



UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR

Recredenciada pela Portaria – MEC n.º 747, de 10/09/2020 – D.O.U. 11/11/2020

Mantenedora: UNIPAR – SOCIEDADE EMPRESARIAL LTDA.

Coordenação de Pós-Graduação *Stricto Sensu* e Pesquisa

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Aplicada à Agricultura

Ellison da Cruz Alves Pereira

**Avaliação do Potencial Bioativo de *Solidago microglossa* em Biodesigns
Poliméricos: Estudo de Citocompatibilidade *In Vitro* com Perspectivas para
Engenharia Tecidual**

**Umuarama
2026**

Ellison da Cruz Alves Pereira

**Avaliação do Potencial Bioativo de Solidago microglossa em Bidesigns Poliméricos:
Estudo de Citocompatibilidade In Vitro com Perspectivas para Engenharia Tecidual**

Dissertação apresentada como parte das exigências para a obtenção do grau de mestre em Biotecnologia Aplicada à Agricultura pela Universidade Paranaense - UNIPAR.

Orientador: Prof. Dr. Emerson Luiz Botelho Lourenço

**Umuarama
2026**

Ficha Catalográfica

P436a Pereira, Ellison da Cruz Alves.
Avaliação do potencial bioativo de *Solidago microglossa* em biodesigns poliméricos: estudo de citocompatibilidade in vitro com perspectivas para engenharia tecidual / Ellison da Cruz Alves Pereira. – Umuarama: Universidade Paranaense – UNIPAR, 2026.
32 f.

Orientador: Dr. Emerson Luiz Botelho Lourenço.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Paranaense – UNIPAR.

1. Álcool polivinílico. 2. Eletrofiação. 3. *Solidago microglossa*. 4. Nanofibras. 5. Engenharia de tecidos. 6. Biomateriais. I. Universidade Paranaense – UNIPAR. II. Título.

(21 ed.) CDD: 583.99

Bibliotecária Responsável Regiane Luiza Campaneli CRB 9/2194

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
MATERIAL E MÉTODOS	15
Preparo e obtenção do extrato de <i>solidago microglossa</i>	15
Formalização do biodesign polimérico nanoestruturadas	15
Soluções poliméricas com extrato de <i>solidago microglossa</i>	15
Eletrofiação da solução de pva com extrato de <i>solidago microglossa</i>	15
Microscopia eletrônica de varredura (mev)	16
Citotoxicidade <i>in vitro</i> dos biodesign poliméricos	16
Capacidade de colonização, adesão e proliferação celular de linhagens celulares hela, nhek e 1929 sobre biodesign polimérico nanoestruturados extrato de <i>solidago microglossa</i>	17
Estatística	17
RESULTADOS	18
Eletrofiação da solução polimérica de pva com extrato natural de <i>solidago microglossa</i>	18
Microscopia eletrônica de varredura (mev)	19
Citotoxicidade <i>in vitro</i> dos dermocosméticos	21
Caracterização dos biodesign nanoestruturado polimérico de pva com extrato natural de <i>solidago microglossa</i> colonizada com linhagens celulares.	21
DISCUSSÃO	23
CONCLUSÃO	26
PERSPECTIVAS FUTURAS	27
REFERÊNCIAS	28

Avaliação do Potencial Bioativo de *Solidago microglossa* em Biodesigns Poliméricos: Estudo de Citocompatibilidade In Vitro com Perspectivas para Engenharia Tecidual

RESUMO

O desenvolvimento de scaffolds nanoestruturados bioativos tem emergido como uma estratégia promissora na engenharia de tecidos. Compostos naturais com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias podem potencializar a funcionalidade desses biomateriais. Este estudo teve como objetivo desenvolver e avaliar um biodesign nanoestruturado à base de álcool polivinílico (PVA) incorporado com extrato de *Solidago microglossa*. Biodesigns nanofibrosos foram produzidos por eletrofiação, visando a obtenção de uma arquitetura porosa e biomimética. O desempenho biológico foi avaliado por meio de ensaios de citotoxicidade in vitro (MTT) utilizando as linhagens celulares HeLa, queratinócitos humanos (NHEK) e fibroblastos L929. A viabilidade celular, proliferação e características morfológicas foram analisadas para determinar a biocompatibilidade e as interações célula-material. Os scaffolds demonstraram elevada biocompatibilidade, com viabilidade celular superior a 80% em todas as linhagens testadas. Além disso, análises por microscopia eletrônica de varredura evidenciaram adesão celular homogênea e proliferação ao longo da estrutura do scaffold. A incorporação do extrato de *Solidago microglossa*, padronizado em compostos fenólicos como a quercetina, pode contribuir para a bioatividade do sistema, especialmente na modulação do estresse oxidativo e da inflamação. O biodesign desenvolvido apresenta propriedades físico-químicas e biológicas adequadas para aplicações em engenharia de tecidos. Estudos adicionais utilizando modelos celulares específicos são necessários para validação de aplicações terapêuticas.

Palavras-chave: Álcool polivinílico; Eletrofiação; *Solidago microglossa*; Nanofibras; Engenharia de tecidos; Biomateriais.

Evaluation of the Bioactive Potential of *Solidago microglossa* in Polymeric Biodesigns: An In Vitro Cytocompatibility Study with Perspectives for Tissue Engineering

ABSTRACT

The development of bioactive nanostructured scaffolds has emerged as a promising strategy in tissue engineering. Natural compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties may enhance the functionality of these biomaterials. This study aimed to develop and evaluate a nanostructured biodesign based on polyvinyl alcohol (PVA) incorporated with *Solidago microglossa* extract. Nanofibrous biodesigns were produced by electrospinning to obtain a porous and biomimetic architecture. Biological performance was assessed through in vitro cytotoxicity assays (MTT) using HeLa cells, normal human epidermal keratinocytes (NHEK), and L929 fibroblasts. Cell viability, proliferation, and morphological characteristics were analyzed to determine biocompatibility and cell-material interactions. The scaffolds demonstrated high biocompatibility, with cell viability exceeding 80% in all tested cell lines. Furthermore, scanning electron microscopy analyses revealed homogeneous cell adhesion and proliferation throughout the scaffold structure. The incorporation of *Solidago microglossa* extract, standardized for phenolic compounds such as quercetin, may contribute to the bioactivity of the system, particularly in the modulation of oxidative stress and inflammation. The developed biodesign exhibited physicochemical and biological properties suitable for tissue engineering applications. Further studies using specific cellular models are required to validate its therapeutic potential.

Keywords: Polyvinyl alcohol; Electrospinning; *Solidago microglossa*; Nanofibers; Tissue engineering; Biomaterials.

INTRODUÇÃO

Tecido ósseo

O osso é constituído por uma diversidade de tecidos integrados, incluindo o tecido ósseo propriamente dito (Tortora, 2010). Os ossos oferecem suporte mecânico ao corpo, protegem os órgãos restritos, facilitam os processos fisiológicos como a eritropoiese na medula, armazenam substâncias, especialmente íons de cálcio e fósforo (Furlani *et al.*, 2021). Os ossos exibem uma estrutura organizacional hierárquica que abrange várias escalas de tamanho, desde dimensões macro até nano (Lawton *et al.*, 2019).

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo, originário do mesênquima (Junqueira, C., 2017). Esse tecido, um dos principais componentes do esqueleto humano, é caracterizado por sua rigidez e dureza (Bellini, 2018). Além de sua rigidez, o tecido ósseo é fundamental no corpo humano devido à sua composição complexa, formada por diversos elementos (Spinelli *et al.*, 2019). O tecido ósseo é composto por vários tipos de células e por uma matriz extracelular mineralizada conhecida como matriz óssea. Entre os principais tipos celulares presentes estão os osteoblastos, osteócitos, osteoprogenitoras e osteoclastos (Junqueira, C., 2017; Bellini, 2018; Furlani *et al.*, 2021).

Células do tecido ósseo

Osteoblastos são células mononucleadas de origem mesenquimal, que se apresentam como células polarizadas, com núcleo esférico e citoplasma basófilo. Elas são cuboides ou ligeiramente alongadas e formam uma camada celular contínua sobre a superfície óssea em formação, conhecida como osteoide (Mackie, 2003; Cerri, 2005). Os osteoblastos são células responsáveis pela formação de um novo osso, encarregadas da produção dos componentes da matriz orgânica. Após completa diferenciação, os osteoblastos transformam-se em osteócitos (Kavanagh, 2018; Furlani *et al.*, 2021).

Osteócitos são células elípticas, e possuem vários prolongamentos citoplasmáticos que se estendem através de pequenos canais conhecidos como canaliculos ósseos (Raisz, 1998; Katchburian, 2002). Os osteócitos são o tipo celular mais prevalente no tecido ósseo, com uma proporção de 10 osteócitos para cada osteoblasto (Manolagas, 2000). Os osteócitos são células ósseas maduras, derivadas dos osteoblastos, que ficam enclausuradas dentro da matriz calcificada. Essas células desempenham um papel crucial na manutenção

do equilíbrio de minerais e proteínas na matriz óssea (Kavanagh, 2018; Furlani, 2021; Bellini, 2018).

Osteoclastos são células multinucleadas formadas pela fusão de células mononucleadas originadas da linhagem hematopoiética (Mebarek *et al.*, 2013; Siddiqui; Owen, 2013). Os osteoclastos são responsáveis pelo processo de reabsorção óssea, atuando na degradação da parte mineralizada do osso e na remodelação da matriz orgânica (Kavanagh, 2018; Furlani *et al.*, 2021). Localizados na superfície interna do osso, os osteoclastos liberam íons cálcio e fósforo no sangue através da secreção de ácidos, principalmente ácido carbônico e ácido láctico, que dissolvem a matriz óssea (Bellini, 2018).

O tecido ósseo também abriga células mesenquimais conhecidas como células osteoprogenitoras, encontradas na camada celular do periósteo, no endósteo e na linha vascular que atravessa a matriz medular. A partir dessas células, originam-se os osteoblastos, desempenhando um papel crucial na reparação de fraturas (Andia *et al.*, 2006; Akers e Denbow, 2008).

Matriz óssea

A matriz óssea é composta por 50% de parte orgânica e 50% de material inorgânico (Furlani *et al.*, 2021). A matriz orgânica inclui principalmente colágeno tipo I, proteoglicanas e glicoproteínas adesivas, enquanto a parte inorgânica é formada por íons de fosfato, cálcio e, em menor quantidade, bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato. A união do fosfato e do cálcio resulta em cristais de hidroxiapatita que, associados às fibras colágenas, conferem ao tecido ósseo sua resistência e dureza características (Takayanagi, 2005).

Remodelação óssea

O tecido ósseo é metabolicamente ativo, sujeito a um contínuo processo de remodelação, essencial para manter sua homeostase e integridade estrutural (Ribeiro *et al.*, 2003). A homeostase do sistema esquelético depende de uma remodelação óssea equilibrada, que envolve a dinâmica harmoniosa entre a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos. Esse equilíbrio é rigorosamente controlado por sistemas regulatórios, incluindo o sistema imunológico (Takayanagi, 2005). Este dinamismo é influenciado por uma variedade de fatores, incluindo dieta, hormônios e citocinas (Ribeiro *et al.*, 2003).

A regeneração natural do tecido ósseo ocorre com a produção inicial da parte orgânica do osso pelos osteoblastos, seguida pelo depósito da hidroxiapatita, a parte

inorgânica. A hidroxiapatita, juntamente com minerais como o fosfato de cálcio e o fosfato tricálcico (TCP), é amplamente estudada pela comunidade científica (Lobb *et al.*, 2019). Um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, que envolve tanto a reabsorção quanto a formação óssea, pode levar à perda de massa óssea e contribuir para o desenvolvimento de condições como osteopenia ou osteoporose (Lanham-New, 2008).

Osteoporose

História da osteoporose e Definição

A palavra osteoporose teve sua origem a partir do estudo histológico de um osso osteoporótico realizado por Jean Georges Chrétien Frédéric Martin Lobstein, um patologista francês, em 1830. Ela se popularizou entre os ortopedistas como um tipo de marcador radiológico que indica a diminuição da densidade óssea em fraturas causadas por traumas de energia. Esse marcador é referido pelos radiologistas como osteopenia (Oliveira, 2002).

Conforme descrito por Spezzia (2014), a osteoporose é uma condição osteometabólica que se manifesta pela diminuição da densidade óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em fragilidade óssea e aumentando a propensão a fraturas. A osteoporose pode ser definida pelos os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os quais se fundamentam na avaliação da densidade mineral óssea, realizada por meio de um densitômetro, ou na ocorrência de fraturas prévias por fragilidade (Kanis *et al.*, 2018).

Epidemiologia, Fatores e Prevalencia

O envelhecimento populacional está diretamente relacionado ao aumento no número de casos de osteoporose, conforme destacado por Spezzia (2017). Esta condição é frequentemente assintomática e prevalente entre os idosos, devido ao maior risco de fraturas e redução da mobilidade. Nas últimas décadas, a osteoporose tem ganhado destaque devido ao crescimento significativo de incidências (Siqueira, 2014).

No Brasil, a osteoporose é considerada um sério problema de saúde pública devido à sua frequência e gravidade. De acordo com dados epidemiológicos do Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS), estima-se que 50% das mulheres e 20% dos homens com mais de 50 anos já tenham experimentado uma fratura osteoporótica (Pinheiro, M., 2010). Segundo Aziziyeh *et al.*, (2019), os custos anuais estimados para os próximos cinco anos com o tratamento da doença, especialmente das complicações associadas como fraturas, infecções, pneumonia e embolia pulmonar, ultrapassam os 310 milhões de dólares no Brasil.

Diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento da osteoporose, incluindo predisposição genética, imobilidade, sarcopenia, doenças que afetam a absorção de nutrientes, condições inflamatórias e exposição a certos medicamentos. Além disso, deficiências de minerais e vitaminas, especialmente cálcio e vitamina D, associadas a alterações hormonais como hipoestrogenismo, hiperparatireoidismo e hipercortisolismo, são mencionadas como relevantes (Marques *et al.*, 2016).

A osteoporose tem maior incidência em mulheres brancas de idade avançada, especialmente após a menopausa, associada a fatores como menopausa precoce, baixo peso, alta ingestão de fósforo, diabetes mellitus, uso crônico de benzodiazepínicos e histórico familiar de fraturas de fêmur após os 50 anos. Mulheres afrodescendentes, que geralmente têm maior densidade óssea, têm menor predisposição à osteoporose. Nos homens, a redução dos níveis de testosterona não é tão acentuada quanto nos níveis de estrogênio nas mulheres pós-menopausa. Devido à densidade óssea superior, os homens desenvolvem osteoporose mais tarde na vida, com fatores como sedentarismo, tabagismo e baixa qualidade de vida sendo determinantes para fraturas de baixo impacto em homens brasileiros (Pinheiro *et al.*, 2010).

Tipos de Osteoporose

A osteoporose pode ser geralmente classificada como primária e secundária. A osteoporose primária inclui a forma idiopática, que afeta crianças e adultos jovens de origem desconhecida, e a osteoporose involucional, que afeta tanto homens quanto mulheres e está associada principalmente ao envelhecimento. A osteoporose involucional se divide em dois tipos: tipo I, que ocorre após a menopausa, e tipo II, que ocorre em idades mais avançadas. Por outro lado, a osteoporose secundária surge como resultado de doenças específicas como condições renais, hepáticas, endócrinas, hematológicas ou uso de certos medicamentos, representando pelo menos 5% dos casos de osteoporose. A forma mais comum é a osteoporose pós-menopausa, diretamente ligada à menopausa e ao processo de envelhecimento (Almazán *et al.*, 2022).

Diagnostico

O diagnóstico de osteoporose é predominantemente realizado por meio da densitometria óssea (DO), utilizando o aparelho Densitômetro de Alta Absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA). Além da densidade mineral óssea (DMO), são indicativos

de osteoporose as fraturas por fragilidade, independentemente da DMO, e a presença de trabeculações vertical no osso visualizada em radiografias (Sales; Halpern; Cercato, 2016).

A osteoporose, frequentemente assintomática em suas fases iniciais, pode levar a diagnósticos tardios, com muitos pacientes só descobrindo a condição após sofrer uma fratura por fragilidade devido à perda significativa de densidade mineral óssea (Siqueira, 2014). Embora a presença de fraturas por fragilidade seja amplamente reconhecida como um indicativo de osteoporose, a medição da densidade mineral óssea (DMO) por absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) permite um diagnóstico preciso da condição antes que fraturas ocorram (Roque *et al.*, 2009; Guarniero, 2004).

Tratamento

Atualmente, o tratamento da osteoporose se divide em abordagens farmacológicas e não farmacológicas, com uma variedade de medicamentos que possuem diferentes modos de ação, utilizados tanto na prevenção quanto no tratamento dessa condição (Zhang *et al.*, 2022). O objetivo do tratamento é reduzir as taxas de fratura, dado que fraturas osteoporóticas estão associadas a um aumento de até 20% na mortalidade nos primeiros 6 meses. Portanto, há um interesse significativo em identificar e implementar tratamentos eficazes e seguros a longo prazo (Reginster *et al.*, 2014).

Tratamento alopático

O tratamento da osteoporose se divide em duas categorias principais de medicamentos: os antireabsortivos e os agentes anabólicos (Liang *et al.*, 2022). As drogas antireabsortivas têm como alvo a inibição dos osteoclastos, sendo representadas pelos bisfosfonatos e anticorpos monoclonais. Os bisfosfonatos, como o alendronato de sódio e o ácido zoledrônico, agem em dois sítios: na superfície óssea, bloqueando citocinas inflamatórias, e enzimaticamente, inibindo a farnesil pirofosfato sintase e induzindo a apoptose dos osteoclastos. Já os bisfosfonatos não nitrogenados, como o etidronato, interferem na função celular por meio de uma forma inativa de ATP. O uso prolongado dessas drogas pode causar efeitos gastrointestinais e aumentar o risco de osteonecrose mandibular (Tonk *et al.*, 2022).

Denosumabe é um anticorpo monoclonal que atua contra o RANKL, uma molécula liberada pelos osteoblastos que promove a diferenciação dos osteoclastos. É um anticorpo monoclonal que age inibindo o RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand). O RANKL é uma molécula liberada pelos osteoblastos que desempenha um papel

crucial na regulação da formação e atividade dos osteoclastos. Ao bloquear o RANKL, denosumabe impede a ativação e diferenciação dos osteoclastos. No entanto, ao interromper o tratamento, pode ocorrer um efeito rebote com rápida diminuição da densidade mineral óssea (Chandra, 2021).

Drogas anabólicas aumentam a função e viabilidade dos osteoblastos, promovendo a deposição de íons cálcio e fosfato no tecido ósseo, o que estimula a mineralização óssea. Um exemplo é a Teriparatida, análogo do hormônio da paratireoide (PTH), que mobiliza cálcio e estimula osteoblastos na formação da matriz óssea. No entanto, seu efeito é dose-dependente e pode também afetar positivamente os osteoclastos. Outro exemplo é o romosozumab, um anticorpo monoclonal que atua nos osteoclastos, direcionado contra a esclerostina. Esta molécula, que aumenta com a idade, funciona como um feedback negativo na via Wnt. Ao bloquear a esclerostina, o romosozumab ativa a via de sinalização Wnt, que é crucial para a regulação da formação óssea. A via Wnt promove a transcrição de genes envolvidos na diferenciação e atividade dos osteoblastos, as células responsáveis pela formação de novo tecido ósseo (Tonk *et al.*, 2022).

Tratamento Natural

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse na pesquisa de novos fármacos naturais para a prevenção e tratamento coadjuvante da osteoporose. No Brasil, plantas medicinais como *Glycine max* (Soja), *Trifolium pratense* (Trevo vermelho), *Cimicifuga racemosa* (cohosh preto) e *Curcuma longa* (Açafrão) são utilizadas para o tratamento da osteoporose (Marques *et al.*, 2016).

Entre as classes mais estudadas de compostos para esse fim estão os fitoestrogênios, como as isoflavonas, além de outros princípios ativos como icarlin, quercetina, kaempferol, cicloartane, iproflavona, acteina, entre outros. Esses compostos atuam em diversas vias, reduzindo o estresse oxidativo, ativando vias de formação óssea e inibindo vias de reabsorção óssea (Slupski; Nowak, 2021). Além disso, a espécie *Tribulus terrestris* demonstrou propriedades osteoprotetoras em estudos pré-clínicos com ratas ovariectomizadas, relacionadas principalmente ao aumento do DHEA (Dehidroepiandrosterona), menor excreção de cálcio e preservação da matriz óssea (Marques *et al.*, 2019).

Plantas medicinais e fitoterápicos

A prática ancestral de utilizar plantas medicinais é transmitida de geração em geração, conforme a cultura local. Essa tradição sugere que os medicamentos de origem vegetal muitas vezes não apresentam riscos de toxicidade (Leal; Tellis, 2015). Os fitoterápicos remontam aos primórdios da história, quando se buscava substâncias para tratar diversas enfermidades, o que levou a um maior interesse pelas plantas. O conhecimento sobre o uso dessas plantas foi transmitido oralmente ao longo das gerações, tornando-se um recurso essencial para a população em geral (Souza, 2019).

Tem havido um aumento no consumo de plantas medicinais pela população. Além de ser uma opção econômica, a acessibilidade facilitada aos fitoterápicos tem estimulado o uso desse tipo de tratamento (Souza, 2019). Nesse sentido, a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) buscam proporcionar opções terapêuticas e farmacológicas através do acesso às plantas medicinais e fitoterápicos. Essas políticas visam assegurar maior segurança e eficácia no tratamento dos pacientes (Silva *et al.*, 2022).

Impactos biológicos da espécie *Solidago microglossa*

Solidago microglossa, conhecida popularmente como arnica-do-campo, arnica-do-Brasil e erva-lanceta (Goulart *et al.*, 2007), está amplamente distribuída pelo território brasileiro, com maior ocorrência nas regiões Sul e Sudeste. Também é conhecida pelo sinônimo *S. chilensis* (Lorenzi, 2008). No Brasil, é popularmente conhecida como arnica brasileira devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, que são comparáveis aos da arnica verdadeira (Souza *et al.*, 2017). Existem variações intraespecíficas relacionadas às diferentes fases de desenvolvimento e à variabilidade dos componentes devido às diferentes localidades de coleta da planta (Gastaldi *et al.*, 2018).

Os efeitos anti-inflamatórios são os mais evidentes (Vogas *et al.*, 2020), há também relatos de efeito sedativo em alguns estudos (Gastaldi *et al.*, 2018). Pesquisas também demonstram efeitos antiproliferativos e citotóxicos (Bagatini *et al.*, 2009), anti-hemolíticos (De Freitas *et al.*, 2008), antimicrobianos/antifúngicos (Morel *et al.*, 2006), cicatrizantes/hepatoprotetores (Sabir *et al.*, 2012), hipoglicemiantes/hipolipemiantes e sedativos (Gastaldi *et al.*, 2018). Esses efeitos são atribuídos principalmente aos compostos flavonoides como a quercetina e rutina presentes nessa espécie (Vechia *et al.*, 2016).

A quercetina é um dos principais metabólitos secundários identificados na espécie *Solidago microglossa*, sendo o flavonoide predominante nesta planta. Reconhecido por seu

efeito antioxidante e potencial mecanismo de proteção celular, este composto possui diversas propriedades benéficas, incluindo proteção cardioprotetora, gastroprotetora, neuroprotetora, anti-inflamatória, anticarcinogênica e antioxidante (Wang *et al.*, 2016). Estudos ampliam os benefícios da quercetina para além de suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, revelando também efeitos protetores para os ossos (Wong; Ima-Nirwana, 2020; Shingnaisui *et al.*, 2018; Chiow *et al.*, 2016). A quercetina regula a via de controle da massa óssea, influenciando a diferenciação e função das células ósseas por meio de múltiplas vias e alvos, conforme evidenciado por ensaios pré-clínicos que demonstram um aumento significativo na massa óssea (Wong; Ima-Nirwana, 2020).

Engenharia Tecidual (Biodesigns)

Na segunda metade do século XX, a engenharia biomédica trouxe avanços significativos com o desenvolvimento de substitutos biológicos artificiais pela engenharia tecidual (Lysaght *et al.*, 2008). A engenharia de tecidos é um campo interdisciplinar que combina biologia, engenharia e medicina para criar tecidos e órgãos funcionais em laboratório, com o propósito de substituir ou reparar tecidos danificados no corpo humano. A medicina regenerativa pode ser revolucionada por essas inovações, fornecendo tratamentos eficazes para condições médicas atualmente desafiadoras (Atala *et al.*, 2018).

A literatura científica sugere que aplicações práticas dessa área, como a criação de pele artificial, órgãos em miniatura para testes de medicamentos (órgãos em chip) e o desenvolvimento de enxertos de tecido para transplantes, são altamente promissoras para o cenário atual da saúde (De Freitas, G.; Destefani, A. C., 2022). Os biomateriais desempenham um papel crucial na engenharia de tecidos, atuando como componentes essenciais na criação de estruturas de suporte tridimensionais que estimulam o crescimento celular, a diferenciação e a regeneração de tecidos (Ornitz e Itoh, 2015). A seleção dos biomateriais adequados é fundamental para o sucesso dessas aplicações, pois eles devem ser biocompatíveis, promover a adesão celular e fornecer suporte estrutural (Paim, 2017).

A técnica de eletrofiação, comumente conhecida como electrospinning, tem despertado grande interesse nos últimos anos devido à sua semelhança com a matriz extracelular dos tecidos, mostrando potencial aplicabilidade na regeneração e reparo tecidual (Sankar *et al.*, 2017). O princípio da eletrofiação envolve a aplicação de um campo eletrostático de alta tensão para extrudar nanofibras de polímero, que são coletadas em uma superfície aterrada (Knight e Przyborski, 2015). Essas nanofibras formam um andaime (*scaffold*) que facilita o desenvolvimento de tecido reconstituído, apresentando

características desejáveis como alta relação área-superfície, volume e porosidade elevada (Sankar *et al.*, 2017; Murphy *et al.*, 2017). A técnica é amplamente aplicada na engenharia de tecidos para diversos fins, incluindo ossos, cartilagem, ligamentos, músculo esquelético, pele e outros tecidos (Murphy *et al.*, 2017).

Com o surgimento de novas descobertas e tecnologias, a engenharia de tecidos possui o potencial de revolucionar a medicina regenerativa, oferecendo soluções inovadoras para a substituição de tecidos e órgãos danificados (Paim, 2017). Esses materiais imitam tecidos originais, conhecidos como tecidos tridimensionais equivalentes, e têm o potencial de promover a reparação, regeneração e melhoria funcional dos tecidos afetados (Langer e Vacanti, 2016; C. Echave *et al.*, 2017).

MATERIAL E MÉTODOS

Preparo e obtenção do extrato de *Solidago microglossa*

As amostras serão adquiridas a partir do extrato seco de *Solidago microglossa* (ESM), proveniente de plantas cultivadas na região Sul do Brasil, fornecido em parceria com a BBA (Brazilian Bioactives Extratos Naturais LTDA). O extrato é obtido por meio de um processo de maceração das folhas da planta em solventes hidroalcoólicos, seguido de secagem por spray dryer, garantindo a padronização em, no mínimo, 1% de quercetin 3-O-rhamnoside.

Formalização do biodesign polimérico nanoestruturadas

Soluções poliméricas com extrato de *Solidago microglossa*

O polímero sintético álcool polivinílico (PVA), com massa molecular média entre 146.000 e 186.000 g/mol e grau de hidrólise de 87–89% (Sigma-Aldrich), foi empregado na preparação da solução polimérica incorporada com bioativos do extrato natural de *Solidago microglossa*. O extrato vegetal foi obtido junto ao Laboratório de Pesquisa Pré-clínica de Produtos Naturais da Universidade Paranaense (UNIPAR), localizado em Umuarama – PR, Brasil. Para a preparação das formulações, 1,0 g de PVA foi dissolvido em 10 mL de água destilada, sob condições controladas. Em seguida, foram adicionados 0,5 g do extrato sólido de *Solidago microglossa* à solução polimérica. O sistema resultante foi mantido sob agitação contínua por aproximadamente 1 hora, visando completa solubilização e homogeneização, até a obtenção de uma solução com propriedades reológicas adequadas, como viscosidade e densidade, conforme metodologia previamente descrita com adaptações (Cruz *et al.*, 2023).

Eletrofiação da solução de PVA com extrato de *Solidago microglossa*

Os biodesigns poliméricos nanoestruturados contendo extrato de *Solidago microglossa* foi obtido por meio da técnica de eletrofiação, utilizando equipamento de eletrofiação (Spin Tech, Maringá, PR, Brasil), com base em metodologia previamente descrita, com adaptações (Tiyek *et al.*, 2019; Cruz *et al.*, 2023). Após a preparação da solução polimérica de PVA incorporada ao extrato, a formulação foi transferida para seringas e acoplada ao sistema de eletrofiação. Durante o processo, foi mantida uma distância de 15 cm entre a extremidade da agulha e o coletor rotativo. A vazão da solução foi ajustada para 0,5 mL/h, sob aplicação de uma diferença de potencial de 20 kV entre a agulha e o coletor. O coletor rotativo operou com velocidade de 250 cm/s, permitindo a

deposição controlada das fibras. O processo de eletrofição foi conduzido por um período contínuo de 2 horas, ao final do qual foram obtidos os biodesigns poliméricos nanoestruturados contendo os bioativos do extrato natural.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para a análise morfológica da superfície dos biodesign polimérico nanoestruturados extrato de *Solidago microglossa* naturais, a MEV foi realizada utilizando o microscópio eletrônico de varredura Quanta™ 250 (FEI-SEM, OR, EUA) disponível no Complexo de Apoio à Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá (COMCAP-UEM). Amostras com área de 1,0 cm² foram submetidas ao processo de metalização (Sputter Coater MED 020, BALTEC, Washington, EUA, EUA) e realizada microscopia (Cruz, *et al.*, 2023).

Citotoxicidade *in vitro* dos biodesign poliméricos

Em placas de cultivo celular de 96 poços (KASVI; São José dos Pinhais, PR, Brasil), foram adicionadas suspensões celulares das linhagens HeLa (ATCC CCL-2™), queratinócitos humanos normais (NHEK) e fibroblastos L929 (ATCC® CCL-1™), na concentração de $2,0 \times 10^5$ células/mL, em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino. As células foram incubadas por 24 h a 37 °C, em atmosfera contendo 5% de CO₂, até a formação de uma monocamada confluenta. Após esse período, os biodesigns poliméricos foram recortados em fragmentos com área aproximada de 0,5 cm² e cuidadosamente posicionados sobre a monocamada celular. As placas foram novamente incubadas por 24 h, nas mesmas condições experimentais.

Foram estabelecidos dois grupos controle: controle negativo (meio DMEM em contato com os biodesigns poliméricos, na ausência de células) e controle positivo (células cultivadas em DMEM, sem exposição aos biodesigns). Após o período de incubação, os biodesigns foram removidos cuidadosamente de cada poço, e a citotoxicidade foi avaliada pelo ensaio de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio; Invitrogen, Oregon, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. Os cristais de formazan formados pela atividade metabólica celular foram solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO), e a absorbância foi mensurada a 550 nm em espectrofotômetro (SpectraMax Plus 386, EUA). O experimento foi realizado em três ensaios independentes, cada um em triplicata, e os resultados foram expressos como média dos valores obtidos (Cruz *et al.*, 2023).

Capacidade de colonização, adesão e proliferação celular de linhagens celulares HeLa, NHEK e L929 sobre biodesign polimérico nanoestruturados extrato de *Solidago microglossa*

Uma amostra de 1,0 cm² do biodesign polimérico de PVA com extrato de *Solidago microglossa* foi colocada em cada poço de uma placa de cultura de células de 24 poços (KASVI; São José dos Pinhais, SP, BR) e 500 µL de meio DMEM suplementado foi adicionado. Em seguida, foram adicionadas 2x10⁵ células/mL de células NHEK e L929 (em um volume de 1,5 mL). Paralelamente às amostras testadas, também se realizou uma amostra de uma malha nanoestruturada de PCL colonizada com linhagem celular HeLa (Cruz *et al.*, 2023). Posteriormente a placa foi incubada em incubadora a 37°C com 5% de CO₂ por 7 dias. A cada 72 h o crescimento celular foi visualizado por microscopia e metade do meio foi trocado por meio fresco, até formalizar e maturar em um tecido biológico *in vitro*. As malhas colonizadas com as linhagens celulares, foram fixadas com soluções de glutaraldeído 2,5% e cacodilato de sódio 0,1 mol/L (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), desidratados em série de solução de álcool etílico; 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% e 100% (Sigma-Aldrich, SP, BR), submetidos ao ponto crítico (Critical Point Dryer CPD 030, MO, USA) e metalização (Sputter Coater MED 020, BALTEC, NY, EUA). As amostras foram então observadas em microscópio eletrônico de varredura Quanta™ 250 (FEI-SEM, OR, EUA) e microscópio de feixe de íons focalizado FEI (Scios) disponível na COMCAP - UEM.

Estatística

Dados paramétricos foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA) unidirecional, e as diferenças entre os grupos foram avaliadas utilizando os testes de Dunnett ou de Tukey. Os gráficos foram plotados e a análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism, versão 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS

Eletrofição da solução polimérica de PVA com extrato natural de *Solidago microglossa*

Por meio do processo de eletrofição, pelo eletrofiador (Fig. 1 – A) foi possível desenvolver um biodesign nanoestruturado polimérico de PVA com extrato natural de *Solidago microglossa* (Fig. 1 – B, C e D). A observação macroscópica revelou uma malha polimérica de tonalidade branca, caracterizada por sua delicadeza, baixa densidade e facilidade de manipulação. Com a aproximação de 1000 μm é possível observar a trama que os nanofios da solução polimérica propiciam formalizando o biodesign nanoestruturado polimérico de PVA com extrato natural de *Solidago microglossa* (Fig. 1 – C e D).

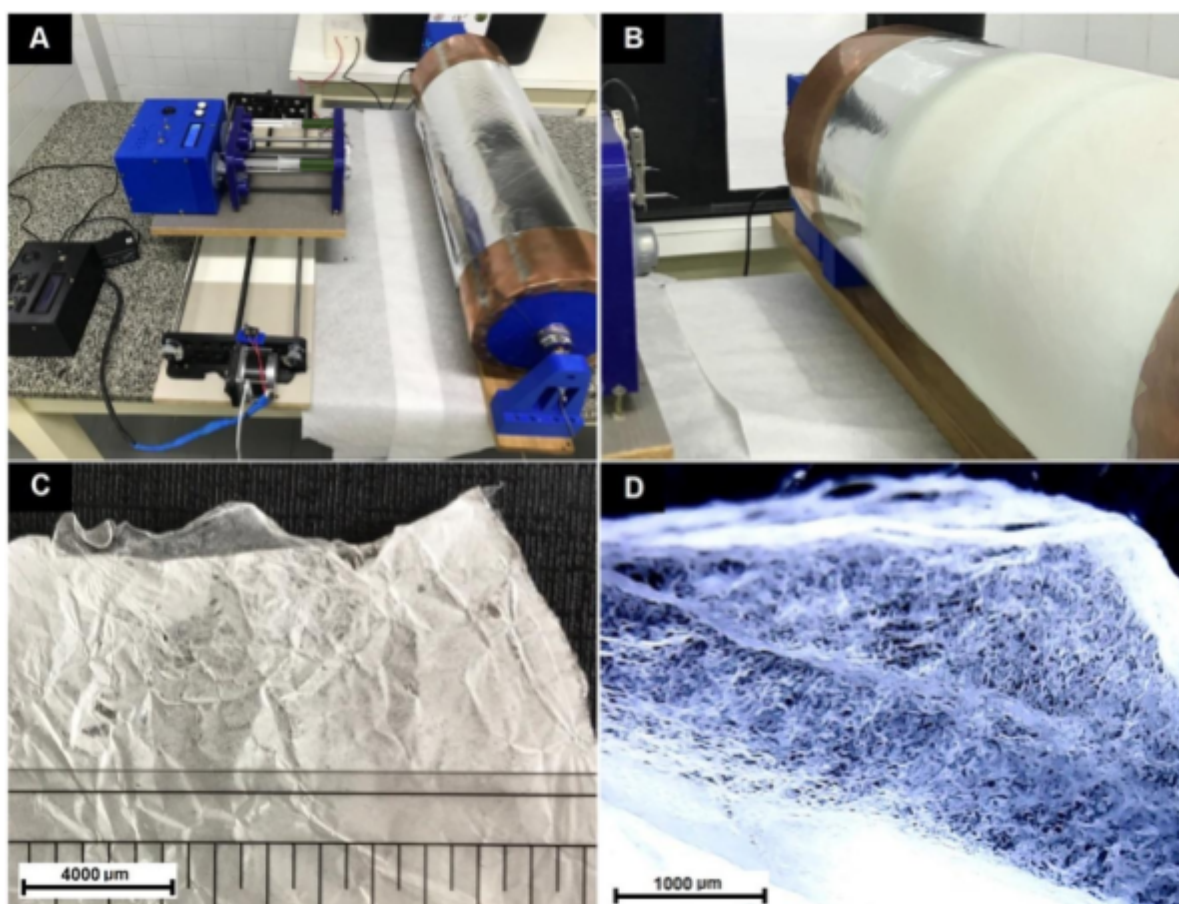


Figura 1. Eletrofiador e formalização do biodesign nanoestruturado polimérico de PVA com extrato de *Solidago microglossa*. (A) Eletrofiador. (B) Processo de eletrofição da solução polimérica de PVA com extrato de *Solidago microglossa*. (C) Biodesign nanoestruturado de PVA com extrato de *Solidago microglossa* a 4000 μm . (D) Biodesign nanoestruturado de PVA com extrato de *Solidago microglossa* a 1000 μm . PVA: Álcool Polivinílico.

Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens obtidas por MEV evidenciaram a formalização do biodesign nanoestruturada por nanofios eletricamente produzidos a partir da combinação do polímero PVA com *Solidago microglossa*. A integridade dos nanofios permaneceu intacta, indicada pela ausência de fios degradados ou fragmentados. Observaram-se, no entanto, pequenas “beads”, possivelmente representando nanogrânulos de PVA não solubilizada (Fig. 2 – A e B).

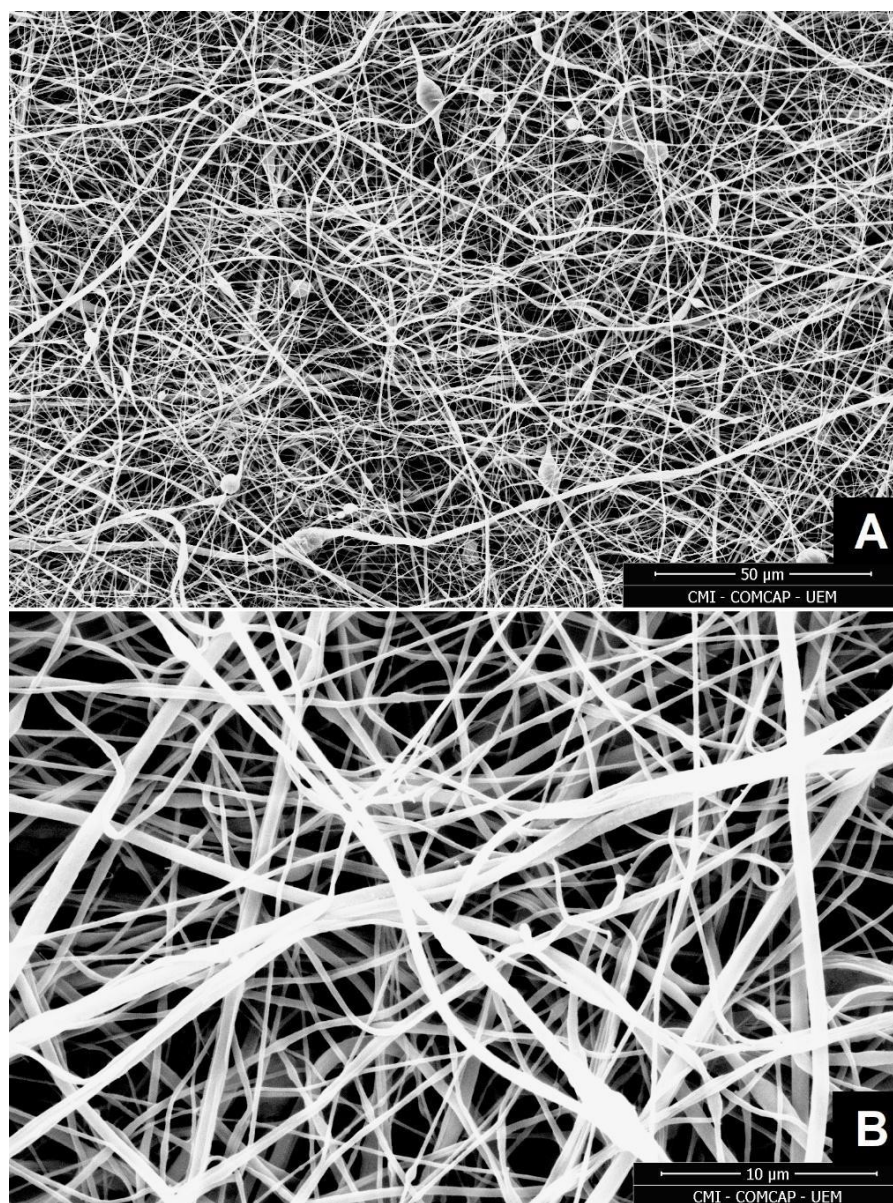


Figura 2. Imagem MEV do biodesign nanoestruturado polimérico de PVA com extrato de *Solidago microglossa* em (A) ampliação de 2.000X e (B) ampliação de 10.000X.

PVA: Álcool Polivinílico

A análise de 985 nanofios revelou um diâmetro médio de 350 ± 198 nm. Além disso, foi possível mensurar uma média de 1000 ± 505 nm para os espaços inter-nanofibras (poros). Esses poros demonstraram apresentar interconexões significativas, facilitando a comunicação entre as nanofibras adjacentes (Fig. 3 – A e B).

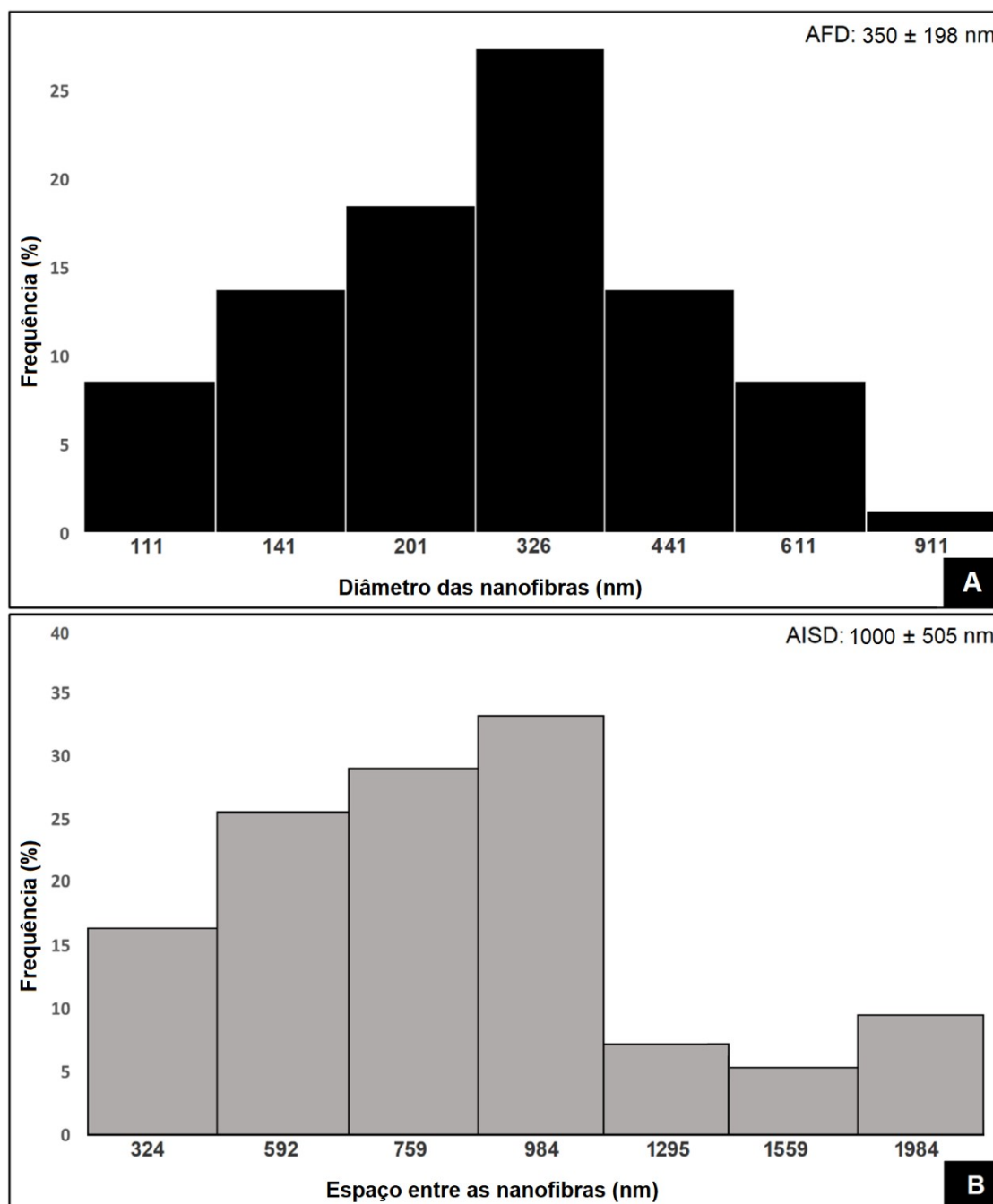


Figura 3. (A) Medição de nanofios a partir de imagens SEM para avaliar a intensidade relativa em função da distribuição de diâmetro observada e (B) intensidade relativa em função do diâmetro da lacuna entre nanofios de nanofibras eletrofiadas polimérica de PVA com extrato de de *Solidago microglossa*.

PVA: Álcool Polivinílico.

Citotoxicidade *in vitro* dos dermocosméticos

Os biodesign nanoestruturado polimérico de PVA com extrato natural de *Solidago microglossa* não foram tóxicos para as células HeLa, pois a viabilidade celular foi de 89%, para linhagem celular de NHEK a viabilidade celular demonstrou ser de 94% e para L929 de 83% após 24 horas de exposição (Figura 4).

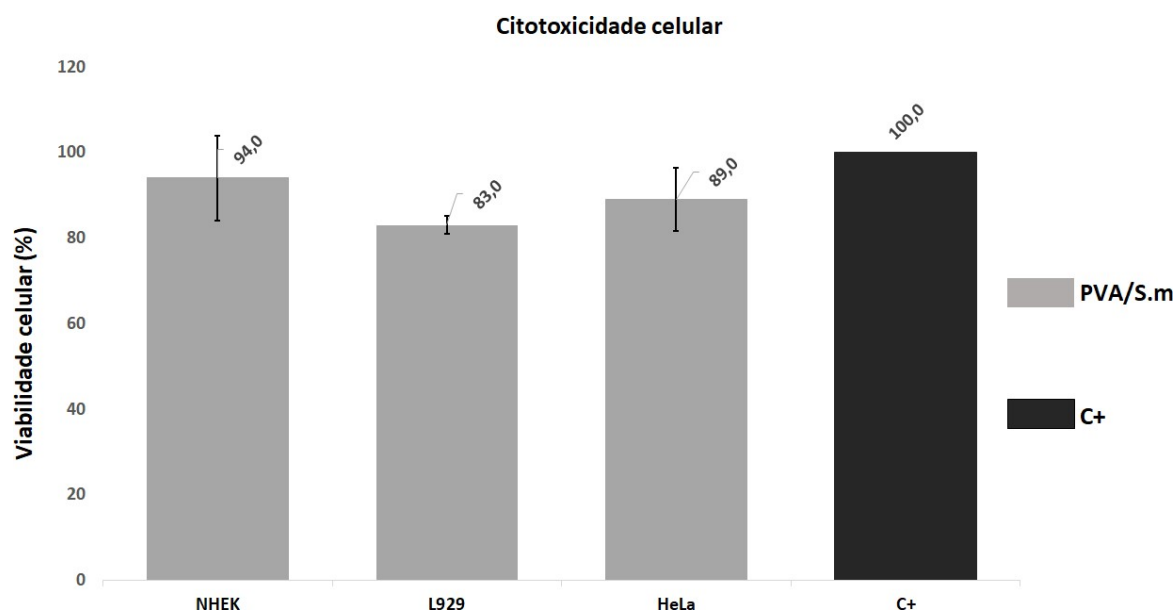


Figura 4. Citotoxicidade celular. Viabilidade Celular do biodesign nanofibras eletrofiadas polimérica de PVA com extrato de de *Solidago microglossa* (PVA/S.m): A análise da viabilidade celular após 24h de exposição revela que o biodesign nanoestruturado de PVA/S.m não demonstram haver citotoxicidade, com as células HeLa, NHEK e L929 mantendo uma alta atividade celular (89%, 94% e 83%, respectivamente). O grupo de controle, composto por células HeLa, também exibe 100% de viabilidade.

NHEK: Queratinócitos da epiderme humana normal; L929: fibroblastos derivados da aréola subcutânea normal e do tecido conjuntivo adiposo de um rato macho C3H/Na, ATCC® CCL-1™; HeLa: Carcinoma cervical (ATCC CCL-2™).

PVA: Álcool Polivinílico. S.m: *Solidago microglossa*. PVA/S.m: Álcool Polivinílico com *Solidago microglossa*.

Caracterização dos biodesign nanoestruturado polimérico de PVA com extrato natural de *Solidago microglossa* colonizada com linhagens celulares.

O biodesign nanoestruturado polimérico de PVA com extrato natural de *Solidago microglossa* demonstrou ser um eficaz andaime para a colonização e proliferação de linhagens celulares, conforme ilustrado na Figura 5. A análise por Microscopia Eletrônica de

Varredura (MEV) revelou uma notável colonização das células NHEK e L929, com uma alta densidade de células distribuídas uniformemente na superfície e em toda a conformação tridimensional do biodesign (Fig. 5 – A, B, C e D). Em torno das células de ambas as linhagens, observou-se uma possível formação de matriz extracelular (MEC) (Fig. 5 – B e D), indicando a capacidade do biodesign de promover a formação de um ambiente propício ao crescimento celular. Além disso, a colonização das células HeLa em um biodesign composta apenas com PCL também foi evidenciada, formando uma rede tridimensional densa com células HeLa e nanofibras, e indicando potencial formação de MEC sobre a malha nanoestruturada de PCL (Fig. 5 – E e F).

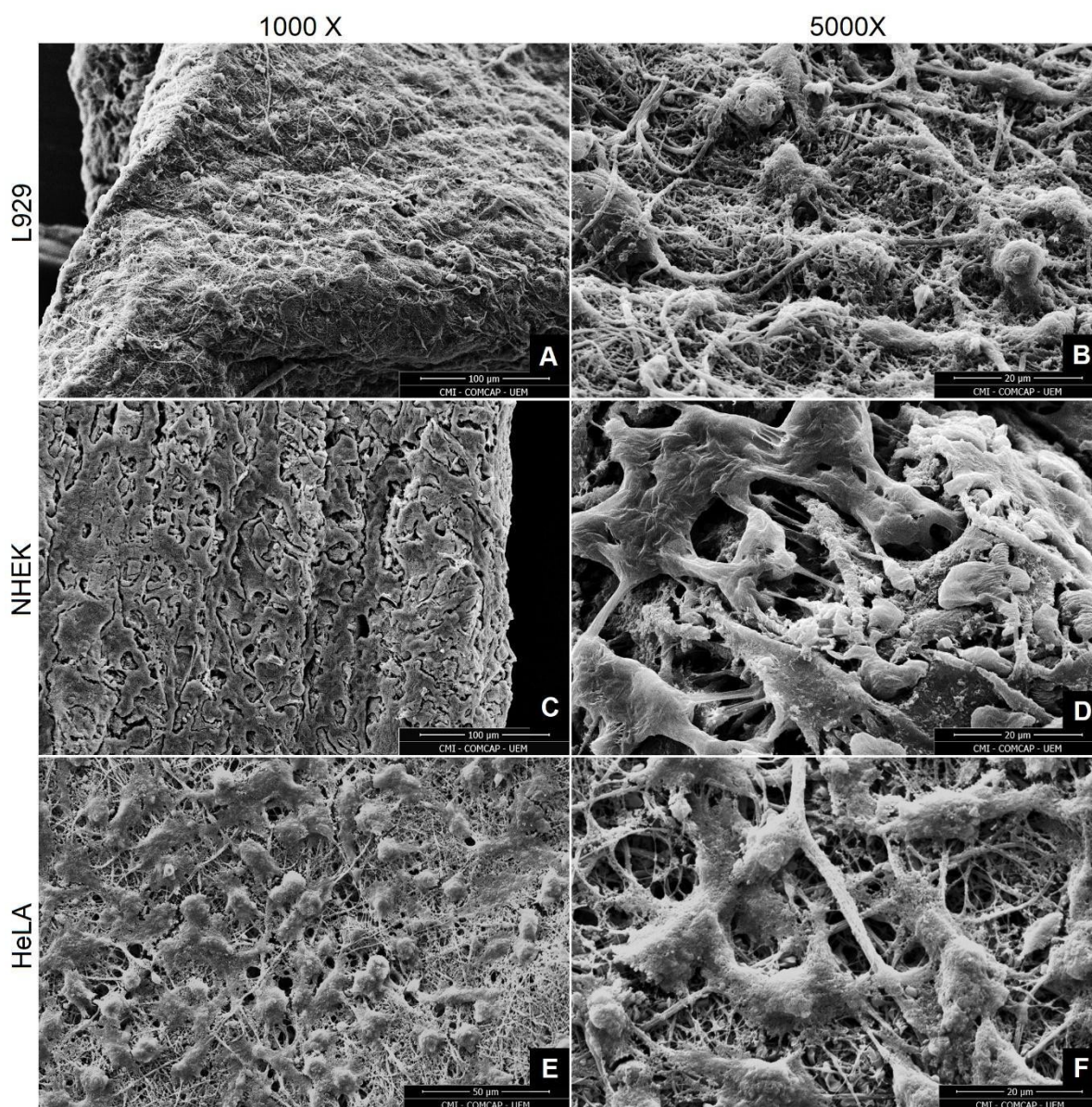


Figura 5. Caracterização do biodesign nanoestruturada polimérico de PVA/S.m colonizada com linhagens celulares. Microscopia eletrônica de varredura demonstrando **biodesign nanoestruturada polimérico de PVA/S.m colonizada com linhagem celular L929 - 1000X e 5000X ampliação respectivamente (A e B).** **Biodesign nanoestruturada polimérico de PVA/S.m colonizada com linhagem celular NHEK -**

1000X e 5000X ampliação respectivamente (C e D). **Biodesign nanoestruturada polimérico de PVA/S.m colonizada com linhagem celular HeLa - 1000X e 5000X ampliação respectivamente (E e F).**

NHEK: Queratinócitos da epiderme humana normal; L929: fibroblastos derivados da aréola subcutânea normal e do tecido conjuntivo adiposo de um rato macho C3H/Na, ATCC® CCL-1™; HeLa: Carcinoma cervical (ATCC CCL-2™); PVA: Álcool Polivinílico. S.m: *Solidago microglossa*. PVA/S.m: Álcool Polivinílico com *Solidago microglossa*.

DISCUSSÃO

A técnica de eletrofiação demonstrou elevada eficiência na obtenção de biodesigns poliméricos nanoestruturados, resultando em uma arquitetura fibrosa capaz de mimetizar a matriz extracelular (MEC) nativa, característica essencial para aplicações em engenharia tecidual. Os achados experimentais evidenciaram a formação de nanofibras contínuas, estruturalmente estáveis e com elevada porosidade, parâmetros fundamentais para a funcionalidade do biomaterial. De acordo com Sankar et al. (2017), scaffolds fibrosos com alta área superficial e porosidade favorecem a adesão celular e permitem adequada difusão de nutrientes e metabólitos, sendo determinantes para o sucesso do reparo e regeneração tecidual (Sabir *et al.*, 2012; Sales; Halpern; Cercato, 2016; Sankar *et al.*, 2017; Shingnaisui *et al.*, 2018). Ademais, a ausência de descontinuidades ou fraturas nas nanofibras, observada por microscopia eletrônica de varredura (MEV), reforça a integridade estrutural do biomaterial, validando sua aplicação como arcabouço tridimensional (Deldar *et al.*, 2017; Siddiqui *et al.*, 2018; Engebretson; Sikavitsas, 2012).

No que se refere à biocompatibilidade, os resultados demonstraram viabilidade celular superior a 80% em todas as linhagens avaliadas, confirmando o baixo potencial citotóxico do biodesign desenvolvido. Especificamente, foram observados índices de viabilidade de 89% para células HeLa, 94% para queratinócitos humanos (NHEK) e 83% para fibroblastos L929, indicando que a incorporação do extrato de *Solidago microglossa* não comprometeu a segurança biológica do sistema. Esses resultados estão em consonância com achados de Justin e Gayathri (2025), que reportaram viabilidade celular semelhante em sistemas poliméricos enriquecidos com compostos fenólicos, reforçando que biomateriais bioativos podem manter a homeostase celular *in vitro* sem induzir respostas adversas significativas. Dessa forma, os dados obtidos sustentam a hipótese de que o biomaterial apresenta adequada citocompatibilidade para aplicações biomédicas.

A análise morfológica das amostras revelou ainda elevada densidade celular distribuída de maneira homogênea, associada à deposição de componentes da matriz extracelular sobre as nanofibras. Esse padrão de colonização celular sugere a formação de um microambiente funcional capaz de induzir organização tecidual. As imagens de MEV

evidenciaram que as linhagens celulares não apenas aderiram ao biomaterial, mas colonizaram toda a sua estrutura tridimensional, configurando um comportamento semelhante à formação de tecido equivalente. Segundo Langer e Vacanti (2016), a capacidade de um scaffold em suportar adesão, proliferação e deposição de matriz é determinante para sua aplicação como substituto biológico em engenharia tecidual (Lanham-New, 2008; Langer; Vacanti, 2016; Leal; Tellis, 2015; Liang *et al.*, 2022). Adicionalmente, Lotfi *et al.* (2024) destacam que biomateriais bioativos capazes de induzir mineralização e estimular a secreção de fatores angiogênicos, como o VEGF, apresentam maior potencial regenerativo.

O potencial terapêutico do biodesign desenvolvido está diretamente relacionado à presença de compostos bioativos no extrato de *Solidago microglossa*, especialmente flavonoides como a quercetina. O extrato utilizado foi padronizado em, no mínimo, 1% de quercetin 3-O-rhamnoside, metabólito secundário amplamente reconhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Evidências da literatura demonstram que a quercetina desempenha papel relevante na osteogênese, promovendo a diferenciação de células-tronco mesenquimais em osteoblastos por meio da ativação das vias de sinalização ERK e p38 MAPK (Zhou *et al.*, 2015). Além disso, esse flavonoide é capaz de modular a expressão de fatores de transcrição osteogênicos, como RUNX2 e Osterix (OSX), fundamentais para a formação óssea (Huang *et al.*, 2020; Wong; Chin; Ima-Nirwana, 2020; Wang *et al.*, 2021). Esses mecanismos justificam a exploração do biomaterial em aplicações voltadas a doenças osteometabólicas, como a osteoporose.

A osteoporose caracteriza-se por um desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea, frequentemente associado à diminuição da atividade osteoblástica e ao aumento da reabsorção mediada por osteoclastos (Rachner *et al.*, 2011). Nesse cenário, biomateriais capazes de mimetizar a matriz extracelular e fornecer suporte estrutural e bioquímico adequado assumem papel central na engenharia de tecidos ósseos (O'Brien, 2011). A arquitetura nanoestruturada observada nos biodesigns poliméricos, com elevada porosidade e interconectividade, favorece a migração celular, a difusão de nutrientes e a deposição de matriz, fatores essenciais para a regeneração óssea (Ladd *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2021). A presença de estruturas compatíveis com MEC, evidenciada por MEV, reforça a capacidade do biomaterial em promover interação célula-matriz e organização tecidual inicial, aspectos diretamente relacionados à resistência mecânica do tecido ósseo (Florencio-Silva *et al.*, 2015).

Outro aspecto relevante refere-se ao papel do estresse oxidativo e da inflamação crônica na fisiopatologia da osteoporose. Esses fatores contribuem para a redução da atividade osteoblástica e aumento da reabsorção óssea (Almeida *et al.*, 2007). Nesse contexto, a incorporação do extrato de *Solidago microglossa* pode exercer efeito modulador no microambiente celular, por meio da liberação de compostos antioxidantes e anti-inflamatórios, favorecendo condições mais adequadas para processos regenerativos.

Adicionalmente, a abordagem proposta apresenta vantagens em relação às terapias convencionais para osteoporose, como o uso prolongado de bisfosfonatos e agentes biológicos, frequentemente associados a efeitos adversos sistêmicos, incluindo osteonecrose e distúrbios metabólicos (Liang *et al.*, 2022; Tonk *et al.*, 2022). Nesse sentido, a utilização de biodesigns eletrofiados permite a liberação controlada e localizada de compostos bioativos, reduzindo a exposição sistêmica e potencializando a segurança terapêutica (Chandra, 2021; Spezzia, 2014; Spezzia, 2017; Tonk *et al.*, 2022; Shi *et al.*, 2022).

A utilização de linhagens celulares como fibroblastos L929 e queratinócitos NHEK é amplamente descrita como modelo inicial para avaliação de citocompatibilidade de biomateriais, permitindo análise da viabilidade celular, adesão e interação célula-material em fases preliminares do desenvolvimento. Embora o biomaterial tenha demonstrado elevada citocompatibilidade e suporte à adesão e proliferação celular, a ausência de modelos celulares osteogênicos limita a inferência direta sobre regeneração óssea. Dessa forma, estudos futuros utilizando osteoblastos e células-tronco mesenquimais são necessários para avaliar o potencial osteoindutor do sistema.

Por fim, embora o presente estudo tenha sido conduzido com linhagens celulares não ósseas, os resultados obtidos fornecem evidências consistentes de biocompatibilidade, suporte estrutural e atividade bioativa. Esses achados indicam que os biodesigns poliméricos contendo extrato de *Solidago microglossa* apresentam potencial promissor para aplicações em engenharia de tecidos voltadas à regeneração óssea. Dessa forma, estudos futuros envolvendo modelos osteogênicos específicos e ensaios *in vivo* são necessários para consolidar sua aplicabilidade no desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras para o tratamento da osteoporose.

CONCLUSÃO

O presente estudo atingiu seu objetivo ao desenvolver e caracterizar um biodesign polimérico nanoestruturado à base de PVA incorporado com extrato de *Solidago microglossa*, demonstrando seu potencial para aplicações em engenharia tecidual com implicações na regeneração óssea. A técnica de eletrofiação mostrou-se eficiente na obtenção de uma matriz nanofibrilar com elevada porosidade e interconectividade, capaz de mimetizar a arquitetura da matriz extracelular, fornecendo suporte físico adequado para adesão, proliferação e organização celular.

Os ensaios biológicos evidenciaram elevada citocompatibilidade do sistema, com índices de viabilidade celular superiores a 80% em todas as linhagens avaliadas (HeLa, NHEK e L929), confirmando o baixo potencial citotóxico do biomaterial. Adicionalmente, a colonização celular homogênea e a deposição de matriz extracelular observadas indicam a formação de um microambiente funcional, compatível com os estágios iniciais de organização tecidual.

A incorporação do extrato de *Solidago microglossa*, padronizado em compostos fenólicos como a quercetina, agrega ao biodesign propriedades bioativas relevantes, especialmente relacionadas à modulação do estresse oxidativo e processos inflamatórios, fatores diretamente envolvidos na fisiopatologia da osteoporose. Embora não tenham sido empregados modelos celulares ósseos neste estudo, os resultados obtidos sugerem que o sistema desenvolvido apresenta características estruturais e biológicas compatíveis com aplicações futuras em regeneração óssea.

Dessa forma, os achados sustentam a aceitação da hipótese proposta, indicando que o biodesign polimérico desenvolvido constitui uma plataforma promissora para aplicações em engenharia de tecidos. Estudos adicionais, envolvendo modelos osteogênicos específicos e avaliações *in vivo*, são necessários para aprofundar a compreensão de seu potencial terapêutico no contexto da osteoporose.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Com base nos resultados promissores obtidos neste estudo, as perspectivas futuras direcionam-se para o aprofundamento das aplicações do biodesign nanoestruturado de álcool polivinílico (PVA) incorporado com extrato de *Solidago microglossa*, especialmente no contexto da engenharia tecidual e da regeneração óssea.

Investigações futuras devem incluir a avaliação do potencial osteogênico do biomaterial em linhagens celulares específicas, como osteoblastos e células-tronco mesenquimais, com análise de marcadores de diferenciação óssea, incluindo expressão gênica de RUNX2, osteocalcina (OCN) e fosfatase alcalina (ALP). Adicionalmente, estudos *in vivo* em modelos animais de osteoporose serão fundamentais para validar a eficácia biológica, a integração tecidual e a capacidade de regeneração óssea do scaffold desenvolvido.

Considerando a eficácia da matriz nanofibrosa obtida por eletrofiação, futuras pesquisas podem focar na otimização da formulação, incluindo ajustes na concentração polimérica, incorporação de nanopartículas bioativas (como hidroxiapatita ou nanopartículas metálicas) e modulação da liberação controlada de compostos fenólicos, como a quercetina, visando potencializar os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e osteoindutores.

A expansão dos estudos também pode envolver a utilização de modelos tridimensionais avançados de cultura celular (3D), como sistemas organoides e bioreatores, permitindo uma avaliação mais realista da interação célula-material. Ensaios pré-clínicos e clínicos poderão consolidar a base científica necessária para a translacionalidade do biomaterial, visando sua aplicação em terapias regenerativas para defeitos ósseos críticos e osteoporose.

Adicionalmente, novas abordagens de extração e padronização do extrato de *Solidago microglossa* podem ser exploradas, com foco na obtenção de compostos bioativos específicos com maior pureza e reprodutibilidade. O desenvolvimento de processos produtivos escaláveis, sustentáveis e economicamente viáveis será essencial para viabilizar a aplicação industrial do biomaterial.

Por fim, esta linha de pesquisa apresenta forte caráter interdisciplinar, integrando ciência dos materiais, engenharia biomédica, farmacologia e medicina regenerativa, com potencial para gerar soluções inovadoras e de alto impacto no tratamento de doenças ósseas e na engenharia de tecidos.

REFERÊNCIAS

AKERS, R. M.; DENBOW, D. M. Bones and skeletal system. *Anatomy & Physiology of Domestic Animals*. Iowa: Blackwell Publishing, p. 131-168, 2008.

ALMAZÁN, A. A. et al. Status atual do diagnóstico e manejo da osteoporose. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, 2022.

ALMEIDA, M., Han, L., Martin-Millan, M., O'Brien, C. A., & Manolagas, S. C. (2007). Oxidative stress antagonizes Wnt signaling in osteoblast precursors by diverting β -catenin from T cell factor to forkhead box O-mediated transcription. *Journal of Biological Chemistry*, 282(37), 27298–27305.

ANDIA, Denise Carleto; CERRI, Paulo Sérgio; SPOLIDORIO, Luis Carlos. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 35, n. 2, p. 191-198, 2013.

ATALA, Anthony et al. (Ed.). *Princípios da medicina regenerativa*. Imprensa acadêmica, 2018.

AZIZIYEH, Rima et al. O peso da osteoporose em quatro países latino-americanos: Brasil, México, Colômbia e Argentina. *Journal of medical economics*, v. 22, n. 7, p. 638-644, 2019.

BAGATINI, Margarete Dulce et al. Efeitos citotóxicos de infusões (chá) de *Solidago microglossa* DC.(Asteraceae) sobre o ciclo celular de *Allium cepa*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, p. 632-636, 2009.

BELLINI, F. R. *Fundamentos de Histologia*. Curitiba: Editora CRV, 2018.

C ECHAVE, Mari et al. Gelatina como biomaterial para engenharia de tecidos. *Current pharmaceutical design*, v. 23, n. 24, p. 3567-3584, 2017.

CERRI, Paulo Sérgio. Osteoblastos engolfam corpos apoptóticos durante a formação do osso alveolar na maxila do rato. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, v. 286, n. 1, p. 833-840, 2005.

CHANDRA, Abhishek; RAJAWAT, Jyotika. Envelhecimento esquelético e osteoporose: mecanismos e terapêuticas. *Revista internacional de ciências moleculares*, v. 22, n. 7, p. 3553, 2021.

CHIEW, K. H. et al. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2016.

CRUZ, E. et al. Nanofibras de policaprolactona colonizadas por células HeLa: uma alternativa para investigação in vitro de infecção fúngica. *Future Microbiology*, v. 18, n. 4, p. 199-213, 2023.

DELDAR, A. et al. Bone tissue engineering: scaffolds, stem cells, and growth factors. *Journal of Cellular Physiology*, v. 232, n. 10, p. 2685–2697, 2017.

DE FREITAS, Gisely Rocha; DESTEFANI, Afrânio Côgo. Bioengenharia tecidual em doenças renais: uma ponte entre o transplante e a medicina regenerativa. AYA Editora, 2022.

DE FREITAS, Mariana V. et al. Influence of aqueous crude extracts of medicinal plants on the osmotic stability of human erythrocytes. *Toxicology in Vitro*, v. 22, n. 1, p. 219-224, 2008.

FLORENCIO-SILVA, R., Sasso, G. R. S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International*, 2015, 421746.

FURLANI, J. C.; JUNIOR, H. M.; PINTO, A. V. de S.; DUARTE, D. Regeneração Óssea Guiada. Editora Napoleão, 2021.

GASTALDI, Bruno et al. *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae), a medicinal plant from South America. A comprehensive review: ethnomedicinal uses, phytochemistry and bioactivity. 2018.

GOULART, Stella et al. Avaliação anti-inflamatória de *Solidago chilensis* Meyen em modelo murino de pleurisia. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 113, n. 2, p. 346-353, 2007.

GUARNIERO, Roberto; OLIVEIRA, Lindomar Guimarães. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. *Rev Bras Ortop*, v. 39, n. 9, p. 477-85, 2004.

HUANG, X. et al. The role of quercetin in bone metabolism and osteoporosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 130, 110487, 2020.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

JUSTIN, L.; GAYATHRI, R. Fabrication and Characterisation of Chitosan/ Tricalcium Phosphate/ Quercetin Doped Magnesium Membranes for Guided Bone Regeneration. *Texila International Journal of Public Health*, v. 13, n. 2, 2025.

KANIS, John A. et al. Revisão da diretriz do American College of Physicians sobre o tratamento da osteoporose. *Osteoporose Internacional*, v. 29, p. 1505-1510, 2018.

KATCHBURIAN E, CERRI PS. Formação e destruição óssea. In: Cardoso RJA, Gonçalves EAN. *Cirurgia para implantes*. São Paulo: Artes Médicas; 2002. p. 437-45.

Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, Sexton G, Fennell J, O'Rourke S, et al. Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2).

KNIGHT, Eleanor; PRZYBORSKI, Stefan. Advances in 3D cell culture technologies enabling tissue-like structures to be created in vitro. *Journal of anatomy*, v. 227, n. 6, p. 746-756, 2015.

LANHAM-NEW, S.A. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 67, p. 163-76, 2008.

LANGER, Robert; VACANTI, Joseph. Advances in tissue engineering. *Journal of pediatric surgery*, v. 51, n. 1, p. 8-12, 2016.

Ladd, M. R., Lee, S. J., Stitzel, J. D., Atala, A., & Yoo, J. J. (2011). Co-electrospun dual scaffolding system with potential for muscle–tendon junction tissue engineering. *Biomaterials*, 32(6), 1549–1559.

LAWTON, K., LE, H., TREDWIN, C., HANDY, R. D., 2019, “Carbon Nanotube Reinforced Hydroxyapatite Nanocomposites As Bone Implants: Nanostructure, Mechanical Strength And Biocompatibility” *Int J Nanomedicine*. Oct. 4:7947-7962.

LEAL, R. L.; TELLIS, C. J. M.; *Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão*. *Revista Fitos*, v. 9, n. 4, p. 253-303, 2015.

LIANG, Bo et al. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cellular & Molecular Biology Letters*, v. 27, n. 1, p. 72, 2022.

LOBB, David C.; DEGEORGE JR, Brent R.; CHHABRA, A. Bobby. Substitutos de enxerto ósseo: conceitos atuais e expectativas futuras. *The Journal of hand surgery*, v. 44, n. 6, p. 497-505. e2, 2019.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

LOTFI, M. S. et al. Quercetin-based biomaterials for enhanced bone regeneration and tissue engineering. *Tissue and Cell*, v. 86, 102626, 2024.

LYSAGHT, Michael J.; JAKLENEC, Ana; DEWEERD, Elizabeth. Great expectations: private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine, and stem cell therapeutics. *Tissue Engineering Part A*, v. 14, n. 2, p. 305-315, 2008.

MACKIE EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:1301-5.

MANOLAGAS, Stavros C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*, v. 21, n. 2, p. 115-137, 2000.

MARQUES, M. A. A. et al. Caracterização das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos para tratamento da osteoporose utilizados no Brasil. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 20, n. 3, p. 183-188, 2016.

MARQUES, M. A. A. et al. Osteoprotective Effects of *Tribulus terrestris* L.: Relationship Between Dehydroepiandrosterone Levels and Ca²⁺-Sparing Effect. *Journal of Medicinal Food*, v. 22, n. 3, p. 241-247, 2019.

MEBAREK, S. et al. Phospholipases of mineralization competent cells and matrix vesicles: roles in physiological and pathological mineralizations. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 14, n. 3, p. 5036–5129, 1 mar. 2013.

MOREL, A. F. et al. Antimicrobial activity of extractives of *Solidago microglossa*. *Fitoterapia*, v. 77, n. 6, p. 453-455, 2006.

MURPHY, Ashley R. et al. Scaffolds for 3D in vitro culture of neural lineage cells. *Acta biomaterialia*, v. 54, p. 1-20, 2017.

O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*, 14(3), 88–95.

ORNITZ, David M.; ITOH, Nobuyuki. A via de sinalização do fator de crescimento de fibroblastos. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, v. 4, n. 3, p. 215-266, 2015.

PAIM, Ágata. Desenvolvimento de biomateriais eletrofiados, biorreatores e modelos fenomenológicos para a engenharia de tecidos. 2017.

OLIVEIRA, Lindomar G. Osteoporose: guia para diagnóstico, prevenção e tratamento. In: *Osteoporose: guia para diagnóstico, prevenção e tratamento*. 2002. p. 431-431.

PINHEIRO, Marcelo M. et al. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos-The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Revista brasileira de reumatologia*, v. 50, p. 113-120, 2010.

TIYEK, I. et al. Electrospun nanofibers for bone tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering C*, v. 97, p. 758–771, 2019.

Rachner, T. D., Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2011). Osteoporosis: now and the future. *The Lancet*, 377(9773), 1276–1287.

RAISZ, Lawrence G.; RODAN, Gideon A. Embryology and cellular biology of bone. In: *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. Academic Press, 1998. p. 1-22.

RIBEIRO, Ana Flávia de C. et al. A osteoporose e os distúrbios endócrinos da tireóide e das gônadas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, p. 228-236, 2003.

REGINSTER, Jean-Yves et al. Eficácia e segurança dos medicamentos anti-osteoporose atualmente comercializados. *Melhores Práticas e Pesquisa em Endocrinologia Clínica e Metabolismo*, v. 6, pág. 809-834, 2014.

ROQUE, W.L.; SOUZA, A.C.A.; BARBIERI, D.X. Característica de Euler Poincaré aplicada para identificar baixa densidade óssea a partir de imagens tomográficas de vértebras. *Rev Bras Reumatol*, 2009.

SABIR, S. M. et al. Antioxidant and hepatoprotective activity of ethanolic extract of leaves of *Solidago microglossa* containing polyphenolic compounds. *Food Chemistry*, v. 131, n. 3, p. 741-747, 2012.

SALES, P.; HALPERN, A.; CERCATO, C. O essencial em endocrinologia. 1.ed. Rio de Janeiro: Rocca, 2016.

SANKAR, Sharanya et al. Electrospun fibers for recruitment and differentiation of stem cells in regenerative medicine. *Biotechnology journal*, v. 12, n. 12, p. 1700263, 2017.

SHI, G. et al. Traditional Chinese Medicine Compound-Loaded Materials in Bone Regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 10, 851561, 2022.

SIQUEIRA, D. Osteoporose: Uma Análise Ultraestrutural do Tecido Ósseo em Camundongos C57 e ApoEKO Ovariectomizados. 2014.

SLUPSKI W.; JAWIEN P., NOWAK, B. Botanicals in Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1609, 2021.

SOUZA, Douglas MF DE et al. Anatomical, phytochemical and histochemical study of *Solidago chilensis* Meyen. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 90, p. 2107-2120, 2017.

SOUZA, M. F. B. Plantas medicinais com potencial terapêutico ansiolítico no Brasil: Uma revisão de literatura. Trabalho de conclusão de curso – TCC. Universidade Federal do Mato Grosso, Sinop, 2019.

SPEZZIA, S. Manifestações Ósseas Bucais da Osteoporose. 2017.

SPINELLI, F. M. et al. Advances in biomaterials for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 107, n. 5, p. 1417–1427, 2019.

TAKAYANAGI H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodontal Res*. 2005;40:287-93.

TONK, C. H. et al. Therapeutic Treatments for Osteoporosis—Which Combination of Pills Is the Best among the Bad? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 3, p. 1393, 26 jan. 2022.

TORTORA, G.I. *Princípios de Anatomia e Fisiologia*, 12 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2010.

VECHIA, C. A. D. et al. Isolamento químico e validação analítica por cromatografia líquida de alta eficiência de quercitrina em *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 18, p. 288-296, 2016.

VOGAS, Rityello S. et al. Avaliação do potencial antiinflamatório de *Solidago microglossa* (Arnica-brasileira) in vivo e seus efeitos na atividade do PPAR γ . *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 2, pág. e20191201, 2020.

WANG, Weiyu et al. As atividades biológicas, estabilidade química, metabolismo e sistemas de entrega da quercetina: Uma revisão. *Tendências em ciência e tecnologia de alimentos*, v. 56, p. 21-38, 2016.

WONG, S.K.; CHIN, K.Y.; IMA-NIRWANA, S. Quercetin as an Agent for Protecting the Bone: A Review of the Current Evidence. *Int J Mol Sci*, v. 21; n. 17; p. 6448, 2020.

ZHANG, Weidong et al. Immunoporosis: Role of immune system in the pathophysiology of different types of osteoporosis. *Frontiers in endocrinology*, v. 13, p. 965258, 2022.

ZHOU, Y. The Effect of Quercetin on the Osteogenic Differentiation and Angiogenic Factor Expression of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *PLoS ONE*, v. 10, n. 6, e0129605, 2015.