

## **Biomembranas à base de quitosana e aplicação na cicatrização de úlceras cutâneas**

Chitosan-based biomembranes and application in skin ulcer healing

Neusa Barros Dantas Neta<sup>1</sup>; Ana Flávia Machado de Carvalho<sup>2</sup>; Anne Karollyne de Freitas Bonfim Figueiredo<sup>3</sup>; Rilkaelle Gomes de Melo Cerqueira<sup>4</sup>; Marcos André Arrais de Sousa<sup>5</sup>; Marcos Aurélio Alves de Santana<sup>6</sup>; Yara Duarte Santos<sup>7</sup>

1. Doutora. Docente FACID/ Wyden
2. Doutora. Docente FACID/ Wyden
3. Enfermeira. Docente FAESF
4. Enfermeira. Mestranda em Biotecnologia e atenção básica em saúde- FACID/ Wyden
5. Farmacêutico. Docente FAESF
6. Farmacêutico. Docente FAESF
7. Bióloga (UFPI). Técnica de laboratório FAESF

### **RESUMO**

As biomembranas são compostos obtidos através de bioprodutos e apresentam significativa eficácia, acelerando o processo de adesão e desenvolvimento celular constantes, por este fato, têm sido muito utilizadas com fins curativos para o tratamento de feridas e queimaduras. O objetivo deste estudo foi analisar a aplicação das biomembranas à base de quitosana sobre a cicatrização de úlceras cutâneas. Foram analisadas publicações novas frente ao uso de biomembranas de quitosana para tratamentos cutâneos, utilizando como base a quitosana e biomembranas, através de buscas em bases de dados científicos. Foram analisadas propriedade bactericidas, fungicidas e a atividade regenerativa do tecido. Através do estudo, ficou nítido a capacidade de regeneração celular, a capacidade de carrear o fármaco de maneira controlada e segura, por se adequar ao corpo e assim proteger o mesmo de bactérias. Esses fatores mostram o quanto esse biomaterial é promissor no que tange cicatrização e bem estar do paciente.

**Palavras-chave:** Biomembrana. Quitosana. Cicatrização

### **ABSTRACT**

Biomembranes are compounds obtained through bioproducts and have significant efficacy, accelerating the process of adhesion and constant cell development, therefore, have been widely used for curative purposes for the treatment of wounds and burns. The aim of this study was to analyze the application of chitosan-based biomembranes on the healing of skin ulcers. New publications were analyzed regarding the use of chitosan biomembranes for skin treatments, using chitosan and biomembranes as basis, through searches in scientific databases. Bactericidal properties, fungicides and tissue regenerative activity were analyzed. Through the study, the ability of cell regeneration, the ability to carry the drug in a controlled and safe manner, to fit the body and thus protect it from bacteria, became clear. These factors show how promising this biomaterial is in terms of patient healing and well-being.

**Keywords:** Biomembrane. Chitosan. Healing

## INTRODUÇÃO

A quitosana é um polímero que chama a atenção de pesquisadores, por ser um polissacarídeo de cadeia linear, obtido pelo processo de desacetilação da quitina (1). A quitina é um polissacarídeo muito abundante na natureza, encontrada no exoesqueleto de diversos invertebrados, tais como crustáceos, insetos e moluscos, na parede celular de algumas algas, fungos e leveduras (2).

Esse polissacarídeo é gerado dos resíduos gerados no beneficiamento de camarões, por meio de reações químicas (3). Dentre as principais características da quitosana, pode-se citar: possibilidade de ser quimicamente modificada, ser processada em diferentes formas (soluções, esponjas, filmes, membranas, gel, entre outros) e ser um polieletrólito em meio ácido. (4)

Quitina e quitosana apresentam propriedades muito interessantes, tais como biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixas toxicidade e alergenicidade e atividades antimicrobiana e hemostática, que abrem grandes perspectivas para aplicações nas áreas médica. Ressalta-se ainda como principais propriedades biológicas da quitosana a atividade microbiana e cicatrizante. Azuma et al. (5) em sua revisão da literatura cita a quitosana como um polímero natural muito estudado para o reparo da pele. Pode ser utilizada como agente gelificante, excipientes para dar consistência a cremes, matrizes em adesivos, curativos tipo esponja, hidrogéis, membranas e adesivos em sistemas de liberação transdérmica.

Em razão de afetarem milhões de pessoas em todo o mundo, as feridas são consideradas uma epidemia escondida (6). Ferida significa o rompimento da estrutura e das funções normais do tegumento e seu processo de cicatrização. Desta forma, a palavra reporta-se a uma cascata de eventos que inicia com o trauma e termina com o fechamento completo e organizado da ferida com o tecido cicatricial. (7)

As feridas têm um elevado impacto tanto a nível individual como econômico, o que torna esta problemática de enorme relevância para a comunidade científica (6). Também denominadas de úlceras, sua cicatrização é o desfecho de interesse no tratamento. Entretanto, seu tratamento possui elevados custos para as políticas em saúde e impacta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos. (8)

Assim, devido a abundância da matéria prima e ao baixo custo, esses polímeros têm despertado muito interesse nas áreas acadêmica e industrial (3).

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi analisar a aplicação das biomembranas à base de quitosana sobre a cicatrização de úlceras cutâneas, justificando-se devido ao fato de a quitosana ser um biomaterial abundantemente encontrado na natureza e que tem apresentado bons resultados com efeitos cicatriciais.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui uma revisão de literatura sistematizada de caráter analítico a respeito das biomembranas à base de quitosana com aplicação na cicatrização de úlceras cutâneas. Foram desenvolvidas buscas em bases de dados científicas como *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *PUBMED*, *SCIELO* e *PERIÓDICOS CAPES*, por meio dos termos de busca “*biomembrane*”, “*chitosan*” “*healing*” e “*cicatrization*” e operador boleano “*and*”.

A coleta de dados foi realizada entre julho a setembro de 2019. Foram incluídos os artigos que tratavam sobre a aplicação de biomembrana a base de quitosana na cicatrização de úlceras cutâneas, seja pura ou associada a outro biocomposto, dos últimos 10 anos, disponíveis gratuitamente. Foram excluídos os artigos que tratavam de aplicações da quitosana em outros fins terapêuticos.

Após a seleção do material conforme os critérios de inclusão previamente definidos, foram seguidos, nessa ordem, os seguintes passos: leitura exploratória, leitura seletiva (escolha do material que se adequam aos objetivos e tema deste estudo), leitura analítica, finalizando com a realização de leitura interpretativa e redação. Após estas etapas, os resultados foram agrupados em formato de tabela, em que se colocou o(s) autor (es), ano, país, faixa etária, tamanho da amostra, objetivo, tipo de estudo e resultados. O percurso metodológico utilizado nesta revisão foi também evidenciado através da figura 1.

**Figura 1 – Esquema metodológico utilizado para a revisão**

Fonte: própria do autor



## RESULTADOS

Foram encontrados 39 artigos científicos sobre o tema. Após leitura e análise seletiva considerando os critérios de inclusão a quantidade final de artigos selecionados totalizaram 8, organizados em forma de tabela (Quadro 1).

**Quadro 1 – Relação dos artigos incluídos na revisão de literatura sistematizada**

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Resultados</b>
Piguinelli et al	2019	Brasil	Duas amostras, com nanocitosano e óleo de Buriti para criar biocomposto.	Experimental	O novo biocomposto intensificou as características esperadas, de regeneração celular.
Tongyi et al	2018	China	Camundongos fêmeas para tratamento de feridas cutâneas.	Experimental	Promoveu a cicatrização acelerada de feridas, melhorando a formação de tecido de granulação através da composição reepitelizada e neovascularizada.
Carvalho et al	2015	Nova Zelândia	Quatorze coelhos com laminectomia para testar membranas de quitosana.	Experimental	Efeito organizador no processo de cicatrização pós-operatória, apresentando tecido regenerado organizado e integrado ao tecido.
Franco, PB	2014	Brasil	Quitosana em pó e 250g de casca de banana nanica verde para criação das membranas.	Experimental	Mantiveram a umidade, transparência, são maleáveis podendo ser usadas como curativo primário diretamente na ferida, e permitem troca de vapor de água entre a ferida e o meio ambiente.
Martins et al	2013	Brasil	Quatro equinos adultos com feridas para testar membrana de quitosana.	Experimental	Intensificou a formação do tecido de granulação, destacando potencial efeito reparador, porém não houve interferência no tempo de cicatrização.
Shahram et al	2013		Trinta ratas fêmeas com lesão pós operatória, para testar barreira de adesão com filme de quitosana-gelatina.	Experimental	Tiveram um efeito de redução insignificante na adesão pós-operatória, e a amostra com mais de 25% em peso de quitosana não teve nenhum efeito na redução da formação de adesão, mas também aumentou a inflamação perto do ceco.
Citgez et al	2012	Turquia	Quarenta e oito ratas para tratamento com aplicação de quitosana.	Experimental	Efeito positivo da quitosana no processo de cologenação na cicatrização da anastomose colônica.
Chuan et al	2012	China	Seis pacientes quelóides e seis pacientes com cicatrizes hipertróficas.	Experimental	Inibi a proliferação de fibroblastos e a secreção de colágeno, prevenindo queloides.

## DISCUSSÃO

O peptídeo OH-CATH30 (OH30) da cobra-rei encapsulado em nanopartículas de carboximetilquitosana (CMCS-OH30 NP) utilizado em modelos animais para tratamento de cicatrização de feridas acelerou significativamente a cicatrização de feridas em comparação com a administração isoladamente de nanopartículas de carboximetilquitosana ou o bioativo OH30 da cobra-rei. O exame histopatológico sugeriu que o composto de Nanopartículas de carboximetilquitosana carregadas com peptídeo bioativo OH-CATH30 da cobra-rei promoveu a cicatrização de feridas, melhorando a formação de tecido de granulação através da composição reepitelizada e neovascularizada. (9)

Em estudo na Nova Zelândia com 14 coelhos verificou-se a atividade das membranas híbridas de quitosana no processo de cicatrização após cirurgia de laminectomia lombar. Os resultados deste estudo demonstraram claramente que a quitosana híbrida teve um efeito organizador no processo de cicatrização pós-operatória. Com o uso da membrana híbrida de quitosana foi observado um tecido bem organizado, integrado no tecido ósseo vertebral circundante, com sinais de tecido ósseo regenerativo em continuidade com o osso nativo. (10)

Shahram et al (11), avaliaram a utilização de filmes de quitosana-gelatina como barreira de adesão pós-operatória em modelo de ceco de rato. As aderências pós-operatórias são fatores complicadores da cirurgia abdominal e podem resultar em dor, infertilidade e obstrução intestinal potencialmente letal. O estudo realizado em 30 ratos fêmeas mostraram que os filmes de quitosana-gelatina tiveram um efeito de redução insignificante na adesão pós-operatória.

Em um estudo experimental na Turquia com quarenta e oito ratos fêmeas albinas Wistar avaliou-se os efeitos da quitosana na cicatrização e resistência da anastomose colônica. No sétimo dia, o grupo que utilizou quitosana apresentou score médio significativamente maior de colagenização ( $p = 0,007$ ) e pressão de ruptura significativamente maior ( $p = 0,038$ ). Nesse estudo a quitosana apresentou resultados positivos no processo de colagenização na cicatrização da anastomose colônica. No entanto, a quitosana utilizada nesse estudo foi em forma de pó, e não em forma de biomembranas. (12)

Em estudo realizado no Departamento de Cirurgia Plástica em um Hospital em Xangai na China para examinar o efeito da quitosana nos fibroblastos derivados de cicatrizes hipertróficas e tecidos quelóides revelou que a quitosana tem potencial para ser usada como agente de cicatrização e reparo de tecidos. Neste estudo, fibroblastos de cicatriz hipertrófica, fibroblastos quelóides e fibroblastos dérmicos normais foram cultivados na presença ou na ausência de doses indicadas de quitosana durante 72 horas. Os resultados do ensaio mostraram que fibroblastos derivados de cicatrizes hipertróficas e fibroblastos quelóides apresentaram taxas proliferativas mais altas que os fibroblastos dérmicos normais sem tratamento com quitosana ( $P < 0,01$ ) e a quitosana inibiu a proliferação de fibroblastos derivados de cicatrizes hipertróficas e fibroblastos quelóides de uma

maneira dependente da dose. 320  $\mu\text{g}$  / mL de quitosana reduziram a proliferação de fibroblastos derivados de cicatrizes hipertróficas para <70% em comparação ao controle ( $P < 0,01$ ). A proliferação de fibroblastos quelóides foi reduzida em quase 40% quando tratada com quitosana a 320  $\mu\text{g}$  / ml ( $P < 0,01$ ). (13)

Franco (14) desenvolveu e caracterizou membranas de quitosana e casca de banana verde com objetivo de alternativa terapêutica para a cicatrização de feridas cutâneas. Para a preparação das membranas a base de quitosana, foram estudados dois diferentes métodos de extração dos princípios ativos da casca de banana verde, o método da decoção e da secagem. Para a extração dos princípios ativos utilizou-se os métodos de decoção e secagem. As características mecânicas das membranas formadas foram satisfatórias em ambos os métodos. O desenvolvimento de membranas a base de quitosana e casca de banana verde resultou em membranas com características adequadas para a utilização em feridas cutâneas com objetivo de tornar o processo de cicatrização mais eficiente.

Utilizou-se membrana de quitosana em feridas cutâneas induzidas experimentalmente em uma amostra de quatro equinos, com peso médio de 330kg com idade variando entre cinco a oito anos. As membranas a base de quitosana foram produzidas através do método de evaporação de solvente, usando uma solução aquosa de ácido acético glacial (1,0% w/w) como solvente. No terceiro dia após a indução das feridas às características físicas das feridas e das membranas de quitosana foram avaliadas. As avaliações se repetiram a cada sete dias até a cicatrização se concretizar. No grupo tratado, as feridas receberam a membrana de quitosana e, no grupo controle, foi realizado apenas higienização com solução de cloreto de sódio 0,9%. Os resultados revelaram que a membrana de quitosana não influenciou no tempo de cicatrização. Apesar dos resultados obtidos, as membranas a base de quitosana podem ser associadas à outras substâncias com potencial de cicatrização com objetivo de influenciar positivamente no tratamento de feridas cutâneas. (15)

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, as biomembranas a base de quitosana, tem se mostrado cada vez mais promissoras no tratamento de feridas cutâneas, promovendo regeneração segura e rápida do tecido, uma vez que, se adequam no corpo e liberam fármaco de forma controlada e protegida de microorganismos patogênicos, dessa forma, proporciona mais conforto e qualidade de vida para o paciente. Contudo, faz se necessário novos estudos para otimizar o material e expandir o uso do mesmo.

## REFERÊNCIAS

1. Silva JRF. Obtenção e caracterização do compósito nanoquitosana / óleo de buriti (*mauritia flexuosa* L.) com potencial para uso na cicatrização de feridas [Programa de pós-graduação em genética e toxicologia aplicada – mestrado profissional]. Canoas: Universidade Luterana do Brasil; 2017.
2. Kmiec M, Pighinelli L, Tedesco MF, Silva MM, Reis V. Chitosan – Properties and Application in Dentistry. *Adv Tissue Eng Regen Med, Open Access*, vol. 2, 2017.
3. Pinto AS. Otimização de processos de obtenção de quitina e quitosanado exoesqueleto do camarão amazônico (*Macrobrachium amazonicum*, HELLER, 1863) [Programa de pós-graduação em ciência e tecnologia de alimentos]. Belém: Universidade Federal do Pará - UFPA; 2014.
4. Arnaud TMS. Preparação, caracterização e aplicação de nanocompósitos de quitosana / quantum dots fluorescentes. [Tese Doutorado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE; 2012.
5. Azuma K, Izumi R, Osaki T, Ifuku S, Morimoto M, Saimoto H, et al. Chitin, Chitosan, and Its Derivatives for Wound Healing: Old and New Materials. *J. Funct. Biomater.* 2015, 6, 104-142.
6. Organização mundial da saúde. The World Health Report 2008: Primary Health Care Now More Than Ever.
7. Eberhardt TD, Dias CFC, Fonseca GGP, Kessler M, Soares RSA, Lima SBS. Cicatrização de feridas: Análise das tendências em teses e dissertações. *Rev. Enferm UFSC*. Abr/Jun 2015; 5(2): 387-395.
8. Dias TYAF, Costa IKF, Salvetti MG, Mendes CKTT, Dias GVT. Influência da assistência e características clínicas na qualidade de vida de portadores de úlcera venosa. *Acta paul. enferm.*, São Paulo, v. 26, n. 6, p. 529-534, Dec. 2013.
9. Sun T, Zhan B, Zhang W, Qin D, Xia G, Zhang H, et al. Carboxymethyl chitosan nanoparticles loaded with bioactive peptide OH-CATH30 benefit nonscar wound healing. *International Journal of Nanomedicine*, v. 13, p. 5771–5786, 25 set. 2018.
10. Carvalho M, Costa LM, Pereira JE, Shirotsaki Y, Hayakawa S, Santos JD, et al. The role of hybrid chitosan membranes on scarring process following lumbar surgery: post-laminectomy experimental model. *Neurological Research*, v. 37, n. 1, p. 23–29, jan. 2015.
11. Shahram E, Sadraei SH, Kaka G, Khoshmohabat H, Hosseinalipour M, Panahi F, et al. Evaluation of chitosan–gelatin films for use as postoperative adhesion barrier in rat cecum model. *International Journal of Surgery*, v. 11, n. 10, p. 1097–1102, 1 dez. 2013.
12. Citgez B, Cengiz AN, Akgun I, Uludag M, Yetkin G, Bahat N, et al.,. Effects of chitosan on healing and strength of colonic anastomosis in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 27, n. 10, p. 707–712, out. 2012.
13. Chuan Lv, Haiying Dai, Xin Xing, Jingde Zhang. The systematic effects of chitosan on fibroblasts derived from hypertrophic scars and keloids. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, v. 78, n. 4, p. 520, 7 jan. 2012.
14. Franco PB. Desenvolvimento e caracterização de membranas de quitosana e casca de banana verde para cicatrização de feridas cutâneas. 22 jul. 2014.
15. Martins EAN, Invernizzi MS, Campos MGN, Teodoro PA, Contieri MB, Silva LCLC. Emprego de membrana de quitosana em feridas cutâneas induzidas experimentalmente em equinos. *Ciência Rural*, v. 43, n. 10, p. 1824–1830, out. 2013.
16. Pighinelli L. et al. New process for obtaining nanochitosan/ buriti oil (*Mauritia flexuosa*) biocomposite: a biomaterial for regenerative medicine and tissue engineering. In: [s.l.: s.n.]. p. 177–191.