

## BIOMATERIAIS LIOFILIZADOS DE QUITOSANA: UMA PERSPECTIVA PROMISSORA PARA A REGENERAÇÃO TECIDUAL

Wesley Castro da Silva (1); Cristina Kelly Toscano Gaião (1); Laryssa Mirelle da Silva(2); Demis Ferreira de Melo (3); Rosemary Sousa Cunha Lima(4)

*Universidade Estadual da Paraíba-UEPB; wesleycastros@hotmail.com (1); criistiinakelly@hotmail.com (1); lary.msilva@hotmail.com (2); demisz@gmail.com (3); rosaysousa1@hotmail.com (4)*

**RESUMO:** Vários estudos mostram a atividade da quitosana no processo de cicatrização de feridas na forma de membranas, como arcabouços para proliferação de células usadas em implantes e teve ainda participação na produção de uma nova forma farmacêutica desenvolvida recentemente: a folha vaginal. Visando a atualização do tema e a determinação de novas perspectivas relacionadas a estes biomateriais obtidos por liofilização, este trabalho objetivou reunir as pesquisas atuais, a partir de uma revisão sistemática da literatura utilizando como base de dados Medline, Lilacs e SciELO, fundamentando-se na leitura da introdução, metodologia e conclusão dos trabalhos encontrados, e apresenta as possibilidades de estudos que os mesmos oferecem para a área biomédica. O estudo desses biomateriais e a utilização deste polímero tem sido aperfeiçoada e otimizada com métodos de modificações químicas e associações com outras moléculas, tanto para promover uma mudança na cinética de liberação quanto na ação terapêutica desejada, se mostrando promissora para seu uso e abrindo espaço para novas pesquisas utilizando os métodos já citados para aplicações mais diversas.

Palavras-chave: Biomateriais, Quitosana, Regeneração, Liofilização.

Palavras-chaves:

### INTRODUÇÃO

A grande incidência de pessoas com lesões cutâneas como queimaduras e úlceras e a baixa disponibilidade de doadores foram fatores que propiciaram a necessidade de desenvolvimento de biomateriais (ALMEIDA, 2009).

Resende (2014) cita que o termo biomaterial indica qualquer substâncias, sintética ou natural, ou mistura usada em aplicações biomédicas que interagem com os sistemas biológicos com a intenção de tratar, expandir ou substituir quaisquer

tecidos, órgãos ou funções do corpo. É necessário que esses dispositivos cumpram sua função sendo seguros, confiáveis, economicamente viáveis e de forma aceitável (POLAK, 2010). Rodrigues (2013) diz que um biomaterial tem que ter a capacidade de apresentar uma resposta adequada a uma situação específica e que o material deve ser aceito pelos tecidos que estão próximos e por outras partes do corpo, ou seja, um fator importante para que ele possa ser um biomaterial é que seja biocompatível, não devendo produzir irritação, infecções ou alergia ao

organismo. Não sendo adequadamente selecionado, haverá sua rejeição por parte do organismo.

Para desenvolvimento desses biomateriais, polímeros são utilizados na tentativa de alcançar características mais próximas as do órgão alvo (ALMEIDA, 2009). Santos (2014) cita que os biomateriais que tem recebido maior atenção são os de quitosana. Vários estudos têm demonstrado a atividade da quitosana no processo de cicatrização de feridas, como o de Franco (2014).

A quitosana é uma substância *celulose-like* derivado da quitina, um homopolímero com ligações beta (1-4) entre os resíduos N-acetil-D-glicosamina, que possui cargas iônicas carregadas positivamente (MACHADO, 2012). A mesma tem recebido atenção especial por ser biodegradável, ter a biocompatibilidade, que é imprescindível para ser um biomaterial, ser praticamente atóxico, ter propriedades antimicrobianas e antifúngicas, ser hemostática, ter baixa imunogenicidade além de possuir função analgésica (DAI, T. et al, 2008; FERNANDES, 2009; FRANCO, 2014; KIM et. al., 2008; LARANJEIRA E FÁVERE, 2009; MONTEIRO, 2008; SANTOS, 2014). Além do mais, o alto potencial para hidratação, as propriedades físi

cas e químicas e o comportamento polieletrólítico aliadas às características já citadas permitem a sua utilização como biomaterial em áreas farmacêuticas e médicas como veículo de liberação de fármacos ou membranas para cicatrização de feridas (ARANAZ et. al., 2009; RODRIGUES et. al., 2012).

A quitosana tem sido muito estudada nas últimas décadas como biomaterial, apesar de seu uso não ser recente. Pescadores japoneses e o exército dos EUA já utilizavam como cicatrizante e agente hemostático (MACÊDO, 2009). Na cicatrização da pele, curativos são usados para a regeneração da derme e epiderme (MOGOSANU, G. D.; GRUMEZESCU, A. M., 2014). Considerando isso, em experimentos com modelos animais, a quitosana mostrou ter influência em todos os estágios de cicatrização do tecido (MUZZARELLI, 2009).

Além de sua atuação como cicatrizante, é também usada na engenharia de tecidos em sistemas implantáveis de liberação de células e fármacos (VOUSOUGH, M., 2011; WANG, X. et. al., 2007.).

Dentre os polímeros utilizados na produção de estruturas porosas, como esponjas, membranas e “scaffolds” (CRUZ, J. B. et. al., 2016), a quitosana se

destaca devido a suas características já citadas. Além disso, essas estruturas porosas permitem transplante de células e liberação de fármacos, além dos curativos. As membranas de quitosana pela primeira vez foram identificadas e caracterizadas por Muzzarelli em 1978 (MACEDO, 2009).

Estudos clínicos e científicos comprovam a necessidade e a importância dos curativos como agentes terapêuticos locais criando um ambiente ideal, favorecendo o processo de cicatrização e aumentando a qualidade de vida das pessoas acometidas pelos ferimentos (GOOSSENS; CLEENEWERCK, 2010). Segundo Locilento (2012), as membranas porosas de quitosana são capazes de apresentar várias características favoráveis ao uso tópico.

O desenvolvimento destes biomateriais é feito por liofilização, que é um método comumente utilizado para a preparação de materiais desidratados, as quais devem apresentar estabilidade adequada por um longo período de armazenagem em temperaturas ambientes (FIAMINGO, 2012). A filmogenicidade da quitosana permite obter estruturas porosas por soluções liofilizadas de quitosana para uso em transplante de células e

ração de tecidos (MUZZARELLI, 2012).

Devido à vasta aplicabilidade dos biomateriais de quitosana produzidos por liofilização, é importante a análise do que se tem feito e lançar perspectivas sobre o que pode ser realizado na área biomédica com os mesmos, já que se apresentam como bastante promissores na área biomédica e porque existem vários avanços nas pesquisas e muitas patentes obtidas nos últimos anos.

## **METODOLOGIA**

Para guiar esta revisão de literatura realizou-se a busca de artigos científicos nas bases de dados Medline, Lilacs e SciELO, ampliando-se o âmbito de pesquisa à dissertações e teses científicas. A busca foi realizada pelos colaboradores do trabalho e revisada pelo autor, sendo desenvolvida por acesso online e selecionada fundamentando-se na leitura da introdução, metodologia e conclusão dos trabalhos encontrados. Utilizaram-se como eixo norteador da pesquisa as palavras-chaves biomateriais liofilizados de quitosana, regeneração tecidual por biomateriais de quitosana liofilizada, liofilización de el quitosano para regeneración tecidual, chitosan lyophilized foams for tissue regeneration e pensos de quitosana, obtendo-se trabalhos na língua portuguesa, espanhola e inglesa. Critérios de inclusão e exclusão foram adotados para

mantas a coerência na busca dos artigos e evitar quaisquer possíveis vieses nessa etapa. Como norma de inclusão optou-se por delimitar o tempo de pesquisa entre os anos 2006 e 2016, adotando artigos, dissertações e teses publicadas cujas metodologias aplicadas delineassem pesquisas experimentais, retratassem procedimentos ou desenvolvimento de técnicas relacionadas à liofilização de quitosana para obtenção de biomateriais que auxiliassem na regeneração tecidual. Excluíram-se os trabalhos que, embora tratassem do tema abordado nessa revisão, tenham sido publicados antes de 2006 ou cujos objetivos não obedeceram aos critérios de inclusão. Dessa forma, 19 artigos de produção nacional e 18 artigos de produção internacional, sendo 12 da língua inglesa, 2 da língua espanhola e 4 da língua portuguesa (Portugal), foram obtidos na íntegra, totalizando 37 trabalhos científicos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quitosana é um polissacarídeo linear com ampla aplicação e eficácia nos campos da farmacologia, tecnologia de biomateriais, biomedicina, agricultura e indústrias cosmética e alimentícia (NASCIMENTO, 2009). Uma das vantagens da quitosana é a capacidade de

dificado fisicamente, podendo ser utilizado em diferentes formas como pó, flocos, microesferas, nanopartículas, membranas, esponjas (LARANJEIRA E FÁVERE, 2009; SANTOS, 2014). A área de interesse a se discutir é a de biomateriais obtidos por liofilização, na qual esse biopolímero é usado com bastante eficiência na via tópica como cicatrizante, tanto de maneira isolada (ALMEIDA, 2009; BATISTA, 2015; COSTA, 2015; DAI et. al., 2008; FRÁGUAS et. al, 2015; GOMES, 2013; KIM et. al., 2008; MACHADO, 2014; NETO, 2015), quanto sendo uma matriz de liberação de fármacos (FERNANDES, 2009; FRANCO, 2014; LOCILENTO, 2012; NASCIMENTO, 2012; SANTOS, 2014).

As membranas de quitosana já foram aplicadas em feridas humanas e os estudos clínicos provaram que houve uma cicatrização mais rápida quanto comparada com outros métodos convencionais de tratamento (FERNANDES, 2009; FRÁGUA et. al., 2015; MACHADO, 2014). Curativos desenvolvidos na forma de esponjas e membranas porosas de quitosana são capazes de apresentar excelente permeabilidade ao oxigênio, controlar a perda de água por evaporação e promover a drenagem de exsudato das lesões (LOCILENTO, 2012). Está disponível uma vasta variedade de biomateriais para o tratamento de feridas e

regeneração tecidual. Essas estruturas são porosas e podem ser formadas por liofilização de soluções em moldes apropriados (LARANJEIRA, FÁVERE, 2009; MACHADO, 2014;).

Os biomateriais liofilizados de quitosana não só atuam na regeneração de tecidos de maneira direta, mas também age como matriz de sustentação e cultura *in vitro* para tecidos na forma de scaffolds (CRUZ, 2016), sendo essa uma maneira indireta de se promover a regeneração tecidual. Vários estudos têm demonstrado a atividade da quitosana no processo de cicatrização de feridas (FRANCO, 2014). A quitosana, como biomaterial, já foi explorada para a restauração de vários tipos de tecido, como pele, osso, cartilagem, de órgãos como fígado, vasos sanguíneos e até mesmo de componentes do sistema nervoso (KIM et. al., 2008).

Por ter a presença de grupos amino livres em sua estrutura química, a quitosana apresenta como a possibilidade a ligação eletrostática com grupamentos de fármacos carregados negativamente; dessa forma a incorporação de um fármaco na matriz, se apresenta como alternativa promissora ao uso tópico já que a própria quitosana tem propriedades cicatrizantes. Nesse biopolímero tem sido incorporada para uso tópico antibióticos (SANTOS,

4), extratos (LOCILENTO, 2012), pós de materiais orgânicos (FRANCO, 2014), glicosaminoglicanos (FERNANDES, 2009), inclusive com nanopartículas de íons ou fármacos (NASCIMENTO, 2012), entre outras incorporações.

Em muitos artigos e teses, apresenta-se o termo “blenda”, a qual se refere à associação de quitosana com outros biomateriais. Essas associações tem sido usadas também como arcabouços de cultura *in vitro* de células e como membranas, filmes e esponjas na liberação controlada de fármacos de modo que promovam a manifestação de características diferentes ao biomaterial, podendo estas serem aplicadas a outras situações. Existem associações com colágeno (CRUSCA et. al., 2012; LOCILENTO, 2012;), com prolactano (TAVARES, 2011), com PVAI (ALMEIDA, 2009), com amido (STOFFEL et. al., 2015), conjugação de pericárdio bovino com fibroína de seda/quitosana (POLAK, 2010), com gelatina e dextrano (CHÁVEZ; MARTÍNEZ, 2010), com alginato (CARRASQUE, MORAES, 2009) entre outras. São também produzidas membranas não com a quitosana, mas com seus derivados hidrossolúveis, como a carboximetilquitosana (FIAMINGO, 2012; FILHO, FIAMINGO, 2015; MELLO, 2009), para otimizar algumas propriedades



do material. Ainda no sentido de otimização pode-se realizar a reticulação do biomaterial com glutaraldeído, TPP (tripolifosfato de sódio) ou outros agentes reticulares para diminuir a porosidade, diminuir o tamanho e realizar outras modificações de acordo com o objetivo que se deseja alcançar (FILHO, FIAMINGO, 2015; LIMA, 2006)

Além disso, membranas de quitosana foram úteis no desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica proposta com Machado (2012). A inovadora “folha vaginal” objetiva promover um sistema de liberação controlado de fármacos. Ela permite ajuste a várias situações patológicas, como, por exemplo, atuando como excipiente de fármacos em tratamentos de infecção e inflamação vaginal.

## CONCLUSÃO

Os biomateriais liofilizados de quitosana, como membranas, se mostraram promissores para uso em várias áreas, sendo elas da saúde ou não. Novos estudos se baseiam na otimização do material a partir de associação com outros polímeros e outras substâncias e na utilização de derivados hidrossolúveis, de modo que os resultados obtidos sejam mais variados e adaptáveis a novas ocorrências. As

membranas se mostraram alternativas eficazes na liberação controlada de fármacos, potencializando o processo de cicatrização e hemostasia. Nesse sentido, o estudo e o desenvolvimento de membranas poliméricas mostram-se importantes, ao considerar como objetivo final a produção de formas farmacêuticas que auxiliem o paciente na terapia medicamentosa assim como promove uma alternativa promissora na área de engenharia de tecidos para o cultivo de células e posterior implante destas, agindo como uma maneira indireta de regeneração tecidual. Outras perspectivas para pesquisa são visíveis no sentido de modificações químicas da matriz e associação com outras substâncias promovendo uma manipulação da matriz para outros fins ou outras possibilidades de uso.

Na literatura encontram-se uma quantidade enorme de dissertações, mas principalmente de teses atuais sobre usos de biomateriais liofilizados de quitosana. Isso mostra que muitas inovações tem sido produzidas e que há ainda bastante conhecimento a ser explorado nesse objeto de estudo.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T.L. **Desenvolvimento de membrana composta de pval e quitosana compatível com o sistema dermo – epidérmico.** Dissertação – Instituto de

Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, 2009.

ARANAZ, I. et al. Functional characterization of chitin and chitosan. **Curent chemical biology**, v. 3, p. 203-230, 2009.

ARAÚJO, E. L., et al. Influência do pH na adsorção de íons Cr (VI) utilizando esponja de quitosana. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v.1, n.3, p. 30-34, 2015.

BATISTA, J.G.S. **Desenvolvimento de matrizes poliméricas biodegradáveis à base de quitosana e possíveis blendas como sistemas de liberação controlada de fármacos**. Tese - Universidade de São Paulo, 2015.

CAMPANA-FILHO, S.P.; FIAMINGO, A. Comportamento térmico de membranas de carboximetilquitosana: Efeitos da massa molar média e do grau de reticulação. **Brazilian Journal of Thermal Analysis**, v. 7, p. 149-152, 2015.

CARRASQUE, L.S.; MORAES, A.M. Avaliação do efeito da reticulação térmica nas propriedades de membranas de quitosana e alginato projetadas para o recobrimento de lesões de pele. **VIII Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica**, 2009.

CHÁVEZ, R.G.; MARTÍNEZ, A.M.M. Estudio de las propiedades morfológicas y reológicas de una red híbrida de polímeros sintetizada a partir de tres biopolímeros: Gelatina/Quitosano/Dextrano. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v. 11, n. 2, p.88-109, 2010.

COSTA, F.R.M. **Hemostasia e a reação tecidual ao implante de esponja de quitosana em lesão hepática de camundongos**. Tese – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Uni

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

[www.conbracis.com.br](http://www.conbracis.com.br)

versidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.

CRUSCA, J.S. et al. Análise morfológica de esponjas colágeno: quitosana após irradiação com laser de baixa intensidade. **Congresso Latino Americano de Órgão Artificiais e Biomateriais**, 2012.

CRUZ, J.B. et al. Synthesis and characterization of chitosan scaffolds with antineoplastic agent. **Matéria**, v. 21, n. 1, p. 129-140, 2016.

DAI, T., et al. Chitosan acetate bandage as a topical antimicrobial dressing for infected burns. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 53, n. 2, p. 393-400, 2008.

FERNANDES, L.L. **Produção e caracterização de membranas de quitosana e quitosana com sulfato de condroitina para aplicações biomédicas**. Dissertação - Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2009.

FIAMINGO, A. **Membranas Porosas de N, O-Carboximetilquitosana/Quitosana Para Aplicação na Prevenção de Adesões Pericárdicas Pós-Cirúrgicas**. Tese - Universidade de São Paulo, 2012.

FRÁGUAS, R.M. et al. Chemical characterization and healing effect of chitosan with low molar mass and acetylation degree in skin lesions. **Polímeros**, v. 25, n.2, p. 205-211, 2015.

FRANCO, P. B. **Desenvolvimento e caracterização de membranas de quitosana e casca de banana verde para cicatrização de feridas cutâneas**. Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Alfenas, Poços de Caldas, 2014.

GOOSSENS, A.; CLEENEWERCK, M.B. New wound dreesings: Classification, tolerance. **European journal of dermatology**, v.20, p. 24-26, 2010.

KIM, I-Y. et al. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. **Biotechnology Advances**, v.26, p. 1-21, 2008.

LARANJEIRA, M.C.M.; FÁVERE, V.T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, v. 32, n.3, p. 672-678, 2009.

LIMA, M.S.P. **Preparo e caracterização de membranas de quitosana modificadas com poli(ácido acrílico)**. Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2006.

LOCILENTO, D.A. **Preparo, obtenção e caracterização de esponjas quitosana/colágeno para liberação controlada de extrato de semente de uva**. Tese - Universidade de São Paulo, 2012.

MACEDO, M.O.C. **Modificação de membranas de quitosana por plasma para uso biológico**. Dissertação - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2009.

MACHADO, A.E. **Produção de matrizes à base de quitosano para o tratamento de feridas**. Dissertação - Universidade Nova de Lisboa, 2014.

MELLO, K.G.P.C. **Imobilização de pepsina em membranas liofilizadas de quitosana e )-carboximetilquitosana**. Tese - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímica-Farmacêutica, Universidade de São Paulo, 2009.

MOGOSANU, G.D.; GRUMEZESCU, A.M. Natural and synthetic polymers for wounds and burn dressing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 463, p. 127-136, 2014.

MONTEIRO, N.S. **Caracterização de matrizes de Quitosano para a reg**

**eneração de tecidos produzidas pela técnica de TIPS**. Dissertação - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2008.

MUZZARELLI, R.A.A. et al. Chitin and chitosan hydrogels. **Handbook of hydrocolloids**, p. 849-888, 2009.

MUZZARELLI, R.A.A et al. Chitosan, hyaluronan and chondroitin sulfate in tissue engineering for cartilage regeneration: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, p. 723-739, 2012.

NASCIMENTO, J. K.M. **Membranas de quitosana-G-acrilato de sódio incorporadas com nanopartículas de prata para o desenvolvimento de curativos**. Dissertação - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

POLAK, R. **Preparação, avaliação físico-química e biológica in vitro de pericárdio bovino conjugado com fibroína de seda/quitosana via liofilização e irradiação**. Tese - Universidade de São Paulo, 2010.

RESENDE, S.C.S. Aplicações dos biomateriais em Ortopedia. **Tese - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.**

RODRIGUES, L.B. Aplicações de biomateriais em ortopedia. **Estudos Tecnológicos em Engenharia**, v. 9, n. 2, p. 63-76, 2013.

RODRIGUES, S. et al. Biocompatibility of chitosan carriers with application in drug delivery. **Journal of functional biomaterials**, v. 3, p. 615-641, 2012.

SANTOS, I.M.R. **Desenvolvimento e avaliação preliminar de um sistema de liberação de antibiótico de quitosano para utilização em infecções oculares superficiais**. Dissertação - Faculdade de



Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 2014.

TAVARES, V.A.C.D.B. **Matrizes de Policaprolactona e Quitosano para aplicação em Engenharia de Tecidos.** Tese – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, 2011.

VOUSOUGH, M. et al. Cell-based therapeutics for liver disorders. **British Medical Bulletin**, v. 110, p. 157-72, 2011.

VARGAS, N. et al. Remoción de sodio utilizando membranas elaboradas con quitosano. **Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales**, v. 1, p. 7-8, 2014.

WANG X. et al. Liver tissue responses to gelatin and gelatin/chitosan gels. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 87, n. 1, p. 62-68, 2007.