

Scaffolds Pulmonares Descelularizados: Análise dos Métodos e sua Relevância para a Bioengenharia.

Elson Rezende Cardoso de Lima¹
Luiz Gustavo Nascimento Dorvignens¹
Esther Duarte Toledo e Silva¹
Mickael breno de Godoi Sousa¹
João Pedro Ribeiro Afonso¹
Luis Vicente Franco de Oliveira¹

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA¹

RESUMO

Introdução: Engenharia de tecidos e os modelos tridimensionais (3D) de pulmão humano são ferramentas essenciais para a pesquisa translacional. Os scaffolds pulmonares descelularizados representam um sistema in vitro/ex vivo capaz de preservar o ambiente nativo da matriz extracelular (MEC). Essa preservação mantém a arquitetura tridimensional, rigidez e propriedades mecânicas do tecido, refletindo condições normais e patológicas. **Objetivo:** analisar métodos de descelularização de pulmões humanos, destacando as técnicas utilizadas, os critérios de eficácia, a preservação da MEC e da arquitetura tecidual, bem como discutir a aplicabilidade desses scaffolds em estudos de reparação, regeneração e modelagem de doenças pulmonares. **Método:** A busca foi feita nas bases PubMed e BVS entre julho e agosto de 2025, usando os descritores "hidrogéis", "matriz extracelular", "descelularização", "humano" e "pulmão". Foram incluídos artigos originais, revisados por pares, publicados entre 2012 e 2024, e excluídos estudos não originais ou com dados incompletos. **Resultado:** Os resultados demonstraram que métodos de perfusão em pulmões inteiros ou lóbulos, especialmente com SDS, foram mais eficazes em remover componentes celulares e preservar a MEC. Além disso, esses scaffolds mantiveram características associadas a patologias, como alterações estruturais em matrizes fibróticas, o que reforça sua relevância para modelagem de doenças. **Conclusão:** Scaffolds descelularizados apresentam grande potencial para a bioengenharia de órgãos transplantáveis, podendo oferecer alternativas frente à escassez de doadores e à rejeição em transplantes. Embora ainda em desenvolvimento, esses modelos já contribuem para a compreensão da fisiologia e das doenças pulmonares humanas e apontam para um futuro promissor em terapias regenerativas e pesquisa translacional.

Palavras-chave: Descelularização; Pulmão; Hidrogéis; Matriz Extracelular.

INTRODUÇÃO

A engenharia de tecidos e os modelos tridimensionais (3D) de pulmão humano são ferramentas essenciais para a pesquisa translacional. Os scaffolds pulmonares descelularizados representam um sistema in vitro/ex vivo capaz de preservar o ambiente nativo da MEC. Essa preservação mantém a arquitetura tridimensional, rigidez e propriedades mecânicas do tecido, refletindo condições normais e patológicas. Com isso, o objetivo dessa revisão é analisar métodos de descelularização de pulmões humanos, destacando as técnicas utilizadas, os critérios de eficácia, a preservação da MEC e da arquitetura tecidual, bem como

discutir a aplicabilidade desses scaffolds em estudos de reparação, regeneração e modelagem de doenças pulmonares.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo realiza uma revisão bibliográfica sobre o desenvolvimento de hidrogéis renais utilizando MEC descelularizada de pulmões como substrato. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) entre julho e agosto de 2025, utilizando os descritores "hidrogéis", "matriz extracelular", "descelularização", "humano" e "pulmão", de acordo com os termos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH).

Foram incluídos artigos originais, revisados por pares, publicados entre 2012 e 2024, em inglês. Estudos não originais, como revisões e comunicações breves, bem como artigos com dados incompletos, foram excluídos, por não fornecerem informações suficientes para uma análise aprofundada das metodologias e dos resultados. A análise crítica dos estudos selecionados concentrou-se na discussão das técnicas de descelularização aplicadas, nas características dos hidrogéis resultantes e nas potenciais aplicações desses biomateriais na regeneração tecidual pulmonar.

RESULTADOS

A tabela 1 sintetiza os principais objetivos e os resultados de cada um dos estudos.

Tabela 1. Objetivos e resultados de cada estudo

Autor	Objetivos	Resultados
(1)	Desenvolver e otimizar métodos eficazes de descelularização e recelularização para pulmões grandes, como os de suínos e humanos, comparando e testando métodos diferentes a fim de criar arcabouços tridimensionais para estudos de alto rendimento.	Método de perfusão constante foi o mais eficaz em comparação aos métodos manuais e de perfusão variada para gerar pulmões acelulares, pois removeram melhor as células e preservaram a estrutura e proteínas essenciais da MEC
(2)	Desenvolver e otimizar um processo de descelularização em escala para pulmões grandes (suínos e humanos), a fim de criar arcabouços de órgãos biocompatíveis que possam servir	O protocolo utilizando sulfato de dodecil sódio (SDS) foi o mais eficaz. Contudo houve a necessidade de otimiza-lo exigindo maior concentração de SDS (0.5%), pressões de perfusão elevadas (40 a 60 mm Hg) e um tempo prolongado (4 a 7 dias) para alcançar a descelularização completa.

como uma plataforma para engenharia de órgãos

(3)	Desenvolver e otimizar um método não destrutivo para a detecção confiável de detergentes residuais em efluentes de descclularização de pulmões inteiros e avaliar a citotoxicidade desses detergentes em diferentes tipos de células pulmonares humanas.	Mostrou que diferentes células pulmonares têm sensibilidades variadas à citotoxicidade de detergentes, e que os arcabouços pulmonares descclularizados finalizados com os detergentes (Triton X-100, SDC, SDS, CHAPS) estão livres de níveis citotóxicos de detergentes residuais, tornando-os biocompatíveis para recclularização.
(4)	Avaliar a viabilidade de usar pulmões suínos como um substituto adequado para pulmões humanos para estudos de engenharia de tecido pulmonar.	A descclularização com CHAPS demonstrou a melhor manutenção da integridade e composição da MEC em comparação com os métodos SDS e de três etapas, tanto para pulmões humanos quanto suínos
(5)	Desenvolver um sistema de cultura in vitro que utilize matrizes pulmonares humanas acelulares, tanto normais quanto fibróticas, para investigar como a MEC influencia o fenótipo dos fibroblastos de maneira específica para a doença	Protocolo de descclularização foi bem-sucedido na criação de matrizes pulmonares acelulares de pulmões humanos, tanto normais quanto fibróticos

O processo de descclularização inclui uma série de etapas, entretanto, existem muitos protocolos diferentes para cada fase. Nesse sentido, o que determina uma boa descclularização dos scaffolds são características essenciais, como a remoção eficiente de células, núcleos e DNA residual; a preservação da arquitetura do órgão e da MEC, incluindo componentes fundamentais como colágeno, elastina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos e glicoproteínas como laminina e fibronectina; a eliminação completa de resíduos de detergentes; e a manutenção das propriedades mecânicas do tecido. Esses critérios asseguram que o arcabouço resultante seja adequado tanto para estudos experimentais quanto para futuras aplicações em engenharia de órgãos.

O primeiro passo para decidir é sobre como serão os scaffolds do pulmão de humanos para a descclularização de acordo com a necessidade de quem está fazendo o processo. Para pulmões inteiros, como utilizados nos artigos (2,3,5), tem-se a vantagem de observar e manter a arquitetura nativa completa do órgão além de ser um passo crucial para a bioengenharia de órgãos transplantáveis e para estudos que buscam recriar um órgão funcional. Já para os scaffolds em lóbulos se tem a vantagem de ainda manter a arquitetura complexa do pulmão, entretanto, com a facilidade de ser ainda mais maleáveis do que órgãos inteiros (1). Por fim, fatias de

órgãos são ideais para estudos *in vitro* mais detalhados, de alto rendimento (*high-throughput*) e mecanismos, onde a integridade do órgão inteiro não é a principal preocupação (4).

O próximo passo é escolher como os detergentes serão aplicados nos andaimes para a descelularização. Isso porque o detergente deve adentrar em todo o órgão para que os componentes celulares sejam retirados. Para isso, o estudo de (1) testou diferentes métodos, dentre eles: Instilação manual, perfusão com taxas de fluxo variáveis e perfusão com taxas de fluxo constantes. Nesse sentido, este, com sua abordagem combinada de perfusão via aérea e vascular a 2 L/min, agitação física e volumes de enxágue aumentados, foi o método de perfusão que ofereceu a descelularização mais completa e consistente, ao mesmo tempo que preservou a arquitetura crucial dos lóbulos pulmonares.

Os outros estudos não compararam especificamente quanto a forma de aplicação dos detergentes, contudo, todos foram capazes de alcançarem bons resultados. Os artigos que perfundiram pulmões inteiros utilizando o método de instilação foram (3,5), perfundidas tanto pela traqueia quanto pelo ventrículo direito (via vascular). Já o estudo de (2) perfundiu pela através da artéria pulmonar a uma pressão constante. Ainda além, (4), diferentemente de outros artigos, usou scaffolds pulmonares humanos fatiados e, portanto, as fatias tiveram que ser submergidas em diferentes detergentes.

Sobre os detergentes o artigo de (4) demonstrou que a descelularização com CHAPS, em comparação com os métodos de SDS e de 3 etapas, foi o que melhor manteve a manutenção da integridade e composição da MEC com exceção da elastina. Por outro lado, (2) mostrou que o método SDS, em comparação com o método SDC e CHAPS, identificou um maior número de peptídeos de colágeno e laminina e se manteve melhor que os outros protocolos. Dessa forma, é importante analisar que essa divergência provavelmente se dá pela diferença dos andaimes, uma vez que o primeiro utilizou fatias e o segundo utilizou pulmões inteiros.

Outro fator importante são que os scaffolds pulmonares descelularizados preservam a arquitetura tridimensional, a rigidez e a composição da MEC, refletindo tanto condições normais quanto patológicas. Trabalhos como os de (5) e (1). demonstram que essas matrizes mantêm características específicas da doença, como

a indução de fenótipos miofibroblásticos em fibroblastos cultivados em pulmões fibróticos, independentemente do TGF- β . Além disso, esses estudos reforçam que modelos de andaimes 3D humanos superam as limitações de culturas bidimensionais e de modelos animais, mostrando a heterogeneidade das doenças pulmonares e oferecendo uma plataforma translacional para investigação celular e molecular.

CONCLUSÃO

Os scaffolds descelularizados têm potencial significativo para a bioengenharia de órgãos transplantáveis, podendo contribuir para enfrentar a escassez de doadores e reduzir problemas de rejeição, fornecendo alternativas a transplantes convencionais em pacientes que aguardam na fila. Apesar de ser um campo ainda em desenvolvimento, os avanços obtidos demonstram que esses modelos não apenas aprofundam a compreensão da fisiologia e das doenças pulmonares humanas, mas também abrem perspectivas promissoras para terapias regenerativas, modelagem de doenças e desenvolvimento de tecidos pulmonares funcionais, consolidando-se como um pilar para a próxima geração de pesquisas translacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wagner DE, Bonenfant NR, Sokocevic D, DeSarno MJ, Borg ZD, Parsons CS, et al. Three-dimensional scaffolds of acellular human and porcine lungs for high throughput studies of lung disease and regeneration. *Biomaterials*. março de 2014;35(9):2664–79.
2. Gilpin SE, Guyette JP, Gonzalez G, Ren X, Asara JM, Mathisen DJ, et al. Perfusion decellularization of human and porcine lungs: Bringing the matrix to clinical scale. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. março de 2014;33(3):298–308.
3. Zvarova B, Uhl FE, Uriarte JJ, Borg ZD, Coffey AL, Bonenfant NR, et al. Residual Detergent Detection Method for Nondestructive Cytocompatibility Evaluation of Decellularized Whole Lung Scaffolds. *Tissue Engineering Part C: Methods*. maio de 2016;22(5):418–28.
4. O'Neill JD, Anfang R, Anandappa A, Costa J, Javidfar J, Wobma HM, et al. Decellularization of Human and Porcine Lung Tissues for Pulmonary Tissue Engineering. *The Annals of Thoracic Surgery*. setembro de 2013;96(3):1046–56.
5. Booth AJ, Hadley R, Cornett AM, Dreffs AA, Matthes SA, Tsui JL, et al. Acellular Normal and Fibrotic Human Lung Matrices as a Culture System for *In Vitro* Investigation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de novembro de 2012;186(9):866–76.