



Texturização de Superfícies para Orientação de Fibroblastos em Dispositivos de Assistência Circulatória

Fernandes FM*, Marques JPS†

**Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de São Paulo, São Paulo, Brasil, †Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de São Paulo, São Paulo, Brasil*

Resumo. A escassez de doadores de coração no Brasil impulsiona a busca por soluções que prolonguem a vida de pacientes na fila de transplante. Dispositivos de Assistência Circulatória (DACs) emergem como uma alternativa promissora, mas a interação do sangue com as superfícies artificiais desses dispositivos pode levar à formação de trombos e à hemólise (SILVA NETO et al., 2020). A texturização superficial, através da criação de padrões micro ou nanométricos, tem se mostrado uma estratégia eficaz para melhorar a hemocompatibilidade dos DACs. Essas estruturas promovem a adesão e orientação de células, e a formação de um tecido neointimal que isola o sangue do material dos dispositivos (SÁ et al., 2017). A estrutura mais comum é a de sulcos e cumes, onde as dimensões desses elementos (largura do sulco, largura do cume e altura do cume) influenciam diretamente a adesão e orientação celular. A literatura, no entanto, apresenta resultados divergentes sobre o impacto específico de cada dimensão.

Palavras-chave: *Microtextura, Titânio, Tratamento de superfície, Texturização de superfície por ablação à laser.*

Abstract. The shortage of heart donors in Brazil drives the search for solutions to extend the lives of patients on the transplant waiting list. Ventricular Assist Devices (VADs) emerge as a promising alternative, but the interaction of blood with the artificial surfaces of these devices can lead to thrombus formation and hemolysis (SILVA NETO et al., 2020). Surface texturing, through the creation of micro or nanometric patterns, has proven to be an effective strategy to improve the hemocompatibility of VADs. These structures promote cell adhesion and orientation, and the formation of a neointimal tissue that isolates blood from the device material (SÁ et al., 2017). The most common structure is the groove and ridge, where the dimensions of these elements (groove width, ridge width, and ridge height) directly influence cell adhesion and orientation. However, the literature presents divergent results regarding the specific impact of each dimension.

Keywords: *Microtexture, Titanium, Surface treatment, Surface texturing by laser ablation*

Introdução. No Brasil, apenas no primeiro trimestre de 2023 foram realizados 97 transplantes de coração, no mesmo período, 121 pessoas entraram na fila de doação e 27 entraram em óbito aguardando um órgão compatível (ABTO, 2023). A fim de diminuir a mortalidade de pacientes que esperam por um coração diversos Dispositivos de assistência circulatória (DAC) vêm sendo desenvolvidos. Esses dispositivos devem ser capazes de funcionar por longos períodos, diminuir a ocorrência de hemólise e evitar a ocorrência de ativação de cascatas de coagulação (Bock, 2007). A ativação de cascatas de coagulação pode ocorrer quando componentes do sangue entram em contato com as superfícies artificiais dos DAC (Malone et al., 2023), assim como a hemólise, a ruptura da membrana citoplasmática, ocorre devido ao trauma mecânico do contato com a superfície de titânio. Visando reduzir estes eventos indesejados, diversas soluções têm sido testadas para aumentar a hemocompatibilidade dos materiais utilizados nos implantes, como o revestimento do material com poliuretano, polímero metacrilóiloxietil fosforilcolina, heparina e carbono como diamante (Bock et al., 2022). Outra opção além da aplicação de revestimentos é a texturização da superfície do material de forma que seja possível que células se fixem e promovam a criação de um tecido neointimal, que serve como uma camada bioativa, impedindo o contato direto entre o sangue e o DAC consequentemente promovendo uma excelente hemocompatibilidade (Sin; Kei; Miao, 2009).

A criação de uma camada de cobertura bioativa contendo células musculares lisas e células epiteliais mostrou possuir ótima hemocompatibilidade, porém houve perda de função de vasodilatação e da produção de fatores biológicos em testes *ex vivo*, sendo que a camada construída fora do organismo, pode ser parcialmente lavada pela corrente sanguínea *in vivo* (Zhang et al., 2006). Um método efetivo para promover a integração das células endoteliais no dispositivo seria a criação de uma camada funcional, utilizando substâncias como proteínas e peptídeos de matriz extracelular, que possuem grade afinidade com as células endoteliais (Sin; Kei; Miao, 2009).

Para auxiliar a fixação da camada bioativa no DAC é necessária a modificação do material com a criação de uma superfície estruturada periódica induzida por laser. Uma técnica precisa capaz de criar estruturas nas escalas micro e nanométrica com diferentes morfologias (Premazzi et al., 2019). Além de promover a fixação, as estruturas periódicas buscam promover a orientação adequada das células no tecido neointimal, de forma que sejam reproduzidas no material as mesmas estruturas e funções biológicas que o tecido possui *in vivo* (Tamiello et al., 2016).

Metodologia. Foi realizada busca pelos termos “adesão de fibroblastos”, “orientação celular” e “tratamento superficial por microtexturas” nas bases de dados de periódicos acadêmicos “CAFe”, “PubMed”, “Google Scholar” e “Science Direct”. Nas bases de dados internacionais foram utilizados os termos correspondentes na língua inglesa. Devido à grande variação de metodologias e parâmetros utilizados nos diversos artigos encontrados, foram considerados apenas os que utilizaram a mesma textura e variaram apenas as dimensões dos elementos (largura do sulco, largura do cume e altura do cume). Em seguida foi realizada uma análise de doi.org/10.32640/tasj.2021.5.2

impacto de cada dimensão na orientação dos fibroblastos, conforme reportado pelos respectivos autores de cada um dos estudos selecionados.

Revisão da Literatura. Existem diversos estudos a respeito da utilização de estruturas periódicas criadas por laser. A mais comum destas estruturas é a estrutura de sulcos e cumes, que consiste na criação de canais na superfície do material. Estes canais visam promover além da fixação, a correta orientação das células na superfície do material, tornando o material não apenas biocompatível, mas também bioativo. As dimensões que podem variar em uma estrutura de sulcos e cumes são a largura do sulco, largura do cume e altura do cume, conforme a figura a seguir:

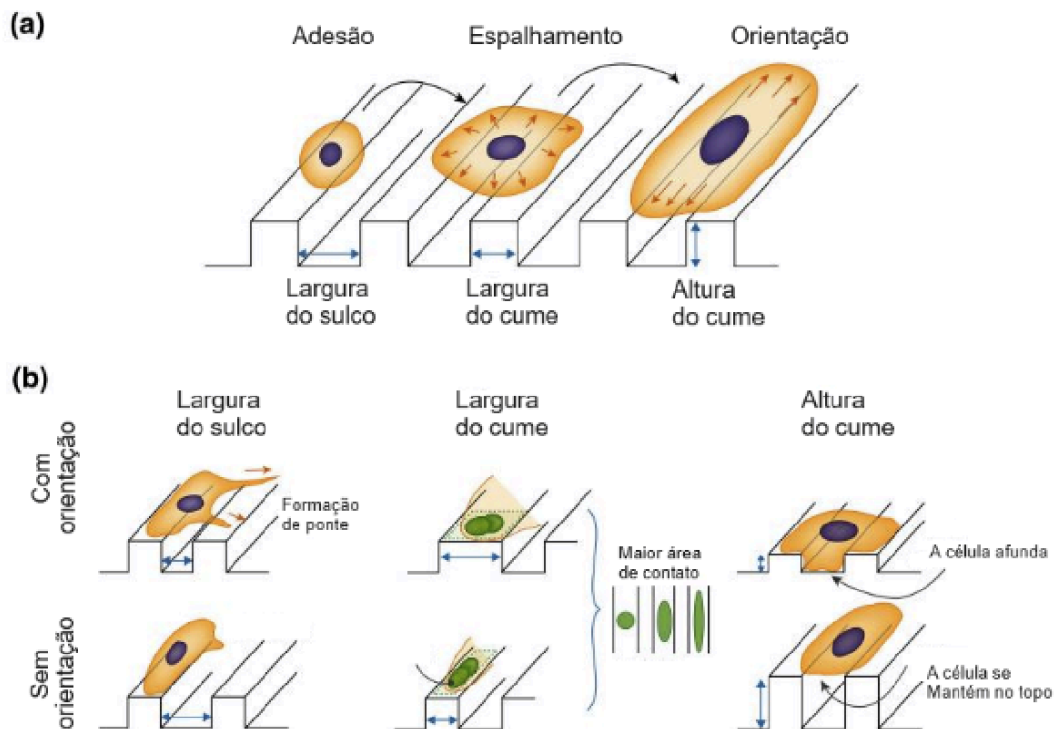


Figura 1 – Dimensões de uma estrutura de sulcos e cumes e os impactos na orientação das células.

Traduzido de Tamiello, et al (2016). Heading in the Right Direction: Understanding Cellular Orientation Responses to Complex Biophysical Environments.

Como podemos observar na figura acima, uma estrutura de sulcos e cumes deve ter dimensões suficientes para promover uma adesão satisfatória, o espalhamento da célula e a orientação da mesma, conforme o tecido que se deseja emular no material. Observa-se no item “b” a influência de cada um dos parâmetros no comportamento celular, na coluna mais à

esquerda podemos observar o impacto da largura do sulco, o comportamento desejado é que a célula forme uma ponte entre os cumes, uma largura muito grande pode impedir que a célula forme esta ponte, e uma largura muito estreita não promove a orientação desejada. Na coluna do meio observamos a influência da largura dos cumes, uma dimensão mais larga pode não melhorar a orientação da célula, e uma dimensão estreita pode não proporcionar superfície de contato o suficiente para uma adesão celular satisfatória. Na terceira coluna do item “b” podemos observar a influência da altura dos cumes, ela deve criar um sulco com altura o suficiente para que a célula afunde e conseqüentemente se oriente de forma paralela, porém uma altura muito grande faz com que as células simplesmente formem pontes e ignorem o sulco abaixo delas.

Diversos estudos foram feitos comparando a utilização de uma estrutura de sulcos e cumes com outras formas de promover orientação celular, como a impressão de uma matriz de proteína adesiva sobre o material ou a utilização de tensão uniaxial em um material elástico, que pode proporcionar uma orientação celular perpendicular à tensão aplicada. Porém, não muitos estudos realizaram uma comparação entre estruturas periódicas com a mesma composição morfológica, variando isoladamente cada uma das dimensões. Revisaremos a seguir alguns estudos realizados com fibroblastos em que houve comparação entre estruturas similares.

Tabela 1 – Revisão de estudos realizados com fibroblastos.

Pesquisadores	O que foi variado	Quanto	Conclusão
Dunn e Brown	Largura do cume	1.65 ~ 8.96 μm	Quanto maior a largura dos cumes maior o alinhamento
	Largura do sulco	3 ~ 32 μm	Largura do sulco responsável por apenas 10% do alinhamento
	Altura do cume	0.69 μm	-
BRABER et al	Largura do cume	1 ~ 10 μm	Se a largura for maior que 4 μm a orientação passa a ser aleatória
	Largura do sulco	1 ~ 10 μm	Largura do sulco responsável por apenas 10% do alinhamento
	Altura do cume	0.45 ~ 1 μm	Altura do cume não afetou de maneira significativa o alinhamento
WALBOOMERS et al	Largura do cume	1 ~ 20 μm	Não houve diferença significativa entre 2 e 20 μm
	Largura do sulco	1 ~ 20 μm	
	Altura do cume	0.5 ~ 5.4 μm	Em alturas maior do que 1 μm as células formaram pontes que diminuíram o alinhamento

O próprio autor

No primeiro estudo do gênero revisado, podemos notar que houve modulação apenas das larguras, e a conclusão foi que quanto maior a largura do cume melhor foi o alinhamento celular, sendo que a largura dos sulcos teve apenas um impacto secundário (Dunn; Brown, 1986). Já no doi.org/10.32640/tasj.2021.5.2

segundo estudo conduzido, houve variação conjunta das larguras, porém a conclusão dos autores foi que em larguras de cume maiores do que 4 μm não houve alinhamento dos fibroblastos e neste estudo a altura dos cumes não afetou o alinhamento de forma significativa (Braber et al., 1996). No terceiro estudo com fibroblastos revisado, foi constatado que não houve diferença significativa com a variação das larguras em dimensões maiores do que 2 μm , e que alturas maiores do que 1 μm diminuíram o alinhamento. Portanto, observa-se por comparação entre os diferentes estudos que não há um ponto pacífico em relação ao impacto de cada uma das medidas, ficando a maior diferença entre Dunn e Brown (1986) e Walboomers et. al. (Walboomers et al., 1999) , o primeiro informando que um cume mais largo aumenta o alinhamento, e o segundo que a partir de 2 μm não há melhora no alinhamento.

Conclusão. Pode-se concluir dos estudos revisados que a utilização de texturas na superfície do material de um DAC é um método promissor para aumentar sua hemocompatibilidade. Existe uma relação entre a variação das dimensões de uma textura e o alinhamento de fibroblastos, porém não há ainda consenso sobre o impacto específico das variações de cada dimensão da estrutura, como largura dos sulcos e cumes ou da altura dos cumes. A busca por aperfeiçoar a interação entre células e a superfície de um DAC continua, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e as chances de sobrevivência de pacientes que aguardam um transplante de coração.

Declaração. O autor declara que não há conflito de interesses neste trabalho.

Referências.

ABTO. - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição. Registro Brasileiro de Transplantes, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 1 – 23, Abr 2023. Disponível em:

<https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/05/RBT-2023-Trimestre-1-Populacao.pdf>.

Bock, EGP. et al. Laser-Treated Surfaces for VADs: From Inert Titanium to potential Biofunctional Materials. BME FRONTIERS, v. 2022, Out 2022. Disponível em:

<https://spj.science.org/doi/10.34133/2022/9782562>.

Bock, EGP. Projeto, construção e testes de desempenho “In Vitro” de uma bomba de sangue centrífuga implantável. 2007. Dissertação (Engenharia Mecânica) — Universidade Estadual de Campinas.

Braber, E. T. et al. Quantitative analysis of fibroblast morphology on microgrooved surfaces with various groove and ridge dimensions. Biomaterials, v. 17, n. 21, p. 2037– 2044, 1996. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0142961296000324?via%3Dihub>.



Dunn, G. A.; Brown, A. F. Alignment of fibroblasts on grooved surfaces described by a simple geometric transformation. *Journal of cell science*, v. 83, n. 1, p. 313 – 340, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1242/jcs.83.1.313>.

Malone, G. et al. Advancements in left ventricular assist devices to prevent pump thrombosis and blood coagulopathy. *Journal of anatomy*, v. 242, n. 1, p. 29 – 49, Jan 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35445389/>.

Premazzi, N. et al. Surface modification of Titanium by Laser Induced Periodic Structured Surfaces (LIPSS) to create a new endothelial tissue. *European Society for Precision Engineering and Nanotechnology*, Nov 2019.

Sin, D.; Kei, H.; Miao, X. Surface coatings for ventricular assist devices. *Expert review of medical devices*, v. 6, n. 1, p. 51 – 60, Jan 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19105780/>.

Tamiello, C. et al. Heading in the Right Direction: Understanding Cellular Orientation Responses to Complex Biophysical Environments. *Cellular and molecular bioengineering*, v. 9, p. 12 – 37, Nov 2016. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746215/>.

Walboomers, X. F. et al. Attachment of fibroblasts on smooth and microgrooved polystyrene. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials*, v. 46, n. 2, p. 212 – 220, 1999. Disponível em:

[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199908\)46:2%3C212::AID-JBM10%3E3.0.CO;2-Y](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4636(199908)46:2%3C212::AID-JBM10%3E3.0.CO;2-Y)

Zhang, J. et al. Engineering of vascular grafts with genetically modified bone marrow mesenchymal stem cells on poly (propylene carbonate) graft. *Artificial organs*, v. 30, n. 12, p. 898 – 905, Dez 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17181830/>.

Author ORCID (<http://orcid.org/>)

<https://orcid.org/0009-0000-9392-228X>

<https://orcid.org/0000-0002-2697-8096>