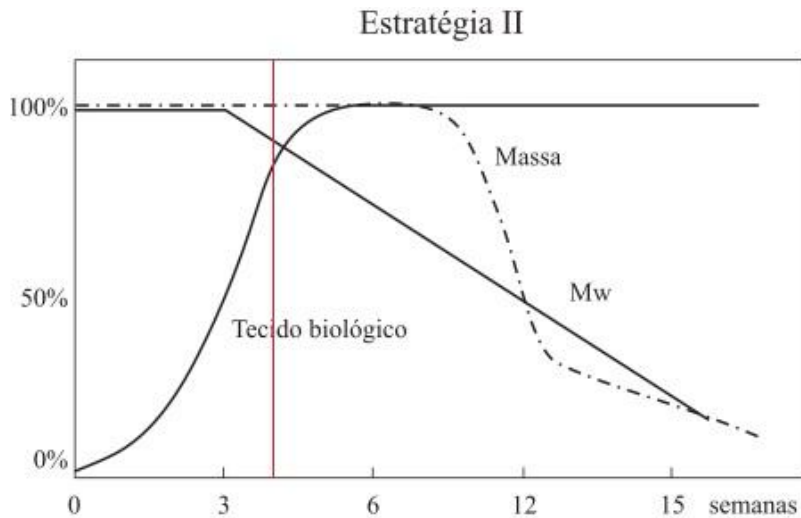
et al., 2005). Neste caso, os biomateriais são utilizados apenas como suporte para o crescimento do tecido retirado do próprio paciente e, assim, o implante feito por essa técnica tende a diminuir a probabilidade de rejeição. Os implantes permanentes possuem duas possibilidades de estratégias de produção: a primeira (Figura 1) tem a maior parte do substrato degradado antes mesmo da implantação no paciente; a segunda (Figura 2) tem o substrato degradado *in vivo*.

Figura 1 - Estratégia I de produção de polímeros bioreabsorvíveis aplicados à engenharia de tecidos (a linha vertical vermelha indica o momento de implante *in vivo*). O eixo *y* indica a porcentagem de massa da amostra e o eixo *x* indica o período de tempo em semanas.



FONTE: BARBANTI et al. (2005).

Figura 2 - Estratégia II de produção de polímeros bioreabsorvíveis aplicados à engenharia de tecidos (a linha vertical vermelha indica o momento de implante *in vivo*). O eixo y indica a porcentagem de massa da amostra e o eixo x indica o período de tempo em semanas.

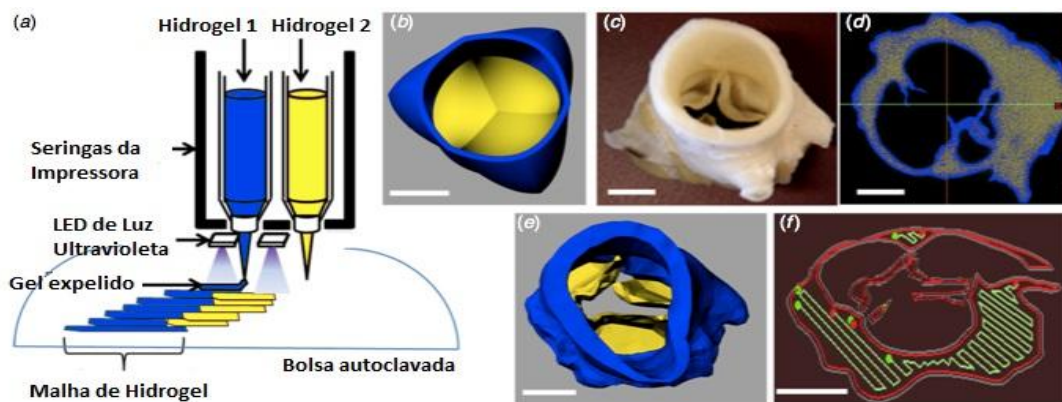


FONTE: BARBANTI et al. (2005).

A técnica envolve alguns passos que começam com a seleção e o processamento do suporte (do inglês, *scaffold*), seguidos pela inoculação das células sobre o suporte escolhido, o crescimento do tecido imaturo, o uso de um bioreator para maturação do tecido e, finalmente, o replante cirúrgico do tecido produzido, bem como sua assimilação pelo paciente (SAXENA, 2005).

O suporte é fundamental para o crescimento do tecido e pode ser feito de forma plana ou tridimensional, de acordo com a necessidade do paciente (OLIVEIRA, 2006). No caso de uma queimadura grave, por exemplo, o tecido pode ser feito em um suporte plano, já que será implantado sobre a extensão da queimadura. Já no caso de um implante de órgão, o tecido deve ser feito em suporte tridimensional, com tamanho e forma do órgão do próprio paciente, obtido a partir de ressonância magnética ou tomografia computadorizada (Figura 3).

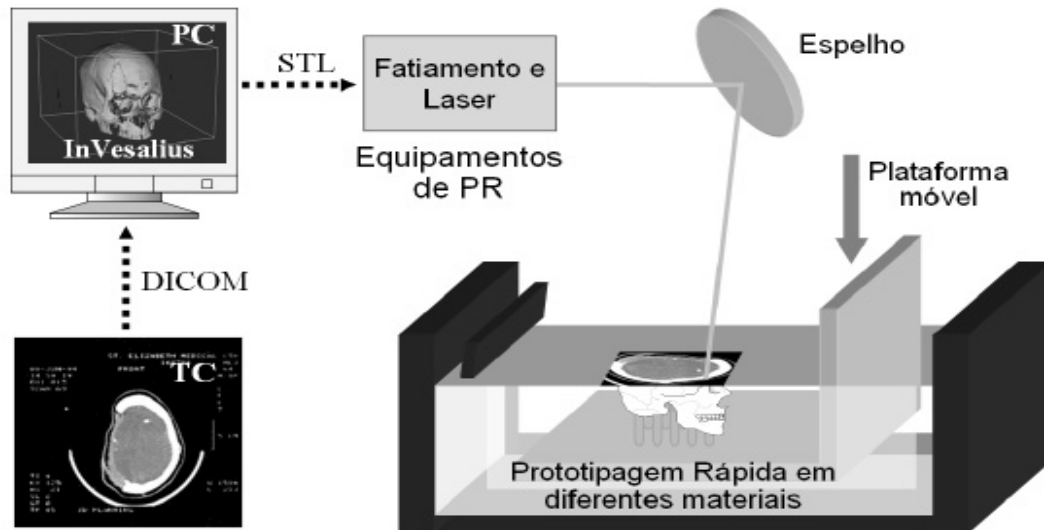
Figura 3 – Programação da impressora 3D e modelos de válvula aórtica. (a) As seringas foram carregadas com diferentes tipos de hidrogéis (substância utilizada para produção de suporte tridimensional), misturados durante a impressão (malha de hidrogel). Suportes estéreis foram gerados ao imprimir dentro de uma bolsa autoclavada montada dentro de uma câmara laminar. (b) Foi feito um desenho computadorizado de uma válvula aórtica em posição fechada. (c) Uma válvula aórtica de porco foi submetida a tomografia computadorizada e (d) as regiões valvares foram marcadas baseado em densidade tecidual. (e) As regiões marcadas foram reconstruídas em desenho computadorizado e (f) o software de impressão cortou o desenho em camadas, gerando cores diferentes para cada camada (vermelho: contorno, verde: parte interna).



FONTE: HOCKADAY *et al*, 2012

Segundo Carvalho (2011) é necessária a biofabricação assistida por computador, na qual são utilizados programas de CAD (*Computer Aided Design*), é um programa para criação e edição de desenhos, amplamente utilizado em engenharia e arquitetura para a criação do modelo do suporte e sua fabricação por meio de impressora 3D – prototipagem rápida (PR), como mostrado na Figura 4.

Figura 4 – Processo de fabricação de biomodelos por camadas. A imagem da tomografia é passada para o computador (com o programa DICOM), melhorada com CAD (que utiliza a linguagem STL) e, então, impressa por prototipagem rápida (PR).



FONTE: OLIVEIRA, 2007.

O crescimento do tecido é uma parte crucial do processo. Por se tratar de células animais (retiradas do paciente que irá receber o implante), o crescimento depende de alguns fatores especiais, como a adesão celular e a matriz tecidual. Células animais não crescem em meios com agitação e necessitam de uma boa adesão e nutrição para se adaptar e crescer. Isso implica em pesquisas relacionadas aos melhores materiais para a produção do suporte, bem como a utilização de meios de cultura ricos em substâncias que a célula possa utilizar para seu crescimento. Para a maturação do tecido, entretanto, é utilizado um bioreator que tem como função dar às células os estímulos físicos apropriados, a oferta contínua de nutrientes, fatores bioquímicos e oxigênio, a difusão de todos os componentes químicos pela estrutura e, ainda, a remoção dos subprodutos metabólicos, como o ácido láctico (KOROSSIS et al., 2005; PARTAP et al., 2010).

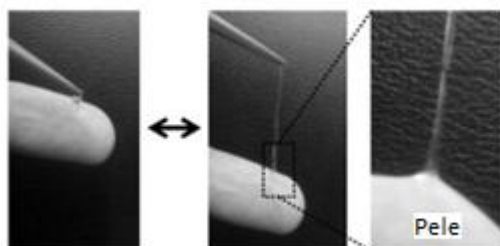
Após a maturação do tecido, este se encontra pronto para ser implantado no paciente (ANDRADE, 2003). Este implante pode ser feito de forma não-invasiva (sendo apenas colocado sobre o local lesionado, como no caso da queimadura

grave citada anteriormente) ou de forma cirúrgica (sendo inserido no local com ajuda de técnicas invasivas, como no caso de um implante de rim, por exemplo). Implantes assim já são possíveis, como descrito por Ott (2013), em cuja pesquisa um rim de rato foi feito pela técnica de bioengenharia de tecidos e implantado, com produção de urina *in vivo*.

Vários tipos de biomateriais são estudados para utilização em bioengenharia de tecidos. Cada um tem diferentes características e, por causa destas, diferentes aplicações.

Os hidrogéis surgiram inicialmente como materiais para encapsular células de forma a protegê-las do sistema imune do receptor. Após extensas pesquisas acerca das características físico-químicas dos hidrogéis, eles aparecem como uma possibilidade de uso na bioengenharia de tecidos. Sua composição varia de acordo com a intenção de aplicação, podendo conter diferentes substâncias (ou concentrações) para ter maior rendimento (KHADEMHOSEINI; LANGER, 2007). Segundo Ekensair (2012), a porosidade, a resistência mecânica e o tempo de degradação do material devem ser levados em conta e podem ser atingidos de acordo com o entrelaçamento utilizado no momento da impressão. Uma das propriedades do hidrogel é a capacidade de adesão, que faz dele um bom candidato para o crescimento de tecido cartilaginoso (Figura 5). Já existem, também, hidrogéis para cobertura de escaras (lesões lombares típicas de pacientes acamados por muito tempo); eles atuam como uma matriz enriquecida para que as células do local possam se multiplicar. Eles, ainda, absorvem fluidos, ajudando na cicatrização do local.

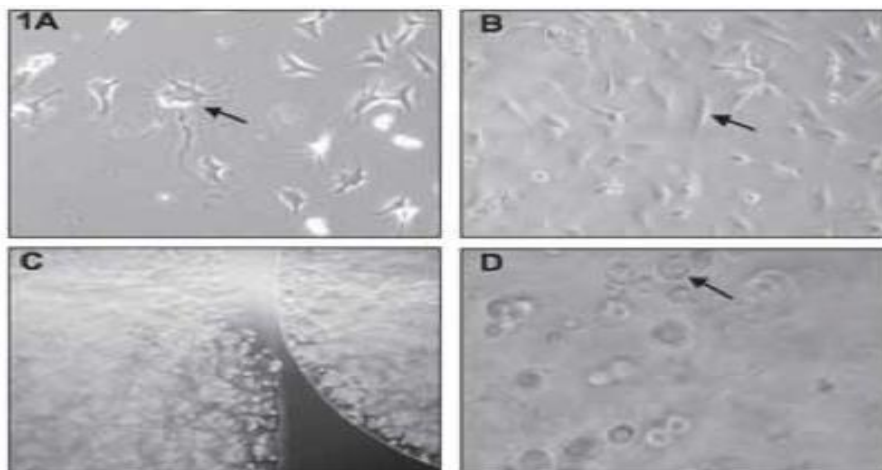
Figura 5 - Propriedade de adesão dos hidrogéis.



FONTE: GAHARWAR, 2011.

Os poliácidos como o PLA (poli-L-láctico) e o PLG (poli-L-glicólico) são poliésteres biodegradáveis e, como tais, seus produtos de degradação são comumente encontrados no organismo, tanto no plasma sanguíneo quanto em tecidos. Eles podem ser feitos com diferentes concentrações, de forma que sejam utilizados em diferentes contextos (ANDRADE, 2006). Uma das principais áreas de estudo para esses compostos é a fabricação de matriz temporária para o tecido cartilaginoso (SANTOS; WADA, 2007). Materiais a base de alginato também estão sendo alvos de estudos (Figura 6), muitos dos quais já mostram uma maior taxa de crescimento de condrócitos quando crescidos em meio com alginato (ANDRADE, 2006).

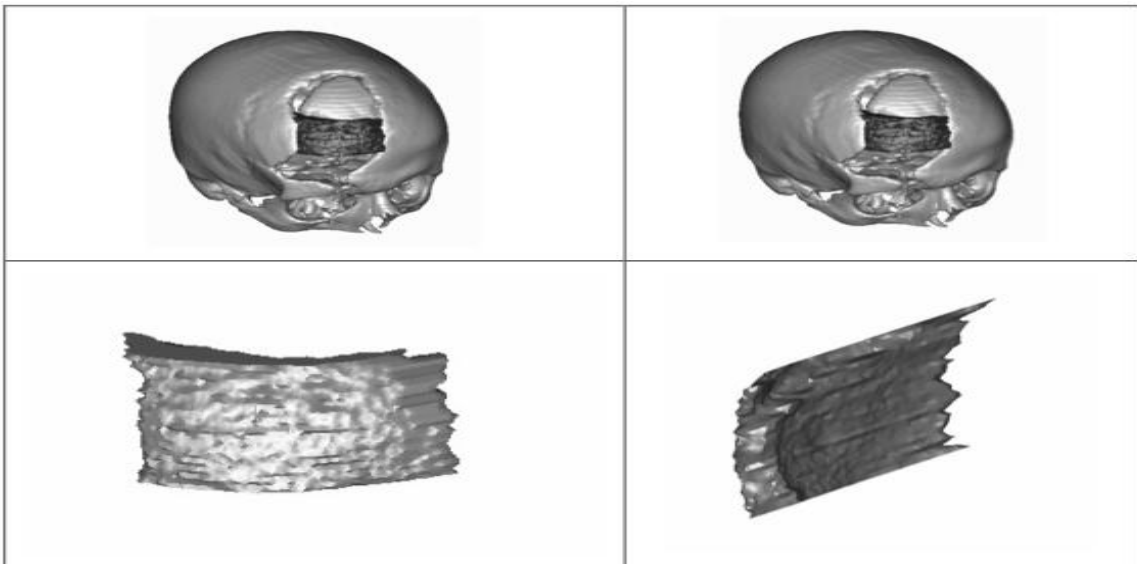
Figura 6: Crescimento de condrócitos em hidrogel de alginato.



FONTE: BITTENCOURT *et al*, 2009.

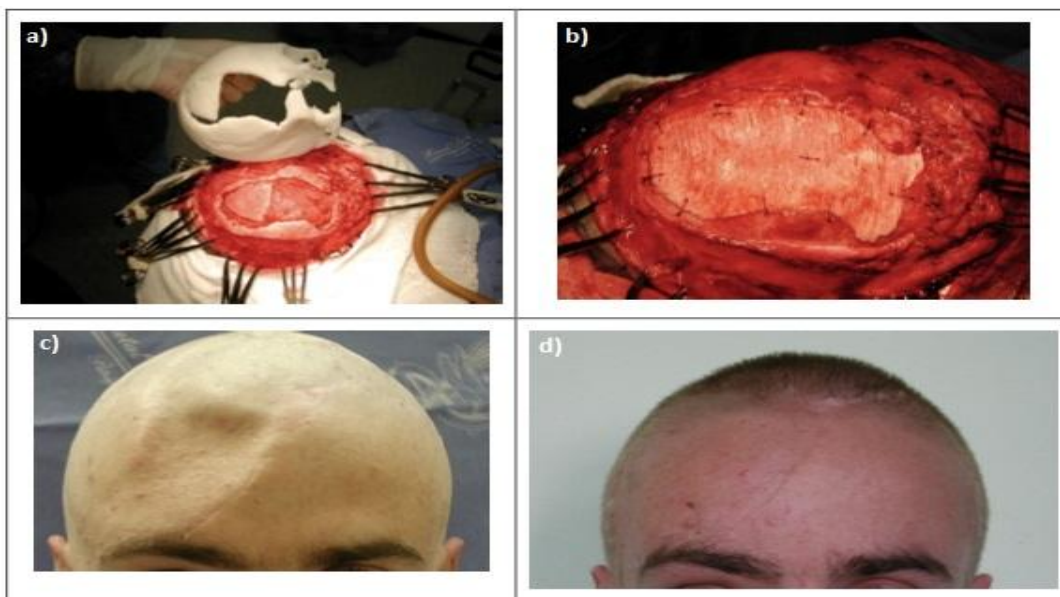
Para a fabricação de dispositivos de uso ósseo, são utilizados também os poliácidos, mas, dessa vez, enriquecidos com derivados de hidroxiapatita, fatores de crescimento e algumas substâncias características dos tecidos ósseos (como as proteínas morfogenéticas ósseas ou BMPs) (SANTOS; WADA, 2007). Esses materiais são muito utilizados não somente na ortopedia, mas também na área bucomaxilar, com a fabricação de pinos e, até mesmo, enxertos (Figuras 7 e 8).

Figura 7 - Caso de paciente com malformação congênita do crânio. Modelo para produção de biomodelo de crânio e da peça para implante, gerado utilizando o desenho computacional (com ajuda de CAD) a partir da ressonância magnética do paciente.



FONTE: RAMOS; CARVALHO, 2007.

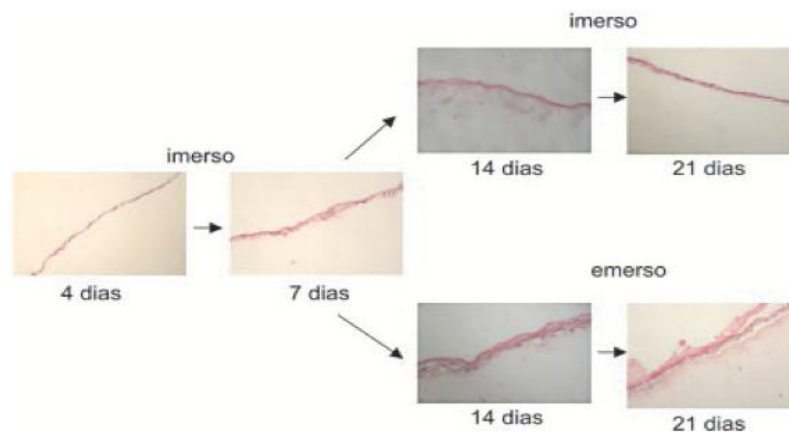
Figura 8: Caso de paciente com malformação congênita do crânio e consequente abaulamento cranial. Biomodelo (a) feito a partir de ressonância magnética e CAD; implante da peça no crânio (b); paciente antes (c) e depois do implante (d).



FONTE: RAMOS; CARVALHO, 2007.

Para a pele, são estudados dispositivos à base de poli(tereftalato de etileno)/poli(tereftalato de butileno) – ou PGT/PBT. Estes materiais apresentaram resultados promissores, por chegarem a uma estrutura com características muito parecidas com as da pele (Figura 9). Além deles, são estudados também o colágeno (que, apesar de ter algumas vantagens como a grande disponibilidade, apresenta desvantagens importantes como a baixa resistência a forças mecânicas após o implante) e a quitosana (tratado com ácidos de forma a se tornar um composto não imunogênico), separadamente ou juntos em uma blenda (o que parece garantir uma melhor resposta de crescimento tecidual) (PAGGIARO, 2007; SANTOS; WADA, 2007).

Figura 9: Evolução histológica de composto equivalente dermo-epidérmico imerso em cultura e, após sete dias, colocado sobre suporte plano para avaliação de crescimento.



FONTE: PAGGIARO, 2007.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bioengenharia de tecidos surgiu como uma alternativa para o transplante de órgãos e tecidos. Entretanto, como toda nova tecnologia, apresenta alguns

problemas – alto custo, escassos recursos para pesquisas, poucos pesquisadores na área, dificuldade na interface biomedicina e engenharia de computação.

Para que a bioengenharia de tecidos possa ser utilizada em programas públicos como o Sistema Único de Saúde (SUS), mais pesquisas devem ser feitas com o intuito de dominar a técnica e torná-la mais acessível. Novos materiais, mais baratos, devem ser estudados para que a possibilidade de rejeição seja cada vez menor e sua aplicação, mais viável.

Com o surgimento de uma técnica tão promissora quanto a bioengenharia de tecidos, surge a necessidade de utilização de células para crescimento em suportes biopoliméricos. A principal possibilidade é o uso de células-tronco, dada a sua característica pluripotencial. Entretanto, questões éticas surgem com essa possibilidade, devendo ser levantadas e discutidas, para que a técnica possa ser estudada e melhorada, possibilitando sua utilização futura.

Tissue bioengineering

AMANDA BENTES SIMÕES*; PAULO ROBERTO QUEIROZ DA SILVA**

Abstract

Tissue bioengineering mixes biomedical and computational techniques in order to achieve the production of tissues in laboratory. Materials as hydrogels and biopolymers are being studied in order to make scaffolds for cellular growth and bioreabsorbable implants. New treatment possibilities rise with this technique – not only the growth of tissues but the manufacturing of organs. This article describes the principles and applications of bioengineering in tissue reconstruction and raises some important issues that must be discussed in order to make this technique a focus for studies and, as such, a possible application in public hospitals.

Key words: Tissue bioengineering. Biomedical engineering. Tissue regeneration. Biomaterials. 3D printing.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, J.M. Biological responses to materials. Annual Review of Materials Research, 2001, vol. 31, p. 81-110. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.matsci.31.1.81?journalCode=matsci>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

ANDERSON, J.M. *et al*, 2007. Foreign body reaction to biomaterials. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2327202/>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

ANDRADE, A.J.P. A produtiva inter-relação entre a bioengenharia e a cirurgia experimental. Acta Cir. Bras., São Paulo, vol. 18, n. 4, Agosto de 2003 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502003000400002&lng=en&nrm=iso. Último acesso em 24 de junho de 2013.

ANDRADE, L.R. Biomateriais utilizados em bioengenharia ortopédica. Estud. Biol., vol. 28, n.63, p. 17-23, abr./jun. 2006.

BARBANTI, S.H. *et al*. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. Polímeros: Ciência e Tecnologia, vol. 15, n 1, p. 13-21, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282005000100006. Último acesso em 24 de junho de 2013.

BITTENCOURT *et al*. Cultura de condrócitos em arcabouço tridimensional: hidrogel de alginato. Acta Ortop. Bras. vol. 17(4), p. 242-246, 2009.

CANCEDDA, R. Cell Therapy for Bone Disease: A Review of Current Status, 2003, vol. 21, n. 5, p. 610-619. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1634/stemcells.21-5-610/pdf>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

CARVALHO, A.C.A. Estratégias regenerativas da bioengenharia tecidual e aspectos éticos. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, 2010; vol. 9(Supl.1) : p. 20-27. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4728/3501>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

CARVALHO, M.M. Utilização de sistemas CAD e prototipagem rápida no projeto de implantes personalizados em estruturas porosas. Associação Brasileira de Engenharia e Ciências Mecânicas, 2011. Disponível em: <http://alvarestech.com/temp/cobef2011/grima.ufsc.br/cobef2011/media/trabalhos/COF11-0377.pdf>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

EKENSEAIR, A.K. *et al*. Structure–Property Evaluation of Thermally and Chemically Gelling Injectable Hydrogels for Tissue Engineering. Biomacromolecules, 2012. American Chemical Society.

GAHARWAR, A.K. Transparent, elastomeric and tough hydrogels from poly (ethyleneglycol) and silicate nanoparticles. *Acta Biomaterialia*, vol.7, n.12, 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706111003321#f0045>. Último acesso em 05 de julho de 2013.

HOCKADAY, L.A. *et al.* Rapid 3D printing of anatomically accurate and mechanically heterogeneous aortic valve hydrogel scaffolds. *Biofabrication*, vol. 4, 2012. Disponível em: <http://iopscience.iop.org/1758-5090/4/3/035005;jsessionid=5435524B9FC25E9BD063AA1397E7B8C8.c1>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

JUNQUEIRA; CARNEIRO. *Histologia Básica*. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011. ISBN: 9788527714020.

KHADEMHOSEINI; LANGER. Microengineered hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials* vol. 28, p. 5087–5092, 2007. Disponível em: <http://www.tissueeng.net/lab/papers/2007ali-bioma.pdf>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

KOROSSIS. Bioreactors in tissue engineering. *Topics in Tissue Engineering*, vol. 2, 2005. Disponível em: http://www oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e_vol2/abstracts/korossis_0102.pdf. Último acesso em 24 de junho de 2013.

LIEBMANN. Self-assembling Fmoc dipeptide hydrogel for *in situ* 3D cell culturing. *BMC Biotechnology*, 2007. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1472-6750/7/88>. Último acesso em 25 de junho de 2013.

MENDONÇA; COUTINHO-NETTO. Aspectos celulares da cicatrização. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2009; 84(3): 257-262. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n3/v84n03a07.pdf>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

OLIVEIRA, Marcelo F. *et al.* . Construção de Scaffolds para engenharia tecidual utilizando prototipagem rápida. *Matéria (Rio J.)*, Rio de Janeiro, vol. 12, n. 2, 2007 . Disponível em http://www.scielo.br/scielo.phpscript=sci_arttext&pid=S151770762007000200016&lng=pt&nrm=iso. Último acesso em 24 de junho de 2013.

ONUKE; PAPADIMITRAKAPPOULOS. A Review of the Biocompatibility of Implantable Devices: Current Challenges to Overcome Foreign Body Response. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 2, n. 6, November 2008. Disponível em: <http://www.journalofdst.org/November2008/articles/VOL-2-6-SYM10-ONUKE.pdf>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

OTT, H.C. *et al.* Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nature*, v. 19, p. 646-651, 2013. Disponível em: <http://www.nature.com/nm/journal/v19/n5/full/nm.3154.html>. Último acesso em 05 de julho de 2013.

PHADKE. Rapid self-healing hydrogels. *PNAS*, vol. 109, n. 12, p. 4383-4388, 2012. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/109/12/4383/F1.expansion.html>. Último acesso em 25 de junho de 2013.

PAGGIARO. Construção de equivalente dermo-epidérmico *in vitro*. *Rev. Soc. Bras. Cir. Plást.* 2007; vol. 22(3): 153-157. Disponível em: <http://www.rbc.org.br/imageBank/PDF/22-03-04.pdf>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

PARTAP. *Bioreactors in Tissue Engineering*. *Tissue Engineering*, ed. Daniel Eberli, ISBN 978-953-307-079-7, Published: March 1, 2010. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/tissue-engineering/bioreactors-in-tissue-engineering>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

PAULINO; TEIXEIRA. Ética em transplantes. *Rev. Med. Minas Gerais*, 2009, vol. 19 (3), p. 264-268. Disponível em: <http://www.medicina.ufmg.br/rmmg/index.php/rmmg/article/view/171/154>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

RAMOS; CARVALHO. Contribuição ao projeto de implantes personalizados através de sistemas CAD e prototipagem rápida. Escola de Engenharia de São Carlos, USP, 2007.

SANTOS; WADA. Polímeros Biorreabsorvíveis como Substrato para Cultura de Células e Engenharia Tecidual. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, vol. 17, n. 4, p. 308-317, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/po/v17n4/a10v17n4.pdf>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

SAXENA. *Tissue engineering: Present concepts and strategies*. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.*, Jan-Mar 2005, vol. 10. Disponível em: <http://www.bioline.org.br/pdf?ip05004>. Último acesso em 24 de junho de 2013.

SILVEIRA. Aspectos éticos da legislação de transplante e doação de órgãos no Brasil. *Revista Bioética*, 2009, vol. 17 (1): 61 – 75. Disponível em: http://www.revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/80/84. Último acesso em 24 de junho de 2013.

STEVENS. Exploring and Engineering the Cell Surface Interface. Science, vol. 310.
Disponível em: <http://www.egeland.net/foswiki/pub/Main/ArchivedProjects/1135.pdf>.
Último acesso em 24 de junho de 2013.