

APLICAÇÃO DE POLÍMEROS BIORREABSORVÍVEIS EM MEDICINA CARDIOVASCULAR

Carlos Eduardo Brantis de Carvalho*; Lucas Tiezi Oliveira**; Ricardo Cadam Luz**; Eduardo José Caetano Vanoni**; Milena Gonçalves Guerreiro**; Lucas Francisco Clemente Camara**; Wiltron Rogério Lustri**

* Centro Universitário Saúde ABC (FMABC)

** Universidade de Araraquara (UNIARA)

*Autor para correspondência e-mail: lto_96@icloud.com

PALAVRAS-CHAVE

Biopolímeros
Poliésteres
Biocompatibilidade
Bioreabsorvíveis
Implantes Médicos

KEYWORDS

Biopolymers
Polyesters
Biocompatibility
Bioresorbable
Medical implants

RESUMO: Biopolímeros são polímeros produzidos por várias espécies de organismos vivos incluindo microrganismos ou, até mesmo, obtidos sinteticamente. Os biopolímeros, quando comparados aos polímeros sintéticos, apresentam algumas vantagens, como estruturas bem definidas e de maior complexidade, degradabilidade e reciclabilidade, que determinam vantagens em seu uso. Seu emprego industrial é amplo e compreende materiais médicos, embalagens, cosméticos, aditivos para alimentos, tecidos, produtos para tratamento de água, plásticos de emprego industrial, absorventes, biossensores e dispositivos de armazenamento de dados. Neste cenário, diversos biopolímeros vêm sendo aplicados na medicina no preparo de implantes para reparo e substituição de ossos, olhos, orelhas, articulações de joelhos e quadril e, com destaque, para a confecção de implantes cardiovasculares como *stents* e valvas cardíacas. Dentre os diversos biopolímeros existentes, os polímeros biodegradáveis de poliésteres estão entre os mais utilizados na confecção de aparatos médicos, dentre os quais, destacam-se os derivados de ácido polilático (PLA), ácido polilático-co-glicólico poli-4-hidroxitirato (P4HB), os quais, devidas às suas características de mecânicas e de biocompatibilidade e permitem um alto grau de modificações e seletividade para a produção de artigos médicos. Ainda, com os avanços científicos das últimas décadas, blendas diversas e modificações em sua estrutura/composição contornaram seus principais atributos adversos como a hidrofobicidade e a baixa adesão celular. Assim sendo, um volume substancial de pesquisas científicas vem sendo realizado para conferir aos poliésteres características específicas e distintas daquelas já, comercialmente, disponíveis. Esta revisão objetivou a produção, biocompatibilidade e na utilização de polímeros biodegradáveis preparados a partir de ácido polilático (PLA) e poli-4-hidroxitirato (P4HB), assim como em suas blendas com outros polímeros, na manufatura de *stents* e de substitutos para valvas cardíacas.

APPLICATION OF BIORESORBABLE POLYMERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE

ABSTRACT: Biopolymers are polymers produced by several species of living organisms including microorganisms or even synthetically obtained. Biopolymers, when compared to synthetic polymers, have some advantages, such as well-defined structures with greater complexity, degradability and recyclability, which determine advantages in their use. Their industrial employment is broad and comprises medical materials, packaging, cosmetics, food additives, fabrics, water treatment products, industrial-use plastics, absorbents, biosensors and data storage devices. In this scenario, several biopolymers have been applied in medicine in the preparation of implants for repair and replacement of bones, eyes, ears, knee and hip joints and, especially, for the preparation of cardiovascular implants such as *stents* and heart valves. Among the many biopolymers in existence, biodegradable polyester polymers are among the most used in the manufacture of medical apparatus, among which stand out the derivatives of polylactic acid (PLA), polylactic acid-co-glycolic Poly-4-hydroxybutyrate (P4HB), which, due to their mechanical characteristics and biocompatibility and allow a high degree of modifications and selectivity for the production of medical articles. Furthermore, with the scientific advances of recent decades, several blends and changes in its structure/composition have circumvented its main adverse attributes such as hydrophobicity and low cell adhesion. Therefore, a substantial volume of scientific research has been carried out to give polyesters specific and distinct characteristics from those already commercially available. This review aimed to the production, biocompatibility and the use of biodegradable polymers prepared from polylactic acid (PLA) and poly-4-hydroxybutyrate (P4HB), as well as in their blends with other polymers, in the manufacture of *stents* and substitutes for heart valves.

Recebido em: 12/09/2021

Aprovação final em: 05/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2022.v25i1.1053>

INTRODUÇÃO

Biopolímeros são polímeros produzidos por organismos vivos e podem ser sintetizados por microrganismos (GASSER *et al.*, 2014; PAGLIANO *et al.*, 2017; VIJAYENDRA; SHAMALA, 2013; WU; BENTLEY; PAYNE, 2011), plantas (SNELL; SINGH; BRUMBLEY, 2015) ou, até mesmo, obtidos a partir de biologia sintética (ANDERSON; ISLAM; PRATHER, 2018). Os biopolímeros, quando comparados aos polímeros sintéticos, apresentam algumas vantagens, como estruturas bem definidas e de maior complexidade, degradabilidade e reciclabilidade, que determinam vantagens em seu uso. Seu emprego industrial é amplo e compreende materiais médicos, embalagens, cosméticos, aditivos para alimentos, tecidos, produtos para tratamento de água, plásticos de emprego industrial, absorventes, biossensores e dispositivos de armazenamento de dados (CHASSENIEUX *et al.*, 2013; NIAOUNAKIS, 2015; SZWARC; SCHUERCH, 2008).

As características dos biopolímeros, como biocompatibilidade, biodegradabilidade, hipo-alergenicidade e baixa/nenhuma toxicidade facilitam seu emprego na prática médica, tornando-os excelentes materiais para a manufatura de implantes, visando a substituição de órgãos e estruturas danificadas (MAITZ, 2015). Neste cenário, diversos biopolímeros vêm sendo aplicados na medicina no preparo de implantes para reparo e substituição de ossos, olhos, orelhas, articulações de joelhos e quadril e, com destaque, para a confecção de implantes cardiovasculares (BHUPENDRA; GEORGE; PREMAL, 2010; JAGANATHAN *et al.*, 2014; O'BRIEN; CARROLL, 2009; STROHBACH; BUSCH, 2015; VENKATRAMAN; BOEY; LAO, 2008) como *stents* (COMMANDEUR; BEUSEKOM; GIESSEN, 2006; MARTIN; BOYLE, 2011; ORMISTON; SERRUYS, 2009) e valvas cardíacas (BHUPENDRA; GEORGE; PREMAL, 2010; DOHMEN; KONERTZ, 2009; JANA *et al.*, 2014).

Dentre os diversos biopolímeros existentes, os polímeros biodegradáveis de poliésteres estão entre os mais utilizados na confecção de aparatos médicos, em particular aqueles derivados do ácido polilático (PLA), ácido polilático-co-glicólico (PLGA), ácido poliglicólico (PGA), poli- ϵ -caprolactona (PCL), poli-3-hidroxi-butirato (ou ácido poli- β -hidroxibutírico, P3HB), poli-4-hidroxi-butirato (P4HB) poli(3-hidroxi-butirato-co-3-hidroxi-valerato) (PHBV), poli(propileno carbonato) (PPC), poli(butileno succinato) (PBS) e poli(propileno fumarato) (PPF). Destes, podem ser encontrados centenas de produtos já disponíveis e, a cada ano, novos produtos são introduzidos no mercado, devidamente apoiados nos aspectos de biocompatibilidade e em suas características mecânicas, as quais, unidas, permitem um alto grau de modificações e seletividade para a produção de artigos médicos. Ainda, com os avanços científicos das últimas décadas, blendas diversas e modificações em sua estrutura/composição contornaram seus principais atributos adversos como a hidrofobicidade e a baixa adesão celular (MANAVITEHRANI *et al.*, 2016; NAIR; LAURENCIN, 2007; RAY; KALIA, 2017; TIAN *et al.*, 2012; VALAPPIL *et al.*, 2006).

O mercado atual, que abrange cirurgias com implantes regenerativos, terapias celulares e de reparo tecidual, é de aproximadamente 23 bilhões de dólares/ano, com uma projeção de atingir 94,2 bilhões de dólares até 2025. Nesse contexto, os polímeros biorreabsorvíveis de poliésteres são considerados como os mais competitivos devido ao custo benefício de sua produção e da reprodutibilidade das técnicas de síntese, modificação e manufatura destes e de seus derivados. Adicionalmente às características biológicas descritas, as características físico-químicas de tais poliésteres permitem seu emprego na fabricação de suturas, parafusos, veículos de liberação controlada de fármacos e dispositivos implantáveis ((JAGANATHAN *et al.*, 2014; MANAVITEHRANI *et al.*, 2016; NAIR; LAURENCIN, 2007; REBELO; FERNANDES; FANGUEIRO, 2017; TIAN *et al.*, 2012; VALAPPIL *et al.*, 2006).

Nos dispositivos implantáveis disponíveis atualmente, os poliésteres agem como suportes inertes e/ou como veículos para a liberação controlada de medicamentos (SHRIVASTAV; KIM; KIM, 2013). Para aplicações biológicas estes polímeros são constantemente modificados para adquirirem características desejáveis como adesão endotelial, hidrofobicidade e incapacidade de ativação da resposta imune e/ou coagulação. Assim sendo, um volume substancial de pesquisas científicas vem sendo realizado para conferir aos poliésteres características específicas e distintas daquelas já comercialmente disponíveis (ALI; JAMIL,

2016; BASSAS-GALIÀ *et al.*, 2015; HAZER; STEINBÜCHEL, 2007; HOEFER, 2010; JANJIC *et al.*, 2017; JIAO; CUI, 2007; KIM *et al.*, 2007; RAZA; RIAZ; BANAT, 2017; THOMAS; DOVE, 2016).

Nesta revisão, foram discutidas as aplicações dos biopolímeros de poliésteres, ácido polilático (PLA) e poli-4-Hidroxibutirato (P4HB), na medicina cardiovascular, principalmente, na fabricação de valvas cardíacas e *stents*, salientando suas características e as modificações inseridas em sua composição e estrutura visando o alcance de funções específicas e maior biocompatibilidade. Assim, esta revisão se justifica pela importância da medicina cardiovascular na prática médica e pelo papel primordial dos biopolímeros de poliésteres na produção de implantes cardiovasculares, os quais têm um mercado estimado em 23 bilhões de dólares, em constante crescimento nas duas últimas décadas. Além disso, devido ao volume de investimento financeiro, têm um grande impacto clínico e científico ao influenciar as pesquisas na busca de metodologias de modificação dos polímeros existentes para torná-los mais biocompatíveis e, assim, diminuir os efeitos adversos de seu uso, seja ele transiente ou permanente, ou ainda, intra ou extracorpóreo.

O objetivo dessa revisão foi discutir as aplicações dos biopolímeros de poliésteres, PLA e P4HB, na medicina cardiovascular, principalmente, na fabricação de valvas cardíacas e *stents*, salientando suas características e as modificações inseridas em sua composição e estrutura visando o alcance de funções específicas e maior biocompatibilidade. O presente trabalho também buscou revisar os aspectos químicos, físicos e fisiológicos dos principais biopolímeros de poliésteres (PLA e P4HB) utilizados na medicina cardiovascular trazendo sua aplicação na (1) manufatura de *stents*, (2) enxertos vasculares e valvas cardíacas, assim como, os cuidados em seu desenvolvimento que garantem a (3) biocompatibilidade de sua utilização.

MATERIAL E MÉTODOS

O desenvolvimento deste trabalho foi baseado na revisão sistemática da bibliografia médica, nas bases de dados Science Direct, Pubmed e Scielo, sobre polímeros de poliésteres publicada nos últimos 18 anos (2002-2020), utilizando como critérios de inclusão os artigos que relatam o uso de poliésteres para confecção de *stents* e valvas, a aplicabilidade dos biopolímeros com enfoque na medicina cardiovascular; os poliésteres que são aplicados na medicina, com enfoque PLA e P4HB, assim como sua origem, síntese, biocompatibilidade, modificações e sua aplicabilidade para manufatura de valvas e *stents*; sendo utilizadas as seguintes palavras chave: biopolímeros, poliésteres, biocompatibilidade implantes médicos, cirurgia cardiovascular, *stent*, valvas cardíacas, PLA, poli-4-hidroxibutirato, *scaffolds*, *stent* farmacológico, micro-biotas, plantas, funcionalidade, blendas, engenharia tecidual, próteses tubulares, crescimento funcional e polímeros absorvíveis, e seus correspondentes em língua inglesa, para a procura dos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

POLIÉSTERES: ORIGEM E SÍNTESE PLA

O ácido polilático (PLA) é um poliéster alifático, termoplástico, semicristalino ou amorfo, biocompatível e biodegradável, sintetizado a partir da ácido láctico obtido através da fermentação de carboidratos. Tem interesse comercial crescente em aplicações têxteis devido a suas propriedades se assemelham as do poliéster, um dos polímeros mais utilizados na indústria têxtil, mas possui a grande vantagem de ser biodegradável e obtido a partir de fontes renováveis (PEREIRA, 2016). Esse polímero foi descoberto em 1932 por Carothers (Dupont), que produziu um material de baixo peso molecular pelo aquecimento do ácido láctico sob vácuo. No entanto, as utilizações iniciais foram limitadas as aplicações médicas e farmacêuticas, devido a sua baixa disponibilidade, custo elevado de fabricação e de baixo peso molecular, na forma de L- poliácido láctico (ARAÚJO, 2013).

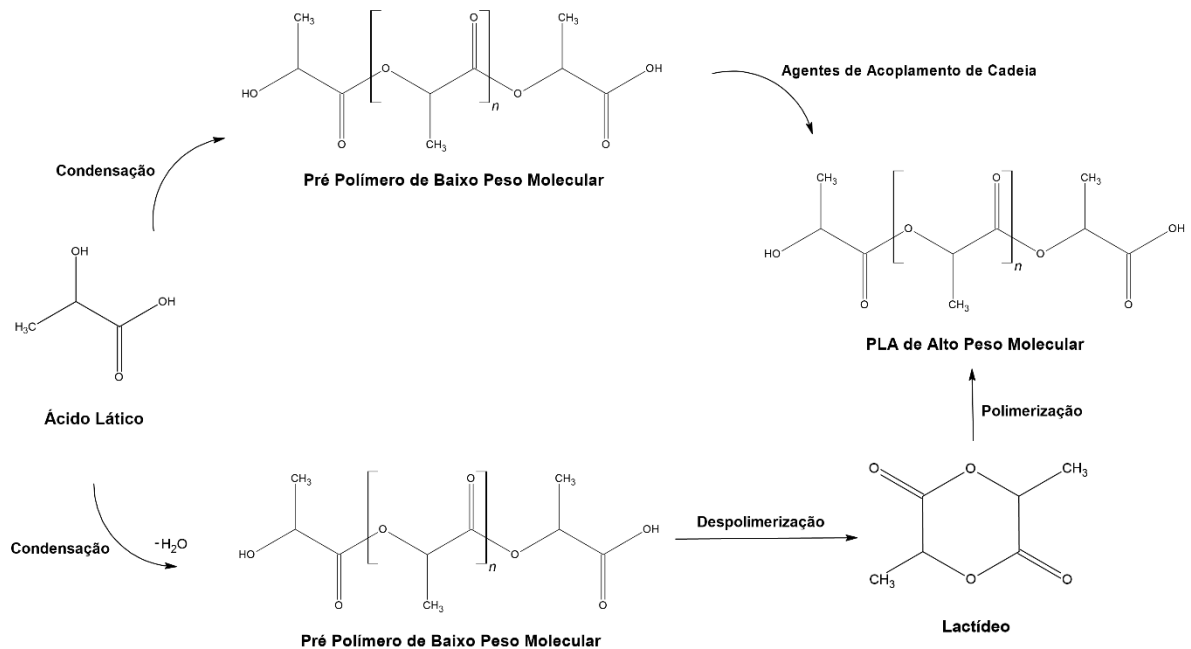
Devido a sua biodegradabilidade e biocompatibilidade, esse polímero passou a ser um dos principais materiais de interesse na área biomédica. Com os recentes avanços tecnológicos na fermentação da dextrose, obtida principalmente a partir de milho, arroz, batata, beterraba, trigo, resíduos agrícolas, etc.,

os quais reduziram drasticamente o custo da produção do ácido láctico, o monômero precursor para a produção do PLA, aumentando o interesse por sua utilização (ARAÚJO, 2013). O ácido láctico sintetizado biologicamente produz quase exclusivamente o L-ácido láctico, levando a produção do L-poliácido láctico – PLLA. Por outro lado, o processo químico leva a várias taxas de L- e D- ácido láctico, podendo, assim, resultar em taxas variáveis de L-poliácido láctico – PLLA e D-poliácido láctico – PDLA. Atualmente a produção industrial de ácido láctico se baseia na fermentação microbiana de carboidratos, sendo um processo economicamente mais viável quando comparado com a rota química e permite, além da produção de várias taxas de PLLA e PDLA, a produção de ácido láctico com alto grau de pureza (LEE *et al.*, 2019; PEREIRA, 2016).

Na síntese biológica de PLA, a primeira etapa é a conversão dos polissacarídeos derivados de plantas em glicose. Em seguida, o ácido láctico é obtido através da fermentação da glicose, a qual é convertida em lactídeos na presença de catalisadores específicos. O lactídeo, anel formado do dímero de ácido láctico, é usado na produção de PLA de elevada massa molar na rota de polimerização por abertura de anel e, portanto, é um importante intermediário na produção industrial de PLA (PEREIRA, 2016).

Devido à natureza quiral do ácido láctico, existem lactídeos de duas principais formas diferentes: L e D-lactídeo. Pela rota sintética, após a purificação por destilação a vácuo, o lactídeo é convertido no polímero PLA através de polimerização na presença de catalisador apropriado. Após a conversão, são obtidos dois tipos de PLA: L-poliácido láctico – PLLA, com baixo peso molecular; D-poliácido láctico – PDLA, com alto peso molecular (figura 1) (HUA *et al.*, 2020; PEREIRA, 2016)

Figura 1- Estrutura e biosíntese dos biopolímeros de ácido polilático.



Fonte: Adaptada de: (SINGHVI; GOKHALE, 2013).

De acordo com a figura 1, temos a esquematização das reações de síntese dos polímeros de ácido láctico de alto peso molecular. Inicialmente, o ácido láctico sofre uma reação de condensação onde há a perda de uma molécula de água em sua composição, originando um pré-polímero de baixo peso molecular. Este pode ser submetido à reações de adição de novos monômeros e formar um polímero de ácido láctico de alto peso molecular ou pode ser submetido a uma despolimerização formando o lactídeo, o qual por uma

nova polimerização forma o ácido láctico de alto peso molecular. (SINGHVI; GOKHALE, 2013).

Devido às suas propriedades favoráveis como capacidade de resistência a tensão e a cargas, o PLA tem sido escolhido, dentre outros biopolímeros, como matriz em compósitos verdes, demonstrando propriedades mecânicas favoráveis para a elaboração de *stents* com estrutura mais delgada e mais resistente. Apesar disso, sua degradação biológica diminui substancialmente o pH dos tecidos circundantes, o que pode causar complicações clínicas, como necrose e retardo da cicatrização (HUA *et al.*, 2020; MANAVI-TEHRANI *et al.*, 2016; PEREIRA, 2016).

Semelhante a todos os outros poliésteres, este polímero também tem sido modificado visando melhorar suas propriedades hidrofílicas, aumentar a tensão final de alongamento, abordar a formação de produtos da biodegradação ácida, melhorar a bioatividade e para aumentar o número de sítios de motivos celulares dentro de estrutura. A principal motivação para modificar quimicamente o PLA, e copolimerizar o ácido láctico com o ácido glicólico para formar o PLGA, foi desenvolver um polímero com uma natureza mais hidrofílica que apresenta menor taxa de degradação em meio ácido (HUA *et al.*, 2020; MANAVI-TEHRANI *et al.*, 2016).

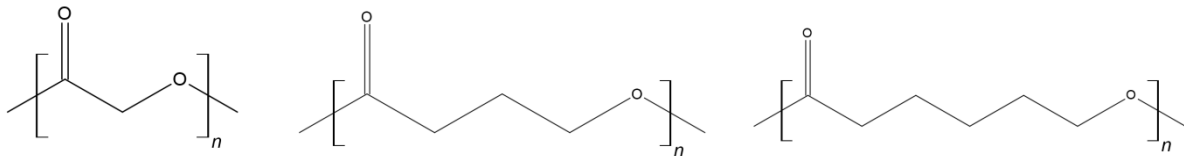
A primeira aplicação do PLA *in vivo* foi realizada em um ensaio humano sobre um *scaffold* vascular biorreabsorvível conduzido usando o stent Igaki-Tamai, fabricado com a adição de fármacos de alto peso molecular e PLLA. Suas características bioquímicas e seu design reduziram significativamente a lesão vascular na implantação local, o que levou a uma redução na formação inicial de trombo e coágulos sanguíneos, e não apresentou complicações cardíacas maiores. Isso possibilitou novas abordagens com materiais biorreabsorvíveis em medicina, visto que, mesmo com os tempos de degradação *in vivo* para o PLA dependerem da aplicação e das circunstâncias, esse período varia de 12–16 meses, o que favorece o retorno às condições fisiológicas do endotélio. Assim, devido as suas propriedades mecânicas e a taxa de degradação ajustável, o PLA tem sido amplamente empregado em associação com fármacos em novos implantes cardíacos, especialmente *stents*, os quais receberam a certificação CE ou estão atualmente em testes clínicos (LEE *et al.*, 2014; HADASHA *et al.*, 2017).

P4HB

Poli-4-hidroxitirato (P4HB) é um poliéster termoplástico reabsorvível, pertencente à classe dos poli-hidroxicanoatos (PHA), os quais são produzidos por microrganismos. Este polímero possui uma estrutura molecular semelhante a ácido poliglicólico (PGA) e a poli- ϵ -caprolactona (PCL), polímeros reabsorvíveis sintéticos, diferindo, somente pelo número de grupos metileno em sua estrutura (figura 2). O P4HB pode ser sintetizado a partir de um processo de fermentação, pela bactéria *Escherichia coli* k12 recombinante, devido a sua difícil síntese química. Após a fermentação, o polímero é isolado e purificado, tendo como resultado um produto de alta pureza, o qual pode ser utilizado para a produção de vários dispositivos com aplicações médicas (UTSUNOMIA; REN; ZINN, 2020; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013).

A produção das fibras de P4HB através de fiação, por um processo de fusão, resultando em monofilamentos e multifilamentos foi descrita por Williams *et al.* 2002. Segundo o autor, uma alternativa ao processo de fusão é processamento a partir de uma solução contendo solventes orgânicos polares. Sua estrutura em fibras demonstra elevada resistência e, quando projetadas com orientações específicas, fornecem um complexo com melhores propriedades mecânicas, como resistência a tração e elasticidade. O P4HB se destaca de outros materiais compostos por PLA e PGA por ser dúctil, não suscetível a fraturas frágeis, ou seja, por ser um plástico, permite, sob atuação de forças de tração, que o material sofra certo grau de estiramento sob condições de sobrecarga sem que haja fragmentações ou danos ao dispositivo, e apresenta maior resistência a tração quando comparado ao PCL (UTSUNOMIA; REN; ZINN, 2020; WILLIAMS; MARTIN, 2002; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013).

Figura 2 - Estrutura química do poli-4-hidroxitbutirato (P4HB), ácido polilático (PLA), e policaprolactona (PCL).



Fonte: Adaptada de: (WILLIAMS; MARTIN, 2002).

O P4HB demonstrou excelente biocompatibilidade, sendo que seu primeiro uso foi liberado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 2007 aplicado a um monofilamento para suturas em tecidos moles e ligaduras. Posteriormente, foi utilizado na construção de malhas cirúrgicas para reparação de hérnias, de tendões e ligamentos e em cirurgia plástica e reconstrutiva. Atualmente, muitos estudos analisam as vantagens de seu uso em medicina cardiovascular em *stents*, enxertos vasculares e valvas cardíacas (UTSUNOMIA; REN; ZINN, 2020; WILLIAMS; MARTIN, 2002; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013).

Estudos *in vivo*, demonstram que sua reabsorção, provavelmente, ocorra a partir de hidrólise enzimática intensa, que provoca a erosão da superfície do dispositivo, podendo influenciar em sua capacidade de resistência mecânica, sendo variável o seu tempo total de reabsorção, de acordo com seu tamanho e ordenação das fibras, de forma que, quanto maior sua ordenação, mais demorado será o processo. Em geral, estima-se um período de reabsorção total de 12 a 18 meses. Obtém-se como produto o 4HB (4-hidroxitbutirato), encontrado naturalmente em organismos de mamíferos, estando presente em órgãos como coração, cérebro e pulmões, por exemplo. Esse composto é rapidamente metabolizado pelo organismo, sendo modificado até entrar no ciclo de Krebs como acetil-CoA e, pelo metabolismo oxidativo, é completamente metabolizado, tendo uma meia vida de aproximadamente 27 minutos, não demonstrando possuir citotoxicidade (UTSUNOMIA; REN; ZINN, 2020; WILLIAMS; MARTIN, 2002; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013).

O P4HB pode ser utilizado no desenvolvimento de dispositivos para fechamento de defeitos septais. Seu primeiro uso, com tal finalidade, foi no desenvolvimento de um dispositivo auto-expansível feito de duas estruturas de P4HB, ou uma membrana de P4HB-PGA celularizada, permitindo o desenvolvimento de um tecido com colágeno para posterior implantação. Em ambos os relatos foram obtidos resultados positivos (WILLIAMS; MARTIN, 2002; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013). Já o P3HB, um isômero do P4HB, não é aplicável em medicina cardiovascular devido a sua capacidade de desenvolver respostas inflamatórias extensas em modelos animais (STROHBACH; BUSCH, 2015).

BIOCOMPATIBILIDADE E MODIFICAÇÕES

Os polímeros biodegradáveis têm sido utilizados em diversos procedimentos médicos, devido a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e processabilidade, as quais promovem a ampla utilização dos polímeros degradáveis como produtos de implantes cirúrgicos, matrizes para crescimento de tecidos e sistemas direcionadores de fármacos. Entretanto, a aplicação de biopolímeros de poliésteres, na manufatura de implantes médicos, está sujeita a dois importantes aspectos: (1) características físicas e mecânicas que podem impedir o uso do material, tais quais: força e deformação, fadiga e arraste, fricção e resistibilidade, resistência ao fluxo sanguíneo e a queda de pressão, entre outras, e (2) (bio)compatibilidade com o tecido em que estará em contato; os quais deverão ser extensivamente testados *in vitro* e *in vivo*, garantindo uma utilização segura e livre de riscos ao paciente (HELMUS; GIBBONS; CEBON, 2008; JAGANATHAN *et al.*, 2014).

Tanto a proliferação como a diferenciação celular são geralmente reguladas através de proteínas da

matriz extracelular que aderem à superfície. Depois da implantação do dispositivo cardiovascular podem ocorrer situações de inflamação. Numa fase inicial, os neutrófilos e monócitos migram para a interface entre a superfície do implante e o tecido hospedeiro. Durante a fase de maturação, os fagócitos removem os detritos provenientes do trauma e enviam sinais aos fibroblastos e células do músculo liso para iniciarem a remodelação (2-3 semanas). No entanto, a resposta inflamatória pode continuar durante meses e até anos, tornando-se uma inflamação crônica (ALVES, 2013).

Com o intuito de contrariar qualquer situação de inflamação, há que ter em conta vários fatores importantes para a escolha dos biomateriais apropriados à construção dos dispositivos, pois estes devem ser racionalmente desenhados de forma a satisfazerem as aplicações alvo. O primeiro fator é a natureza do tecido ou órgão que necessita ser reparado ou substituído, pois o biomaterial deve ser compatível, seguro e não-imunogênico. Um fator crítico para a utilização de biopolímeros é a criação de uma estrutura 3D que mimetize a matriz extracelular (MEC), e a capacidade de induzir a formação do tecido apropriado e que oriente o desenvolvimento do novo órgão gerado (ALVES, 2013).

Os implantes à base de PLA podem causar complicações clínicas devido às respostas inflamatórias ocasionadas por ativação de vias macrofágicas. Para propiciar maior biocompatibilidade de implantes baseados em PLA suas propriedades de superfície têm que ser melhoradas. Isso se deve ao fato de que tais superfícies são quimicamente inertes por serem hidrofóbicas, com baixa energia e ausentes de porosidade, representando assim uma baixa capacidade de adesão (ARAÚJO, 2013; HUA *et al.*, 2020; STANKEVICH *et al.*, 2015).

A fim de melhorar o comportamento de degradação do PLA os métodos de modificação em massa utilizam manipulação estereoquímica, copolimerização e mistura de biopolímeros. Já como meio de criar domínios de reconhecimento celular na superfície são utilizadas outras maneiras de modificação como a irradiação UV, o tratamento a plasma, a fixação interligante de *wet* e o revestimento de superfície (KIM *et al.*, 2007; SEVERINO *et al.*, 2011). Tratamentos a plasma com substrato têxtil de composição 100% PLA demonstrou que na mistura de oxigênio e metano teve-se o aumento da rugosidade, de grupos funcionais e diminuição do ângulo de contato pelo oxigênio e aumento do ângulo de contato pelo metano. Já o tratamento com a mistura de argônio e metano propiciou comportamento hidrofílico, por fim, o nitrogênio e metano propiciaram pequenas diferenças no caráter hidrofóbico do substrato têxtil (ARAÚJO, 2013).

Modificações da superfície de sistemas poliméricos de transporte podem ser realizadas pela adsorção de cadeias poliméricas hidrofílicas, como a do polietileno glicol (PEG), os copolímeros polioxipropileno-polioxietileno (PPO-PEO) ou copolímeros anfipáticos. O PEG e o PEO só não são iguais devido ao fato do segundo ter um grupo metoxi terminal e o primeiro, hidroxila. Este apresenta alta solubilidade em água e em solventes orgânicos, ausência de toxicidade e não é imunogênico, e quando conjugado com proteínas, é observado aumento no tempo de residência sanguínea, além de diminuir sua imunogenicidade e antigenicidade. Nanoesferas revestidas por ele conferem resistência a interação com componentes do sangue, prolongando seu tempo de circulação, que conseqüentemente resultam em um reservatório de fármacos (HOU *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2019; SEVERINO *et al.*, 2011).

Os copolímeros têm sido utilizados em liga de polímeros com fármacos, micelas de copolímeros, micro e nanopartículas. A união de copolímeros confere grandes benefícios, como por exemplo, no caso dos tenso ativos, com a união de um bloco hidrofílico e um bloco hidrofóbico, quando em contato com água, formam micelas, conferindo maior tempo de armazenamento na corrente sanguínea e liberação sustentada de princípios ativos. Já os que não são capazes de formar micelas, podem ficar insolúveis a partir do momento em que entram em contato com água, sendo necessário a sua dissolução em um solvente orgânico miscível em água, conferindo a formação de nanopartículas, gerando a funcionalidade necessária e esperada para a liga. Outra alternativa, é dissolver os copolímeros em solventes orgânicos não miscíveis a água, porém voláteis, e com sua evaporação, ocorre a formação de nanopartículas. Usualmente, utiliza-se o

PEO como um bloco hidrofílico, e antagonicamente, o PLA como hidrofóbico. A micela, quando em meio aquoso, é resultante de um núcleo hidrofóbico, circundado por um polímero hidrofílico, e interiormente ao núcleo, incorporam-se princípios ativos hidrofóbicos. Uma vez que o PEO e o PLA são biocompatíveis, tem-se observado vários estudos sobre o uso da liga, onde os grupos aldeído do PEO-PLA podem reagir com os resíduos de lisina das proteínas das células, podendo ser utilizados para estabelecer ligações com aminoácidos (SEVERINO *et al.*, 2011).

A aplicação do P4HB em medicina cardiovascular compreende o tratamento de cardiopatias a partir implante de *stents*, enxertos vasculares, próteses valvares e de estruturas que permitam o desenvolvimento celular. Para que sejam implantados com sucesso, dispositivos médicos desse biopolímero devem possuir características que lhes confirmam o máximo de biocompatibilidade possível. Portanto deve ser não trombogênico, incapaz de ativar o sistema complemento e sujeito a sofrer remodelações juntamente com o organismo do paciente (WILLIAMS; MARTIN, 2002; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013). Sua ampla utilização se deve a sua alta biocompatibilidade com o organismo humano, tendo apresentado resultados satisfatórios em relação à citotoxicidade, irritação e sensibilização, toxicidade sistêmica, genotoxicidade e hemólise. Tais parâmetros são utilizados para uma avaliação biológica sobre dispositivos médicos de acordo com a Norma Internacional ISO 10993-1 (WILLIAMS; MARTIN; MOSES, 2016). Um estudo realizado por Stock e colaboradores (STOCK; SCHENKE-LAYLAND, 2006), propôs um modelo poroso de P4HB celularizado com células vasculares para formar uma prótese de artéria pulmonar em ovinos. Nele, foram demonstrados resultados positivos, constatando a reabsorção quase completa do implante e a formação de tecido de forma organizada e funcional, sem a presença de estenoses.

Em relação a enxertos vasculares, muitos grupos de pesquisa, a partir da engenharia de tecidos estão desenvolvendo uma malha de PGA revestida por P4HB com o objetivo de substituir os enxertos sintéticos atuais e suas limitações. Hoerstrup *et al* (DIE, 2007), realizou um estudo a respeito de um enxerto funcionalizado, cultivado *in vitro* com células endoteliais, de diâmetro específico e em condições biomiméticas, o qual foi implantado para substituir artérias pulmonares. A eficácia do implante foi demonstrada por um bom desempenho funcional, ausência de formação de trombos, calcificações, deiscência de suturas ou aneurisma. Além disso, constatou-se a capacidade do implante de sofrer remodelações, tanto em diâmetro quanto em comprimento e, a partir de uma análise histológica foram observadas estruturas e componentes semelhantes à organização de uma artéria natural, sendo o componente implantado mais resistente, porém menos elástico que uma artéria pulmonar nativa (ALI; JAMIL, 2016; HOERSTRUP *et al.*, 2006; RAZA; RIAZ; BANAT, 2017; STOCK *et al.*, 2000; WILLIAMS; MARTIN, 2002).

Uma das análises mais extensas, em relação ao uso desse polímero, foi realizada a respeito de seu uso em fios de sutura, onde o material foi submetido aos testes supracitados e demonstrou excelente biocompatibilidade, com mínimas reações inflamatórias e fibrose, sendo estas restritas a região reparada (ODERMATT *et al.*, 2012; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013). Um dos fatores que atuam amplificando sua biocompatibilidade está relacionado a modificações de superfície, as quais quando aplicadas ao biomaterial alteram suas propriedades, como a hidrofiliabilidade, podendo influenciar em sua capacidade de adesão celular, de forma que quanto maior a hidrofília, mais intensa e concentrada será a adesão. Alguns dispositivos compostos por PHB e PLA são modificados por ação de uma lipase, a qual cliva ligações do tipo éster e aumentam sua hidrofiliabilidade, melhorando sua biodegradabilidade e biocompatibilidade (JIAO; CUI, 2007; ZHAO *et al.*, 2002).

MANUFATURA DE VALVAS CARDÍACAS

O funcionamento fisiológico normal das valvas cardíacas é responsável pela unidirecionalidade do fluxo de sangue através das suas cavidades (átrios e ventrículos) e dos principais vasos para uma abertura e fechamento regulares ao longo de cada ciclo cardíaco. De acordo com a Organização Mundial de Saúde

(OMS), as doenças cardiovasculares foram responsáveis pela morte de cerca de 17.9 milhões de pessoas por ano, as quais representam cerca de 31% da mortalidade em nível global. Uma das causas para esta tão elevada percentagem é a disfunção das valvas cardíacas (aórtica, pulmonar, bicúspide e tricúspide) (ALVES, 2013).

A solução mais comum para estes tipos de doenças cardíacas baseia-se na reparação ou substituição das valvas danificadas. A substituição é fundamentalmente feita através do uso de valvas mecânica (constituídas por metal) e origem biológica (dadores animais), ou ainda provenientes de dadores humanos (aloenxertos). Estas nem sempre apresentam vantagens, pois levam à necessidade de tratamento anticoagulante para o resto da vida (as mecânicas) e elevada possibilidade de reoperação (as biológicas) (ALVES, 2013).

Devido às imperfeições do uso de próteses e limitações na obtenção das mesmas, a utilização da engenharia de tecidos e em particular de células estaminais tem vindo a ganhar terreno como estratégia para desenvolvimento de valvas cardíacas. A engenharia de tecidos pretende mimetizar a valva nativa, permitindo, em teoria, a construção de novas valvas com capacidade para ultrapassar as limitações existentes atualmente, através da possível criação de uma valva autóloga que previna a resposta imunológica e promova o crescimento, remodelação e reparação *in vivo*. Para esse efeito recorre-se à utilização de suportes físicos (*scaffolds*), pois fornecem o suporte necessário para que as células se fixem, proliferem e mantenham a sua função diferencial. As células podem ser expandidas em cultura e cultivadas neste suporte tridimensional e irão degradá-lo e reabsorvê-lo lentamente, como um tecido em crescimento, quer *in vivo* ou *in vitro*. Nestes as células serão inseridas, destacando-se a promessa das células estaminais (embrionárias e adultas), assim como mais recentemente de células estaminais pluripotentes induzidas, obtidas por reprogramação de células somáticas diferenciadas. O uso deste tipo de células é vantajoso, porque evitam o sacrifício das estruturas vasculares dos doentes sujeitos a cirurgia. Estas células após diferenciação devem permitir a obtenção de células com características cardiológicas (ALVES, 2013).

Avanços recentes na engenharia de tecidos têm mostrado resultados promissores no que se refere às valvas cardíacas derivadas da engenharia de tecidos (VCET). Estas técnicas requerem geralmente o uso de suportes físicos porosos, que servem de base tridimensional para a fixação inicial das células e subsequente formação de tecido *in vitro* e *in vivo*. Assim, a reconstrução ou substituição de órgãos requer três componentes: (1) células colhidas do órgão dador, (2) suporte celular apropriado e (3) biomoléculas, tais como citocinas e fatores de crescimento, que promovam o crescimento (ALVES, 2013).

Os *scaffolds* podem ser fabricados usando uma larga variedade de biomateriais, mas o critério para um *scaffold* ideal baseia-se na escolha adequada dos seus constituintes que determinarão o desenvolvimento dos tecidos ou órgãos lesados, uma vez que estes estarão em contato direto com as células humanas e que a interação célula-superfície é crucial para a adesão celular e subsequente desenvolvimento do tecido, sendo assim, a atividade da superfície química dos *scaffolds* assume função ativa no que toca à regularização do desenvolvimento tecidual (ALVES, 2013).

O fato dos *scaffolds* serem preferencialmente tridimensionais (3D), e não bidimensionais (2D), deve-se às visíveis vantagens que a primeira estrutura apresenta: sustenta uma grande densidade de células, permite um longo período de proliferação e progressivamente uma diferenciação aumentada, ao contrário da estrutura 2D, em que a proliferação é limitada devido a uma pequena área de superfície disponível e a atividade de diferenciação pode perder-se após um certo período de cultura, dessa forma, quando 3D, os *scaffolds* estão melhores adaptados a integração com o tecido hospedeiro (ALVES, 2013).

O P4HB é amplamente aplicado no desenvolvimento de tecidos de valvas cardíacas, sendo utilizado para revestir malhas compostas por PGA ou PCL, compondo uma estrutura de apoio celular (*scaffold*). Essa, após celularizada com miofibroblastos e células endoteliais em um ambiente biomimético, fornece um componente protético capaz de substituir valvas cardíacas. Isso foi realizado em um estudo com animais para substituição de valva pulmonar, onde foi constatado um implante com mobilidade e funcionalidade

no organismo, sem a presença de estenoses, formação de trombos ou aneurismas, sendo constatada a presença de componentes encontrados em valvas naturais, além de características físicas semelhantes, com a degradação polimérica completa após oito semanas (WILLIAMS; MARTIN, 2002; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013).

MANUFATURA DE STENTS

O desenvolvimento de *stents* para o tratamento de doenças arteriais coronarianas e periféricas demonstrou ser uma das intervenções médicas mais revolucionárias e mais rapidamente adotadas. Inicialmente, surgiu como uma estrutura baseada em ligas metálicas e eficiente para cumprir suas funções. Entretanto, quando analisado a longo prazo, em muitos casos clínicos, surgiram situações como reestenoses e reações inflamatórias. Assim, foram desenvolvidos novos materiais e modificações de superfície para tornar esse dispositivo mais biocompatível, como mudanças em sua estrutura tridimensional e adição de carbono em sua composição para diminuir a incidência de reestenoses; modificações de superfícies para evitar oxidação e liberação de íons metálicos, sendo a aplicação de óxido de nitreto de titânio a mais eficaz; adição de carbeto de silício para diminuir a exposição de cargas e reduzir deposição de fibrina e agregação plaquetária. Contudo, apesar de todas essas abordagens, não foram observados avanços significativos em relação a redução de tais efeitos colaterais (O'BRIEN; CARROLL, 2009).

Assim, surgiram materiais alternativos para compor *stents* com o objetivo de aumentar a compatibilidade vascular. Uma das técnicas aplicadas foi a utilização de superfícies poliméricas, sendo o revestimento a base de fosforilcolina um dos primeiros avanços. Esse composto simula os fosfolípídeos encontrados nas superfícies externas dos eritrócitos e garante um implante altamente compatível, sendo capaz de evitar reações trombogênicas. Porém, ainda havia a reincidência de estenoses, e seu uso foi direcionado a dispositivos de liberação de fármacos (O'BRIEN; CARROLL, 2009).

Dessa forma, foram propostos os benefícios de se ter um *stent* removido após cumprir sua função, sendo introduzido o conceito de materiais biorreabsorvíveis. Os mais utilizados envolvem polímeros de poliésteres, sendo o uso de PLA, PGA e PLGA mais frequente em *stents*. A vantagem dessa tecnologia consiste em uma redução de todos os fatores gerados por possíveis complicações, como reações inflamatórias, dano endotelial e trombogênese, pois o dispositivo passa a ser mais biocompatível. Pelo fato de ser degradado com o tempo, reduz as taxas de complicações a longo prazo e a necessidade da persistência de terapias anti-coagulantes após a implantação no paciente. Outra promissora vertente de *stents* biodegradáveis está sendo desenvolvida a partir de ligas de magnésio associada a poliésteres, demonstrando tempos de degradação e estabilidade maiores (HOU *et al.*, 2019; O'BRIEN; CARROLL, 2009; STROHBACH; BUSCH, 2015).

Para reduzir os efeitos adversos pós implantação, desenvolveu-se *stents* vasculares especializados que permitem a eluição de fármacos específicos. Um estudo propôs uma técnica de modificação de superfície com a utilização de estatinas e nanofibras contendo heparina, objetivando reduzir os efeitos da implantação de um *stent*, como inflamação e lesão endotelial. Com isso, as estatinas atuam regulando a expressão de interleucina 10 (IL-10) e sua relação com o fator de necrose tumoral (TNF), reduzindo a inflamação local (GREQUE, 2012). Em conjunto, o uso de heparina justifica-se para prevenir uma resposta mieloproliferativa e a formação de trombos agudos (HUA *et al.*, 2020; JANJIC *et al.*, 2017; STROHBACH; BUSCH, 2015).

A primeira geração desse *stent* farmacológico foi aprovada para usos clínicos em 2003 nos Estados Unidos e consistia em uma estrutura de metal puro com um revestimento polimérico permanente e não absorvível e um agente farmacológico ativo incorporado ao revestimento de polímero. Demonstrou-se eficaz para inibir a reestenose por liberação controlada de altas concentrações locais de fármacos antiproliferativos ou imunossupressoras diretamente no local da lesão vascular, com redução de 70% de

novas intervenções cirúrgicas quando comparado a *stents* de metais puros. No entanto, por ser cerca de 3 a 4 vezes mais caro e estar relacionado a casos de infarto do miocárdio, houve modificações, as quais implicaram em revestimentos biodegradáveis e com abordagens farmacológicas alternativas, melhorando a cicatrização e reendotelização do vaso após a implantação do dispositivo (COMMANDEUR; BEUSEKOM; GIESSEN, 2006; GRABOW *et al.*, 2007; STROHBACH; BUSCH, 2015). Nesse caso, a aplicação de biopolímeros torna-se vantajosa por permitir um controle sobre a quantidade e a velocidade de liberação de fármacos, pois estes podem ser incorporadas durante o processamento do polímero.

O P4HB, quando associado à poli-L-lactato (PLLA), é utilizado em *stents*, devido a sua alta flexibilidade e propriedades elásticas em conjunto com sua alta resistência a tração permitir que formem uma estrutura com alta funcionalidade, pois apresentam menor fragilidade a pequenas rupturas após o balão ser acionado. Esta blenda P4HB e PLLA é preparada, por meio de fusão ou através de uma técnica de imersão, em uma solução específica para formação de tubos que serão delineados por *lasers*. Isso fornece uma maior resistência ao *stent* quando o balão for inflado, de forma a não gerar fraturas nas hastes do dispositivo (ALI; JAMIL, 2016; GRABOW *et al.*, 2007; HOU *et al.*, 2019; RAZA; RIAZ; BANAT, 2017; WILLIAMS; RIZK; MARTIN, 2013).

Adicionalmente, em estruturas compostas por P4HB e ácido poli-DL-lático(PDLLA), constatou-se que a partir da orientação estrutural polimérica, a liberação de substâncias pelo *stent* ocorre por difusão e pela degradação dos polímeros(GRABOW *et al.*, 2009). Estudos feitos por Grabow *et al* (GRABOW *et al.*, 2007), avaliaram o uso de *stents* em vasos periféricos e concluíram que essa blenda fornece um suporte mecânico e estabilidade adequados. Ao serem comparados a *stents* de aço inoxidável, observou-se menor área residual e maior área neointimal, com trauma vascular leve e reações inflamatórias ligeiramente semelhantes (GRABOW *et al.*, 2007, 2009).

CONCLUSÕES

O objetivo principal deste trabalho foi rever a utilização dos biopolímeros de poliésteres na prática da medicina cardiovascular, cuja a principal aplicação da recai na obtenção de métodos simples de gerar *scaffolds* e *stents* biocompatíveis e biodegradáveis diminuindo assim a agressão aos tecidos adjacentes e aos portadores de implantes de PLA, P4HB e seus derivados.

A incapacidade de as válvulas/valvas cardíacas crescerem ou se remodelarem depois da reparação ou reconstrução de estruturas cardiovasculares, por cirurgia, quer em indivíduos adultos ou jovens, leva a uma elevada fonte de morbidade e mortalidade. Aplicações, como *scaffolds* de origem sintética ou natural, solucionam alguns dos problemas provenientes das cirurgias de reparação valvular, pois é possível escolher o material adequado, levando em consideração a durabilidade pretendida. A utilização de *stents* biorreabsorvíveis e que, durante sua degradação, podem ser utilizados como mecanismos de liberação controlada de fármacos, além de permitir o reparo dos vasos afetados, proporciona aos usuários uma recuperação quase livre de reestenoses e problemas derivados da ativação de respostas imunitárias e coagulatórias.

Em adição às vantagens inerentes a estes biopolímeros, avanços em sua utilização foram obtidos e dificuldades foram superadas, graças às constantes modificações de sua superfície com peptídeos de adesão celular, uso de blendas copoliméricas e uso de células do próprio paciente na confecção dos dispositivos implantáveis.

REFERÊNCIAS

ALI, Iftikhar; JAMIL, Nazia. Polyhydroxyalkanoates: Current applications in the medical field. **Frontiers in Biology**, vol. 11, no. 1, p. 19–27, 2016. <https://doi.org/10.1007/s11515-016-1389-z>.

ALVES, Ana Rita Carvalho. **Engenharia de tecidos: válvulas cardíacas**. 2013. 45 páginas. Dissertação de mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, apresentada à Universidade de Coimbra, 2013.

ANDERSON, Lisa A; ISLAM, M Ahsanul; PRATHER, Kristala L J. Synthetic biology strategies for improving microbial synthesis of “green” biopolymers. **Journal of Biological Chemistry**, vol. 293, no. 14, p. 5053–5061, 2018. <https://doi.org/10.1074/jbc.tm117.000368>.

ARAÚJO, Rubens Capistrano de. **Competitividade de diferentes atmosferas de plasma sobre as propriedades hidrofílicas em tecidos de polilático**. 2013. 104 páginas. Dissertação de mestrado em Engenharia Mecânica, apresentado à Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2013.

BASSAS-GALIÀ, Mònica; GONZALEZ, Adolfo; MICAUX, Fabrice; GAILLARD, Vanessa; PIANTINI, Umberto; SCHINTKE, Silvia; ZINN, Manfred; MATHIEU, Marc. Chemical Modification of Polyhydroxyalkanoates (PHAs) for the Preparation of Hybrid Biomaterials. **Chimia**, vol. 69, no. 10, p. 627–30, 2015. <https://doi.org/10.2533/chimia.2015.627>.

BHUPENDRA, Davé Vipul; GEORGE, Landau; PREMAL, Patel. **Biodegradable vascular device with buffering agent**. [S. l.: s. n.], 2010.

CHASSENIEUX, Christophe; DURAND, Dominique; JYOTISHKUMAR, Parameswaranpillai; THOMAS, Sabu. Handbook of Biopolymer-Based Materials. p. 1–6, 2013. <https://doi.org/10.1002/9783527652457.ch1>.

COMMANDEUR, SUZAN; BEUSEKOM, HELEEN M M VAN; GIESSEN, WIM J VAN DER. Polymers, Drug Release, and Drug-Eluting Stents. **Journal of Interventional Cardiology**, vol. 19, no. 6, p. 500–506, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2006.00198.x>.

DIE, Erfindernennung liegt noch nicht vor. **Tubular support implant with heart valve in particular for aorta valve replacement**. [S. l.: s. n.], 2007.

DOHMEN, Pascal M; KONERTZ, Wolfgang. Tissue-engineered heart valve scaffolds. **Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia**, vol. 15, no. 6, p. 362–7, 2009.

GASSER, E; BALLMANN, P; DRÖGE, S; BOHN, J; KÖNIG, H. Microbial production of biopolymers from the renewable resource wheat straw. **Journal of Applied Microbiology**, vol. 117, no. 4, p. 1035–1044, 2014. <https://doi.org/10.1111/jam.12581>.

GRABOW, Niels; BÜNGER, Carsten M; SCHULTZE, Christine; SCHMOHL, Kathleen; MARTIN, David P; WILLIAMS, Simon F; STERNBERG, Katrin; SCHMITZ, Klaus-Peter. A Biodegradable Slotted Tube Stent Based on Poly(l-lactide) and Poly(4-hydroxybutyrate) for Rapid Balloon-Expansion. **Annals of Biomedical Engineering**, vol. 35, no. 12, p. 2031–2038, 2007. <https://doi.org/10.1007/s10439-007-9376-9>.

HADASHA, Waled; BEZUIDENHOUT, Deon. Poly(lactic acid) as Biomaterial for Cardiovascular Devices and Tissue Engineering Applications. In: LORENZO, Maria Laura Di; ANDROSCH, René. **Industrial Applications of Poly(lactic acid)**. 1ª ed. Gewerbestr: Springer, 2017. Vol. 282, p. I-51-I-77. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.01.014>.

HAZER, Baki; STEINBÜCHEL, Alexander. Increased diversification of polyhydroxyalkanoates by modification reactions for industrial and medical applications. **Applied Microbiology and Biotechnology**, vol. 74, no. 1, p. 1–12, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0732-8>.

HELMUS, Michael N; GIBBONS, Donald F; CEBON, David. Biocompatibility: Meeting a Key Functional Requirement of Next-Generation Medical Devices. **Toxicologic Pathology**, vol. 36, no. 1, p. 70–80, 2008. <https://doi.org/10.1177/0192623307310949>.

HOEFER, Philipp. Activation of polyhydroxyalkanoates: functionalization and modification. **Frontiers in Bioscience**, vol. 15, no. 1, p. 93, 2010. <https://doi.org/10.2741/3609>.

HOERSTRUP, Simon P; MRCS, Ian Cummings; LACHAT, Mario; SCHOEN, Frederick J.; JENNI, Rolf; LESCHKA, Sebastian; NEUENSCHWANDER, Stefan; SCHMIDT, Dörthe; MOL, Anita; GÜNTER, Christina; GÖSSI, Mathias; GENONI, Michele; ZUND, Gregor. Functional Growth in Tissue-Engineered Living, Vascular Grafts: Follow-Up at 100 Weeks in a Large Animal Model. **Circulation**, vol. 114, no. 1, p. I-159-I-166, 2006. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.001172>.

HOU, Ruixia; WU, Leigang; WANG, Jin; YANG, Zhilu; TU, Qiufen; ZHANG, Xingcai; HUANG, Nan. Surface-Degradable Drug-Eluting Stent with Anticoagulation, Antiproliferation, and Endothelialization Functions. **Biomolecules**, vol. 9, no. 2, p. 69, 2019. <https://doi.org/10.3390/biom9020069>.

HUA, Rixin; TIAN, Yuan; CHENG, Jie; WU, Gensheng; JIANG, Wei; NI, Zhonghua; ZHAO, Gutian. The Effect of Intrinsic Characteristics on Mechanical Properties of Poly(L-lactic acid) Bioresorbable Vascular Stents. **Medical Engineering & Physics**, vol. 81, p. 118–124, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.04.006>.

JAGANATHAN, Saravana Kumar; SUPRIYANTO, Eko; MURUGESAN, Selvakumar; BALAJI, Arunpandian; ASOKAN, Manjeesh Kumar. Biomaterials in cardiovascular research: applications and clinical implications. **BioMed research international**, vol. 2014, p. 459465, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/459465>.

JANA, S; TEFFT, B J; SPOON, D B; SIMARI, R D. Scaffolds for tissue engineering of cardiac valves. **Acta biomaterialia**, vol. 10, no. 7, p. 2877–93, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.03.014>.

JANJIC, Milka; PAPPAS, Fotini; KARAGKIOZAKI, Varvara; GITAS, Christakis; KTENIDIS, Kiriakos; LOGOTHETIDIS, Stergios. Surface modification of endovascular stents with rosuvastatin and heparin-loaded biodegradable nanofibers by electrospinning. **International Journal of Nanomedicine**, vol. Volume 12, p. 6343–6355, 2017. <https://doi.org/10.2147/ijn.s138261>.

JIAO, Yan-Peng; CUI, Fu-Zhai. Surface modification of polyester biomaterials for tissue engineering. **Biomedical Materials**, vol. 2, no. 4, p. R24–R37, 2007. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/2/4/r02>.

KIM, Do Young; KIM, Hyung Woo; CHUNG, Moon Gyu; RHEE, Young Ha. Biosynthesis, modification, and biodegradation of bacterial medium-chain-length polyhydroxyalkanoates. **Journal of microbiology (Seoul, Korea)**, vol. 45, no. 2, p. 87–97, 2007.

LEE, Avione; MAHLER, Nathan; BEST, Cameron; LEE, Young-Ung; BREUER, Christopher. Regenerative

implants for cardiovascular tissue engineering. *Regenerative Medicine: The Hurdles and Hopes*, vol. 163, n.4, p.255-438. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2014.01.014>

LEE, Sang Jin; JO, Ha Hyeon; LIM, Kyung Seob; LIM, Dohyung; LEE, Soojin; LEE, Jun Hee; KIM, Wan Doo; JEONG, Myung Ho; LIM, Joong Yeon; KWON, Il Keun; JUNG, Youngmee; PARK, Jun-Kyu; PARK, Su A. Heparin Coating on 3D Printed Poly (l-lactic acid) Biodegradable Cardiovascular Stent via Mild Surface Modification Approach for Coronary Artery Implantation. **Chemical Engineering Journal**, vol. 378, p. 122116, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122116>.

MAITZ, M F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. **Biosurface and Biotribology**, vol. 1, no. 3, p. 161–176, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2015.08.002>.

MANAVITEHRANI, Iman; FATHI, Ali; BADR, Hesham; DALY, Sean; SHIRAZI, Ali Negahi; DEGHANI, Fariba. Biomedical Applications of Biodegradable Polyesters. **Polymers**, vol. 8, no. 1, p. 20, 2016. <https://doi.org/10.3390/polym8010020>.

MARTIN, David M; BOYLE, Fergal J. Drug-eluting stents for coronary artery disease: a review. **Medical engineering & physics**, vol. 33, no. 2, p. 148–63, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2010.10.009>.

NAIR, Lakshmi S; LAURENCIN, Cato T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progress in Polymer Science**, vol. 32, no. 8–9, p. 762–798, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>.

NIAOUNAKIS, Michael. Biopolymers: Applications and Trends. , p. 445–505, 2015. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35399-1.00010-7>.

O'BRIEN, Barry; CARROLL, William. The evolution of cardiovascular stent materials and surfaces in response to clinical drivers: A review. **Acta Biomaterialia**, vol. 5, no. 4, p. 945–958, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.11.012>.

ODERMATT, Erich K; FUNK, Lutz; BARGON, Rainer; MARTIN, David P; RIZK, Said; WILLIAMS, Simon F. MonoMax Suture: A New Long-Term Absorbable Monofilament Suture Made from Poly-4-Hydroxybutyrate. **International Journal of Polymer Science**, vol. 2012, p. 1–12, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/216137>.

ORMISTON, John A; SERRUYS, Patrick W S. Bioabsorbable Coronary Stents. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, vol. 2, no. 3, p. 255–260, 2009. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.109.859173>.

PAGLIANO, Giorgia; VENTORINO, Valeria; PANICO, Antonio; PEPE, Olimpia. Integrated systems for biopolymers and bioenergy production from organic waste and by-products: a review of microbial processes. **Biotechnology for Biofuels**, vol. 10, no. 1, p. 113, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13068-017-0802-4>.

PEREIRA, JDAS. **Desenvolvimento de blendas poliméricas de PLA/Amido e PVDF/Amido para aplicações como biomateriais**. 2016. Tese de Doutorado em Engenharia de Materiais, apresentada na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2016.

RAY, Subhasree; KALIA, Vipin Chandra. Biomedical Applications of Polyhydroxyalkanoates. **Indian**

- Journal of Microbiology**, vol. 57, no. 3, p. 261–269, 2017. <https://doi.org/10.1007/s12088-017-0651-7>.
- RAZA, Zulfiqar Ali; RIAZ, Shahina; BANAT, Ibrahim M. Polyhydroxyalkanoates: Properties and chemical modification approaches for their functionalization. **Biotechnology Progress**, vol. 34, no. 1, p. 29–41, 2017. <https://doi.org/10.1002/btpr.2565>.
- REBELO, Rita; FERNANDES, Margarida; FANGUEIRO, Raul. Biopolymers in Medical Implants: A Brief Review. **Procedia Engineering**, vol. 200, p. 236–243, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2017.07.034>.
- SEVERINO, Patrícia; SANTANA, Maria Helena A; MALMONGE, Sônia M; SOUTO, Eliana B. Polímeros usados como sistemas de transporte de princípios ativos. **Polímeros usados como sistemas de transporte de princípios ativos**, vol. 21, no. 5, p. 361–368, 2011. <https://doi.org/10.1590/s0104-14282011005000061>.
- SHRIVASTAV, Anupama; KIM, Hae-Yeong; KIM, Young-Rok. Advances in the applications of polyhydroxyalkanoate nanoparticles for novel drug delivery system. **BioMed research international**, vol. 2013, p. 581684, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/581684>.
- SINGHVI, Mamata; GOKHALE, Digambar. Biomass to biodegradable polymer (PLA). **RSC Advances**, vol. 3, no. 33, p. 13558, 2013. <https://doi.org/10.1039/c3ra41592a>.
- SNELL, Kristi D; SINGH, Vijay; BRUMBLEY, Stevens M. Production of novel biopolymers in plants: recent technological advances and future prospects. **Current Opinion in Biotechnology**, vol. 32, p. 68–75, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.11.005>.
- STANKEVICH, Ksenia S; GUDIMA, Alexandru; FILIMONOV, Victor D; KLÜTER, Harald; MAMONTOVA, Evgeniya M; TVERDOKHLEBOV, Sergei I; KZHYSKOWSKA, Julia. Surface modification of biomaterials based on high-molecular polylactic acid and their effect on inflammatory reactions of primary human monocyte-derived macrophages: perspective for personalized therapy. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, vol. 51, p. 117–26, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.02.047>.
- STOCK, Ulrich A; SAKAMOTO, Takahiko; HATSUOKA, Shinichi; MARTIN, David P; NAGASHIMA, Mitsugi; MORAN, Adrian M; MOSES, Marsha A; KHALIL, Philippe N; SCHOEN, Frederick J; VACANTI, Joseph P; MAYER, John E. Patch augmentation of the pulmonary artery with bioabsorbable polymers and autologous cell seeding. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, vol. 120, no. 6, p. 1158–1167, 2000. <https://doi.org/10.1067/mtc.2000.109539>.
- STOCK, Ulrich A; SCHENKE-LAYLAND, Katja. Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. 2006. <https://doi.org/10.1002/9780471740360.ebs1405>.
- STROHBACH, Anne; BUSCH, Raila. Polymers for Cardiovascular Stent Coatings. **International Journal of Polymer Science**, vol. 2015, p. 1–11, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/782653>.
- SZWARC, Michael; SCHUERCH, Conrad. Synthetic Polymers, Biopolymers and Block Polymers. **Ciba Foundation symposium**, vol. 7, p. 7–22, 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470719909.ch2>.

THOMAS, Anthony W; DOVE, Andrew P. Postpolymerization Modifications of Alkene-Functional Polycarbonates for the Development of Advanced Materials Biomaterials. **Macromolecular Bioscience**, vol. 16, no. 12, p. 1762–1775, 2016. <https://doi.org/10.1002/mabi.201600310>.

TIAN, Huayu; TANG, Zhaohui; ZHUANG, Xiuli; CHEN, Xuesi; JING, Xiabin. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. **Progress in Polymer Science**, vol. 37, no. 2, p. 237–280, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004>.

UTSUNOMIA, Camila; REN, Qun; ZINN, Manfred. Poly(4-Hydroxybutyrate): Current State and Perspectives. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, vol. 8, p. 257, 2020. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00257>.

VALAPPIL, Sabeel P; MISRA, Superb K; BOCCACCINI, Aldo R; ROY, Ipsita. Biomedical applications of polyhydroxyalkanoates, an overview of animal testing and in vivo responses. **Expert Review of Medical Devices**, vol. 3, no. 6, p. 853–868, 2006. <https://doi.org/10.1586/17434440.3.6.853>.

VENKATRAMAN, Subbu; BOEY, Freddy; LAO, Luciana Lisa. Implanted cardiovascular polymers: Natural, synthetic and bio-inspired. **Progress in Polymer Science**, vol. 33, no. 9, p. 853–874, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2008.07.001>.
002013.798254.

WILLIAMS, Simon F; MARTIN, David P. Biopolymers Online. 2002. <https://doi.org/10.1002/3527600035.bpol4004>.

WILLIAMS, Simon F; MARTIN, David P; MOSES, Arikha C. The History of GalaFLEX P4HB Scaffold. **Aesthetic Surgery Journal**, vol. 36, no. suppl 2, p. S33–S42, 2016. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw141>.

WILLIAMS, Simon F; RIZK, Said; MARTIN, David P. Poly-4-hydroxybutyrate (P4HB): a new generation of resorbable medical devices for tissue repair and regeneration. **Biomedizinische Technik. Biomedical engineering**, vol. 58, no. 5, p. 439–52, 2013. <https://doi.org/10.1515/bmt-2013-0009>.

WU, Li-Qun; BENTLEY, William E; PAYNE, Gregory F. Biofabrication with biopolymers and enzymes: Potential for constructing scaffolds from soft matter. **The International Journal of Artificial Organs**, p. 0–0, 2011. <https://doi.org/10.5301/ijao.2011.6407>.

ZHAO, K; YANG, X; CHEN, G -Q; CHEN, J -C. Effect of lipase treatment on the biocompatibility of microbial polyhydroxyalkanoates. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, vol. 13, no. 9, p. 849–854, 2002. <https://doi.org/10.1023/a:1016596228316>.