

**UTILIZAÇÃO DE NANOCELULOSE BACTERIANA COMO SCAFFOLD PARA A ENGENHARIA DE TECIDOS: Uma revisão bibliográfica**  
**APPLICATIONS OF BACTERIAL NANOCELLULOSE AS SCAFFOLD IN TISSUE ENGINEERING: a bibliographic review**

Luana Cerqueira Esteves<sup>1</sup>  
Camila Quinetti Paes Pittella<sup>2</sup>

**RESUMO**

A celulose é o polímero natural renovável mais abundante no mundo. Derivada da celulose, a nanocelulose bacteriana (NCB) é um biomaterial natural produzido por certos tipos de bactérias como a *Gluconacetobacter xylinus*. Reconhecida por sua versatilidade e propriedades biológicas como cristalinidade, resistência mecânica, baixa toxicidade, biocompatibilidade, tixotropia entre outros, a NCB já vem sendo amplamente utilizada como *scaffold* na engenharia de tecidos ósseos, cartilagosos, cardiovasculares, nervosos, hepáticos etc. Nesse contexto, um dos principais componentes da tríade necessária para a fabricação de um tecido biológico é o conhecido *scaffold*. Ele é aquele responsável por dar estrutura, sustentação e formato às células que darão origem ao futuro tecido. Tendo em vista os avanços crescentes na utilização e modificação da NCB para aplicação na engenharia de tecidos, estudos se fazem necessários para acompanhamento da evolução e orientação sobre o “estado da arte” da temática. O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o recorte bibliográfico entre os anos de 2015 e 2024, nas principais bases de dados. Em síntese reforça-se a importância da NCB enquanto biomaterial natural para a engenharia tissular e apontam-se novas aplicações da mesma como na engenharia de tecidos nervosos. Algumas lacunas para o direcionamento de estudos futuros são identificadas como condições e fontes de produção rentáveis, tecnologias para a fabricação do *scaffold*, aplicações clínicas *in vivo*, métodos *in situ* e *ex situ* para otimização de suas propriedades e utilização da NCB na regeneração de tecidos duros.

**Palavras-chave:** Nanocelulose bacteriana; Engenharia de tecidos; *Scaffold*.

---

<sup>1</sup> Discente da Faculdade de Enfermagem. Universidade Federal de Juiz de Fora. E-mail: [luanacesteves@gmail.com](mailto:luanacesteves@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente na Faculdade de Enfermagem no Departamento de Enfermagem Básica. Universidade Federal de Juiz de Fora. Pós Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal de Juiz de Fora. E-mail: [camila.quinetti@ufjf.br](mailto:camila.quinetti@ufjf.br)

## ABSTRACT

Cellulose is a renewable natural polymer that is more abundant worldwide. Bacterial nanocellulose (BNC) is a natural biomaterial derived from cellulose produced by certain types of bacteria such as *Glucanacetobacter xylinus*. Well known for its versatility and biological features e.g.: crystallinity, mechanical resistance, low toxicity, biocompatibility, and thixotropy BNC has been used as a scaffold for bone tissue engineering, cartilaginous, cardiovascular, nervous, hepatic, and so on. The scaffold is one of the three most important components to make tissue engineering happen, being responsible for giving structure, support, and shape to the future engineered tissue. Due to increasing advances in the use and modification of BNC for tissue engineering purposes studies are required to monitor the evolution of the topic by giving an overview of it. This review focused on articles between 2015 and 2024 in the main databases. In summary, the overview reinforced the potential of BNC as an important natural biomaterial for tissue engineering, new applications are highlighted as for nerve tissue engineering. Some gaps for directing future studies are identified as cost-effective sources and production conditions, technologies for scaffold fabrication, clinical in vivo application, in situ and ex situ methods to improve its properties and the use of BNC in hard tissue regeneration.

**Keywords:** Bacterial nanocellulose; Tissue engineering; Scaffold.

## 1 INTRODUÇÃO

A engenharia tecidual começou a se destacar a partir da década de 90, tornando-se objeto de estudo e interesse de diversas companhias e cientistas. A engenharia de tecidos é uma ciência multidisciplinar amplamente estudada e utilizada no campo da medicina regenerativa a qual surgiu, principalmente, como alternativa para a lista de espera por transplante de órgãos (Levin *et al.*, 2019; Randhawa *et al.*, 2022). Apesar de ser o segundo maior país transplantador do mundo, no Brasil, atualmente cerca de quarenta mil pessoas aguardam por um órgão (Brasil, 2024).

A falência de um órgão é um problema de alto custo para o sistema público de saúde e possui como tratamentos atualmente: o transplante de órgãos (a depender de disponibilidade de doador e, quando disponível, doador compatível); cirurgias reconstrutoras com o próprio tecido do doador (com riscos oriundos a cirurgia); utilização de próteses ou dispositivos médicos (com risco de rejeição pelo hospedeiro

bem como baixo tempo de vida útil) (Mirtaghavi; Luo; Muthuraj, 2020; Osorio *et al.*, 2018; Van Belleghem *et al.*, 2023).

Dessa forma, a possibilidade de desenvolver tecidos funcionais e biocompatíveis com o organismo humano se torna uma alternativa promissora (Van Belleghem *et al.*, 2023). Para a produção de um tecido biológico são necessários três componentes: as células, o *scaffold* (arcabouço) e fatores biológicos (Al-Sabah *et al.*, 2019; Mirtaghavi; Luo; Muthuraj, 2020; Ong *et al.*, 2022). O *scaffold*, constituído de um biomaterial natural ou artificial, fornece a estrutura que irá sustentar, dar forma e permitir o desenvolvimento das células, já os fatores biológicos são responsáveis por promover a interação entre os componentes de forma similar ao organismo humano (Van Belleghem *et al.*, 2023). É importante ressaltar que, com relação aos biomateriais, dada a baixa ou nenhuma toxicidade e alta biocompatibilidade com o organismo humano, os biomateriais de origem natural são preferidos quando comparados aos sintéticos (Cherng *et al.*, 2021).

Nesse contexto destaca-se a nanocelulose bacteriana (NCB), uma molécula natural referida pela primeira vez por Brown em 1886, que consiste em um polímero produzido por diferentes tipos de bactérias a qual, devido às suas propriedades, tem se sobressaído em diferentes áreas como cosmetologia, biomédica, alimentícia, têxtil, engenharia de tecidos entre outros (Kumar; Han, 2021; Revin *et al.*, 2022). No contexto da engenharia tissular, a NCB emerge como uma alternativa relevante devido às suas singularidades, a exemplo: alto teor de água, grande área de superfície, baixa toxicidade, tixotropia, resistência térmica, não biodegradabilidade, cristalinidade entre outros. Logo, devido ao seu potencial e versatilidade de aplicação, as evidências na literatura com relação ao seu uso na engenharia de tecidos crescem de maneira exponencial (Assis *et al.*, 2023; Nicu; Ciolacu, F.; Ciolacu, D., 2021; R *et al.*, 2021).

Desta forma, considerando a necessidade de acompanhamento e atualização da evolução e do estado da arte sobre a utilização da NCB no campo da engenharia tecidual, o presente estudo teve por objetivo apresentar uma revisão narrativa sobre as aplicações da NCB como *scaffold* para a engenharia tissular.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa a qual consiste em uma investigação científica realizada em um curto período de tempo, de caráter qualitativo, baseada em fontes primárias, mas também sites, livros, vídeos, manuais entre outros. Ao contrário da revisão sistemática, por exemplo, a revisão narrativa não tem como objetivo esgotar as fontes de busca e analisar rigorosamente os dados, ela propõe uma análise sobre uma pergunta ampla buscando abordar, discutir e atualizar com relação ao “estado da arte” de um determinado tema contribuindo assim para a estruturação de novas perspectivas a respeito da temática (Mota *et al.*, 2020; Thomas *et al.*, 2020).

A questão norteadora do estudo foi: “Como se caracteriza a produção científica disponível na literatura nacional e internacional sobre a utilização e modificação da NCB como *scaffold* para a engenharia de tecidos?”

A revisão utilizou como bases de dados: Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus, *Web of science* e Embase. Foram identificados estudos entre o período de janeiro de 2015 a janeiro de 2024, em português e inglês, com os descritores principais sendo: “celulose”; “*cellulose*”; “engenharia de tecidos”; “engenharia tissular”; “engenharia tecidual”; “*tissue engineering*”; “*tissue bioengineering*”; “*scaffold*” e como termos livres: “nanocelulose bacteriana”; “*bacterial nanocellulose*”; “*microbial cellulose*”; “*bacterial cellulose*”; “*nanocellulose*”. Excluíram-se trabalhos que não se relacionavam com a temática tratada na revisão.

O processo de análise resultou em 118 documentos. Após análise de títulos e resumos, levando-se em consideração o recorte temático, foram obtidos ao total 53 trabalhos para leitura.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 ENGENHARIA DE TECIDOS

Existem relatos na história que remetem a engenharia tecidual por volta do século XV, porém, foi somente na década de 90 que a engenharia de tecidos foi estabelecida como uma área de estudos da medicina moderna, com a criação em 1994 de uma sociedade dedicada ao tema: Sociedade de Engenharia Tecidual e

Medicina Regenerativa (TES - do inglês *Tissue Engineering Society*) (Levin *et al.*, 2019).

A engenharia tissular articula conceitos da engenharia mecânica, ciência de materiais, biologia, fisiologia, medicina, com o propósito de auxiliar na recuperação de pacientes com as funções teciduais ou órgãos significativamente comprometidos. Através da projeção e fabricação de tecidos biológicos ou biomateriais, a tecnologia origina construções capazes de mimetizar a estrutura e função de tecidos naturais contribuindo com a restauração, manutenção ou melhoria da eficiência daquele órgão. Os tecidos produzidos podem ser implantados no organismo por meio do transplante após semeadura *in vitro* ou da regeneração *in situ* (Guimarães, 2019; Ong *et al.*, 2022).

Para que a engenharia de um tecido ocorra são necessários três componentes principais: células, fatores biológicos indutores e um *scaffold (template)*. As células podem ser alogênicas, autogênicas e xenogênicas, sendo as do tipo autogênicas as de primeira escolha, devido a baixa chance de rejeição pelo organismo hospedeiro. Já no que se refere aos tipos celulares, a escolha varia conforme a finalidade de aplicação, porém, por sua capacidade de diferenciação celular, as células-tronco, em diferentes estágios, são amplamente utilizadas. Ainda convém lembrar que, devido a questões éticas e possibilidade de rejeição, as células conhecidas como células tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), produzidas através da técnica de reprogramação, têm ganhado cada vez mais espaço (Guimarães, 2019; Van Belleghem *et al.*, 2023).

Tendo em vista que o cultivo das células ocorre em um sistema isolado *in vitro*, para que seja desenvolvido um tecido biológico fiel ao encontrado no organismo, são necessárias condições próximas às dele. Sendo assim, para que as células possam interagir e desempenhar suas funções de maneira “natural” os fatores biológicos são necessários para promover e auxiliar na interação célula-célula e célula-*scaffold*. Alguns fatores conhecidos são: hormônios, citocinas, fatores de crescimento, moléculas da matriz extracelular entre outros (Ferreira *et al.*, 2020; Van Belleghem *et al.*, 2023).

Dessa forma é possível compreender que não se tem uma combinação ideal pré-estabelecida para que o tecido engenheirado seja eficaz. Uma das vantagens da engenharia tecidual consiste na capacidade de adaptação da técnica conforme

paciente, uma vez que cada condição possui suas singularidades. Sendo assim, tem-se o padrão desejável para que a engenharia tecidual seja bem sucedida, como por exemplo, com o menor índice de rejeição possível, porém, as condições irão sempre depender da situação clínica em questão (Van Belleghem *et al.*, 2023).

### 3.1.1 Scaffold

*Scaffold* é uma terminologia em inglês que se denomina arcabouço, ou seja, é uma estrutura na qual as células em questão irão se desenvolver originando futuramente o tecido e/ou órgão de interesse (Mirtaghavi; Luo; Muthuraj, 2020; Cherng *et al.*, 2021). Atua como um *template* o qual será moldado no formato adequado ao tecido pretendido. Para além disso, o *scaffold* ideal deve fornecer uma estrutura tridimensional (3D) altamente porosa e interconectada, biodegradável, biocompatível, com propriedades mecânicas e, sobretudo, atividades biológicas que permitam a adesão, especialização, proliferação e migração celular (Li *et al.*, 2023; Nicu; Ciolacu, F.; Ciolacu, D., 2021). Esses atributos, juntos, permitem o alcance do objetivo principal apresentado por um *scaffold*: o desenvolvimento de uma matriz extracelular (ECM) extremamente similar à do organismo humano (Nicoara *et al.*, 2020; Sahana; Rekha, 2018).

Nessa perspectiva destacam-se os biomateriais que, por sua vez, são definidos como materiais com potencial para influenciar, tratar, avaliar, substituir um tecido e/ou órgão no organismo, bem como sua função. Os materiais bioativos, para a engenharia tecidual, representam a matéria prima a partir da qual um *scaffold* se constitui, podendo eles serem sintéticos ou naturais. Os polímeros sintéticos, amplamente utilizados, são aqueles biomateriais desenvolvidos quimicamente para atender a um propósito pré-determinado, todavia apresentam limitações importantes como baixa biocompatibilidade, biodegradação e sustentabilidade (Mirtaghavi; Luo; Muthuraj, 2020; Kumar; Han, 2021). Desse modo, a busca por polímeros naturais renováveis tem sido alvo de pesquisas uma vez que, são considerados uma fonte eficiente, de baixo custo e ecologicamente correta devido a sua natureza altamente biocompatível e biodegradável. Dentre os biomateriais naturais conhecidos temos as proteínas, à exemplo: ovo, colágeno, gelatina etc. e a categoria dos polissacarídeos, como:

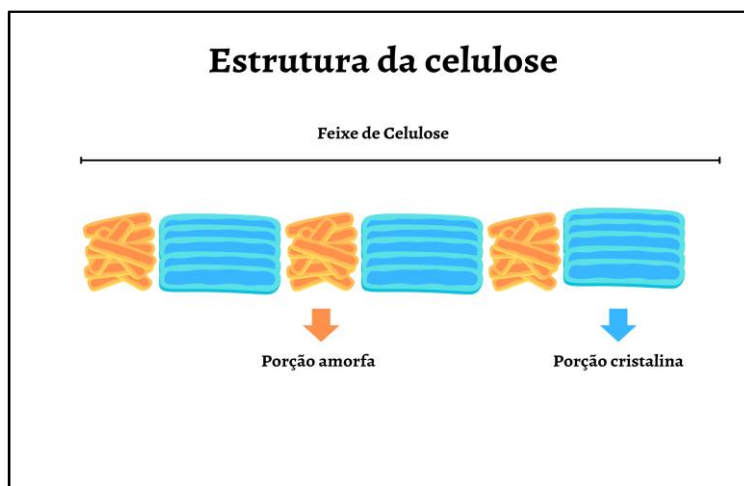
alginato, quitosana, pectina, celulose entre outros (Satchanska; Davidova; Petrov, 2024).

Face ao exposto é evidente que a escolha do biomaterial a ser utilizado como matéria prima para o *scaffold* é de suma importância já que o mesmo compõe o arranjo que dará suporte para a remodelação e/ou formação do tecido em questão, possibilitando sua utilização posterior no organismo humano. Nesse contexto convém destacar a NCB, um biomaterial natural já conhecido na literatura por suas propriedades singulares como cristalinidade, biocompatibilidade, não biodegradabilidade, baixa toxicidade entre outros, responsáveis por torná-la uma excelente candidata para utilização como *scaffold* na engenharia de tecidos (Assis *et al.*, 2023; Mirtaghavi; Luo; Muthuraj, 2020)

### 3.2 CELULOSE

A celulose é o polímero mais abundante encontrado na terra, considerado quase inesgotável. Além disso é importante ressaltar que, a celulose atende ao grupo denominado “*green materials*” ou “materiais verdes”, definidos como todo material, processo ou produto que geram menores impactos para o meio ambiente e são menos danosos para a saúde (Cherng *et al.*, 2021; R. *et al.*, 2021). Representada pela fórmula química  $((C_6H_{10}O_5)_n)$  a celulose é um polímero de glicose encontrado principalmente na parede celular vegetal de plantas porém, podendo ser obtido a partir de diferentes organismos vivos como: plantas, fungos, algas, bactérias em diferentes formatos a exemplo hidrogéis, aerogéis, filmes, entre outros. Sua estrutura consiste basicamente em uma porção amorfa (pouco ordenada) e uma porção cristalina (ordenada). (Randhawa *et al.*, 2022; R. *et al.*, 2021).

Figura 1 - Estrutura da celulose



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

### 3.2.1 Tipos de celulose e suas aplicações

As nanoceluloses são substâncias derivadas da celulose com capacidade de se apresentar em dimensões nano-escalares (1-100 nm). Nesse contexto, a depender da origem, método de processamento, aspectos morfológicos e cristalinidade, elas podem ser classificadas em três grupos: nanocristais de celulose (NCCs), nanofibras de celulose (NFCs) e celulose bacteriana ou nanocelulose bacteriana (CB ou NCB) (Kumar; Han, 2021; Ong *et al.*, 2022). Os nanocristais de celulose são, em sua maioria, estruturas pequenas e rígidas obtidas através da hidrólise ácida das porções amorfas de materiais celulósicos como casca de tomate, resto de algodão, casca de arroz entre outros (Randhawa *et al.*, 2022). Já as nanofibras, longas e flexíveis, podem ser obtidas por meio de tratamento mecânicos, químicos ou ambos. Nesse caso, elas não são consideradas puras já que o produto final contém regiões amorfas e cristalinas da fibra de celulose (Nicu; Ciolacu, F. ; Ciolacu, D., 2021; R. *et al.*, 2021).

As nanoceluloses por sua vez vem sendo exaustivamente estudadas devido a uma série de propriedades observadas: biodegradabilidade, biocompatibilidade, resistência mecânica, orientação e alinhamento, comportamento tixotrópico, propriedades de barreira, possibilidade de modificação de superfície entre outros (Randhawa *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2021). Em virtude do potencial e versatilidade



apresentados pela nanocelulose, já foram relatados uma série de aplicações da mesma como: embalagem de alimentos, dispositivo para armazenamento de energia, purificação de água, etc. (Athukoralalage *et al.*, 2019). Em especial no campo da biomedicina, diversas pesquisas relatam a utilização da NCB na distribuição controlada de drogas, desenvolvimento de arcabouços para tecidos biológicos, cobertura para tratamento de queimaduras e feridas, implantes, biossensores entre outros (Ferreira *et al.*, 2020).

### 3.3 NANOCELULOSE BACTERIANA

#### 3.3.1 Síntese

Foi mencionada pela primeira vez por Brown em 1886 durante o processo de fermentação do vinagre no qual pode ser identificada na cultura a formação de uma fina película sendo denominada “planta do vinagre” e, posteriormente, como nanocelulose bacteriana. A bactéria responsável por sua produção foi intitulada anteriormente *Acetobacter xylinum* entretanto, atualmente, é conhecida como *Gluconacetobacter xylinus*. Hoje já são conhecidos diferentes gêneros capazes de produzir celulose bacteriana, são eles: *Achromobacter sp.*, *Acetobacter sp.*, *Alcaligenes sp.*, *Sarcina sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Rhizobium sp.* entre outros (Gregory *et al.*, 2021; Kumar; Han, 2021).

A NCB consiste em um polímero natural produzido durante o processo de fermentação bacteriana de açúcares e carboidratos vegetais. Este polímero é secretado pelas bactérias e sua forma de apresentação final é uma película hidratada, como um hidrogel, assim como demonstrado na Figura 2. As bactérias utilizam como matéria prima fontes de nitrogênio, fatores de crescimento e fontes de carbono como glicerol, glucose, frutose, os quais são encontrados no meio de cultura (natural ou sintético) no qual estão sendo cultivadas (Assis *et al.*, 2023). As características como cristalinidade, morfologia, formato da NCB vão variar conforme a procedência e condições de cultivo: tempo de incubação, agitação, distribuição de oxigênio, temperatura, variações de pH entre outros. Atualmente, tendo em vista o potencial promissor da NCB em diversos setores e a necessidade de produção em grande escala, os biorreatores são considerados alternativas viáveis uma vez que controlam

de forma sistemática as condições de cultivo contribuindo assim para sua produtividade (Carvalho *et al.*, 2019; Patil *et al.*, 2022).

Figura 2 - Nanocelulose bacteriana hidratada



Fonte: Souza (2017).

### 3.3.2 Propriedades

Apesar de possuir a mesma estrutura química da celulose vegetal, a celulose bacteriana se difere não só quanto à cristalinidade, mas também quanto às propriedades. Ademais, dentre as demais nanoceluloses (nanocristais e nanofibras), é considerada a mais pura e ecologicamente correta. Isso se deve ao fato da celulose bacteriana não possuir em sua estrutura moléculas de lignina e hemicelulose, não sendo necessário processos químicos posteriores para sua purificação (Kumar; Han, 2021; R *et al.*, 2021a; R *et al.*, 2021b; Sharma; Bhardwaj, 2019).

Com relação aos biomateriais, a NCB se destaca por suas propriedades como: biocompatibilidade, cristalinidade > 85%, alto teor e capacidade de retenção de água, resistência mecânica, grande área de superfície, estabilidade térmica, alto grau de polimerização, tixotropia (moldável) entre outros (Assis *et al.*, 2023; Revin *et al.*, 2022). Ainda convém lembrar que, a NCB apresenta uma superfície altamente reativa devido aos grupos hidroxila (-OH) presentes em sua extensão, o que facilita a inserção de moléculas químicas capazes de modificar sua estrutura de forma a melhorar suas propriedades/funcionalidades expandindo o seu potencial nas mais diversas

aplicações (Athukoralalage *et al.*, 2019; Carvalho *et al.*, 2019; Kumar; Han, 2021; Ong *et al.*, 2022).

As modificações na estrutura da NCB podem ocorrer através de métodos *in situ* ou *ex situ* a depender do momento no qual a modificação é realizada. As alterações *in situ* são aquelas que ocorrem durante a síntese da celulose bacteriana, ou seja, antes de sua formação, de tal modo que as mudanças se tornam constituintes do biofilme final. Já as modificações *ex situ* ocorrem após a formação da membrana de nanocelulose por meio de métodos químicos e físicos como revestimento, impregnação, carregamento entre outras abordagens (Kumar; Han, 2021; Osorio *et al.*, 2018; Piasecka-Zelga *et al.*, 2021; R. *et al.*, 2021; Stumpf *et al.*, 2018). Diversas modificações na estrutura da NCB são relatadas na literatura através de sua combinação com outras moléculas biologicamente ativas: polímeros (alginato, fibroína de seda, gelatina), aloe vera, nanopartículas de metal, anestésicos locais conferindo diferentes propriedades a depender do objetivo: atividade antimicrobiana, antifúngica, antitrombótica, condutividade elétrica, características regenerativas entre outros (Abdollahi *et al.*, 2023; Bacakova *et al.*, 2019; Dorishetty *et al.*, 2020; Gismatulina, 2023; Piaia *et al.*, 2022; R *et al.*, 2021). Devido às suas características associada à sua facilidade em ser modificada, pesquisas envolvendo métodos de fabricação, matéria prima, modificações *in situ* e *ex situ* bem como novas aplicações da celulose bacteriana vêm sendo desenvolvidas.

### **3.3.3 Aplicações**

Tendo em vista as características anteriormente mencionadas, a nanocelulose bacteriana é uma candidata atraente para diferentes aplicações. Diversos setores como: alimentício, cosméticos, farmacêutico, biomédico e até mesmo eletrônico possuem interesse e utilizam a nanocelulose bacteriana. Dentre as aplicações biomédicas, a NCB já vem sendo utilizada como cobertura de feridas, biossensor, *scaffold*, sistema de entrega controlada de drogas entre outros (Nicu; Ciolacu, F.; Ciolacu, D., 2021; R *et al.*, 2021; Revin *et al.*, 2022).

No contexto da engenharia de tecidos, em 1990 foi lançado o BIOFILL<sup>®</sup>, o primeiro produto composto por NCB utilizado para reparação tecidual da pele. Já em

2001, foi feita a primeira aplicação de celulose bacteriana como veia artificial em microcirurgia (R. *et al.*, 2021; Sharma; Bhardwaj, 2019). Atualmente, diversos produtos baseados em celulose bacteriana são comercializados, sendo responsáveis não só por impactar na saúde como também por movimentar a economia (R *et al.*, 2021). Alguns exemplos conhecidos são: Bionext<sup>®</sup> (Paraná), Membracel<sup>®</sup> (São Paulo), NEXFILL<sup>®</sup> (Paraná), Gengiflex<sup>®</sup> (Paraná) entre outros (Ferreira *et al.*, 2020).

### 3.3.3.1 Engenharia Tecidual Óssea

A abordagem de tratamento atual para danos, traumas, doenças que atingem o tecido ósseo são principalmente o transplante de auto ou aloenxertos bem como implantes. Entretanto algumas limitações como o custo, a disponibilidade e a elevada chance de doenças adquiridas despertam a necessidade de se aprofundar em alternativas como o reparo tecidual através da engenharia tecidual óssea (Aki *et al.*, 2021; Cakmak *et al.*, 2020; Nurlidar; Kobayashi, 2019). O tecido ósseo é uma estrutura complexa composta de osteoblastos, osteócitos e osteoclastos em uma matriz orgânica complexa de colágeno do tipo I e hidroxiapatita. Nesse contexto convém lembrar que para um *scaffold* ser ideal ele deve ser não somente biocompatível mas também ser capaz de promover a osteocondução e osteoindução no tecido (Basu *et al.*, 2018; Nicu; Ciolacu, F.; Ciolacu, D., 2021).

Estudos já demonstram o potencial promissor na utilização do *scaffold* de NCB na engenharia tecidual óssea uma vez que apresenta alta biocompatibilidade permitindo o desenvolvimento, proliferação e diferenciação de células no tecido ósseo (Basu *et al.*, 2018; Randhawa *et al.*, 2022). Sendo assim, objetivando expandir sua aplicabilidade clínica, diversas pesquisas têm investido na aprimoração do desempenho da nanocelulose através de modificações *ex situ* e *in situ* bem como associação a outros polímeros (Aki *et al.*, 2020).

Nurlidar (2019) reporta que a succinilação do *scaffold* de NCB foi capaz de aumentar a deposição de hidroxiapatita na estrutura, em condições de fluido similares ao do organismo humano, mantendo sua característica biocompatível com as células tronco estromais da medula óssea por consequência elevando seu potencial de aplicação na engenharia tecidual óssea (Nurlidar; Kobayashi, 2019). Outro estudo

reporta que a adição de NCB e hidroxiapatita ao *scaffold* de policaprolactona/gelatina demonstrou aumentar a adesão e proliferação celular de osteoblastos humanos *in vitro* (Cakmak *et al.*, 2020). Klinthoophthamrong (2020) demonstrou que a conjugação da membrana de NCB com osteopontina humana recombinante derivada de plantas foi capaz de aumentar a diferenciação osteogênica de células tronco do ligamento periodontal humano (Klinthoophthamrong *et al.*, 2020).

### 3.3.3.2 Engenharia tecidual cardiovascular

As doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte no mundo. Doenças coronarianas e vasculares periféricas em 2016 representam 31% das causas de mortes em nível global (Organização Pan-Americana de Saúde, 2016). Por serem condições de evolução lenta, o dano no tecido cardíaco se desenvolve gradativamente, somado a isso, tem-se a capacidade regenerativa limitada das células cardíacas, o que dificulta o tratamento de complicações (Srinivasan *et al.*, 2023). Atualmente as opções de tratamento em casos severos são o transplante cardíaco ou utilização de próteses valvares o que todavia conta com suas limitações como: compatibilidade, reações de rejeição pelo hospedeiro, disponibilidade restrita, risco elevado de trombose entre outros. Nesse contexto a abordagem através engenharia de tecidos tem ganhado destaque (Fusco *et al.*, 2023; Srinivasan *et al.*, 2023).

A biocompatibilidade entre a NCB e os cardiomiócitos associada a sua resistência mecânica e capacidade de ser moldada em estruturas tubulares de diferentes diâmetros, a tornam atraente. Nesse contexto, no que diz respeito à vasculogênese, a NCB associada a nanopartículas de óxido de ferro foi capaz de estimular a adesão de células musculares lisas no stent endovascular localizado na túnica média dos vasos sanguíneos (Echeverry-rendon *et al.*, 2017; Malekpour *et al.*, 2023; Pavón *et al.*, 2018). Outro estudo demonstrou que a produção de NCB sob condições de cultivo reguladas em biorreator customizado foi capaz de produzir enxertos vasculares de diâmetro < 3mm apresentando resultados positivos em quatro semanas de pós operatório de implante de bypass aorto coronário em suínos como

permeabilidade, desenvolvimento de parede celular e início de vasa privata (Fusco *et al.*, 2022).

Ainda convém destacar que, em estudo por Weber *et al.*, estruturas tubulares de NCB foram utilizadas para substituir *in vivo* a artéria carótida direita de ovelhas obtendo resultado satisfatório uma vez que após análise histológica não foram observados sinais de resposta inflamatória ou rejeição (Malekpour *et al.*, 2023; Weber *et al.*, 2018). Por fim, pesquisas têm se aprofundado na investigação e aprimoração da biocompatibilidade da NCB e células do músculo cardíaco, a exemplo, em estudo com cardiomiócitos e fibroblastos cardíacos, a associação do *scaffold* de NCB com nanopartículas de polipirrol originou um substrato não só biocompatível mas com propriedades eletrocondutoras elevando a adesão e diferenciação celular (Srinivasan *et al.*, 2023).

### 3.3.3.3 Engenharia tecidual de tecidos cartilagosos

O tecido cartilaginoso por ser avascular não possui capacidade regenerativa. O mesmo é composto essencialmente de matriz extracelular e condrócitos. Em casos de defeitos auriculares como microtia ou danos auriculares causados por exemplo, devido a um trauma, a engenharia de tecidos demonstra potencial promissor. Em função da biocompatibilidade, propriedades mecânicas, não biodegradabilidade, capacidade de retenção de água e maleabilidade da nanocelulose bacteriana, pesquisadores têm se dedicado a investigar e aprimorar o seu potencial na engenharia de tecidos cartilaginoso (Al-Sabah *et al.*, 2019; Ávila *et al.*, 2015).

Em pesquisa *in vivo* por Zeng (2022), a associação entre a gelatina metacrilóil (GelMA) e a NCB resultou em uma estrutura auricular 3D de cartilagem madura com maior elasticidade, maior conteúdo de glicosaminoglicano (GAG), formato preciso e maior quantidade de matriz cartilaginosa (Zeng *et al.*, 2022). Estudo relata sobre a possibilidade de modificação genética das bactérias produtoras de NCB de forma a modificar a organização e densidade das fibras originando uma estrutura com maior elasticidade elevando a sua aplicabilidade na regeneração de tecidos cartilagosos (Jacek *et al.*, 2018). Outro trabalho, objetivando maior conexão e padronização dos poros da estrutura, modificou a NCB por meio da perfuração a laser, resultando em

um aumento no transporte de nutrientes, proliferação e diferenciação de condrócitos e deposição de matriz extracelular (Ahrem *et al.*, 2014 *apud* Malekpour *et al.*, 2023).

Sendo assim, observa-se que a NCB possui potencial promissor na área de tecidos cartilagosos, entretanto, ainda são necessários estudos *in vivo* e de modificações em sua estrutura bem como em outros segmentos como: ligamentos, tendões entre outros (Malekpour *et al.*, 2023; Nicu; Ciolacu, F.; Ciolacu, D., 2021).

#### 3.3.3.4 Outras aplicações

Além dos mencionados anteriormente, na literatura encontram-se variados estudos com diferentes aplicações da nanocelulose bacteriana: engenharia de tecidos hepático, nervoso, adiposo, muscular, pulmonar entre outros. Com relação ao sistema nervoso, em estudo realizado por Pávon (2018) a combinação entre NCB e nanopartículas magnéticas foi capaz de induzir a reconstrução *in situ* da camada túnica média dos vasos presentes em aneurisma (Pavón *et al.*, 2018). Além disso, evidências já relataram o crescimento, adesão e produção de importantes marcadores em estudos *in vitro* com células da linhagem neural de Schwann em *scaffold* composto por NCB/Alginato/GelMA (Wu *et al.*, 2021). Com relação ao tecido pulmonar, Huang (2020) apresentou resultados positivos após a associação entre NCB oxidada pelo método TEMPO e fibroína de seda. A combinação foi capaz de melhorar as propriedades mecânicas do arcabouço e permitir a proliferação e diferenciação de células tronco epiteliais pulmonares (Huang *et al.*, 2020).

Em se tratando do fígado, a modificação da NCB por meio da sulfatação e combinação com a gelatina viabilizou o crescimento de hepatócitos, o desenvolvimento de características anticoagulantes e de propriedades similares a GAG, destacando o seu potencial para uso na engenharia tecidual hepática (Li *et al.*, 2023). No que se refere ao tecido adiposo, estudo demonstrou que, após o cultivo em meio adipogênico de células tronco mesenquimais em *scaffold* de NCB/Alginato, a estrutura 3D final apresentava grupos de células contendo gotículas lipídicas com mais marcadores de diferenciação adipogênica (Krontiras; Gatenholm; A Hägg, 2014). Por fim, verificam-se evidências na literatura de pesquisas *in vivo* utilizando NCB/Fibroína de seda para substituição e reconstrução de uretra em cães, ampliando

o campo de estudos com relação a outras estruturas tubulares como: esôfago, intestino, bexiga, etc (Lv *et al.*, 2018).

#### 4 DESAFIOS

Apesar de ter sido mencionada pela primeira vez na década de 80, a literatura com relação às aplicações da NCB encontram-se ainda conflitantes. Diversos estudos apontam a característica não biodegradável da NCB como um problema, problema que já se apresentaram alternativas como: associação com coquetéis de enzimas capazes de degradar a celulose, oxidação com periodato a fim de originar uma molécula biodegradável, irradiação por feixe de elétrons e radiação gama a fim de tornar a nanocelulose mais susceptível a degradação entre outros (Athukoralalage *et al.*, 2019; Luo *et al.*, 2019; Randhawa *et al.*, 2022; Murizan *et al.*, 2020; Subhedar *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2018).

Por outro lado, para o sucesso da regeneração tecidual é necessário que o *scaffold* possua uma biodegradação controlada proporcional ao objetivo, por exemplo, em um estudo de compatibilidade do *scaffold* de NCB para desenvolvimento de células tronco de coelhos verificou-se que em processos de cicatrização lentos, uma baixa taxa de biodegradação ou biodegradação lenta, foram importantes (Kumar; Han, 2021; Loh *et al.*, 2020; R. *et al.*, 2021; Silva e al., 2018). Dessa forma, a contradição entre tempo de cicatrização do tecido e taxa de biodegradação se tornam uma questão como por exemplo no desenvolvimento de coberturas de feridas, dispositivos médicos para implante entre outros (Nicoara *et al.*, 2020).

Outro obstáculo consiste na porosidade do material. Um *scaffold* ideal requer uma estrutura altamente porosa capaz de interconectar todo o tecido permitindo a migração de células e nutrientes, porém mantendo sua performance mecânica adequada (Osorio *et al.*, 2018). A natureza densa da NCB promove poros interligados com diâmetro inferior a 10 nm, dificultando a ocorrência natural de uma estrutura porosa e organizada (Sämfors *et al.*, 2019).



A vista disso, pesquisas têm sido realizadas buscando técnicas alternativas para a formação de uma estrutura porosa. Diversos estudos reportam métodos *ex situ* de baixo custo e de fácil aplicação para produção de poros na estrutura final do *scaffold* bem como regulação do tamanho dos mesmos. Alguns exemplos são: extrusão, *template* de sacrifício, congelamento a seco, liofilização, inserção de elementos (microesferas de cera de parafina, gelatina, esqueleto de areia, agulhas) entre outros (Ferreira *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2017; Mirtaghavi; Luo; Muthuraj, 2020; Sämfors *et al.*, 2019; Stumpf *et al.*, 2018).

Por fim, a produção da NCB é considerada um desafio. Embora a alta pureza característica da NCB a diferencie de outros materiais, as particularidades de sua produção levam a uma produtividade lenta e insuficiente em termos quantitativos e comerciais (Bang *et al.*, 2021; Jacek; Ryngajłło; Bielecki, 2019; Pillai *et al.*, 2021; R *et al.*, 2021; Revin *et al.*, 2018).

Na literatura verificam-se diversos estudos buscando formas alternativas para sua produção como por exemplo: diferentes microrganismos, fontes de matéria prima e meio de cultura alternativos, auxílio de biorreatores, adição de outros polissacarídeos, produção de microrganismos geneticamente modificados, métodos de cultivo etc (Bang *et al.*, 2021; Kumar; Han, 2021; Park *et al.*, 2019; Pinto *et al.*, 2016; R *et al.*, 2021; Sharma; Bhardwaj, 2019). Entretanto, estudos ainda são necessários uma vez que o obstáculo não consiste somente no aumento da produção da NCB mas o aumento sustentável, custo eficaz e, principalmente, mantendo as suas propriedades originais (Revin *et al.*, 2018a; Revin *et al.*, 2022b).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em síntese a NCB representa um importante biomaterial natural a ser considerado. Além de suas notórias características biológicas e mecânicas, suas propriedades únicas como: alto teor de água, cristalinidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, tixotropia, grande área de superfície e versatilidade são fundamentais para aplicações biomédicas, especialmente na engenharia de tecidos.

No decorrer desta revisão foi evidente o crescimento de estudos relacionados à utilização da NCB como *scaffold* bem como de modificações em sua estrutura para maior eficácia. A associação da NCB a outras substâncias é responsável por significativo aprimoramento em seu potencial na regeneração óssea, cartilaginosa, hepática, cardiovascular, nervosa entre outros.

No entanto, apesar dos avanços verificados ao longo dos anos, é possível identificar lacunas na literatura que impedem a utilização da NCB em grande escala. Dessa forma, pesquisas futuras ainda são necessárias para identificação de novos polímeros para associação com a NCB, métodos *in situ* e *ex situ* para otimização de suas propriedades, fontes de produção rentáveis e eficientes entre outros. Além disso, a investigação de tecnologias para a fabricação do *scaffold* de NCB, aplicações clínicas *in vivo* e utilização na regeneração de tecidos duros são necessárias para melhor compreensão.

Por fim, alguns dos principais desafios encontrados na realização de uma revisão narrativa foram: os dados não reproduzíveis, a seleção dos estudos de forma subjetiva sendo feita pelo próprio autor, possibilidade de viés, o não esgotamento de fontes de busca entre outros. Entretanto, ainda assim pode-se verificar que, apesar das lacunas de conhecimento, soluções também foram identificadas conforme estudos foram desempenhados, fundamentando e legitimando o desenvolvimento de revisões narrativas como recursos importantes para pesquisadores e profissionais interessados em entender e contribuir com o campo.

## REFERÊNCIAS

ABDOLLAHI, Sorosh *et al.* Super-Repellent and Flexible Lubricant-Infused Bacterial Nanocellulose Membranes with Superior Antithrombotic, Antibacterial, and Fatigue Resistance Properties. **Acs Applied Materials & Interfaces**, [s.l.], v. 15, n. 22, p. 26417-26430, 26 maio 2023. American Chemical Society (ACS).

AKI, Deniz *et al.* 3D printing of PVA/hexagonal boron nitride/bacterial cellulose composite scaffolds for bone tissue engineering. **Materials & Design**, [s. l.], v. 196, p. 109094, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2020.109094>.

AL-SABAH, Ayesha *et al.* Structural and mechanical characterization of crosslinked and sterilised nanocellulose-based hydrogels for cartilage tissue engineering.

**Carbohydrate Polymers**, [s.l.], v. 212, n. 15, p. 242-251, maio 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.02.057>.

ASSIS, Samuel Chagas de *et al.* Review of Bacterial Nanocellulose-Based Electrochemical Biosensors: functionalization, challenges, and future perspectives. **Biosensors**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 142, 14 jan. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/bios13010142>.

ATHUKORALALAGE, Sandya S. *et al.* 3D Bioprinted Nanocellulose-Based Hydrogels for Tissue Engineering Applications: a brief review. **Polymers**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. 898, 17 maio 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym11050898>.

ÁVILA, Héctor Martínez *et al.* Novel bilayer bacterial nanocellulose scaffold supports neocartilage formation in vitro and in vivo. **Biomaterials**, [s.l.], v. 44, p. 122-133, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.12.025>.

BACAKOVA, Lucie *et al.* Versatile Application of Nanocellulose: from industry to skin tissue engineering and wound healing. **Nanomaterials**, [s.l.], v. 9, n. 2, p. 164, 29 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nano9020164>.

BASU, Probal *et al.* Biocompatibility and Biological Efficiency of Inorganic Calcium Filled Bacterial Cellulose Based Hydrogel Scaffolds for Bone Bioengineering. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 3980, 11 dez. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19123980>.

CAKMAK, Abdullah M. *et al.* 3D Printed Polycaprolactone/Gelatin/Bacterial Cellulose/Hydroxyapatite Composite Scaffold for Bone Tissue Engineering. **Polymers**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 1962, 29 ago. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym12091962>.

CARVALHO, Tiago *et al.* Latest Advances on Bacterial Cellulose-Based Materials for Wound Healing, Delivery Systems, and Tissue Engineering. **Biotechnology Journal**, [s.l.], v. 14, n. 12, p. 1900059, 17 set. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/biot.201900059>.

CHERNG, Juin-Hong; CHOU, Sheng-Chieh; CHEN, Chin-Li; WANG, Yi-Wen; CHANG, Shu-Jen; FAN, Gang-Yi; LEUNG, Fang-Shiuan; MENG, En. Bacterial Cellulose as a Potential Bio-Scaffold for Effective Re-Epithelialization Therapy. **Pharmaceutics**, [s.l.], v. 13, n. 10, p. 1592, 30 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13101592>.

DORISHETTY, Pramod *et al.* Tunable Biomimetic Hydrogels from Silk Fibroin and Nanocellulose. **Acs Sustainable Chemistry & Engineering**, [s.l.], v. 8, n. 6, p. 2375-2389, 23 jan. 2020. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b05317>

ECHEVERRY-RENDON, Mónica *et al.* Bacterial Nanocellulose Magnetically Functionalized for Neuro-Endovascular Treatment. **Macromolecular Bioscience**, [s.

l.], v. 17, n. 6, p. 1600382, 24 jan. 2017. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1002/mabi.201600382>. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28116837/>. Acesso em: 12 set. 2023.

FERREIRA, Filipe V. *et al.* Porous nanocellulose gels and foams: breakthrough status in the development of scaffolds for tissue engineering. **Materials Today**, [s.l.], v. 37, p. 126-141, jul. 2020. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mattod.2020.03.003>.

FUSCO, Deborah *et al.* Small-diameter bacterial cellulose-based vascular grafts for coronary artery bypass grafting in a pig model. **Frontiers In Cardiovascular Medicine**. [s.l.], p. 881557, set. 2022. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36225961/>. Acesso em: 22 out. 2023.

GISMATULINA, Yulia A.. Promising Energetic Polymers from Nanostructured Bacterial Cellulose. **Polymers**, [s.l.], v. 15, n. 9, p. 2213, 7 maio 2023. MDPI AG.  
<http://dx.doi.org/10.3390/polym15092213>.

GUIMARÃES, Ernesto da Silveira Goulart. **Engenharia tecidual hepática utilizando células tronco pluripotentes induzidas**. 2019. 208 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

HUANG, Li *et al.* 3D printed hydrogels with oxidized cellulose nanofibers and silk fibroin for the proliferation of lung epithelial stem cells. **Cellulose**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 241-257, 26 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10570-020-03526-7>.

JACEK, Paulina *et al.* Scaffolds for Chondrogenic Cells Cultivation Prepared from Bacterial Cellulose with Relaxed Fibers Structure Induced Genetically. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 1066, 17 dez. 2018. MDPI AG.  
<http://dx.doi.org/10.3390/nano8121066>.

JACEK, Paulina; RYNGAJŁO, Małgorzata; BIELECKI, Stanisław. Structural changes of bacterial nanocellulose pellicles induced by genetic modification of *Komagataeibacter hansenii* ATCC 23769. **Applied Microbiology And Biotechnology**, [s.l.], v. 103, n. 13, p. 5339-5353, 29 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-019-09846-4>.

KLINTHOOPHTHAMRONG, Nichapa *et al.* Bacterial cellulose membrane conjugated with plant-derived osteopontin: preparation and its potential for bone tissue regeneration. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 149, p. 51-59, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.158>.

KRONTIRAS, Panagiotis; GATENHOLM, Paul; A HÄGG, Daniel. Adipogenic differentiation of stem cells in three-dimensional porous bacterial nanocellulose scaffolds. **Journal Of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, [s. l.], v. 103, n. 1, p. 195-203, 13 maio 2014. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.33198>.

KUMAR, Anuj; HAN, Sung-Soo. Efficacy of Bacterial Nanocellulose in Hard Tissue Regeneration: a review. **Materials**, [s.l.], v. 14, n. 17, p. 4777, 24 ago. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ma14174777>.

LEVIN, Gabriel *et al.* Medicina Regenerativa e Engenharia de Tecidos. **Genética na Escola**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 26-33, 27 abr. 2019. Sociedade Brasileira de Genetica. <http://dx.doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2019.315>.

LI, Lei *et al.* Three-Dimensional-Bioprinted Bioactive Glass/Cellulose Composite Scaffolds with Porous Structure towards Bone Tissue Engineering. **Polymers**, [s.l.], v. 15, n. 9, p. 2226, 8 maio 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym15092226>.

LI, Xinmeng *et al.* Three-Dimensional Sulfated Bacterial Cellulose/Gelatin Composite Scaffolds for Culturing Hepatocytes. **Cyborg And Bionic Systems**, [s. l.], v. 4, n. 0021, abr. 2023.

LOH, Evelyn Yun Xi *et al.* Insight into delivery of dermal fibroblast by non-biodegradable bacterial nanocellulose composite hydrogel on wound healing. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [s.l.], v. 159, p. 497-509, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.011>.

LV, Xiangguo *et al.* A smart bilayered scaffold supporting keratinocytes and muscle cells in micro/nano-scale for urethral reconstruction. **Theranostics**, [s.l.], v. 8, n. 11, p. 3153-3163, maio 2018. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/thno.22080>.

MALEKPOUR, Kosar *et al.* An overview to nanocellulose clinical application: Biocompatibility and opportunities in disease treatment. **Regenerative Therapy**. [s. l.], p. 630-641. out. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352320423001050>. Acesso em: 06 mar. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Comunicação Social. **Como funciona a lista de transplantes de órgãos no Brasil?**: ministério da saúde mantém painel com andamento da fila de transplantes no país. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/secom/pt-br/fatos/brasil-contra-fake/noticias/2023/08/como-funciona-a-lista-de-transplantes-de-orgaos-no-brasil#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20gerencia,aguardam%20um%20transplante%20de%20rim..> Acesso em: 15 maio 2024.

MIRTAGHAVI, Ali; LUO, Jikui; MUTHURAJ, Rajendran. Recent Advances in Porous 3D Cellulose Aerogels for Tissue Engineering Applications: a review. **Journal Of Composites Science**, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 152, 19 out. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcs4040152>.

MOTA, Mauro *et al.* INTERVENÇÕES DE ENFERMAGEM PRÉ-HOSPITALAR: revisão narrativa. **Enfermagem em Foco**, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 122-128, 21 fev. 2020. Conselho Federal de Enfermagem - Cofen. <http://dx.doi.org/10.21675/2357-707x.2019.v10.n4.2527>.

MURIZAN, Nur Ilyana Sahira *et al.* Review on Nanocrystalline Cellulose in Bone Tissue Engineering Applications. **Polymers**, [s.l.], v. 12, n. 12, p. 2818, 27 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym12122818>.

NICOARA, Adrian Ionut *et al.* In Situ and Ex Situ Designed Hydroxyapatite: bacterial cellulose materials with biomedical applications. **Materials**, [s.l.], v. 13, n. 21, p. 4793, 27 out. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ma13214793>.

NICU, Raluca; CIOLACU, Florin; CIOLACU, Diana E.. Advanced Functional Materials Based on Nanocellulose for Pharmaceutical/Medical Applications. **Pharmaceutics**, [s.l.], v. 13, n. 8, p. 1125, 23 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13081125>.

NURLIDAR, Farah; KOBAYASHI, Mime. Succinylated Bacterial Cellulose Induce Carbonated Hydroxyapatite Deposition in a Solution Mimicking Body Fluid. **Indonesian Journal Of Chemistry**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 858, 13 ago. 2019. Universitas Gadjah Mada. <http://dx.doi.org/10.22146/ijc.35048>.

ONG, Xuan-Ran *et al.* Nanocellulose: recent advances toward biomedical applications. **Small Science**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 2200076, 22 dez. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/smssc.202200076>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Doenças cardiovasculares**: folha informativa. Folha informativa. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>. Acesso em: 25 abr. 2024.

OSORIO, Marlon *et al.* Development of novel three-dimensional scaffolds based on bacterial nanocellulose for tissue engineering and regenerative medicine: effect of processing methods, pore size, and surface area. **Journal Of Biomedical Materials Research Part A**, [s. l.], v. 107, n. 2, p. 348-359, 12 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.36532>.

PARK, Myung Soo *et al.* Cellulosic Nanomaterial Production Via Fermentation by Komagataeibacter sp. SFCB22-18 Isolated from Ripened Persimmons. **Journal Of Microbiology And Biotechnology**, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 617-624, 28 abr. 2019. Korean Society for Microbiology and Biotechnology. <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1801.01005>.

PATIL, Tejal V. *et al.* Nanocellulose, a versatile platform: from the delivery of active molecules to tissue engineering applications. **Bioactive Materials**, [s.l.], v. 9, p. 566-589, mar. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.07.006>.

PAVÓN, Juan Jose *et al.* In situ Study Unravels Bio-Nanomechanical Behavior in a Magnetic Bacterial Nano-cellulose (MBNC) Hydrogel for Neuro-Endovascular Reconstruction. **Macromolecular Bioscience**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 1800225-0, 19 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.201800225>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451373/>. Acesso em: 12 set. 2023.

PIAIA, Lya *et al.* Incorporation of Aloe vera extract in bacterial nanocellulose membranes. **Polímeros**, [s.l.], v. 32, n. 1, p. 2022002, 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0104-1428.210062>.

PIASECKA-ZELGA, Joanna *et al.* Toxicological and Sensitization Studies of Novel Vascular Prostheses Made of Bacterial Nanocellulose Modified with Chitosan (MBC) for Application as the Tissue-Engineered Blood Vessels. **Regenerative Engineering And Translational Medicine**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 218-233, 4 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40883-021-00209-y>.

PINTO, Flávia Cristina Morone *et al.* Acute toxicity, cytotoxicity, genotoxicity and antigenotoxic effects of a cellulosic exopolysaccharide obtained from sugarcane molasses. **Carbohydrate Polymers**, [s.l.], v. 137, p. 556-560, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.071>.

R R *et al.* Bacterial nanocellulose: engineering, production, and applications. **Bioengineered**, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 11463-11483, 2 dez. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21655979.2021.2009753>.

R R *et al.* Promising eco-friendly biomaterials for future biomedicine: cleaner production and applications of nanocellulose. **Environmental Technology & Innovation**, [S.L.], v. 24, p. 101855, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eti.2021.101855>.

RANDHAWA, A. *et al.* **A Review of Properties of Nanocellulose, Its synthesis, and Potential in Biomedical Applications.** Applied Sciences, [s. l.], v. 12, n. 14, p. 7090, Jul. 2022.

REVIN, Viktor V. *et al.* Bacterial Cellulose-Based Polymer Nanocomposites: a review. **Polymers**, [s.l.], v. 14, n. 21, p. 4670, 2 nov. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym14214670>.

SAHANA, T. G.; REKHA, P. D.. Biopolymers: applications in wound healing and skin tissue engineering. **Molecular Biology Reports**, [s.l.], v. 45, n. 6, p. 2857-2867, 9 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-018-4296-3>.

SÄMFORS, Sanna *et al.* Biofabrication of bacterial nanocellulose scaffolds with complex vascular structure. **Biofabrication**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 045010, 25 jul. 2019. IOP Publishing. <http://dx.doi.org/10.1088/1758-5090/ab2b4f>.

SATCHANSKA, Galina; DAVIDOVA, Slavena; PETROV, Petar D.. Natural and Synthetic Polymers for Biomedical and Environmental Applications. **Polymers**, [s.l.], v. 16, n. 8, p. 1159, 20 abr. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym16081159>.

SHARMA, Chhavi; BHARDWAJ, Nishi K.. Bacterial nanocellulose: present status, biomedical applications and future perspectives. **Materials Science And Engineering: C**, [s.l.], v. 104, p. 109963, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2019.109963>.

SILVA, Marcello de Alencar *et al.* Behavior and biocompatibility of rabbit bone marrow mesenchymal stem cells with bacterial cellulose membrane. **PeerJ**, [s. l.], v. 6, p. 4656, 30 abr. 2018. PeerJ. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.4656>.

SRINIVASAN, Sumithra Yasaswini *et al.* Conductive Bacterial Nanocellulose-Polypyrrole Patches Promote Cardiomyocyte Differentiation. **Acs Applied Bio Materials**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 2860-2874, 21 jun. 2023. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsabm.3c00303>.

STUMPF, Taisa Regina *et al.* In situ and ex situ modifications of bacterial cellulose for applications in tissue engineering. **Materials Science And Engineering: C**, [s.l.], v. 82, p. 372-383, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.121>.

SUBHEDAR, Aditya *et al.* Nanocellulose in biomedical and biosensing applications: a review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [s.l.], v. 166, p. 587-600, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.217>.

THOMAS, Larissa Scheeren *et al.* Atuação do enfermeiro emergencista na pandemia de covid-19: revisão narrativa da literatura / the role of emergency nurses in the covid-19 pandemic. **Brazilian Journal Of Health Review**, [s.l.], v. 3, n. 6, p. 15959-15977, 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n6-027>

VAN BELLEGHEM, Sarah Miho *et al.* Overview of Tissue Engineering Concepts and Applications. In: WAGNER, William R. **Biomaterials Science: an introduction to materials in medicine**. 4. ed. [s. l.]. L.: Academic Press, 2020. Cap. 2. p. 1289-1316. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128161371000817#previ-ew-section-cited-by>. Acesso em: 15 out. 2023. E-book

WANG, Chenyang *et al.* The Application Status of Nanoscale Cellulose-Based Hydrogels in Tissue Engineering and Regenerative Biomedicine. **Frontiers In Bioengineering And Biotechnology**, [s.l.], v. 9, p. 732513, 18 nov. 2021. Frontiers Media SA.

WEBER, Carolyn *et al.* Patency and in vivo compatibility of bacterial nanocellulose grafts as small-diameter vascular substitute. **Journal Of Vascular Surgery**, [s.l.], v.



68, n. 6, p. 177-187, dez. 2018. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.038>.

WU, Zongxi *et al.* Biocompatibility evaluation of a 3D-bioprinted alginate-GelMA-bacteria nanocellulose (BNC) scaffold laden with oriented-growth RSC96 cells. **Materials Science And Engineering**, [s. l.], v. 129, n. C, p. 112393, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2021.112393>.

XU, Chunlin *et al.* 3D printing of nanocellulose hydrogel scaffolds with tunable mechanical strength towards wound healing application. **Journal Of Materials Chemistry B**, [s.l.], v. 6, n. 43, p. 7066-7075, 2018. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c8tb01757c>.

ZENG, Jinshi *et al.* Bacterial nanocellulose-reinforced gelatin methacryloyl hydrogel enhances biomechanical property and glycosaminoglycan content of 3D-bioprinted cartilage. **International Journal Of Bioprinting**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 631, 29 out. 2022. AccScience Publishing. <http://dx.doi.org/10.18063/ijb.v9i1.631>.